



UNIVERSITAS INDONESIA

**PERBEDAAN KETAHANAN HIDUP 5 TAHUN PASIEN
LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT DAN LEUKEMIA
MIELOBLASTIK AKUT DI RUMAH SAKIT KANKER
“DHARMAIS” JAKARTA
TAHUN 1997-2008**

TESIS

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Magister Epidemiologi**

**CHANDRAYANI SIMANJORANG
1006746653**

**FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
PASCASARJANA EPIDEMIOLOGI
UNIVERSITAS INDONESIA
JULI 2012**

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh :

Nama : Chandrayani Simanjorang
NPM : 1006746653
Program Studi : Pasca Sarjana Epidemiologi
Judul Tesis : Perbedaan Ketahanan Hidup 5 Tahun Pasien Leukemia
Limfoblastik Akut dan Leukemia Mieloblastik Akut di Rumah
Sakit Kanker "Dharmais" Jakarta Tahun 1997-2008

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Magister Epidemiologi pada Program Studi Pasca Sarjana Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Prof. Dr. Nasrin Kodim, dr., MPH

()

Penguji : dr. Helda, M.Kes

()

Penguji : dr. Edi Setiawan Tehuteru, Sp.A, MHA, IBCLC

()

Ditetapkan di: Depok

Tanggal : 5 Juli 2012

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan kasih-Nya, saya dapat menyelesaikan penulisan tesis ini. Sangat menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan tesis ini. Oleh karena itu, pada kesempatan ini saya ingin mengucapkan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. Nasrin Kodim, dr., MPH selaku dosen pembimbing atas waktu, perhatian, dan masukannya dalam proses pembuatan tesis ini.
2. Dr. Edi Tehuteru, SpA, MHA, IBCLC selaku penguji dari Rumah Sakit Knaker “Dharmais” Jakarta dan pembimbing lapangan yang telah meluangkan waktu dan pikiran untuk membimbing penulis dalam penyelesaian tesis ini. Terimakasih atas setiap kemudahan yang diberikan dalam proses pengambilan data, untuk setiap motivasi yang membangun, dan masukan-masukan demi perbaikan penulisan tesis ini.
3. Dr. Helda, M.Kes, selaku penguji dalam. Terimakasih sudah bersedia menjadi penguji dalam seminar hasil dan sidang tesis sehingga setiap masukan-masukan yang diberikan bermanfaat demi perbaikan dan penyempurnaan dalam penulisan tesis ini.
4. dr. Asri C. Adisasmita MPH, Ph.D selaku penguji seminar proposal. Terimakasih atas masukan, koreksi, dan pembelajaran yang diberikan sehingga penulis bisa lebih terarah dalam penyempurnaan proposal tesis.
5. Mba Putri, bagian data rekam medis SMF anak RSKD yang telah bersedia untuk menyediakan data-data yang dibutuhkan dalam penulisan tesis ini.
6. Program Manager dan koordinator M&E PR Perdhaki Malaria GF-ATM (dr. Ari Hermawan dan Ibu Sri Rahayu Wartomo). Terimakasih atas ijin, dukungan, dan doa yang diberikan bagi penulis sejak awal memasuki perkuliahan hingga sampai proses penyelesaian tesis ini.
7. Dini Guslowati Lumbanraja, selaku rekan kerja, kakak, dan sahabat yang telah bersedia memberikan bantuan dalam penyelesaian tugas di kantor sehingga penulis bisa fokus untuk menyelesaikan penulisan tesis ini.

8. Yesia Candra Dewi, dan semua staff PR Perdhaki Malaria GF-ATM atas dukungan doa dan semangat yang diberikan.
9. Papaku tercinta S. Simanjorang sebagai motivator terhebat, semoga semua impian dan harapanmu terwujud melalui hidupku.
10. Mamaku B. Nababan yang selalu mendoakanku dan berharap yang terbaik dalam hidupku.
11. Serta semua pihak yang telah membantu saya yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu. Biarlah Tuhan yang balaskan kebaikan kalian.

Penulis sangat berharap tesis ini dapat bermanfaat bagi para pembaca di Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, institusi tempat dilakukannya penelitian, serta masyarakat umum di masa yang akan datang.

Depok, Juli 2012

Penulis

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

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Chandrayani Simanjorang

NPM : 1006746653

Program Studi : Pasca Sarjana

Departemen : Epidemiologi

Fakultas : Kesehatan Masyarakat

Jenis karya : Tesis

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

Perbedaan Ketahanan Hidup 5 Tahun Pasien Leukemia Limfoblastik Akut dan Leukemia Mieloblastik Akut di Rumah Sakit Kanker "Dharmas" Jakarta Tahun 1997-2008

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/ formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 5 Juli 2012

Yang menyatakan,



(Chandrayani Simanjorang)

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Chandrayani Simanjorang

NPM : 1006746653

Tanda Tangan : 

Tanggal : 5 Juli 2012

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya :

Nama : Chandrayani Simanjorang

NPM : 1006746653

Mahasiswa Program : Pasca Sarjana Epidemiologi

Tahun Akademik : 2010

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan tesis saya yang berjudul :

Perbedaan Ketahanan Hidup 5 Tahun Pasien Leukemia Limfoblastik Akut dan Leukemia Mieloblastik Akut di Rumah Sakit Kanker “Dharmais” Jakarta Tahun 1997-2008

Apabila suatu saat nanti terbukti saya melakukan plagiat maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Depok, 5 Juli 2012



(Chandrayani Simanjorang)

ABSTRAK

Nama : Chandrayani Simanjorang
Program Studi : Epidemiologi
Judul : Perbedaan Ketahanan Hidup 5 Tahun Pasien Leukemia Limfoblastik Akut dan Leukemia Mieloblastik Akut di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta Tahun 1997-2008

Tesis ini membahas tentang perbedaan ketahanan hidup 5 tahun pasien leukemia akut tipe LLA dan LMA di RSKD dengan menggunakan desain *kohort retrospektif*. Data didapatkan dari data rekam medis pasien leukemia anak di RSKD yang didiagnosis tahun 1997-2008. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif dengan mengikuti subjek untuk meneliti kejadian yang belum terjadi sejak pertama didiagnosis di RSKD hingga pengamatan berakhir Juni 2012. Rancangan penelitian dibatasi waktu 5 tahun untuk terjadinya *event*. Dari 95 pasien leukemia akut pada anak didapatkan probabilitas ketahanan hidup keseluruhan sebesar 22,6%, angka ketahanan hidup 5 tahun untuk tipe LMA 4,6%, dan tipe LLA 28,9%. Risiko kematian (HR) setelah 5 tahun pada LMA 1,643 kali dibandingkan LLA.

Kata kunci:
Ketahanan hidup 5 tahun, tipe leukemia akut.

ABSTRACT

Name : Chandrayani Simanjorang
Study Program : Epidemiologi
Title : The Differences of Five Years Survival Rate of Acute Lymphoblastic Leukemia and Acute Myeloblastic Leukemia at Dharmais Cancer Hospital 1997-2008

The focus of this study is the differences of five years survival rate of patients with ALL and AML at RSKD using retrospective cohort design. Data obtained from medical records of patients that diagnosed in 1997-2008. The data was collected retrospectively with the following subjects to investigate since it was first diagnosed at RSKD until observations ended on June 2012. The study design limited period of 5 years until the event occurred. The result from this study are 95 patients of acute leukemia in children found the overall five years survival rate is 22,6%, five years survival rate of AML is 4,6%, and five years survival rate of ALL is 28,9%. Hazard Ratio of AML is 1,643 times than ALL.

Key words:
Five years survival rate, type of acute leukemia

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	v
PERNYATAAN ORISINALITAS.....	vi
SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIAT.....	vii
ABSTRAK.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Perumusan Masalah.....	4
1.3. Pertanyaan Penelitian.....	5
1.4. Tujuan Penelitian.....	5
1.5. Manfaat Penelitian.....	5
1.5.1 Bagi Masyarakat.....	6
1.5.2 Bagi FKM.....	6
1.5.3 Bagi Rumah Sakit	6
1.5.4 Bagi Mahasiswa.....	6
1.6 Ruang Lingkup Penelitian.....	6

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Leukemia.....	7
2.1.1 Pengertian.....	7
2.1.2 Tipe Leukemia.....	8
2.1.3 Patogenesis dan Patofisiologi LLA dan LMA.....	11
2.1.4. Faktor Risiko Leukemia.....	12
2.1.4.1. Bahan Kimia.....	12
2.1.4.2. Radiasi Ionisasi.....	13
2.1.4.3. Radiasi non-ionisasi.....	14
2.1.4.4. Alkohol.....	14
2.1.4.5. Faktor Genetik.....	15
2.1.4.7. Riwayat Reproduksi.....	15
2.1.5 Gejala Klinis Leukemi.....	15
2.1.6 Diagnosis Leukemia.....	16
2.1.7 Pengobatan Leukemia.....	17
2.1.8 Pedoman Pengelolaan Medik Penderita Leukemia.....	22
2.2 Ketahanan Hidup Penderita Leukemia.....	25
2.2.1. Ketahanan Hidup.....	25
2.2.2. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Prognosis dan Ketahanan Hidup Penderita Leukemia.....	29
2.3 Kerangka Teori Ketahanan Hidup Leukemia Akut.....	36
2.4 Analisis Survival (Ketahanan Hidup).....	37

2.4.1 Pengertian	37
2.4.2 Data Sensor	37
2.4.3 Tujuan dan Manfaat Analisis Survival	38
2.4.4 Metode Analisis Survival	39

BAB III. KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1. Kerangka Konsep.....	42
3.2 Hipotesis	44
3.2. Definisi Operasional.....	44

BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN

4.1. Disain Penelitian.....	50
4.2 Lokasi dan waktu penelitian	50
4.3. Populasi dan Sampel Penelitian.....	50
4.4. Pengumpulan Data.....	52
4.5. Manajemen data.....	52
4.6. Analisis Data.....	53
4.6.1 Analisis Univariat.....	53
4.6.2. Analisis Bivariat.....	53
4.6.3 Analisis Multivarait.....	54

BAB V. HASIL PENELITIAN

5.1 Gambaran Data Penelitian.....	55
5.2 Karakteristik Pasien Berdasarkan Tipe leukemia Akut.....	55

5.2.1 Tipe Leukemia Akut.....	57
5.2.2a Waktu Ketahanan Hidup.....	57
5.2.2b Status Kehidupan.....	58
5.3 Analisis Bivariat	
5.3.1 Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Leukemia Akut pada Anak.....	60
5.3.2 Tipe leukemia Akut dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun.....	61
5.3.3 Usia saat didiagnosis Leukemia Akut dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun.....	62
5.3.4 Jenis Kelamin Pasien Leukemia Akut dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun.....	63
5.3.5 Jumlah Leukosit Pasien Leukemia Akut dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun.....	64
5.3.6 Jumlah Trombosit Pasien Leukemia Akut dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun.....	65
5.3.7 Kadar Hb Pasien Leukemia Akut dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun...	66
5.3.8 Kekambuhan Pasien Leukemia Akut dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun.....	67
5.3.9 Komorbiditas Pasien Leukemia Akut dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun.....	68
5.3.10 Status remisi Pasien Leukemia Akut dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun.....	69
5.3.11 Kelengkapan Terapi Pasien Leukemia Akut dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun.....	70
5.4 Analisis Multivariat.....	71

BAB VI. PEMBAHASAN

6.1 Keterbatasan dan Kekuatan Penelitian.....	77
6.1.1 Keterbatasan Penelitian.....	77
6.1.2 Kekuatan Penelitian.....	78
6.2 Ketahanan Hidup 5 Tahun Pasien Leukemia Akut Pada Anak.....	78
6.3 Tipe leukemia Akut dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun (Analisis Multivariat).....	79
6.3.1 Jenis Kelamin dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun.....	80
6.3.2 Jumlah trombosit dan ketahanan hidup 5 tahun.....	81
6.3.3 Kekambuhan (relaps) dan ketahanan hidup 5 tahun.....	81
6.3.4 Status remisi dan ketahanan hidup 5 tahun.....	82
6.3.5 Kelengkapan Pengobatan dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun.....	83
6.3.6 Komorbiditas dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun.....	84
6.4 Tahapan Hasil Analisis Multivariat.....	85

BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan.....	87
7.2. Saran	88

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Karakteristik Penderita Leukemia Akut pada Anak yang didiagnosis di RSKD tahun 1997-2008 Berdasarkan Tipe leukemia Akut.....	56
Tabel 5.2 Karakteristik Penderita Leukemia Akut pada Anak yang didiagnosis di RSKD tahun 1997-2008 berdasarkan Tipe leukemia.....	57
Tabel 5.3 Ukuran Statistik Lama Ketahanan Hidup Penderita Leukemia Akut pada Anak yang didiagnosis di RSKD tahun 1997-2008.....	57
Tabel 5.4 Karakteristik Penderita Leukemia Akut pada Anak yang didiagnosis di RSKD tahun 1996-2007 Berdasarkan Status Kehidupan Penderita hingga 5 Tahun.....	58
Tabel 5.5 Ketahanan Hidup Penderita Leukemia Akut pada Anak yang Didiagnosis di RSKD Tahun 1997-2008.....	59
Tabel 5.6 Analisis Bivariat dengan Regresi Cox pada Variabel Tipe leukemia pada Penderita Leukemia Akut yang didiagnosis di RSKD Tahun 1997-2008.....	71
Tabel 5.7 Hasil Uji Asumsi Cox Proporsional Hazard pada Data Pasien Leukemia Akut di RSKD Tahun 1997-2008.....	72

DAFTAR GAMBAR

- Gambar 5.1 Waktu Ketahanan Hidup Penderita Leukemia Akut pada Anak yang Didiagnosis di RSKD Tahun 1997-2008 dengan Metode Kaplan Meier..... 60
- Gambar 5.2 Waktu Ketahanan Hidup Penderita Leukemia Akut pada Anak yang Didiagnosis di RSKD pada Tahun 1997-2008 Berdasarkan Tipe leukemia Akut dengan Metode Kaplan Meier..... 61
- Gambar 5.3 Waktu Ketahanan Hidup Penderita Leukemia Akut pada Anak yang Didiagnosis di RSKD pada Tahun 1997-2008 Berdasarkan Usia dengan Metode Kaplan Meier..... 62
- Gambar 5.4 Waktu Ketahanan Hidup Penderita Leukemia Akut pada Anak yang Didiagnosis di RSKD pada Tahun 1997-2008 Berdasarkan Jenis Kelamin dengan Metode Kaplan Meier..... 63
- Gambar 5.5 Waktu Ketahanan Hidup Penderita Leukemia Akut pada Anak yang Didiagnosis di RSKD pada Tahun 1997-2008 Berdasarkan Jumlah Leukosit dengan Metode Kaplan Meier..... 64
- Gambar 5.6 Waktu Ketahanan Hidup Penderita Leukemia Akut pada Anak yang Didiagnosis di RSKD pada Tahun 1997-2008 Berdasarkan Jumlah Trombosit dengan Metode Kaplan Meier..... 65
- Gambar 5.7 Waktu Ketahanan Hidup Penderita Leukemia Akut pada Anak yang Didiagnosis di RSKD pada Tahun 1997-2008 Berdasarkan Kadar Hb dengan Metode Kaplan Meier..... 66
- Gambar 5.8 Waktu Ketahanan Hidup Penderita Leukemia Akut pada Anak yang Didiagnosis di RSKD pada Tahun 1997-2008 Berdasarkan Kekambuhan dengan Metode Kaplan Meier..... 67
- Gambar 5.9 Waktu Ketahanan Hidup Penderita Leukemia Akut pada Anak yang Didiagnosis di RSKD pada Tahun 1997-2008 Berdasarkan Komorbiditas dengan Metode Kaplan Meier..... 68
- Gambar 5.10 Waktu Ketahanan Hidup Penderita Leukemia Akut pada Anak yang Didiagnosis di RSKD pada Tahun 1997-2008 Berdasarkan Status remisi dengan Metode Kaplan Meier..... 69
- Gambar 5.11 Waktu Ketahanan Hidup Penderita Leukemia Akut pada Anak yang Didiagnosis di RSKD pada Tahun 1997-2008 Berdasarkan Kelengkapan Terapi dengan Metode Kaplan Meier..... 70

ABSTRAK

Nama : Chandrayani Simanjorang
Program Studi : Epidemiologi
Judul : Perbedaan Ketahanan Hidup 5 Tahun Pasien Leukemia Limfoblastik Akut dan Leukemia Mieloblastik Akut di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta Tahun 1997-2008

Tesis ini membahas tentang perbedaan ketahanan hidup 5 tahun pasien leukemia akut tipe LLA dan LMA di RSKD dengan menggunakan desain *kohort retrospektif*. Data didapatkan dari data rekam medis pasien leukemia anak di RSKD yang didiagnosis tahun 1997-2008. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif dengan mengikuti subjek untuk meneliti kejadian yang belum terjadi sejak pertama didiagnosis di RSKD hingga pengamatan berakhir Juni 2012. Rancangan penelitian dibatasi waktu 5 tahun untuk terjadinya *event*. Dari 95 pasien leukemia akut pada anak didapatkan probabilitas ketahanan hidup keseluruhan sebesar 22,6%, angka ketahanan hidup 5 tahun untuk tipe LMA 4,6%, dan tipe LLA 28,9%. Risiko kematian (HR) setelah 5 tahun pada LMA 1,643 kali dibandingkan LLA.

Kata kunci:
Ketahanan hidup 5 tahun, tipe leukemia akut.

ABSTRACT

Name : Chandrayani Simanjorang
Study Program : Epidemiologi
Title : The Differences of Five Years Survival Rate of Acute Lymphoblastic Leukemia and Acute Myeloblastic Leukemia at Dharmais Cancer Hospital 1997-2008

The focus of this study is the differences of five years survival rate of patients with ALL and AML at RSKD using retrospective cohort design. Data obtained from medical records of patients that diagnosed in 1997-2008. The data was collected retrospectively with the following subjects to investigate since it was first diagnosed at RSKD until observations ended on June 2012. The study design limited period of 5 years until the event occurred. The result from this study are 95 patients of acute leukemia in children found the overall five years survival rate is 22,6%, five years survival rate of AML is 4,6%, and five years survival rate of ALL is 28,9%. Hazard Ratio of AML is 1,643 times than ALL.

Key words:
Five years survival rate, type of acute leukemia

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan negara berkembang yang mengalami perubahan di banyak bidang dari waktu ke waktu termasuk gaya hidup masyarakat yang ada di dalamnya. Perubahan ini juga membuat negara Indonesia mengalami transisi epidemiologi dimana pola penyakit bergeser dari penyakit infeksi ke penyakit degeneratif. Sebelum masalah penyakit menular dapat diselesaikan, penyakit tidak menular sudah banyak bermunculan. Salah satu penyakit tidak menular tersebut adalah kanker darah atau sering disebut leukemia.

Leukemia merupakan jenis penyakit tidak menular yang menyebabkan kematian dengan jumlah kasus yang tidak sedikit khususnya pada anak-anak. Sampai pada tahun 1980-an, Zipf et al melaporkan bahwa leukemia menjadi penyebab utama kematian karena kanker pada anak di Amerika (Belson et al, 2007).

Berdasarkan data *International Agency for research on cancer* WHO pada tahun 2008, insidens leukemia di seluruh dunia adalah 5 per 100.000 penduduk dengan angka kematian 3,6 per 100.000 penduduk. Insidens leukemia di Australia pada tahun 2002 adalah sebesar 11,6 per 100.000 penduduk. Diikuti Negara-negara lain yaitu Newzealand 10,1, Eropa barat 8,5, Asia timur 5, Asia Tenggara 2,7 (Globocan, 2002). Pada tahun 2006, insidens leukemia mengalami peningkatan di Negara Australia yaitu 15,5 per 100.000 penduduk dengan angka kematian 6,3 per 100.000 penduduk (*Cacer council SA*, 2009) . Data lain menunjukkan bahwa pada tahun 1994 angka insiden leukemia di Amerika adalah 3,18 per 100.000 kelahiran hidup. (Ross et al, 1994). Di Negara Asia seperti Singapura insidens leukemia 3,4 per 100.000 penduduk dengan angka kematian yang sama yaitu 3,4 juga. (*Singapore medical journal*, 1968).

Kasus leukemia tersebut merupakan kasus keseluruhan tipe leukemia yang terdiri dari Leukemia Mieloblastik Akut (LMA), Leukemia Limfoblastik Akut (LLA), Leukemia Mieloblastik Kronik (LMK), dan Leukemia limfoblastik Kronik (LLK). Kurang lebih 78% diantaranya merupakan tipe leukemia akut (LLA dan LMA) dan pada umumnya terjadi pada anak kurang dari 15 tahun. (Belson et al, 2007)

Di Indonesia, melalui penelitian yang dilakukan di RSCM, ditemukan bahwa leukemia merupakan jenis kanker yang paling banyak terjadi pada anak dengan umur di bawah 15 tahun (30-40 %). Disusul tumor otak (10-15 %) pada anak dan kanker mata/retinoblastoma (10-12%) pada anak. Sisanya, kanker jenis lain seperti kanker kelenjar getah bening, kanker saraf, dan kanker ginjal (Siswono, 2001). Data lain menyatakan bahwa di Indonesia Insiden leukemia 2,5-4,0 per 100.000 anak dengan estimasi 2000-3200 kasus baru jenis LLA tiap tahunnya. Dari penelitian yang dilakukan di RS Dr. Sardjito universitas Gajah Mada Yogyakarta 30-40 leukemia anak jenis LLA didiagnosis setiap tahun. (Mostert et al, 2006)

Sebagai tolak ukur keberhasilan pengobatan pada kejadian leukemia dapat dilihat berdasarkan angka ketahanan hidup (*survival rate*). Dengan mengikuti perjalanan penyakit dapat diketahui berapa lama pasien dapat bertahan hidup dan faktor apa saja yang mempengaruhi lama tidaknya seorang pasien bertahan hidup. Pada pasien leukemia angka ketahanan hidup yang dipakai sebagai tolak ukur adalah angka ketahanan hidup 5 tahun. Jika seseorang penderita leukemia dapat bertahan hidup selama 5 tahun sejak mendapatkan pengobatan maka pasien tersebut dapat dinyatakan sembuh dari leukemia. (Kleinbaum et al, 1982)

Ketahanan hidup 5 tahun pasien leukemia secara keseluruhan berbeda di setiap negara. Di Amerika Serikat 50.1%, di Inggris 42.3%, di Denmark 45.1% , di Austria 32.7%, di Polandia 32.6%, di Belgia 42.1%, dan di Jerman 46.7%. (Globocan, 2008)

Ketahanan hidup 5 tahun pasien leukemia juga berbeda berdasarkan tipe leukemianya. Dari data tahun 2001-2007, ketahanan hidup 5 tahun pasien

leukemia akut di Amerika Serikat adalah 66,6% untuk jenis LLA, 80,8% untuk jenis LLK, 23,6% untuk jenis LMA, dan 55,2% untuk jenis LMK. Kasus leukemia pada anak (< 15 tahun) pada umumnya adalah leukemia akut dengan ketahanan hidup 5 tahun 90,5% jenis LLA dan 63,6% LMA. (The Leukemia and Lymphoma Society, 2012). Pada tahun 1994 angka ketahanan hidup 5 tahun untuk leukemia anak (umur kurang dari 20 tahun) jenis LLA adalah mendekati 80%. Angka ketahanan hidup 5 tahun pada laki-laki sebesar 75% dan perempuan sebesar 79%. Sedangkan angka ketahanan hidup 5 tahun jenis LMA adalah 41%. Angka ketahanan hidup menurut jenis kelamin sebesar 35 % pada laki-laki dan 47% pada perempuan. (Malcolm, et al. 1994).

Dalam penelitian lain yaitu penelitian Fabiola tahun 2006 didapatkan bahwa ketahanan hidup lima tahun untuk pasien dengan leukemia limfositik akut (LLA) adalah sekitar 60 %, sedangkan ketahanan hidup lima tahun untuk pasien dengan leukemia limfositik kronis (LLK) yang lebih tinggi, mencapai nilai 70%. Sebaliknya, prognosis pasien dengan leukemia myelogenous kurang menguntungkan. Untuk lima tahun yang sama tingkat ketahanan hidup untuk pasien yang didiagnosis dengan leukemia myelogenous akut (LMA) adalah sekitar 14%, sedangkan pasien dengan leukemia myelogenous kronis (LMK) diperkirakan masa ketahanan hidup lima tahun sebesar 32 %. (Fabiola, 2006)

Dalam the leukemia & lymphoma Society tahun 2007 dinyatakan bahwa perbedaan ketahanan hidup pasien leukemia dapat disebabkan beberapa hal diantaranya adalah usia pasien saat didiagnosis, jenis kelamin, ras, dan tipe leukemia. Sementara Fabiola, 2006 menyatakan bahwa ketahanan hidup penderita leukemia tergantung pada kelengkapan terapi, tindakan diagnosis, dan respon pasien terhadap terapi dan pengobatan. Dalam penelitian Zippin et al, 1971 dengan menggunakan analisis multivariat, mengidentifikasi umur, tipe leukemia, persen sel blast, jumlah leukosit, dan jenis kelamin pasien sebagai 5 variabel paling penting dalam menentukan ketahanan pasien leukemia akut.

Rumah Sakit Kanker “Dharmais” (RSKD) merupakan Rumah Sakit rujukan kanker nasional. RSKD telah merawat pasien leukemia anak selama

bertahun-tahun. Akan tetapi sampai saat ini belum pernah dilakukan penilaian terhadap survival (ketahanan hidup) 5 tahun pada kasus-kasus leukemia tersebut. Oleh karena itu, penelitian ini akan dilakukan untuk meneliti ketahanan hidup 5 tahun pasien leukemia akut di Rumah Sakit Kanker “Dharmais” (RSKD) Jakarta. Fokus penelitian ini adalah menilai ketahanan hidup pasien leukemia akut pada anak berdasarkan jenis/tipe leukemia yaitu Leukemia Limfoblastik Akut dan Leukemia Mieloblastik Akut. Alasan untuk memilih leukemia akut adalah karena leukemia akut yang terdiri dari LLA dan LMA merupakan jenis kanker yang paling banyak (78%) terjadi pada anak-anak dan menyebabkan kematian. (Belson et al, 2007). Jika perbedaan ketahanan hidup pasien leukemia menurut tipe leukemianya diketahui maka hal ini sangat penting untuk menambah pengetahuan masyarakat Indonesia dan instansi-instansi terkait. Jika data ini bisa di generalisasi untuk Indonesia, mengingat RSKD merupakan pusat rujukan kanker nasional, maka data yang didapatkan menjadi sumber informasi bagi penelitian selanjutnya. Dalam penelitian ini juga bisa dinilai probabilitas ketahanan hidup pasien leukemia akut secara keseluruhan dan faktor-faktor lain yang mempengaruhinya.

1.2 Rumusan Masalah

Meskipun kanker pada anak cukup jarang, namun leukemia merupakan jenis kanker yang paling banyak terjadi pada anak-anak. Berdasarkan tipe leukemianya, kasus leukemia paling banyak pada anak adalah leukemia akut yaitu sekitar 78% yang terdiri dari leukemia limfoblastik akut (LLA) dan leukemia mieloblastik akut (LMA). Kedua tipe leukemia ini memiliki angka ketahanan hidup yang berbeda. Seberapa besar perbedaannya dan apa saja faktor-faktor yang mempengaruhinya menjadi fokus dalam penelitian ini. Rumah Sakit “Dharmais” sebagai Rumah Sakit yang khusus menangani masalah kanker di Indonesia merupakan tempat yang tepat untuk menilai angka ketahanan hidup 5 tahun pasien leukemia akut. Hal tersebut bisa dinilai dengan mengukur angka ketahanan hidup (*survival rate*) si pasien. Perbedaan Ketahanan hidup 5 tahun pasien leukemia akut akan dinilai berdasarkan tipe leukemia dengan memperhitungkan faktor-faktor lain yaitu kelengkapan terapi, jenis rujukan, usia pasien ketika didiagnosis, jenis kelamin, dan jumlah leukosit awal.

1.3 Pertanyaan Penelitian

1. Berapakah probabilitas ketahanan hidup 5 tahun secara keseluruhan pasien leukemia akut pada anak di RSKD Jakarta?
2. Apakah ada perbedaan probabilitas ketahanan hidup 5 tahun pasien leukemia akut pada anak di RSKD berdasarkan tipe leukemia akut?
3. Apakah ada hubungan jenis/tipe leukemia dengan ketahanan hidup 5 tahun pasien leukemia akut pada anak di RSKD setelah memperhitungkan faktor prognosis lain?

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh tipe leukemia dengan probabilitas ketahanan hidup 5 tahun pasien leukemia akut yang didiagnosis pada tahun 1997-2008 di RSKD Jakarta dan penilaian terhadap variabel lain yang mempengaruhi hubungan tersebut.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui probabilitas ketahanan hidup 5 tahun secara keseluruhan penderita leukemia akut pada anak di RSKD.
2. Untuk mengetahui distribusi faktor-faktor prognostik pasien leukemia akut pada anak di RSKD.
3. Untuk mengetahui perbedaan probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita leukemia akut pada anak di RSKD berdasarkan tipe leukemianya.
4. Untuk mengetahui hubungan tipe leukemia akut dengan probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita leukemia akut pada anak di RSKD sebelum dan sesudah memperhitungkan memperhitungkan jenis kelamin, jumlah trombosit, kekambuhan, Status remisi, kelengkapan terapi, jumlah leukosit, komorbiditas dan kadar haemoglobin.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bagi Masyarakat

Manfaat penelitian ini bagi masyarakat adalah untuk meningkatkan pengetahuan mengenai perbedaan ketahanan hidup 5 tahun pasien leukemia limfoblastik akut dan leukemia mieloblastik akut.

1.5.2 Bagi FKM

Bagi instansi Fakultas Kesehatan Masyarakat penelitian ini bermanfaat untuk menambahkan informasi tentang probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita leukemia anak di RSKD.

1.5.3 Bagi Rumah Sakit

Manfaat penelitian ini bagi Rumah Sakit adalah untuk mengetahui kualitas pelayanan penderita leukemia anak serta upaya-upaya untuk meningkatkannya.

1.5.4 Bagi Mahasiswa

Memberikan pengalaman bagi mahasiswa untuk mengaplikasikan ilmu yang sudah diterima pada masa perkuliahaan.

1.6 Ruang Lingkup Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan untuk mengetahui perbedaan probabilitas ketahanan hidup 5 tahun pasien leukemia anak di Rumah Sakit Kanker “Dharmais” dari tahun 1999-2007. Penelitian ini dilakukan karena leukemia merupakan jenis kanker paling banyak pada anak. Selain itu penelitian untuk mengetahui probabilitas ketahanan hidup pasien leukemia anak di RSKD belum pernah dilakukan. Penelitian dilakukan mulai Februari-Juli 2012. Rancangan studi yang digunakan dalam penelitian ini adalah kohort retrospektif dan data yang digunakan diperoleh dengan mengambil data primer dengan melalui telepon untuk informasi yang tidak tercantum dalam rekam medis dan data sekunder dari data rekam medis pasien leukemia akut Rumah Sakit Kanker “Dharmais” SMF Anak.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Leukemia

2.1.1 Pengertian

Leukemia adalah penyakit keganasan sel darah yang berasal dari sumsum tulang, ditandai dengan proliferasi sel-sel darah putih dengan manifestasi adanya sel-sel abnormal dalam darah tepi. Pada leukemia ada gangguan dalam pengaturan sel leukosit. Sel leukosit dalam darah berproliferasi secara tidak terkendali dan fungsinya pun menjadi tidak normal. Oleh karena proses tersebut fungsi-fungsi lain dari sel darah normal juga jadi terganggu hingga menimbulkan gejala leukemia. (Permono, 2005)

Peristiwa genetik yang berperan pada transformasi keganasan terjadi akibat perubahan fungsi onkogen, oleh karena gen tersebut menyandi protein yang berperan untuk proliferasi dan diferensial sel. Selain itu terjadinya keganasan dapat disebabkan oleh gangguan delesi atau mutasi tumor *suppressor genes* yang kerjanya menghambat pembelahan dan proliferasi sel. Oleh karena itu dalam keadaan normal harus terdapat keseimbangan antara fungsi tumor *suppressor genes*. Leukemia granulotik akut dapat berasal dari *human multipotential progenitor cells* (CFU-GEMM) atau prekursor mieloid yang mempunyai kemampuan kelainan kongenital, berdiferensiasi menjadi seri eritroid, granulosit, monosit dan megakariosit. (Mughal et al, 2006)

Leukemia dapat dideskripsikan sebagai jenis kanker yang mengalami perubahan bentuk ketika proses pematangan sel terjadi. Bentuk awal sel dimana semua sel yang diperoleh disebut *hemopoietic stem sel*. Stem sel biasanya ditemukan dalam sumsum tulang yang memiliki kemampuan untuk berkembang menjadi bentuk lain dari prekursor lymphoid, dimana normalnya biasanya berkembang menjadi limfositik atau mielositik precursor. Mielositik akan berubah menjadi granulosit atau monosit.

2.1.2 Tipe leukemia

Leukemia atau disebut kanker darah merupakan pertumbuhan sel darah yang tidak normal pada sel darah putih. Leukemia dapat dibagi 4 yaitu:

1. Leukemia limfositik akut (LLA)

Leukemia Limfositik Akut (LLA) adalah suatu penyakit yang berakibat fatal, dimana sel-sel yang dalam keadaan normal berkembang menjadi *limfosit* berubah menjadi ganas dan dengan segera akan menggantikan sel-sel normal di dalam sumsum tulang. LLA merupakan leukemia yang paling sering terjadi pada anak-anak. Sekitar 85% dari semua tipe leukemia pada anak merupakan LLA. Leukemia jenis ini merupakan 25% dari semua jenis kanker yang mengenai anak-anak di bawah umur 15 tahun. Paling sering terjadi pada anak usia antara 3-10 tahun, tetapi kadang terjadi pada usia dewasa dengan umur 30-50 tahun. (Mughal, 2006)

Dalam penelitian pada leukemia limfoblastik akut menunjukkan bahwa sebagian besar LLA (Leukemia Limfoblastik Akut) mempunyai homogenitas pada fenotip permukaan sel blas dari setiap pasien, sehingga dugaan semakin kuat bahwa populasi sel leukemia itu berasal dari sel tunggal. Oleh karena homogenitas itu maka LLA diklasifikasikan secara morfologik sebagai berikut:

L-1 terdiri dari sel-sel limfoblas kecil serupa, dengan kromatin homogen, anak inti umumnya tidak tampak dan sitoplasma sempit.

L-2 pada jenis ini sel limfoblas lebih besar tetapi ukurannya bervariasi, kromatin lebih kasar dengan satu atau lebih anak inti.

L-3 terdiri dari sel limfoblas besar, homogen dengan kromatin berbercak, banyak ditemukan anak inti serta sitoplasma yang basofilik dan bervakuolisasi.

LLA 5 kali lebih sering daripada LMA dengan perkiraan 70-80% leukemia pada anak merupakan leukemia jenis LLA. (Gurney et al, 1995; Pui 1997, 2000; Zipf et al, 2000). Selain itu LLA juga memiliki tingkat kesembuhan kira-kira 75-80%. (Pui et al, 2003).

2. Leukemia mielositik akut (LMA)

Leukemia mielositik akut ditandai dengan transformasi keganasan dari *myeloid stem cells* pada sumsum tulang, dimana terdapat ketidaknormalan pada diferensiasi dan maturasi sel yang disebut sebagai sel blast. Ketidakmampuan sel untuk berdiferensiasi bisa terjadi pada eritrosit, granulosit, monosit, dan megakariotik. (Mughal, 2006)

Klasifikasi tipe leukemia yang termasuk golongan Leukemia Mioblastik Akut (LMA) menurut FAB (Francis, Amerika, British) adalah sebagai berikut:

M-0 leukemia mielositik akut dengan diferensiasi minimal

M-1 leukemia mielositik akut tanpa maturasi

M-2 leukemia mielositik akut dengan maturasi

M-3 leukemia promielositik hipergranular

M-4 leukemia mielomonositik akut

M-5 leukemia monositik akut

M-6 leukemia eritroblastik (eritroleukemia)

M-7 leukemia megakariositik akut

LMA lebih sering terjadi pada dewasa daripada anak-anak. kejadian leukemia jenis LMA biasanya tidak lebih dari 5%. Tipe ini dahulunya disebut leukemia nonlimfositik akut. (Tivey, 2009). Berdasarkan tingkat kesembuhan,

leukemia jenis LMA memiliki tingkat kesembuhan sebesar 40-45%. (Pui et al, 2003).

3. Leukemia limfositik kronis (LLK)

Leukemia Limfositik Kronik (LLK) merupakan tipe leukemia yang umum terjadi di dunia barat. Pada beberapa tahun terakhir penemuan leukemia jenis LLK hamper tanpa gejala namun dengan alat diagnostic modern, LLK dapat dideteksi pada darah dan sumsumtulang ditandai dengan adanya sejumlah besar limfosit (salah satu jenis sel darah putih) yang bersifat ganas dan pembesaran kelenjar getah bening. LLK relative digolongkan sebagai penyakit yang ringan. Beberapa pasien bisa survive dalam beberapa tahun tanpa pengobatan. (Mughal, 2006)

5. Leukemia mielositik kronis (LMK)

Leukemia Mielositik (*mieloid, mielogenous, granulositik, LMK*) adalah suatu penyakit dimana sebuah sel di dalam sumsum tulang berubah menjadi ganas dan menghasilkan sejumlah besar *granulosit* (salah satu jenis sel darah putih) yang abnormal. LMK merupakan jenis kanker yang paling mudah dipahami. Karena pada analisa kromosom hampir selalu menunjukkan adanya penyusunan ulang kromosom. Sel leukemik selalu memiliki kromosom Filadelfia dan kelainan penyusunan kromosom lainnya. (Mughal, 2006)

Adapun perbedaan yang sangat spesifik antara Leukemia Akut dan Leukemia kronik terletak pada kecepatan berkembangnya penyakit tanpa melakukan pengobatan. LLA dan LMA merupakan penyakit yang progressnya sangat cepat tanpa pengobatan. Dihasilkan banyak akumulasi sel yang tidak matang pada sumsum tulang dan darah. Sumsum tulang akan berhenti memproduksi platelet normal, sel darah merah, dan sel darah putih. Sedangkan LLK dan LMK berkembang lebih lambat dibandingkan dengan leukemia akut. Perkembangan sel kanker yang lebih lambat memungkinkan jumlah sel matang

dapat diproduksi dalam jumlah besar. (The Leukemia & Lymphoma Society, 2008).

2.1.3 Patogenesis dan Patofisiologi LLA dan LMA

Populasi sel leukemik LLA dan banyak LMA mungkin diakibatkan proliferasi klonal dengan pembelahan berturut-turut dari sel blas tunggal yang abnormal. Sel-sel ini gagal berdiferensiasi normal tetapi sanggup membelah lebih lanjut. Penimbunannya mengakibatkan pertukaran sel prekursor hemopoietik normal pada sumsum tulang, dan akhirnya mengakibatkan kegagalan sumsum tulang. Keadaan klinis pasien dapat berkaitan dengan jumlah total sel leukemik abnormal di dalam tubuh. Gambaran klinis dan mortalitas pada leukemia akut berasal terutama dari neutropenia, trombositopenia, dan anemia karena kegagalan sumsum tulang (Hoffbrand and Petit, 1996).

Blokade maturitas pada LMA menyebabkan terhentinya diferensiasi sel-sel mieloid pada sel muda (blast) dengan akibat terjadi akumulasi blast di sumsum tulang. Akumulasi blast di dalam sumsum tulang akan mengakibatkan gangguan hematopoiesis normal dan pada gilirannya akan mengakibatkan sindrom kegagalan sumsum tulang (*bone marrow failure syndrome*) yang ditandai dengan adanya sitopenia (anemia, leukopenia, dan trombositopenia). Selain itu, infiltrasi sel-sel blast akan menyebabkan tanda/gejala yang bervariasi tergantung organ yang diinfiltrasi, misalnya kulit, tulang, gusi, dan meninges (Kurnianda, 2007).

Pada umumnya gejala klinis LLA menggambarkan kegagalan sumsum tulang atau keterlibatan ekstramedular oleh sel leukemia. Akumulasi sel-sel limfoblas ganas di sumsum tulang menyebabkan kurangnya sel-sel normal di darah perifer dan gejala klinis dapat berhubungan dengan anemia, infeksi, dan perdarahan. Demam atau infeksi yang jelas dapat ditemukan pada separuh pasien LLA, sedangkan gejala perdarahan pada sepertiga pasien yang baru didiagnosis LLA (Fianza, 2007).

2.1.4 Faktor Risiko Leukemia

Sampai saat ini belum diketahui apa yang menjadi penyebab terjadinya leukemia pada manusia, namun ada beberapa faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian leukemia. Belson et al (2007) menguraikan beberapa faktor risiko leukemia yang didapatkan dari berbagai penelitian yang ada. Faktor risiko tersebut adalah faktor lingkungan seperti radiasi ionisasi, hydrocarbon, zat-zat kimia, pestisida, alkohol, rokok. Faktor lain adalah faktor genetik yaitu riwayat keluarga, ketidaknormalan gen, dan translokasi kromosom. Leukemia juga dipengaruhi Human T-cell Leukemia Virus-1 (HTLV-1), etnis, jenis kelamin, umur, dan variabel lain seperti riwayat reproduksi ibu (umur ibu saat melahirkan), serta karakteristik kelahiran (berat lahir, urutan lahir). Selain faktor-faktor tersebut ada beberapa faktor lain yang mempengaruhi leukemia yaitu medan magnet, vitamin K, marijuana, Diet. (Ross et al, 1994; Belson et al, 2007)

2.1.4.1 Bahan kimia

Belson et al (2007) menguraikan bahwa bahan-bahan kimia yang pada umumnya kebanyakan berhubungan dengan leukemia anak adalah hidrokarbon dan pestisida. Beberapa studi membuktikan adanya hubungan antara leukemia dan keterpaparan langsung dengan bahan-bahan kimia tersebut (misalnya pestisida yang digunakan di rumah tangga) (Freedman et al. 2001; Lowengart 1987). Faktor kedua adalah pakaian yang dipakai orangtua saat bekerja (pekerjaan yang berhubungan dengan hidrokarbon) digunakan sampai ke rumah (Buckley et al, 1989). Hidrokarbon merupakan bahan organik yang terdiri dari karbon dan hidrogen, dan terdapat dalam bensin. Hidrokarbon juga banyak ditemukan dalam rumah tangga dan produk industri seperti cat, tinta, dan bahan pelarut yang digunakan untuk melarutkan bahan kimia lain.

Bahan lain adalah benzen yang sering terdapat pada cat, minyak motor dan plastik. Benzen memiliki hubungan yang kuat dengan kejadian leukemia khususnya LMA. (Rinsky, 1981). Sementara untuk pestisida,

banyak studi yang membuktikan adanya hubungan antara pestisida dan kejadian leukemia anak. Akan tetapi banyak keterbatasan dari setiap studi karena menggunakan pestisida yang tidak spesifik, tidak jelas seberapa banyak terpapar, dan kemungkinan bias. (Belson et al, 2007)

Beberapa studi menghasilkan bahwa anak yang terpapar pestisida memiliki risiko untuk terkena leukemia lebih tinggi dibandingkan dengan orang dewasa. Hal ini menunjukkan bahwa anak lebih sensitif terhadap bahan karsinogen daripada orang dewasa (National Research Council, 1993; Zahm and Ward, 1998). Kebanyakan anak-anak terpapar pestisida adalah dari rumah, rumput, dan kebun (Grossman, 1995). Sumber lain adalah wilayah pertanian, makanan yang terkontaminasi, dan pekerjaan orangtua yang berhubungan dengan pestisida. Daniel et al (1997) menuliskan bahwa pekerjaan orangtua yang berhubungan pestisida (misalnya petani) dapat meningkatkan risiko kanker pada anak, sedangkan penggunaan pestisida di rumah tangga juga memiliki asosiasi dengan leukemia anak. Sementara penelitian epidemiologi di Perancis, untuk pertama kalinya ditemukan bahwa ada hubungan antara obat serangga dengan leukemia anak jenis LLA & LMA. (Belson et al, 2007; Ross, 1994)

2.1.4.2. Radisi Ionisasi

Radiasi ion merupakan salah satu faktor risiko terjadinya leukemia, khususnya jenis LMA. (Mahoney et al, 2004). Besarnya risiko tergantung dari tingkat radiasi, waktu keterpaparan, dan umur orang yang terpapar. Sudah ada studi yang membuktikan bahwa ada hubungan antara tingkat radiasi dengan kejadian leukemia (Miller, 1967; Moloney, 1955). Contohnya, tingkat leukemia pada orang yang tinggal 1.000 m dari daerah ledakan bom atom di Hiroshima dan Nagasaki, Jepang 20 kali lipat lebih tinggi dibandingkan populasi umum (di luar daerah tersebut). (Manhoney, 1955). Pengaruh keterpaparan radiasi ionisasi pada anak kemungkinan bisa terjadi pada saat dalam kandungan atau setelah lahir dan keterpaparan

paternal (ayah) terhadap fasilitas nuklir. Beberapa studi epidemiologi menemukan bahwa ada hubungan antara leukemia anak dengan keterpaparan radiasi ionisasi pada ayah si anak di tempat kerja sebelum pembuahan atau sesudah pembuahan. (Belson et al, 2007)

Leukemia Mielositik Kronik (LMK) merupakan tipe leukemia anak yang faktor etiologinya adalah radiasi ionisasi. Insiden leukemia banyak ditemukan pada ahli radiologi (pada orang dewasa) dan orang-orang yang melakukan terapi radiasi untuk pengobatan berbagai penyakit. Akan tetapi paparan radiasi jarang ditemukan pada anak penderita leukemia jenis LMK. (Pizzo dan Poplack, 2002)

2.1.4.3 Radiasi Non-Ionisasi

Radiasi medan elektromagnetik merupakan radiasi yang bersifat non-ionisasi. Radiasi ini terdiri dari medan magnet dan medan listrik yang berperan dalam meningkatkan risiko leukemia. Beberapa penelitian menemukan bahwa keterpaparan terhadap medan elektromagnetik memiliki hubungan dengan leukemia pada anak (Ross et al, 1994; Kyle, 2001).

Jaringan saluran udara tegangan tinggi (SUTT) dan saluran udara tegangan ekstra tinggi (SUTET) memancarkan radiasi medan elektromagnetik berupa medan magnet (MM) dan medan listrik (ML). Hasil penelitian oleh 28 orang ilmuwan yang dikoordinir oleh *United States National Institute of Environmental Health Sciences* (NIEHS), pada Juli 1998, 19 orang ilmuwan menyatakan bahwa: “medan elektromagnetik pada frekuensi rendah adalah *possible carcinogens*”. (Musadad et al, 2006)

2.1.4.4 Alkohol

Konsumsi alkohol selama hamil dapat meningkatkan risiko leukemia jenis LMA. (Shu et al, 1996; Van Duijn et al, 1994). Shu et al (1996) menguji pengaruh konsumsi alkohol terhadap peningkatan risiko leukemia anak, mulai 1 bulan sebelum kehamilan sampai selama masa

kehamilan. Risiko LMA dengan konsumsi alkohol selama kehamilan hampir 2 kali dari LLA. (Belson et al, 2007)

2.1.4.5 Faktor genetik

Faktor genetik merupakan salah satu faktor risiko leukemia anak. Miller (1967) menyatakan bahwa untuk anak yang memiliki saudara kembar menderita leukemia sebelum umur 7 tahun memiliki risiko 2 kali lebih tinggi dibandingkan dengan anak yang tidak memiliki saudara kembar penderita leukemia. Bukan hanya saudara kembar, tetapi orang yang memiliki keluarga dekat (anak, saudara kandung atau orangtua) sebagai penderita leukemia juga memiliki risiko 2 sampai 4 kali lebih besar untuk terkena leukemia dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki riwayat keluarga leukemia dalam keluarga. Faktor lain adalah kelainan genetik seperti kromosom yang abnormal pada penderita Down's syndrom, dapat meningkatkan risiko leukemia pada anak. (Belson et al, 2007)

2.1.4.6 Riwayat Reproduksi

Terdapat faktor pada orangtua yang mempengaruhi kejadian leukemia pada anak, diantaranya adalah riwayat reproduksi. Beberapa penelitian menyatakan bahwa riwayat reproduksi ibu berhubungan dengan leukemia anak. (Ross et al, 1994). Ibu yang pernah keguguran sebanyak dua kali atau lebih memiliki risiko 25 kali lebih tinggi dibandingkan dengan anak yang ibunya tidak pernah keguguran. Penelitian tersebut dilakukan pada kasus leukemia anak dengan usia di bawah 2 tahun. (Ross et al, 1994)

Faktor lain adalah umur ibu. Umur ibu yang sudah tua saat mengandung berhubungan dengan leukemia anak khususnya tipe leukemia limfositik akut. Ibu yang mengandung pada umur > 35 tahun meningkatkan risiko leukemia pada anak yang dikandung. (Ross et al, 1994; Belson et al, 2007)

2.1.5 Gejala Klinis Leukemia

Seperti sel darah yang lain, sel leukemia mengalir ke seluruh organ tubuh melalui sirkulasi darah. Gejala timbul tergantung banyaknya sel abnormal yang ada atau beredar. Beberapa gejala umum leukemia adalah demam atau berkeringat pada malam hari, sering menderita infeksi, merasa lemas dan lelah, sakit kepala, mudah mengalami perdarahan (perdarahan gusi, perdarahan di bawah kulit, memar), nyeri pada tulang dan persendian, bengkak serta tidak nyaman pada perut, pembengkakan kelenjar limfe terutama pada leher dan ketiak, Penurunan berat badan. (www.blogdokter.net)

Gejala-gejala diatas sifatnya sangat umum artinya bahwa orang yang mengalami gejala tersebut belum tentu menderita leukemia. Beberapa penyakit infeksi dapat menimbulkan gejala serupa. Jadi bila mengalami salah satu atau beberapa gejala diatas, sebaiknya segera memeriksakan diri ke dokter. (www.blogdokter.net)

Pada stadium awal leukemia khronis, pasien malah tidak mengalami gejala apa apa. Umumnya, leukemia diketahui saat melakukan *check-up* rutin. Sedangkan pada leukemia akut, gejala timbul sangat cepat dan cenderung parah. Beberapa gejala tambahan pada leukemia akut antara lain, muntah-muntah, gelisah, dan kejang-kejang. (www.blogdokter.net).

2.1.6 Diagnosis Leukemia

Secara umum diagnosis Penyakit Leukemia (Kanker Darah) dapat dipastikan dengan beberapa pemeriksaan, diantaranya adalah:

1. **Pemeriksaan Fisik**—Dokter memeriksa pembengkakan nodus-nodus getah bening, limpa, dan hati.
2. **Tes Darah**—Laboratorium memeriksa tingkat sel-sel darah. Leukemia menyebabkan suatu tingkatan sel-sel darah putih yang sangat tinggi. Ia juga menyebabkan tingkatan-tingkatan yang rendah dari platelet-platelet dan hemoglobin, yang ditemukan didalam sel-sel darah merah. Pasien dengan

leukemia pada umumnya mengalami peningkatan jumlah sel darah putih (leukosit) yaitu antara 20 sampai 200 x 10⁹/liter. Banyak factor yang mempengaruhi jumlah sel darah putih pada manusia seperti infeksi bakteri namun jumlah sel yang sangat tinggi menandakan kemungkinan besar adalah leukemia.

3. Biopsi—Dokter mengangkat beberapa sumsum tulang dari tulang pinggul atau tulang besar lainnya. Seorang ahli patologi memeriksa contoh dibawah sebuah mikroskop. Pengangkatan jaringan untuk mencari sel-sel kanker disebut suatu biopsi. Suatu biopsi adalah cara satu-satunya yang pasti untuk mengetahui apakah sel-sel leukemia ada didalam sumsum tulang.

Ada dua cara dokter dapat memperoleh sumsum tulang. Beberapa pasien-pasien akan mempunyai kedua-duanya prosedur:

- **Bone marrow aspiration (Penyedotan sumsum tulang):** Dokter menggunakan sebuah jarum untuk mengangkat contoh-contoh dari sumsum tulang.
- **Bone marrow biopsy (Biopsi Sumsum Tulang):** Dokter menggunakan suatu jarum yang sangat tebal untuk mengangkat sepotong kecil dari tulang dan sumsum tulang.

Kemudian akan dilakukan pemeriksaan dengan mikroskop. Pada pasien leukemia akut, dalam sumsum tulang yang diperiksa terdapat jumlah sel blast yang sangat banyak. Sel blast akan terlihat pada sumsum tulang meskipun tidak terlihat pada saat pemeriksaan darah. Pada Leukemia Mielositik Kronik, sel yang terlihat tidak normal adalah sel granulosit. Sementara pada Leukemia Limfositik Kronik adalah sel limfosit sama seperti yang terlihat pada darah.

4. Cytogenetics—Lab melihat pada kromosom-kromosom dari sel-sel dari contoh-contoh dari peripheral blood, sumsum tulang, atau nodus-nodus getah bening.

5. Spinal tap—Dokter mengangkat beberapa dari cairan cerebrospinal (cairan yang mengisi ruang-ruang di dan sekitar otak dan sumsum tulang belakang). Dokter menggunakan suatu jarum panjang yang kecil untuk mengangkat cairan dari kolom tulang belakang (spinal column). Prosedur memakan waktu kira-kira 30 menit dan dilaksanakan dengan pembiusan lokal. Pasien harus

terbaring untuk beberapa jam setelahnya untuk mempertahankannya dari mendapat sakit kepala. Lab memeriksa cairan untuk sel-sel leukemia dan tanda-tanda lain dari persoalan-persoalan.

6. Chest x-ray—X-ray dapat mengungkap tanda-tanda dari penyakit di dada.

Berdasarkan tipe leukemia, diagnosis dapat dijabarkan sebagai berikut:

a. Diagnosis Leukemia jenis lymphoblastic akut (LLA)

Diagnosis leukemia lymphoblastic akut dilakukan dengan pemeriksaan fisik yaitu ditemukan splenomegali (80%), hepatomegali, limfadenopati, nyeri tekan tulang dada, ekimosis, dan pendarahan retina. Kemudian ada beberapa pemeriksaan penunjang diantaranya pemeriksaan darah tepi dan pemeriksaan sumsum tulang. Pada pemeriksaan darah tepi ditemukan leukositosis (60%) dan kadang-kadang leucopenia (25%). Namun untuk menentukan seseorang terkonfirmasi sebagai penderita leukemia haruslah dengan pemeriksaan sumsum tulang. Pada diagnosis jenis LLA ditemukan lebih dari 50% sel sumsum tulang merupakan lymphoblasts. Jumlah blast minimal 20-30% dari sel berinti sumsum tulang. (Mughal et al, 2006)

b. Diagnosis Leukemia jenis myelomablastik akut (LMA)

Secara klasik diagnosis Leukemia Mieloblastik Akut (LMA) ditegakkan berdasarkan pemeriksaan fisik, morfologi sel dan pengecatan sitokinoia. Pada pemeriksaan sumsum tulang ditemukan lebih dari 20% noneritrosit serta terdapat 5-20% sel sumsum tulang merupakan myeloblasts. (Mughal et al, 2006)

2.1.7 Pengobatan Leukemia

Tujuan pengobatan pada pasien leukemia adalah untuk mengeradikasi sel-sel klonal leukemik dan untuk memulihkan hematopoiesis normal di dalam sumsum tulang. *Survival* jangka panjang hanya didapatkan pada pasien yang mencapai remisi kompli. Dosis kemoterapi tidak perlu diturunkan karena alasan

adanya sitopenia, karena dosis yang diturunkan ini tetap akan menimbulkan efek samping berat berupa supresi sumsum tulang, tanpa punya efek yang cukup untuk mengeradikasi sel-sel leukemik maupun untuk mengembalikan fungsi sumsum tulang.

Untuk leukemia akut, remisi lengkap yang berlangsung selama 5 tahun setelah didiagnosis menunjukkan indikasi kelangsungan hidup yang panjang (*long term survival*).

a. Pengobatan Leukemia Limfositik Akut

Pengobatan leukemia meliputi kuratif dan suportif. Penanganan suportif meliputi pengobatan penyakit lain yang menyertai leukemia dan pengobatan komplikasi antara lain berupa pemberian transfusi darah/trombosit, pemberian antibiotik, pemberian obat untuk meningkatkan granulosit, obat anti jamur, pemberian nutrisi yang baik, dan pendekatan/spesifik aspek psikososial. Terapi kuratif bertujuan untuk menyembuhkan leukemianya berupa kemoterapi yang meliputi induksi, remisi, intensifikasi, profilaksis susunan saraf pusat dan rumatan. Klasifikasi risiko normal atau risiko tinggi, menentukan protokol kemoterapi. Saat ini di Indonesia sudah ada 2 protokol pengobatan yang lazim digunakan untuk pasien LLA yaitu protokol Nasional (Jakarta) dan protokol WKK-LLA 2000. Terapi induksi berlangsung 4-6 minggu dengan dasar 3-4 obat yang berbeda (deksametason, vinkristin, L-asparaginase dan atau antrasiklin). Kemungkinan hasil yang dapat dicapai remisi komplit, remisi parsial, atau gagal. Intensifikasi merupakan kemoterapi intensif tambahan setelah remisi komplit dan untuk profilaksi leukemia pada susunan saraf pusat. Hasil yang diharapkan adalah tercapainya perpanjangan remisi dan meningkatkan kesembuhan. Pada pasien risiko sedang dan tinggi, induksi diintensifkan guna memperbaiki kualitas remisi. Lebih dari 95% pasien akan mendapatkan remisi pada fase ini. Terapi SSP yaitu secara langsung diberikan melalui injeksi intratekal dengan obat metotreksat, sering dikombinasikan dengan infus berulang

metotreksat dosis sedang (500 mg/m²) atau dosis tinggi pusat pengobatan (3-5 gr/m²). Di beberapa pasien risiko tinggi dengan umur > 5 tahun mungkin lebih efektif dengan memberikan radiasi cranial (18-24 Gy) disamping pemakaian kemoterapi sistemik dosis tinggi. (Permono, 2005)

Terapi lanjutan rumatan dengan menggunakan obat merkaptopurin tiap hari dan metotreksat sekali seminggu, secara oral dengan sitostatika lain selama perawatan tahun pertama. Lamanya terapi rumatan ini pada kebanyakan studi adalah 2-2,5 tahun dan tidak ada keuntungan jika perawatan sampai dengan 3 tahun. Dosis sitostatika secara individual dipantau dengan melihat leukosit dan atau monitor konsentrasi obat selama terapi rumatan. Pasien dinyatakan remisi komplit apabila tidak ada keluhan dan bebas gejala klinis leukemia, pada aspirasi sumsum tulang didapatkan jumlah sel blas < 5 % dari sel berinti, Hb > 12 g/dl tanpa transfusi, jumlah leukosit > 3000/ul dengan hitung jenis leukosit normal, jumlah granulosit > 2000/ul, jumlah trombosit > 100.000/ul, dan pemeriksaan cairan serebrospinal normal. Dengan terapi intensif modern, remisi akan tercapai pada 98% pasien. dua sampai 3% dari pasien anak akan meninggal dalam CCR (*Continuous Complete Remission*) dan 25-30% akan kambuh. Sebab utama kegagalan terapi adalah kambuhnya penyakit. Relaps sumsum tulang yang terjadi dalam 18 bulan sesudah diagnosis memperburuk prognosis (10-20% *long-term survival*) sementara relap yang terjadi kemudian setelah penghentian terapi mempunyai prognosis lebih baik, khususnya relap testis dimana long-term survival 50-60%. Terapi relaps harus lebih agresif untuk mengatasi resistensi obat. Transplantasi sumsum tulang mungkin memberikan kesempatan untuk sembuh, khususnya bagi anak-anak dengan leukemia sel-T yang setelah relaps mempunyai prognosis yang buruk dengan terapi sitostatika konvensional. (Permono, 2005)

Secara keseluruhan survival setelah relaps adalah 20-40% pada seri yang berbeda. Survival meningkat dari 53% (1981-1985), sampai 68% (1986-1991) sampai dengan saat ini 81% (1992-1995). Alasan utama di

balik perbaikan ini adalah lebih intensifnya terapi untuk semua kelompok risiko. (Permono, 2005).

b. Pengobatan Leukemia Mieloblastik Akut (LMA)

Terapi LMA direncanakan untuk tujuan kuratif. Penderita yang mempunyai peluang besar untuk mencapai tujuan adalah mereka yang tanpa komorbiditas yang berat serta mempunyai profil sitogenik yang *favorable*. Untuk mendapatkan hasil pengobatan yang maksimal, sangat penting untuk melakukan skrining awal dengan teliti sebelum pengobatan dimulai. Skrining awal ini, terutama ditujukan untuk mendeteksi kemungkinan adanya infeksi, gangguan fungsi jantung (regimen terapi standar LMA mengandung preparat golongan antrasiklin yang bersifat kardiotoxik) dan adanya koagulopati yang sering ditemukan pada penderita LMA. Selain itu, penderita yang mempunyai angka leukosit praterapi yang sangat tinggi (>100 ribu/mm³), mungkin memerlukan tindakan eukopresi emergensi untuk menghindari leukostasi dan sindrom tumor lisis akibat terapi induksi, sangat penting untuk mengingatkan agar terapi LMA sebaiknya dilakukan di rumah sakit yang mempunyai tim leukemia yang bersifat multidisiplin, sarana laboratorium mikrobiologi yang memadai, akses untuk transfusi darah yang lengkap serta ruang steril/semi-steril untuk pelaksanaan pengobatan. Tanpa prasarana tersebut angka kematian saat pengobatan akan sangat tinggi. Untuk mencapai hasil pengobatan yang kuratif harus dilakukan eradikasi sel-sel klonal leukemik dan memulihkan hematopoiesis normal di dalam sumsum tulang.

Eradikasi sel leukemik yang maksimal memerlukan strategi pengobatan yang baik. Umumnya regimen kemoterapi untuk pasien LMA terdiri dari 2 fase yaitu fase induksi dan fase konsolidasi. Kemoterapi fase induksi adalah regimen kemoterapi yang intensif bertujuan untuk mengeradikasi sel-sel leukemik secara maksimal sehingga tercapai remisi komplit. Istilah remisi komplit digunakan bila jumlah sel-sel darah di

peredaran darah tepi kembali normal serta pulihnya populasi sel di sumsum tulang termasuk tercapainya jumlah sel-sel blast $< 5\%$. Perlu ditekankan di sini, meskipun terjadi remisi komplit tidak berarti sel-sel klonal leukemik telah tereradikasi seluruhnya, karena sel-sel leukemik akan terdeteksi secara klinik bila jumlahnya lebih dari 10^9 log sel. Jadi pada kasus remisi komplit, masih tersisa sejumlah signifikan sel-sel leukemik di dalam tubuh pasien tetapi tidak dapat dideteksi. Bila dibiarkan, sel-sel ini berpotensi menyebabkan kekambuhan di masa-masa yang akan datang. Oleh karena itu meskipun pasien telah mencapai remisi komplit perlu ditindaklanjuti dengan program selanjutnya yaitu kemoterapi konsolidasi. Kemoterapi konsolidasi biasanya terdiri dari beberapa siklus kemoterapi dan menggunakan obat dengan jenis dan dosis yang sama atau lebih besar dari dosis yang digunakan pada fase induksi. Pengobatan eradikasi sel-sel tumor ini sebenarnya dapat menyebabkan eradikasi sisa-sisa sel hematopoiesis normal yang ada didalam sumsum tulang, sehingga pasien LMA akan mengalami periode apalsia pasca terapi induksi. Pada saat tersebut pasien sangat rentan terhadap infeksi dan perdarahan. Pada kasus yang berat kedua komplikasi ini dapat berakibat fatal. Oleh karena itu terapi suportif berupa penggunaan antibiotika dan transfusi komponen darah (khususnya sel darah merah dan trombosit) sangat penting untuk menunjang keberhasilan terapi LMA (www.scribd.com).

2.1.8 Pedoman pengelolaan medik penderita leukemia

Dalam buku naskahnya pada tahun 2006, Permono menjelaskan bahwa pengelolaan medik untuk penderita leukemia memiliki beberapa aspek yang menyangkut beberapa aspek antara lain:

1. Aspek kanker sendiri
2. Aspek penderita dan orangtua
3. Aspek pengawasan terhadap efek samping obat
4. Aspek protocol pengobatan

Ad. 1 Aspek kanker sendiri

a. Diagnosis

Diagnosis merupakan hal yang sangat penting diperhatikan untuk mengesahkan diagnosis pasti leukemia sebelum memberikan terapi. Diagnosis penentu leukemia dapat ditegakkan secara morfologi dengan melakukan pemeriksaan aspirasi sumsum tulang. Lebih lengkap dan tepat bila dapat melakukan pemeriksaan imunologi, sitogenetik, biokimia, dan genetik molekuler.

Dalam hal ini sebaiknya dokter anak dapat bekerjasama dengan dokter patologi klinik dalam membuat diagnosis yang tepat. Pada beberapa kasus terjadi pengecualian, dimana terpaksa memberikan pengobatan sebelum diagnosis ditegakkan misalnya pemberian kortikosteroid secara intravena pada penderita dengan sindroma vena cava superior.

b. Penentuan status medik

Penentuan status medik penderita dengan melakukan anamnesis tentang umur, melihat hasil pemeriksaan fisik tentang ada tidaknya organomegali serta pemeriksaan laboratorium untuk mengetahui *Risk Group*, apakah tergolong resiko standard (prognosis baik), intermediet, atau resiko tinggi (prognosis buruk).

Ad. 2. Aspek penderita dan orangtua

Yang dimaksud dalam aspek ini adalah:

- a. Memberikan penjelasan tentang diagnosis, perlunya pemberian kemoterapi.
- b. Memberikan penjelasan tentang lama pengobatan, macam obat (termasuk harga obat), serta jadwal pemberian kemoterapi, dan persiapan yang dilakukan setiap akan masuk sitostatika.

- c. Menjelaskan tentang kemungkinan timbulnya efek samping terapi baik jangka pendek maupun jangka panjang.
- d. Menjelaskan prosedur penanganan yang efektif
- e. Pemberian *inform consent*

Ad. 3. Aspek pengawasan terhadap hasil dan efek samping obat

Keberhasilan pengobatan leukemia didasarkan pada hasil pemeriksaan sumsum tulang pada akhir masa induksi (minggu ke-6) yang mencapai remisi, dimana pada saat itu hanya ditemukan jumlah sel limfoblast dalam sumsum tulang kurang dari 5%. Disamping perubahan obyektif perlu pula dilihat perubahan subyektif pada penderita.

Pada umumnya sitostatika memberikan efek samping berupa mielosupresi (anemia, leucopenia, trombositopenia), mual, muntah, stomatitis, rambut rontok (alopesia), nyeri otot.

Efek samping yang sifatnya selektif untuk masing-masing obat misalnya:

- Metroteksat: mielosupresi, oro-intestinal micositis (timbul 5-14 hari setelah pemberian metroteksat), ginjal.
- Adriamisin: kardiomiopati, mielosupresi, mual, muntah, alopesia.
- Asparaginase: reaksi hipersensitif (urtikaria, menggigil, anafilaksis), gangguan pembuluh darah, pancreatitis akut, hepatotoksik, penurunan albumin dan lipoprotein.
- Vinkristin: neurotoksik (neuropati perifer motorik, sensorik, saraf otonom), konstipasi, ileus paralitik, dan retensi cairan.
- Merkaptopurin: mielosupresi, gangguan fungsi hepar, mucositis
- Sitarabin: mielosupresi, nausea, vomiting, mialgia, nyeri tulang dan sendi, nyeri dada.

Ad. 4 Aspek protokol pengobatan

Pengobatan LLA dibagi dalam pengobatan suportif dan spesifik menggunakan obat-obat sitostatika dengan tujuan membasmi sel-sel leukemia. Walau sekarang belum ditemukan obat yang hanya memastikan sel leukemia tanpa merusak sel normal, pemakaian sitostatika memberi hasil yang menggembirakan. Walau kesuksesan pengobatan LLA telah banyak dilaporkan di Negara-negara maju, namun pengobatan LLA yang mahal dan kompleks menjadi hambatan utama bagi para penderita di Negara-negara sedang berkembang termasuk Indonesia.

2.2 Ketahanan Hidup Penderita Leukemia

2.2.1 Ketahanan Hidup

Angka ketahanan hidup merupakan persentase orang/pasien yang dapat bertahan hidup pada waktu tertentu setelah didiagnosis suatu penyakit. Pada kasus leukemia, angka ketahanan hidup yang digunakan adalah angka ketahanan hidup 5 tahun. Angka ketahanan hidup 5 tahun adalah persentase pasien yang bertahan hidup selama 5 tahun setelah didiagnosis. Artinya tidak ada gejala, bebas dari sakit, dan telah melakukan pengobatan. Berdasarkan variabel waktu, kejadian leukemia dapat dilihat berdasarkan angka ketahanan hidup (*survival rate*). Dengan mengikuti perjalanan penyakit dapat diketahui berapa lama pasien dapat bertahan hidup dan faktor apa saja yang mempengaruhi lama tidaknya seorang pasien bertahan hidup. Misalnya angka ketahanan hidup 5 tahun merupakan angka yang dipakai agar seorang pasien dapat dinyatakan sembuh dari leukemia. (Kleinbaum et al, 1982)

Ketahanan hidup pasien leukemia akut telah meningkat jauh dalam 40 tahun terakhir. Tingkat ketahanan hidup leukemia akut bervariasi menurut umur yaitu 50% pada orang dewasa dan 85% pada anak. Tingkat ketahanan hidup untuk orang dewasa kasus leukemia limfoblastik belum meningkat secara signifikan selama 20 tahun terakhir. Selama 5 tahun tingkat ketahanan hidup untuk pasien 20-59 tahun adalah sekitar 30% -40%, untuk pasien yang lebih tua dari 60 tahun

adalah sekitar 15% -16% dan untuk pasien yang lebih tua dari 70 tahun tidak lebih dari 5%. Tingkat ketahanan hidup 1 tahun relatif sekitar 63%, tingkat ketahanan hidup 5 tahun setelah diagnosis adalah sekitar 43% untuk tipe leukemia limfoblastik akut dan leukemia myelogenous akut. Untuk leukemia limfoblastik akut (LLA) tingkat ketahanan hidup pada anak adalah sekitar 78%. Tingkat ketahanan hidup 5 tahun seorang anak dengan leukemia myelogenous akut (LMA) di atas 50%.

Penelitian baru menunjukkan bahwa anak-anak dengan leukemia akut memiliki tingkat ketahanan hidup tertinggi, anak-anak tanpa manifestasi radiografi memiliki tingkat ketahanan hidup leukemia akut sekitar 82-83% sedangkan anak-anak dengan lebih dari 5 atau 5 lesi tulang memiliki survival rate leukemia akut sekitar 72-73%. Leukemia akut adalah proliferasi ganas dari WBC (sel darah putih) ledakan di sumsum tulang (peningkatan abnormal dari sel darah putih). Leukemia akut memiliki 2 jenis, leukemia limfoblastik akut (leukemia limfositik akut dan Myeloid Leukemia akut. Studi ini menemukan bahwa pada leukemia limfoblastik akut, 90% dari waktu ketahanan hidup rata-rata anak-anak adalah 5 tahun sedangkan 65% dari waktu rata-rata orang dewasa adalah 1-2 tahun. Ada banyak tempat yang melaporkan bahwa anak-anak 2-8 tahun memiliki tingkat ketahanan hidup terbaik dengan terapi intensif sekitar 50% dan tingkat ketahanan hidup juga bervariasi menurut jenis sel dan stadium penyakit. (Acute Lymphoblastic Leukemia.org)

Walaupun ilmu kedokteran telah berkembang secara signifikan dalam dekade terakhir, pengobatan leukemia masih merupakan masalah besar di masa sekarang. Pengobatan modern tidak lagi memberikan jaminan kesembuhan pada pengobatan leukemia. Tingkat ketahanan hidup tergantung pada ketepatan diagnosis, jenis pengobatan dan respon pasien terhadap terapi kanker dan pengobatan khusus. Meskipun leukemia tidak selalu dapat sembuh secara tuntas, perkembangan penyakit dapat diperlambat dan efek keganasan yang dapat dikurangi dengan bantuan pengobatan kanker yang ada. Dengan demikian, harapan hidup pasien leukemia telah meningkat jauh dalam tiga dekade terakhir. Pengobatan leukemia difokuskan untuk mencapai remisi lengkap dengan sedikit

efek samping. Remisi lengkap mengacu pada tidak adanya jejak leukemia pada tingkat sel. Pasien yang hadir tidak ada bukti aktivitas sel ganas setelah menyelesaikan pengobatan leukemia dianggap benar-benar sembuh. Sebaliknya, kambuh menunjukkan kembuhnya gejala khusus leukemia. Dalam kasus pasien dengan leukemia akut, remisi yang berlangsung selama lebih dari lima tahun setelah pengobatan menunjukkan pemulihan lengkap. Periode lima tahun dianggap kritis bagi penderita leukemia, karena dapat membuat perbedaan antara kambuh dan sembuh sempurna. Dalam beberapa dekade terakhir, ketahanan hidup lima tahun masa pasien dengan leukemia telah tiga kali lipat. Sementara pada tahun 60-an tingkat ketahanan hidup lima tahun adalah sekitar 15 persen, saat ini berkisar 50 persen. Periode ketahanan hidup lima tahun sangat dipengaruhi oleh usia pasien dan tipe leukemia. Statistik menunjukkan bahwa **ketahanan hidup lima tahun untuk pasien dengan leukemia limfositik akut (LLA) adalah sekitar 60 persen**, sedangkan ketahanan hidup lima tahun untuk pasien dengan leukemia limfositik kronis (CLL) yang lebih tinggi, mencapai nilai 70 persen. Sebaliknya, prognosis pasien dengan leukemia myelogenous kurang menguntungkan. **Lima tahun yang sama tingkat ketahanan hidup untuk pasien yang didiagnosis dengan leukemia myelogenous akut (LMA) adalah sekitar 14 persen**, sedangkan pasien dengan leukemia myelogenous kronis (CML) diperkirakan masa ketahanan hidup lima tahun sebesar 32 persen. Lima tahun tingkat ketahanan hidup untuk anak-anak didiagnosis dengan leukemia limfositik akut berkisar pada nilai 80 persen, sementara tingkat ketahanan hidup secara keseluruhan anak-anak dengan leukemia limfositik akut kurang dari 45 persen. Tipe leukemia ini adalah bentuk paling umum kanker didiagnosis pada anak. Karena pada kenyataannya bahwa sebagian besar leukemia limfositik akut banyak ditemui pada pasien muda dengan usia yaitu antara 3 tahun sampai 15 tahun, maka penyakit ini disebut leukemia akut.

Di Amerika Serikat, angka kematian untuk anak-anak karena leukemia mengalami penurunan sebanyak 60 persen dalam tiga dekade terakhir. Terlepas dari fakta ini, leukemia masih merupakan penyebab utama kematian pada pasien muda dengan usia dibawah 15 tahun. (Fabiola, 2006).

Alasan utama rendahnya angka ketahanan hidup bagi penderita leukemia (khususnya LLA) di negara berkembang adalah karena penolakan pengobatan. Ini bisa dihubungkan dengan sosial ekonomi orang tua, pendapatan dan pendidikan orangtua, dan metode pengobatan di sebuah RS di Indonesia. Sebuah penelitian dilakukan dari Januari 1997 sampai Agustus 2002 pada 164 pasien yang didiagnosis sebagai penderita leukemia LLA di RS Dr. Sardjito Yogyakarta. Hasilnya adalah 32% pasien menolak sebelum memulai pengobatan, 44% pada masa induksi, 14% pada masa konsolidasi, 4% pada masa reinduksi, dan 7% selama masa pemeliharaan. Alasan penolakan pengobatan 95% karena kesulitan ekonomi, 2% karena efek yang tidak cocok, 2% takut berobat dan lebih memilih pengobatan tradisional, 2% karena masalah keluarga, dan 2% lainnya tidak diketahui penyebabnya. Kesimpulan dari hasil penelitian ini adalah bahwa ketahanan hidup pasien leukemia LLA di negara berkembang dapat meningkat jika masalah yang berhubungan dengan finansial dan pendidikan orangtua serta sikap tim dokter dalam pengobatan dan *follow-up* dapat menunjukkan perbaikan. (Mostert et al, 2006)

Dari hasil penelitian tersebut juga didapatkan bahwa pengobatan berbeda secara signifikan antara pasien yang berbeda terkait sosial ekonominya diantara keluarga yang miskin 47% menolak untuk berobat sementara keluarga sejahtera (makmur) hanya 2% yang menolak untuk berobat. Walaupun pasien yang miskin dan sejahtera memiliki hak yang sama namun perlakuan sang penyedia pengobatan berbeda. Pasien yang miskin menerima perhatian yang kurang dari lingkungan. Hirarki sosial yang kuat sering menghalangi komunikasi dengan dokter, akibatnya mengurangi pengertian orangtua mengenai kebutuhan pengobatan selanjutnya. Kebanyakan pasien miskin tidak mengusahakan pengobatan karena tidak mampu membayar biaya pengobatan. Biasanya juga tidak ada sistem *follow-up* untuk deteksi dan menghubungi pasien yang *drop-out*. Penyedia pelayanan kesehatan tidak menaruh perhatian penuh terhadap sikap dan kemampuan berkomunikasi yang baik, dimana hal itu sangat penting untuk menjamin pemenuhan kebutuhan pasien dan orangtua. (Mostert et al, 2006).

2.2.2 Faktor-faktor yang mempengaruhi prognosis dan ketahanan hidup penderita leukemia

Faktor prognostik adalah faktor yang memprediksi hasil akhir suatu penyakit. Hasil akhir tersebut dapat berupa kematian residitif. Berdasarkan faktor prognostik, pasien leukemia dapat digolongkan ke dalam risiko biasa (*standard risk*) dan risiko tinggi (*high risk*). Pasien yang tergolong risiko tinggi adalah pasien dengan jumlah leukosit lebih dari 50.000/mm³, kisaran umur kurang dari 2 tahun atau lebih dari 10 tahun. Terdapat infiltrasi mediastinum, testis, CNS, sel T. Jumlah absolut blast hari ke-8 terapi >1.000/mm³. Sementara itu pasien risiko standard memiliki ciri-ciri yang berlawanan dengan kelompok risiko tinggi. Dalam beberapa laporan diperoleh bahwa setelah 1-2 tahun pengobatan, laki-laki lebih berisiko tinggi untuk kambuh lagi daripada perempuan. (Schmiegelow dan Gustafson, 2005).

Tabel 1. Faktor prognostik bermakna pada penderita LLA (Leukemia Limfoblasitik Akut)

Faktor	Prognosis buruk	Prognosis baik
Usia	< 1,5 th atau > 10 th	1,5-10 th
Jenis kelamin	Laki-laki	Perempuan
Jumlah leukosit awal	> 50.000/mm ³	< 50.000/mm ³
Imunofenotip	pro-B, B, T	common, pre-B
Ploidi	non Hiperploidi	Hiperploidi
Sitogenetik	t(4;11), t(9;22)	t(12;21)
Blas darah tepi hari ke-8	> 1000/mm ³ darah	< 1000/mm ³ darah
Remisi setelah induksi	Tak remisi	Remisi tercapai

Dikutip dari Tornquist M, Ehrenberg L. Estimation of Risk Caused by Environmental Chemical Based on in Vivo Dose Measurement. J environ Patho; Toxocol Oncol 2001;20:263-71. (dalam Permono, 2006)

Tabel 2. Faktor prognostik pada penderita LLA (Leukemia Limfoblasitik Akut)

Faktor	Prognosis buruk	Prognosis baik
Usia	< 1 th atau > 10 th	1-10 th
Jenis kelamin	Laki-laki	Perempuan
Ras	Kulit hitam	Kulit putih
Waktu terjadi remisi	> 28 hari	< 28 hari
Jumlah leukosit	> 50.000/mm ³	< 50.000/mm ³
Hemoglobin	> 10 g/dl	< 7 g/dl
Trombosit	< 30.000/mm ³	> 100.000/mm ³
Imunoglobulin serum	Menurun	Normal

Dikutip dari Wirawan dkk., 2003

Berdasarkan data di atas, faktor-faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup pasien leukemia akut diantaranya:

1. Usia

Usia merupakan salah satu identitas diri pada pasien yang perlu diperhatikan. Misalnya dalam melihat ketahanan hidup pasien leukemia limfoblastik akut pada anak sangat dipengaruhi oleh usia saat didiagnosis. Ketahanan hidup pada umur 1-10 tahun lebih baik dibandingkan dengan pada umur <1 tahun atau > 10 tahun. (Malcolm et al. 1994:17)

Berdasarkan penelitian Zippin et al (1971) di Amerika Serikat pada penderita leukemia akut 0-19 tahun didapatkan bahwa median ketahanan hidup pasien leukemia akut usia < 1 tahun dan > 10 tahun adalah 4,15 bulan dan kelompok usia 1-10 tahun adalah 10,55 bulan. Pada penelitian lain, Widiaskara (2010), didapatkan bahwa pasien leukemia anak memiliki *survival rate* yang berbeda. Pada pasien umur 2-5 tahun, memiliki ketahanan hidup 2 kali lebih besar dibandingkan dengan pasien kurang dari 2 tahun atau lebih dari 10 tahun.

Ketahanan hidup 5 tahun pada pasien LLA menurut golongan umur adalah 85% pada usia 1-4 tahun dan 80% pada usia 5-9 tahun. Sementara bayi (< 1 tahun) memiliki angka ketahanan hidup yang sangat rendah yaitu 37 %. (Malcolm et al. 1994:26)

2. Jumlah leukosit awal

Leukosit merupakan unit yang aktif dari sistem pertahanan tubuh, yaitu berfungsi melawan infeksi dan penyakit lainnya. Batas normal jumlah sel darah putih berkisar dari 4.000 sampai 10.000/ mm³. Berdasarkan jenis granula dalam sitoplasma dan bentuk intinya, sel darah putih digolongkan menjadi 2 yaitu granulosit (leukosit polimorfonuklear) dan agranulosit (leukosit mononuclear).

a. Granulosit

Granulosit merupakan leukosit yang memiliki granula sitoplasma. Berdasarkan warna granula sitoplasma saat dilakukan pewarnaan terdapat 3 jenis granulosit yaitu neutrofil, eosinofil, dan basofil.

Neutrofil adalah garis pertahanan pertama tubuh terhadap invasi oleh bakteri, virus, atau agen bakteri lainnya. Neutrofil merupakan leukosit granular paling banyak, mencapai 60% dari jumlah sel darah putih.

Eosinofil adalah fagositosis yang lemah. Jumlahnya akan meningkat saat terjadi alergi atau penyakit parasit. Dalam darah normal, eosinofil jauh lebih sedikit daripada neutrofil, hanya 2-4% dari jumlah sel darah putih.

Basofil adalah jenis leukosit yang paling sedikit jumlahnya yaitu kurang dari 1% dari jumlah sel darah putih. Basofil memiliki fungsi seperti sel mast, mengandung histamin untuk meningkatkan aliran darah ke jaringan yang cedera dan heparin untuk membantu mencegah pembekuan darah intravaskuler.

b. Agranulosit

Agranulosit adalah leukosit tanpa granulas sitoplasma. Agranulosit terdiri dari limfosit dan monosit. Limfosit adalah golongan leukosit kedua terbanyak setelah neutrofil, berkisar 20-35% dari sel darah

putih, memiliki fungsi dalam reaksi imunitas. Terdapat dua jenis limfosit yaitu limfosit T dan limfosit B. Limfosit T bergantung timus, berumur panjang, dibentuk dalam timus. Limfosit B tidak bergantung timus, tersebar dalam folikel-folikel kelenjar getah bening. Limfosit T bertanggung jawab atas respons kekebalan selular melalui pembentukan sel yang reaktif antigen sedangkan limfosit B, jika dirangsang dengan semestinya, berdiferensiasi menjadi sel-sel plasma yang menghasilkan imunoglobulin, sel-sel ini bertanggung jawab atas respons kekebalan hormonal.

Monosit merupakan leukosit terbesar. Monosit mencapai 3-8% dari sel darah putih, memiliki waktu paruh 12-100 jam di dalam darah. Intinya terlipat atau berlekuk dan terlihat berlobus, protoplasmanya melebar, warna biru keabuan yang mempunyai bintik-bintik sedikit kemerahan hapusan sumsum tulang dengan perbesaran 1000x). Monosit memiliki fungsi fagositik dan sangat aktif, membuang sel-sel cedera dan mati, fragmen-fragmen sel, dan mikroorganisme. (<http://repository.usu.ac.id>)

Jumlah leukosit pada saat diagnosis merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup pasien leukemia akut. Penderita dengan jumlah leukosit tinggi hasil pengobatannya kurang baik dibandingkan dengan leukosit rendah. Jumlah leukosit lebih dari $50.000/\text{mm}^3$ memiliki prognosis yang buruk. Sementara jumlah leukosit kurang dari $50.000/\text{mm}^3$ memiliki prognosis yang baik. (Tornqvist M, 2001; Wirawan dkk. 2003).

3. Jenis kelamin

Jenis kelamin merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi prognosis. Menurut Tornqvist M, (2001) dan Wirawan dkk. (2003), pasien leukemia berjenis kelamin laki-laki memiliki prognosis yang lebih buruk dan jenis kelamin perempuan memiliki prognosis baik.

Penelitian dari data SEER menunjukkan ketahanan hidup 5 tahun pasien leukemia anak jenis LLA adalah 75% pada laki-laki dan 79% pada perempuan. Sama seperti jenis LLA, pada leukemia anak jenis LMA memiliki ketahanan hidup 5 tahun lebih baik pada perempuan dibandingkan laki-laki yaitu 35% dan 47%. (Malcolm et al. (1994:26-28).

4. Tipe leukemia akut

Leukemia akut dapat dibedakan menjadi 2 macam yaitu Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) dan Leukemia Mieloblastik Akut (LMA). Angka kesembuhan LLA lebih besar dibandingkan dengan LMA. Dengan kata lain kelangsungan hidup pasien leukemia anak dengan LMA jauh lebih rendah dibandingkan dengan LLA. Pada tahun 1994 ketahanan hidup 5 tahun pasien LLA 77% dan LMA adalah 41%. (Malcolm et al. 1994:26-28).

Pada tahun 2001-2007, ketahanan hidup leukemia anak mengalami peningkatan yaitu 90,5% LLA dan 63,6% LMA. (The Leukemia & Lymphoma Society, 2012).

5. Terapi

Walaupun ilmu kedokteran telah berkembang secara signifikan dalam dekade terakhir, pengobatan leukemia masih merupakan masalah besar di masa sekarang. Tingkat ketahanan hidup tergantung pada ketepatan diagnosis, jenis pengobatan dan respon pasien terhadap terapi kanker dan pengobatan khusus. Meskipun leukemia tidak selalu dapat tuntas, perkembangan penyakit dapat diperlambat dan efek ganas yang dapat ditampung dengan bantuan pengobatan kanker yang ada. (Fabiola, 2006)

Pengobatan leukemia difokuskan untuk mencapai remisi lengkap dengan sedikit efek samping. Remisi lengkap mengacu pada tidak adanya jejak leukemia pada tingkat sel. Pasien yang hadir tidak ada bukti aktivitas sel ganas setelah menyelesaikan pengobatan leukemia dianggap benar-benar sembuh. Sebaliknya, kambuh menunjukkan kembuhnya gejala

khusus leukemia dan tanda-tanda fisiologis. Dalam kasus pasien dengan leukemia akut, remisi yang berlangsung selama lebih dari lima tahun setelah pengobatan menunjukkan pemulihan lengkap. Periode lima tahun dianggap kritis bagi penderita leukemia, karena dapat membuat perbedaan antara kambuh dan sembuh sempurna. Sejumlah perbaikan dalam pengobatan memberikan kontribusi untuk meningkatkan ketahanan hidup. (Malcolm et al. 1994:17)

Ketahanan hidup pasien leukemia tipe LLA tanpa melakukan pengobatan adalah 3-6 bulan. Pada penderita LLA yang berisiko rendah kemungkinan 50% hidup selama 5 tahun. Penderita LLA berisiko tinggi dapat tetap hidup sekitar 2 tahun. Kemungkinan hidup pasien pada tipe LMA tanpa melakukan pengobatan sama dengan tipe LLA, yaitu sekitar 3-6 bulan. Dengan melakukan pengobatan kemungkinan hidupnya adalah 1-3 tahun. (Price, 1995: 249)

Dalam Permono (2005), yang menjadi faktor prognostik pada LLA adalah sebagai berikut:

1. Jumlah leukosit awal, yaitu pada saat diagnostik ditegakkan, mungkin merupakan faktor prognosis yang bermakna tinggi. Ditemukan adanya hubungan linier antara jumlah leukosit awal dan perjalanan pasien LLA pada anak, yaitu bahwa pasien dengan jumlah leukosit > 50.000 ul mempunyai prognosis yang buruk.
2. Ditemukan pula adanya hubungan antara umur pasien saat didiagnosis dan hasil pengobatan. Pasien dengan umur di bawah 18 bulan atau di atas 10 tahun mempunyai prognosis lebih buruk dibandingkan dengan pasien berumur di antara itu. Khusus pasien di bawah umur 1 tahun atau bayi terutama di bawah 6 bulan mempunyai prognosis paling buruk.
3. Fenotip imunologis (*immunophenotype*) dari limfoblas saat diagnosis juga mempunyai nilai prognostik. Leukemia sel-B (L3 pada klasifikasi FAB) dengan antibodi “kappa” dan “lambda” pada permukaan blas diketahui mempunyai prognosis yang buruk. Dengan adanya protokol spesifik untuk sel-B, prognosinya semakin membaik. Sel-T leukemia juga mempunyai

prognosis yang jelek, dan diperlakukan sebagai risiko tinggi. Dengan terapi intensif, sel-T leukemia murni tanpa faktor prognostik buruk yang lain, mempunyai prognosis yang sama dengan leukemia sel pre-B. LLA sel-T diatasi dengan protokol risiko tinggi.

4. Nilai prognostik jenis kelamin, dari berbagai penelitian sebagian besar menyimpulkan bahwa anak perempuan mempunyai prognosis yang lebih baik dari anak laki-laki. Hal ini dikatakan karena timbulnya relaps teses dan kejadian leukemia sel-T yang tinggi, hiperleukositosis, dan organomegali serta massa mediastinum pada anak laki-laki. Penyebab pastinya belum diketahui, tetapi diketahui pula ada perbedaan metabolisme mekaptopurin dan metotreksat.
5. Respons terhadap terapi dapat diukur dari jumlah sel blas di daerah tepi sesudah 1 minggu terapi prednisone dimulai. Adanya sisa sel blas pada sumsum tulang pada induksi hari ke-7 atau hari ke-14 menunjukkan prognostik buruk.
6. Kelainan jumlah kromosom juga mempengaruhi prognosis. LLA hiperploid (>50 kromosom) yang biasa ditemukan pada 25% kasus mempunyai prognosis yang baik. LLA hipodiploid (3-5%) memiliki prognosis intermediet seperti t (1:19). Translokasi t (9:22) pada 5% anak atau t (4:11) pada bayi berhubungan dengan prognosis buruk.

Faktor risiko LMA lebih sulit untuk diidentifikasi, faktor-faktor tersebut antara lain:

1. Umur saat didiagnosis, pengalaman beberapa peneliti menunjukkan bahwa bayi mempunyai prognosis yang lebih baik.
2. Leukosit tinggi, tetapi tidak pada semua studi.
3. FAB M3 (promielositik leukemia) bereaksi pada asam retinoik, sebaiknya diterapi dengan kombinasi vitamin dan kemoterapi.
4. Anak-anak dengan Down's sindrom terdapat pada 10% kasus. Sebagian besar merupakan FAB M7 dan mempunyai respons baik dengan kemoterapi. Translokasi kromosom adalah faktor penting. Prognosis baik berhubungan dengan t(8;21), t(15;17) dan inversi 16.

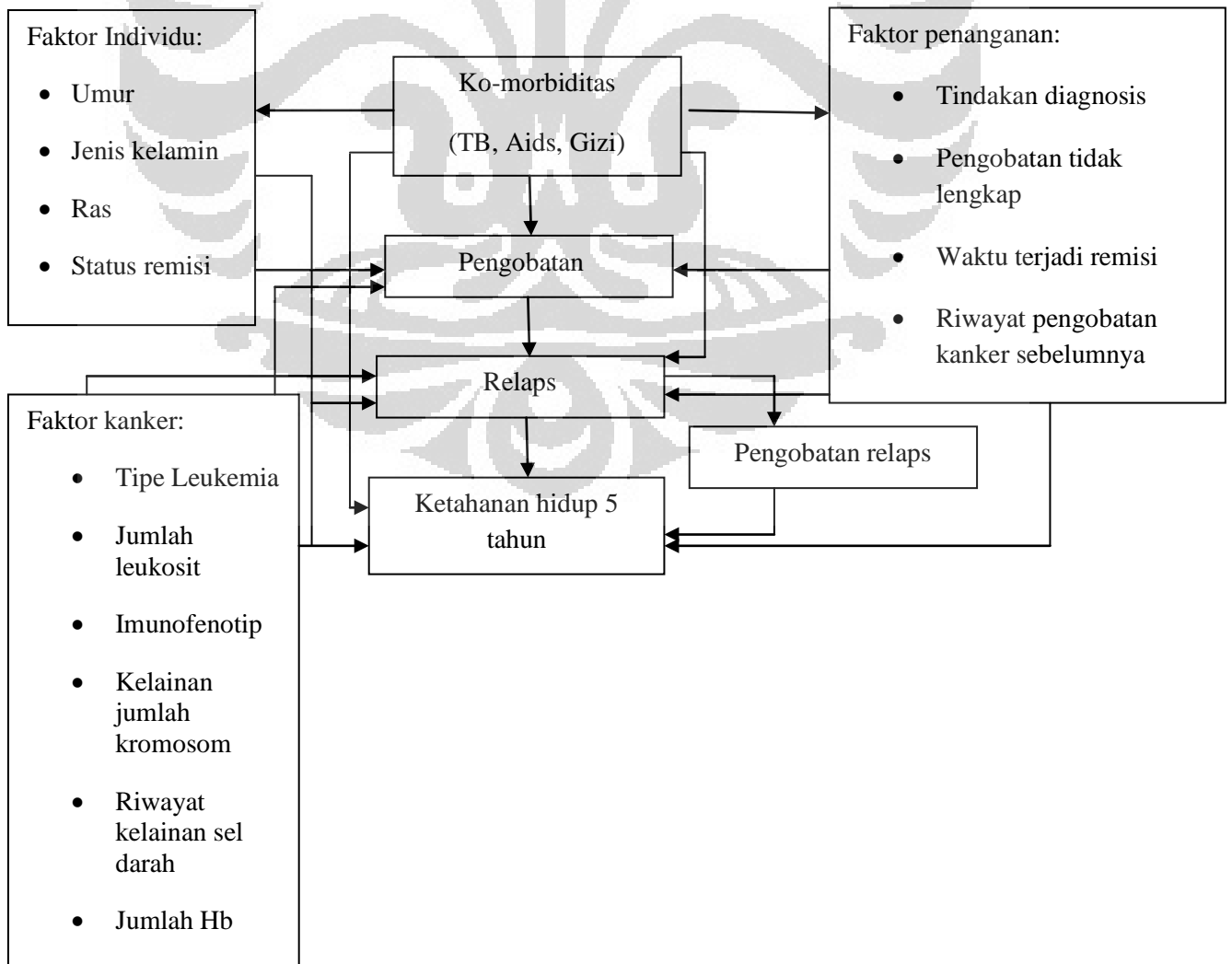
5. Respons terhadap terapi.

The American Cancer Society memperkirakan 11.960 orang (6.530 laki-laki dan 5.430 perempuan) akan didiagnosis LMA pada tahun 2005 dan faktor prognosis LMA terdiri dari:

- Umur, kesehatan secara umum, jumlah sel darah putih saat didiagnosis.
- Subtipe dari LMA
- Riwayat pengobatan kanker sebelumnya
- Pengobatan yang tidak lengkap atau relaps
- Adanya riwayat kelainan sel darah

2.3 Kerangka Teori Ketahanan Hidup Leukemia Akut

Berdasarkan teori-teori dari berbagai sumber maka faktor-faktor ketahanan hidup pasien leukemia akut dapat digambarkan sebagai berikut:



2.4 Analisis Survival (Ketahanan Hidup)

2.4.1 Pengertian

Waktu ketahanan hidup (survival time) merupakan sekumpulan prosedur statistic untuk menganalisis data yang variable outcomenya adalah waktu sampai munculnya suatu kejadian (*time to event*). Variabel waktu bisa berupa tahun, bulan, minggu, atau hari dari awal pengamatan hingga munculnya *event*. Sementara kejadian (event) bisa berupa kematian, kesakitan, kekambuhan, kesembuhan atau kejadian tertentu yang diharapkan terjadi pada individu yang diamati. Pada analisis survival, variable waktu biasanya dinyatakan sebagai *survival time* karena setiap individu memiliki waktu ketahanan hidup pada periode waktu tertentu sesuai dengan follow-up. (Kleinbaum, 1997:4-5)

2.4.2 Data Sensor

Pada analisis survival harus mempertimbangkan beberapa masalah yang mungkin terjadi yang disebut sebagai sensor. Sensor terjadi saat adanya beberapa informasi tentang ketahanan hidup individu yang tidak diketahui secara pasti waktu ketahanan hidupnya. Dengan kata lain sensor terjadi ketika memiliki data tentang survival time individu tetapi kita tidak tau secara persis tentang survival time individu tersebut. Ada beberapa hal yang menyebabkan terjadinya sensor yaitu:

1. individu tidak mengalami kejadian sampai studi berakhir
2. individu hilang dari pengamatan (*lost to follow-up*) pada saat studi masih berlangsung.
3. Individu keluar dari karena kematian, namun kematian bukan merupakan outcome yang diteliti.

Ada 2 macam sensor yaitu sensor kanan (right censor) dan sensor kiri (left censor). Pada sensor kiri yaitu tidak diketahuinya kapan titik awal yang tepat. Contohnya kasu HIV/AIDS, tidak diketahui kapan awal terinfeksi, yang diketahui adalah kapan waktu test dilakukan. Sementara sensor kanan terjadi saat outcome

baru muncul pada saat study berakhir, lost to follow-up, atau hilang sebelum study berakhir. (kleinbaum, 1997:6-7).

2.4.3 Tujuan dan Manfaat Analysis Survival

Analisis ketahanan hidup bertujuan untuk memperkirakan probabilitas ketahanan hidup, kekambuhan, kematian, dan peristiwa-peristiwa lainnya pada periode waktu tertentu. Sebagai contoh kita ingin mengetahui ketahanan hidup 5 tahun pasien kanker payudara pada pasien yang menerima mastektomi radikal dan metode pembedahan yang lebih terbatas. Dalam prakteknya, analisis ketahanan hidup memang banyak digunakan untuk menilai efikasi suatu perlakuan atau eksperimen klinik. Tetapi prinsip analisis ketahanan hidup dapat juga digunakan untuk menilai efektifitas strategi intervensi program kesehatan masyarakat. Di bidang demografi, analisis ketahanan hidup diterapkan untuk memperkirakan dan membandingkan angka harapan hidup (*life-expectancy*) penduduk di berbagai Negara di dunia. Jika dalam suatu populasi diikuti dalam periode waktu yang sangat lama, maka semua orang dalam populasi tersebut akan meninggal apapun karakteristik yang dimilikinya. Hanya saja ada orang yang meninggal lebih cepat dan ada yang lebih lama. Dalam hal ini adalah hal yang menarik untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi seseorang meninggal lebih cepat atau lebih lambat. Studi seperti ini dapat disajikan melalui analisis multivariate. (Murti, 1997: 390-391).

Menurut Kleinbaum terdapat 3 tujuan dari analisis ketahanan hidup, diantaranya:

1. Mengestimasi dan menginterpretasi fungsi survivor dan atau fungsi hazard dari data survival.
2. Membandingkan fungsi survivor dan atau fungsi hazard
3. Menilai hubungan variable independen dengan survival time

Tujuan yang ketiga ini biasanya menggunakan model contohnya pendekatan cox proporsional hazards. (Kleinbaum, 1996:15)

2.4.4 Metode Analisis Survival

Ada beberapa model yang digunakan untuk menghubungkan antara faktor risiko, ketahanan hidup, dan jangka waktu. Pemilihan model harus memperhatikan hal berikut:

1. Bentuk distribusi probabilitas ketahanan hidup, apakah bersifat parametrik atau non-parametrik.
2. Apakah faktor risiko itu bersifat univariat atau multivariat
3. Jumlah sampel penelitian
4. Apakah data mencakup tersensor atau tidak tersensor

Metode analisis survival yang banyak digunakan adalah Metode Life Table (Tabel hidup), metode Kaplan-Meier, dan Model risiko proporsional cox.

A. Metode Life Table

Metode life table merupakan salah satu metode aproksimasi yang cocok dan cukup akurat untuk menghitung Cumulative Incidens (CI) pada populasi berukuran sedang hingga besar. Rumus metode life table untuk menghitung probabilitas kumulatif bahwa suatu peristiwa akan terjadi selama jangka waktu tertentu, ialah sebagai berikut:

$$CI_j' = \frac{I_j'}{N_{0j'} - W_j'/2}$$

Dengan:

CI_j' = risiko kesakitan atau kematian dalam interval waktu ke j' . $j' = 1, 2, 3, \dots, j$.

I_j' = jumlah insidensi kesakitan atau kematian pada waktu interval ke j .

N_{0j} = jumlah subjek dalam risiko sakit atau kematian pada waktu interval ke j .

W_j ' = Jumlah subjek yang menarik diri dari follow-up dalam waktu interval ke j

B. Metode Kaplan Meier

Metode Kaplan meier sangat populer digunakan untuk analisis ketahanan hidup. Metode ini merupakan metode yang sangat sederhana sehingga mudah dikerjakan oleh pemakai yang memiliki dasar matematika pas-pasan. Berbeda dengan life table, metode Kaplan Meier tidak mengelompokkan jangka waktu ketahanan hidup ke dalam interval-interval waktu. Metode ini sangat cocok digunakan ketika jumlah sampel kurang dari 30 subyek per kelompok studi. Dengan kelayakan penggunaan pada sampel kecil, tentu saja metode Kaplan meier dapat juga digunakan pada ukuran sampel yang lebih besar.

Analisis Kaplan meier menggunakan asumsi sebagai berikut:

1. Subyek menarik diri dari penelitian secara rata-rata memiliki outcome yang sama dengan subyek yang bertahan selama pengamatan.
2. Perbedaan waktu mulainya masuk dalam pengamatan antar subyek tidak mempengaruhi risiko (probabilitas) terjadinya outcome.

C. Model Risiko Proporsional

Pada prinsipnya survival analisis adalah untuk memperkirakan fungsi risiko (hazard function). Fungsi Risiko $h(t)$ adalah probabilitas seorang untuk mengalami outcome (misalnya, meninggal) dalam waktu tidak terlalu lama pada waktu t (per unit waktu), ketika orang tersebut telah bertahan tanpa outcome (misalnya, bertahan hidup) sampai waktu t. Pernyataan tersebut dapat dituliskan sebagai berikut (Rosner, 1990):

$$h(t) = \frac{[S(t) - S(t+\Delta t)]}{S(t)} \text{ dengan } \Delta t \text{ mendekati } 0$$

Δt

D. Perhitungan Rasio Risiko untuk Variabel Independen Dikotomi

Perhitungan rasio risiko untuk mengalami outcome dengan segera, antara individu dengan faktor risiko dan individu lainnya tanpa faktor risiko itu, dimana kedua individu memiliki nilai yang sama untuk semua kovariat, diperoleh sebagai berikut:

$$RR = \exp [b_i]$$

Rasio risiko (risiko relative) ini dapat ditafsirkan sebagai rasio risiko terjadinya outcome (misalnya, meninggal) segera pada waktu t (persatuan waktu), antara individu dengan faktor risiko dan individu lainnya tanpa faktor risiko, jika kedua individu mampu bertahan tanpa outcome (misalnya, bertahan hidup) sampai waktu t . Interval keyakinan 95% dari RR untuk variable independen dikotomi adalah sebagai berikut:

$$IK\ 95\% = \exp [b_i \pm 1.96\ SE(b_i)]$$

E. Perhitungan Rasio Risiko untuk Variabel Independen Kontinyu

Perhitungan rasio risiko untuk mengalami outcome dengan segera, antara individu dengan suatu faktor risiko ($X_i + \Delta$) dan individu lainnya dengan nilai faktor risiko (X_i), jika kedua individu memiliki nilai yang sama untuk semua kovariat, diperoleh sebagai berikut:

$$RR = \exp [b_i \Delta]$$

Rasio risiko ini dapat diperkirakan sebagai rasio risiko terjadinya peristiwa (misalnya, meninggal) dengan segera pada waktu t (persatuan waktu), antara individu dengan nilai suatu faktor risiko ($X_i + \Delta$) dan individu lainnya dengan faktor risiko (x_i), jika kedua individu mampu bertahan tanpa peristiwa itu (misalnya, bertahan hidup) sampai waktu t .

Interval keyakinan 95% untuk RR variable independen kontinyu adalah sebagai berikut: $IK\ 95\% = \exp [b_i \pm 1.96SE(b_i)] \Delta$.

BAB III

KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS, DAN DEFINISI OPERASIONAL

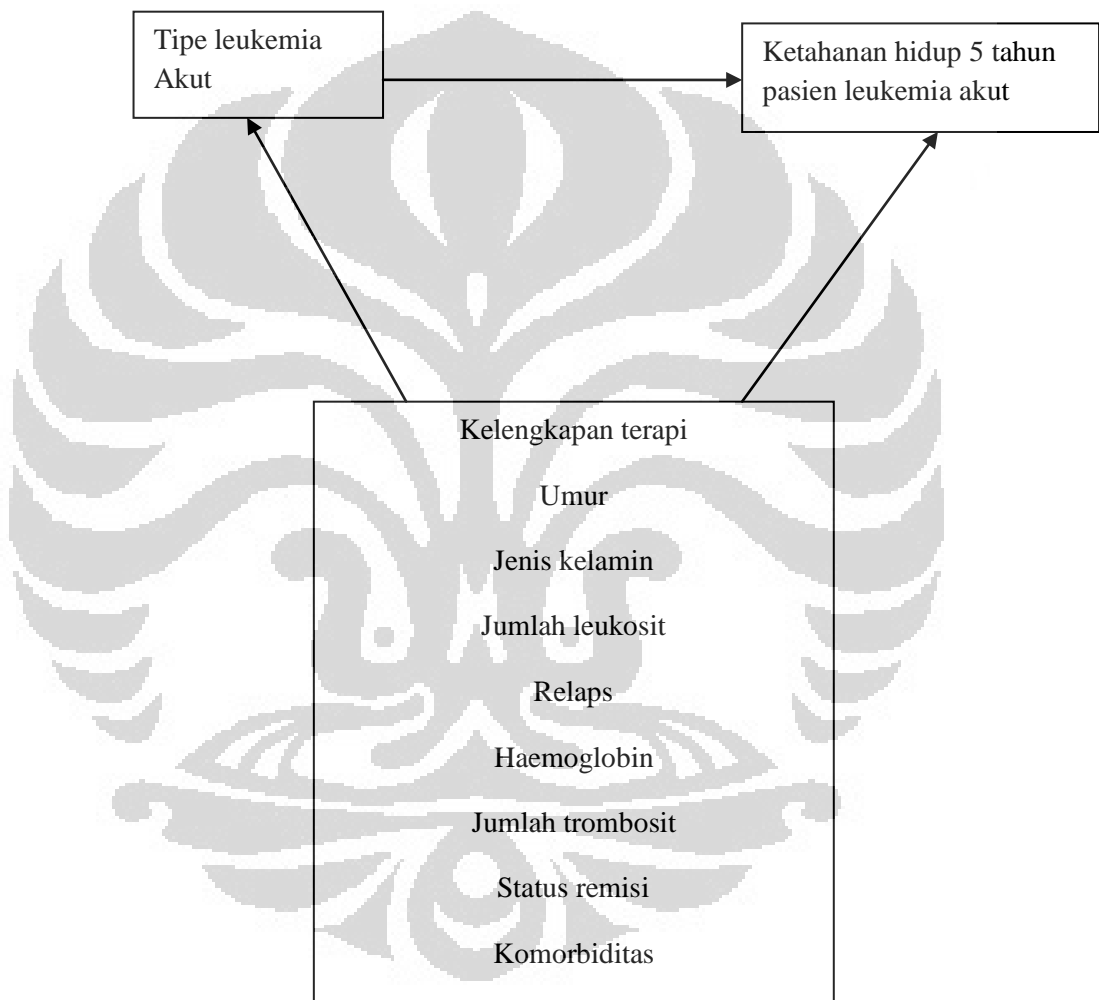
3.1 Kerangka Konsep

Dalam penelitian ini, variable yang akan dihubungkan adalah tipe leukemia sebagai variable dependen dengan ketahanan hidup 5 tahun sebagai variable independen pada pasien leukemia akut di Rumah Sakit Kanker “Dharmais” (RSKD) Jakarta. Data diambil dari data rekam medis pasien leukemia tahun 1999 sampai dengan data pasien tahun 2007. Variabel dependen dan variable independen akan dikontrol dengan variable lain yang dianggap berhubungan dengan kedua variable yaitu kelengkapan terapi, rujukan, usia pasien, jenis kelamin, jumlah trombosit, haemoglobin, Status remisi, komorbiditas dan jumlah leukosit. Kerangka konsep dibangun berdasarkan teori, namun karena keterbatasan data tidak semua variable dari teori diteliti.

Hipotesis dalam penelitian ini digambarkan seperti skema di bawah ini.

Gambar 3.1

Kerangka Konsep



3.2 Hipotesis

Probabilitas ketahanan hidup 5 tahun pasien leukemia akut di RSKD lebih tinggi pada Leukemia Limfoblasti Akut (LLA) daripada Leukemia Mieloblastik Akut (LMA).

3.3 Definisi Operasional

1. Ketahanan hidup 5 tahun pasien leukemia akut

a. Waktu ketahanan hidup

DO : Lama ketahanan hidup pasien leukemia akut sejak didiagnosis pertama kali hingga pengamatan 5 tahun.

Cara ukur: Observasi catatan register pasien

Alat ukur: Register pasien

Hasil ukur: Lama ketahanan hidup dalam tahun/bulan

Skala ukur: Rasio

b. Status Kehidupan

DO: Status kehidupan penderita leukemia selama 5 tahun pengamatan:

1. Penderita dikatakan meninggal apabila sudah disahkan oleh Rumah Sakit dan tertulis dalam rekam medis.
2. Penderita dikatakan hidup bila pada akhir pengamatan 5 tahun masih meneruskan pengobatan kanker di RSKD dan kemudian dikategorikan sensor.
3. Bila pada data tidak jelas status kehidupannya tidak diketahui sampai akhir pengamatan 5 tahun maka dilakukan penelusuran melalui telepon ke nomor yang sudah tercatat dalam rekam medic. Penelusuran dilakukan untuk mendapat keterangan status kehidupan penderita dari

keluarga/kerabat terdekatnya. Bila informasi status kehidupan tidak didapatkan karena nomor telepon yang salah atau pindah maka penderita dikategorikan sensor.

Cara ukur:

Observasi melalui catatan register pasien dan penelusuran melalui media telepon.

Alat ukur : Register pasien leukemia akut di RSKD/media komunikasi (telepon)

Hasil Ukur : 0 = Sensor (hidup atau hilang dari pengamatan)

Hilang dari pengamatan adalah penderita yang tidak diketahui status kematiannya. Lama waktu hidupnya dihitung sampai pada kunjungan terakhir ke RS.

1 = Meninggal

Skala ukur: Nominal

2. Kelengkapan terapi

DO : Pengobatan secara keseluruhan pasien leukemia akut berdasarkan standar prosedur operasional yang sudah ditentukan oleh pihak RSKD.

Alat ukur : Data rekam medis pasien leukemia akut di RSKD

Cara ukur: Observasi

Hasil Ukur:

1 = lengkap (jika pengobatan yang dilakukan sesuai dengan protokol pengobatan leukemia anak di RSKD)

2 = tidak lengkap (jika pengobatan yang dilakukan tidak sesuai dengan protocol pengobatan leukemia anak di RSKD)

Pasien yang tidak lengkap dalam terapinya dapat dicontohkan sebagai berikut:

- a. Pasien seharusnya melakukan kemoterapi, namun tidak melakukan karena adanya keterbatasan biaya.
- b. Setelah remisi awal, pasien seharusnya masih melakukan pengobatan namun karena merasa sudah sembuh, pasien tidak datang kembali berobat.
- c. Pasien sudah mengalami event (meninggal) sebelum menyelesaikan tahap pengobatan.

Skala ukur: ordinal

4. Usia pasien

DO : lama hidup pasien saat pertama kali didiagnosis dan melakukan pengobatan ke RSKD.

Alat ukur : Register pasien leukemia akut di RSKD

Cara ukur: Observasi

Hasil Ukur:

1= 1-10 tahun

2= < 1 tahun dan > 10 tahun

Skala ukur: ordinal

5. Jenis kelamin anak

DO : gender yang didapatkan sejak dalam kandungan

Alat ukur : Register pasien leukemia akut di RSKD

Cara ukur: Observasi

Hasil Ukur:

1 = perempuan

2 = laki-laki

Skala ukur: nominal

6. Tipe leukemia

DO : tipe leukemia akut berdasarkan asal sel kanker

Alat ukur : Register pasien leukemia akut di RSKD

Cara ukur: Observasi

Hasil Ukur:

1= LLA (Leukemia Linfoblastik Akut)

2= LMA (Leukemia Mieloblastik Akut)

Skala ukur: nominal

7. Jumlah leukosit

DO : banyaknya sel darah putih ketika pasien didiagnosis leukemia akut di RSKD.

Alat ukur : Register pasien leukemia akut di RSKD

Cara ukur: Observasi

Hasil Ukur:

1 = $\geq 50.000/\text{mm}^3$

2 = $< 50.000/\text{mm}^3$

Skala ukur: ordinal

8. Jumlah trombosit

DO : banyaknya jumlah keping darah ketika pasien didiagnosis leukemia akut di RSKD.

Alat ukur : Register pasien leukemia akut di RSKD

Cara ukur: Observasi

Hasil Ukur:

1 = $\geq 30.000/\text{mm}^3$

2 = $< 30.000/\text{mm}^3$

Skala ukur: ordinal

9. Relaps

DO = Ditemukannya kembali sel blast $> 3\%$ setelah melakukan pengobatan dan dinyatakan sembuh.

Alat ukur : Register pasien leukemia akut di RSKD

Cara ukur : Observasi

Hasil ukur :

1 = tidak relaps

2 = relaps

Skala ukur : nominal

10. Status remisi

DO : status kesembuhan pasien setelah melakukan pengobatan fase induksi. Pasien leukemia dinyatakan remisi jika persen sel blast $< 3\%$.

Alat ukur : Register pasien leukemia akut di RSKD

Cara ukur : Observasi

Hasil ukur :

1 = remisi

2 = tidak remisi

11. Jumlah Hemoglobin

DO : Jumlah molekul protein pada sel darah merah pasien leukemia akut saat didiagnosis di RSKD.

Alat ukur: Register pasien leukemia akut di RSKD.

Cara ukur: Observasi

Hasil ukur:

1 = ≥ 12 g/dl

2 = <12 g/dl

Skala ukur = ordinal

12. Komorbiditas

DO: Suatu penyakit lain yang ikut serta dan muncul bersamaan dengan leukemia akut yang dapat mempengaruhi penderita.

Alat Ukur: Register pasien leukemia akut di RSKD.

Cara Ukur: Observasi

Hasil ukur:

1 = Tidak ada komorbiditas

2 = Ada komorbiditas

Skala ukur: nominal

BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain kohort retrospektif dengan menggunakan data sekunder dari data rekam medis pasien leukemia anak di Rumah Sakit Kanker “Dharmais” tahun 1997 sampai dengan tahun 2008. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif dengan mengikuti subjek untuk meneliti kejadian yang belum terjadi sejak pertama didiagnosis di Rumah Sakit Kanker “Dharmais” hingga pengamatan berakhir pada Juni 2012. Rancangan penelitian dibatasi waktu 5 tahun (60 bulan) untuk terjadinya event/kejadian karena waktu 5 tahun merupakan waktu yang lazim digunakan untuk menentukan survival jangka panjang.

4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Lokasi penelitian dilakukan di Rumah Sakit Kanker “Dharmais” (RSKD) di bagian SMF Anak. Data yang digunakan adalah data sekunder yaitu data rekam medis pasien dari tahun 1997 sampai tahun 2008. Penelitian dilakukan dari bulan Februari-Juni 2012.

4.3 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien leukemia akut yang berobat ke Rumah Sakit Kanker “Dharmais”. Sampel dalam penelitian ini adalah semua pasien leukemia akut yang didiagnosis di Rumah Sakit Kanker “Dharmais” mulai kurun waktu tahun 1997 sampai tahun 2008. Sampel penelitian yang diambil adalah pasien yang memenuhi kriteria inklusi sesuai dengan tujuan penelitian. Adapun kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah anak yang didiagnosis sebagai penderita leukemia limfositik akut dan leukemia mieloblastik akut dengan umur 0-16 tahun pada saat didiagnosis di RSKD Jakarta tahun 1997-2008, memiliki nomor telepon yang bisa dihubungi, tercatat tanggal kunjungan

terakhirnya. Sementara criteria eksklusinya adalah pasien leukemia kronik, dan umur lebih dari 16 tahun, serta data nomor telepon dan tanggal kunjungan terakhir tidak tercatat.

Perhitungan jumlah sampel dengan menggunakan rumus (Lemeshow, 1997).

$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{[(1+k)\bar{\lambda}^2]} + z_{1-\beta} \sqrt{[k\lambda_1^2 + \lambda_2^2]} \right\}^2}{k(\lambda_1 - \lambda_2)^2}$$

Keterangan:

$Z_{1-\alpha/2}$ = *Level of significant* sebesar 5% (1,96)

$Z_{1-\beta}$ = *Power of the test* sebesar 90% (1,28)

λ_1 = *Insidens rate* terjadinya kematian setelah 5 tahun pada pasien leukemia akut pada kelompok LMA.

λ_1 didapatkan dengan asumsi HR = 2,5. Dengan rumus $HR = \lambda_1 / \lambda_2$, maka $\lambda_1 = \lambda_2 \times HR = 0,1 \times 2,5 = 0,25$

λ_2 = *Insidens rate* terjadinya kematian setelah 5 tahun pada pasien leukemia akut pada kelompok LLA (0,1 pada penelitian Fabiola tahun 2006)

$k = n_2/n_1 = 3$

Penentuan λ_2 berdasarkan penelitian Fabiola tahun 2006 yang menyebutkan bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun pasien leukemia jenis LLA (Leukemia Limfositik Akut) adalah 60 % sehingga insidens rate nya adalah 0.1. Dengan asumsi HR= 2,5 maka $\lambda_1 = 0,25$ sehingga didapatkan $n_1 = 24$ dan $n_2 = 24 \times 3 = 72$. Maka total jumlah sampel minimal adalah 96 kasus leukemia.

4.4 Pengumpulan Data

Pengumpulan data dalam penelitian ini dilakukan dengan observasi data rekam medis pasien leukemia anak di Rumah Sakit Kanker “Dharmais”. Proses awal yang dilakukan oleh peneliti adalah dengan mengidentifikasi variabel-variabel yang akan diteliti kemudian melakukan observasi terhadap data yang sudah dikomputerisasi oleh staff khusus SMF anak RSKD. Data tersebut berisi tentang identitas pasien beserta informasi-informasi lain yang dipindahkan dari status pasien. Kemudian data yang diambil dibatasi hanya pada jenis LLA dan jenis LMA yang didiagnosis pada tahun 1997-2008. Dari data tersebut teridentifikasi sebanyak 9 variabel yang dapat diteliti. Sementara 1 variabel lain yaitu variabel kelengkapan terapi yang juga ingin diketahui datanya, harus melakukan penelusuran ke status pasien di bagian *Medical Record* (MR) karena tidak tercatat dalam data yang sudah dikomputerisasi. Selain pengumpulan data di MR, peneliti juga melakukan penelusuran melalui media komunikasi telepon untuk menanyakan status pasien kepada kerabat terdekat, apakah sudah meninggal atau masih hidup. Jika sudah meninggal maka selanjutnya menanyakan tanggal, bulan, dan tahun meninggal pasien.

4.5 Manajemen Data

Manajemen data dalam penelitian ini dilakukan melalui computer yang terdiri dari beberapa tahap yaitu:

1. Pengkodean data (*coding*)

Pengkodean data adalah kegiatan mengklasifikasi data dengan memberikan kode pada masing-masing kelas dalam variable. Pada penelitian ini coding dilakukan saat ingin mengkasifikasi variable tipe leukemia, kelengkapan terapi, jenis rujukan, jenis kelamin, jumlah leukosit

2. Penyuntingan data (*editing*)

Pada tahap ini dilakukan aktifitas pemeriksaan kembali data yang dikumpulkan. Jika ada data yang meragukan dapat dilakukan penelusuran kembali ke rekam medis. Selain itu, jika ada data yang missing akan dilakukan pengeditan dengan menggantinya dengan mean.

3. Pemasukan data (*entry*)

Pada tahap ini dilakukan aktifitas memasukkan data ke dalam templet yang sudah disediakan.

4. Pembersihan data (*cleaning*)

Memperbaiki data apabila ditemukan keanehan seperti nilai ekstrim atau tanggal yang tidak masuk akal

4.6 Analisis Data

Analisis yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis univariate, analisis bivariat dan analisis multivariate.

4.6.1 Analisis Univariat

Analisis univariat bertujuan untuk melihat gambaran setiap variabel yang diteliti. Dengan menyajikan ukuran variabel data seperti standar deviasi, mean, standar error, dan range. Analisis univariat digunakan untuk mendapatkan gambaran karakteristik (usia pasien, tipe leukemia, jumlah leukosit, jenis kelamin, dan kelengkapan terapi) pasien leukemia anak di Rumah Sakit Kanker “Dharmas” tahun 1999 sampai dengan tahun 2007.

4.6.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat bertujuan untuk melihat hubungan antara karakteristik pasien leukemia akut dengan ketahanan hidup 5 tahun dan untuk mengetahui ketahanan hidup 5 tahun secara keseluruhan pasien leukemia akut. Analisis bivariat menggunakan metode *Kaplan-Meier*. Metode ini dapat digunakan pada jumlah sampel yang sedikit dan efek hitung yang tepat.

Ketahanan hidup pasien leukemia dilihat dari waktu (bulan atau tahun) pasien tersebut terakhir kali mengalami kejadian (meninggal) dikurangi waktu (bulan atau tahun) dia didiagnosis leukemia pertama kali di RSKD Jakarta. Untuk mengetahui pasien mengalami kejadian atau tidak maka dilakukan penelusuran terhadap data rekam medis dan penelusuran melalui telepon.

Menghitung kemaknaan dua variable dengan menggunakan uji log-rank yaitu dengan cara membandingkan jumlah kejadian observasi dengan jumlah kejadian yang diharapkan yang mengikuti distribusi kaid kuadrat dengan derajat kebebasan. Uji ini juga digunakan untuk mengetahui *survival* secara keseluruhan.

4.6.3 Analisis Multivariat

Analisis multivariat adalah analisis yang digunakan untuk melihat hubungan variable independen dengan variable dependen secara bersama-sama. Uji statistik yang digunakan adalah *Regresi Cox*. Variabel yang akan diikuti dalam analisis multivariate terlebih dahulu diseleksi variable-variabel yang memiliki nilai $p < 0,1$ pada analisis bivariat. Setelah itu diperiksa apakah diantara variable independent terjadi interaksi dengan waktu. Pengujian dilakukan dengan menggunakan regresi cox dengan time dependent covariat. Bila terdapat interaksi dengan waktu maka digunakan permodelan dengan time dependent covariat. Bila tidak terdapat interaksi dengan waktu maka digunakan permodelan dengan regresi cox (*Cox Proportional Hazard*). Dari variable kandidat tersebut ditentukan variable independent yang berpengaruh dengan ketahanan hidup 5 tahun ($p < 0,05$). Selanjutnya dilakukan pengujian interaksi antara varaibel independent ini dengan menggunakan uji ratio likelihood. Jika nilai $p < 0,05$ berarti interaksi tersebut masuk dalam model, jika nilai $p > 0,05$ variabel interaksi tidak dimasukkan dalam model.

Model regresi cox adalah:

$$\mathbf{H(t) = H_0(t) \exp \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n}$$

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1 Keterbatasan Penelitian dan Kekuatan Penelitian

6.1.1 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan probabilitas ketahanan hidup 5 tahun pasien leukemia akut pada anak di RSKD. Dalam proses pelaksanaannya penelitian ini memiliki keterbatasan. Keterbatasan pertama berhubungan dengan desain yang digunakan. Desain yang digunakan dalam penelitian ini adalah kohort retrospektif yaitu desain studi observasional yang mendasarkan pemilihan subjek berdasarkan keterpaparan dan kemudian diikuti sampai mengalami kejadian yang diteliti atau tidak. Disebut retrospektif karena variabel dependen (ketahanan hidup 5 tahun) diobservasi saat ini dan variabel independen serta kovariat telah diukur pada masa lampau. Dengan kata lain paparan telah terjadi sebelum peneliti memulai penelitiannya. Oleh karena itu penelitian ini menggunakan data sekunder sehingga variabel penelitian sangat terbatas pada data yang tersedia dalam rekam medis. Terdapat beberapa variabel yang memiliki data *missing* diantaranya variabel kelengkapan pengobatan yang tidak tercatat dalam rekam medis sebesar 43%. Selain itu variabel jumlah trombosit, leukosit, dan hemoglobin juga terdapat data *missing* sebesar 15%. Kemudian banyak subjek yang hilang dari pengamatan sehingga tidak diketahui status kehidupannya yaitu sebanyak 19%.

Selain melalui data sekunder, terdapat 1 variabel yang informasinya didapatkan dari data primer yaitu untuk mengetahui status kehidupan pasien dengan menggunakan media komunikasi telepon khususnya untuk data yang tidak tercatat dalam register pasien. Pengukuran melalui media komunikasi telepon dalam penelitian ini memungkinkan keluarga pasien salah dalam mengingat tanggal pasien meninggal atau disebut juga *recall bias* meskipun kemungkinannya kecil.

6.1.2 Kekuatan Penelitian

Di balik keterbatasan yang ada, penelitian ini juga memiliki kekuatan. Pertama dari segi pengumpulan data. Data yang diperoleh dalam penelitian ini merupakan data yang sudah dikomputerisasi dan sebagian besar data sudah di *entry* oleh staff khusus SMF anak di RS Dharmais yang kapasitasnya lebih baik dibandingkan peneliti sendiri dalam membaca status pasien. Kebanyakan variabel sudah ada datanya pada komputer kecuali informasi tentang kelengkapan pengobatan yang ditelusuri sendiri oleh peneliti ke status pasien. Kemudian penelitian ini merupakan penelitian tentang ketahanan hidup pasien leukemia akut pada anak dengan analisis multivariat dengan jumlah sampel yang memenuhi syarat minimal sampel. Hal ini sangat jarang dilakukan pada penelitian-penelitian lain. Kekuatan lain adalah Rumah Sakit tempat penelitian dilakukan, yaitu RSKD yang merupakan RS rujukan kanker nasional. Hal ini memberi arti bahwa pasien-pasien kanker yang dirawat di RSKD berasal dari seluruh Indonesia meliputi wilayah Jakarta dan luar Jakarta. Dari data tahun 1997-2008 didapatkan sekitar 68% berasal dari luar Jakarta dan 78% merupakan pasien rujukan dari Rumah Sakit lain di Indonesia. Dengan demikian, hasil dari penelitian ini bisa menjadi acuan atau generalisasi untuk mendapatkan gambaran angka ketahanan hidup pasien leukemia akut di Indonesia.

6.2 Ketahanan Hidup 5 Tahun Pasien Leukemia Akut Pada Anak

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan bahwa penderita leukemia akut pada anak di RSKD yang didiagnosa tahun 1997-2008 menghasilkan probabilitas ketahanan hidup 5 tahun secara keseluruhan adalah 22,6% dengan menggunakan analisis statistik kaplan meier. Angka ketahanan hidup 5 tahun ini bisa dibandingkan dengan angka ketahanan hidup di beberapa negara dan Rumah sakit.

Dalam data yang dikumpulkan badan kesehatan Amerika-SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) menemukan hasil bahwa ketahanan hidup 5 tahun pasien leukemia secara keseluruhan adalah 34% pada penderita leukemia yang didiagnosis pada tahun 1975-1977, 36% untuk data 1978-1980, 38% untuk data 1981-1983, 41% untuk data tahun 1984-1986, 43% untuk data tahun 1987-1989, 45% untuk data tahun 1990-1992, dan 57% pada tahun 2001-2007. Sementara di negara Australia ditemukan bahwa angka ketahanan hidup 5 tahun pasien leukemia adalah sebesar 49% (data tahun 1998-2004). Hasil penelitian ini lebih mendekati data SEER pada pasien yang didiagnosa tahun 1975-1977 meskipun secara angka masih lebih rendah. Perbedaan angka ketahanan hidup ini kemungkinan dipengaruhi oleh kriteria inklusi sampel yang digunakan. Pada penelitian ini hanya menggunakan kasus leukemia akut sementara pada penelitian di Amerika memasukkan kasus leukemia secara keseluruhan termasuk leukemia kronik. Selain itu kemungkinan perbedaan kemajuan teknologi dengan negara Amerika khususnya dalam penanganan kasus leukemia juga mempengaruhi perbedaan *survival rate* nya khususnya untuk data tahun 2001-2007 yang ketahanan hidup 5 tahun pasien leukemia lebih dari 50%.

6.3 Tipe leukemia Akut dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun (Analisis Multivariat)

Tipe leukemia akut merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup penderita leukemia. Menurut jenis histologinya, leukemia akut dikelompokkan menjadi 2 yaitu Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) dan Leukemia Mieloblastik Akut (LMA). Pada penelitian ini ditemukan bahwa risiko kematian setelah 5 tahun pada pasien jenis Leukemia Mieloblastik Akut (LMA) 1,643 kali (CI: 0,635 - 3,848) dibandingkan dengan pasien Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) setelah memperhitungkan jenis kelamin, jumlah trombosit, kekambuhan, status remisi, kelengkapan terapi, jumlah leukosit, komorbiditas dan kadar hemoglobin. Angka ini bila dibandingkan dengan beberapa hasil penelitian yaitu:

- a. Data badan kesehatan Amerika tahun 2001-2007 SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) didapatkan hasil bahwa *Hazard Ratio* (risiko kematian) setelah 5 tahun pada tipe LMA sebesar 3,6 kali dibandingkan dengan tipe LLA. Hasil ini lebih besar dibandingkan hasil penelitian ini.
- b. Pada penelitian Fabiola, 2006. Didapatkan hasil bahwa *Hazard Ratio* (risiko kematian) setelah 5 tahun pada tipe LMA sebesar 3,9 kali dibandingkan dengan tipe LLA. Hasil ini lebih besar dibandingkan hasil penelitian ini.
- c. Pada penelitian Malcolm, et al. 1985-1994. Didapatkan hasil bahwa *Hazard Ratio* (risiko kematian) setelah 5 tahun pada tipe LMA sebesar 3,88 kali dibandingkan dengan tipe LLA. Hasil ini lebih besar dibandingkan hasil penelitian ini.

Perbedaan hasil penelitian di RSKD dengan penelitian-penelitian di Amerika kemungkinan dipengaruhi oleh metode penelitian yang digunakan. Dalam penelitian ini menggunakan analisis multivariat yang mengontrol beberapa variabel yang dianggap sebagai variabel perancu hubungan antara tipe leukemia dengan ketahanan hidup 5 tahun. Sementara penelitian yang dilakukan di atas merupakan penelitian bivariat yang hanya melihat hubungan tipe leukemia dengan ketahanan hidup 5 tahun tanpa memperhitungkan variabel lain.

Meskipun demikian, secara keseluruhan penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian-penelitian yang lain yang menunjukkan bahwa risiko kematian pada leukemia tipe LMA lebih tinggi dibandingkan dengan risiko kematian pada leukemia tipe LLA. Dari hasil analisis multivariat ini juga ditemukan beberapa variabel yang berhubungan dengan ketahanan hidup 5 tahun diantaranya:

6.3.1 Jenis Kelamin dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun

Jenis kelamin juga merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi prognosis. Dalam penelitian ini didapatkan hasil bahwa risiko kematian pasien leukemia akut pada laki-laki 3,029 kali (CI: 1,368 - 6,708) dibandingkan dengan

perempuan. Hasil ini lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian Malcolm et al. tahun 1985-1994 di Amerika Serikat yang menemukan bahwa risiko kematian setelah 5 tahun pasien leukemia berjenis kelamin laki-laki 1,39 kali lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan. Sementara menurut data SEER tahun 2001-2007 menunjukkan hasil yang berbeda yaitu risiko kematian setelah 5 tahun pasien leukemia akut pada laki-laki adalah 0,9 kali dibandingkan dengan perempuan. Penelitian ini sesuai dengan penelitian malcolm et al. yang menemukan bahwa laki-laki lebih berisiko untuk meninggal daripada perempuan dan sesuai juga dengan teori Tornqvist M, (2001) dan Wirawan dkk. (2003) bahwa pasien leukemia berjenis kelamin laki-laki memiliki prognosis yang lebih buruk dan jenis kelamin perempuan.

6.3.2 Jumlah trombosit dan ketahanan hidup 5 tahun

Variabel jumlah trombosit dibagi menjadi 2 yaitu $\geq 30.000/\text{mm}^3$ dan $< 30.000/\text{mm}^3$. Secara teori penderita leukemia yang memiliki trombosit $< 30.000/\text{mm}^3$ memiliki prognosis yang buruk. Pada analisis multivariat pasien leukemia akut dengan jumlah trombosit $< 30.000/\text{mm}^3$ memiliki risiko kematian 2,902 kali dibandingkan dengan pasien dengan jumlah trombosit $\geq 30.000/\text{mm}^3$.

Berdasarkan informasi dari dokter Edi Tehuteru yang merupakan ketua timja di SMF anak RSKD menyatakan bahwa pasien dengan jumlah trombosit $< 30.000/\text{mm}^3$ bisa mengalami pendarahan walau dalam kondisi tidak melakukan aktivitas.

Kemungkinan hal inilah yang menyebabkan dalam penanganan pasien leukemia, sering dilakukan transfusi komponen darah yang terdiri dari sel darah merah dan trombosit.

6.3.3 Kekambuhan (relaps) dan ketahanan hidup 5 tahun

Kekambuhan merupakan salah satu variabel yang mempengaruhi ketahanan hidup 5 tahun pasien leukemia akut. *The American Cancer Society* menyatakan bahwa relaps/kekambuhan merupakan salah satu faktor prognosis leukemia tipe LMA.

Dalam penelitian ini didapatkan hasil bahwa angka ketahanan hidup 5 tahun pasien leukemia akut dengan kekambuhan adalah 23,8% dan pada pasien tanpa kekambuhan adalah 22,4%. Hasil ini tidak jauh berbeda dengan pernyataan Permono (2006) bahwa survival setelah relaps adalah 20-40%. Sementara hazard ratio atau risiko kematian pada pasien yang mengalami relaps 0,23 (CI: 0,090 - 0,591) dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami relaps. Artinya pasien leukemia akut tanpa relaps lebih berisiko untuk meninggal dibandingkan dengan pasien yang mengalami relaps. Hal ini bertentangan dengan hasil yang didapatkan dalam Permono (2006) yang menyatakan bahwa relaps sumsum tulang yang terjadi dalam 18 bulan sesudah diagnosis memperburuk prognosis (10-20% *long-term survival*). Justru dalam penelitian ini status relaps bersifat protektif.

Rendahnya risiko kematian pada pasien leukemia akut berstatus relaps setelah induksi kemungkinan dipengaruhi oleh tindakan setelah relaps terjadi. Dimana pada pasien relaps biasanya dilakukan tindakan khusus yaitu terapi relaps yang lebih agresif untuk mengatasi resistensi obat. Bahkan dalam Permono (2006) menyebutkan bahwa tindakan terapi bagi pasien yang mengalami relaps bisa sampai pada transplantasi sumsum tulang.

6.3.4 Status remisi dan ketahanan hidup 5 tahun

Status remisi juga menjadi salah satu faktor prognosis leukemia akut. Pasien leukemia akut akan memiliki prognosis yang baik jika mengalami remisi setelah induksi. Pada penelitian ini juga didapatkan bahwa status remisi memberi pengaruh terhadap ketahanan hidup 5 tahun. Probabilitas ketahanan hidup pada akhir pengamatan 5 tahun pada kelompok pasien yang mengalami remisi sebesar 22% sedangkan pada kelompok pasien yang tidak mengalami remisi adalah sebesar 13%. Sementara risiko kematian pasien Leukemia Akut yang tidak mengalami remisi sebesar 3,353 kali (CI: 1,480 - 7,597) dibandingkan dengan penderita yang mengalami remisi.

Hal ini sesuai dengan teori yang tercantum dalam Permono (2006) yang menyatakan prognosis pada pasien yang tidak remisi lebih buruk dibandingkan dengan prognosis pasien yang mengalami remisi.

6.3.5 Kelengkapan Pengobatan dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun

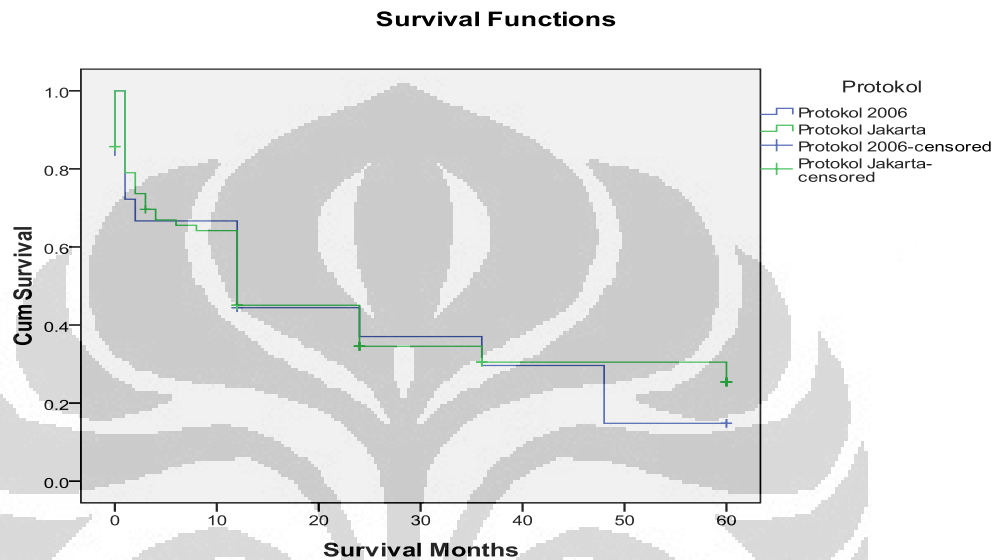
Variabel kelengkapan pengobatan hanya dibatasi menjadi dua yaitu lengkap dan tidak lengkap. Terapi dikatakan lengkap jika pasien mengikuti semua protokol dari fase induksi sampai fase pemeliharaan yang membutuhkan waktu kurang lebih 2 tahun. Dalam penelitian ini didapatkan hasil bahwa ketahanan hidup 5 tahun pasien yang berobat tidak lengkap adalah 0%. Artinya, semua pasien yang tidak lengkap pengobatannya sudah meninggal sebelum 5 tahun sejak pertama kali didiagnosis. Sedangkan perbedaan risiko kematian yang sangat besar antara pasien leukemia akut yang tidak mendapatkan terapi tidak lengkap dengan yang mendapatkan terapi lengkap yaitu sebesar 18,173 (CI: 4,887 - 67,574). Hasil ini sesuai dengan teori yang menyebutkan bahwa keberhasilan kesembuhan pasien sangat bergantung dengan pengobatan (Fabiola, 2006).

Meskipun demikian ada beberapa kelemahan pada variabel pengobatan ini yaitu:

1. Terdapat data *missing* (tidak diketahui status pengobatannya) sebesar 38% pada jenis LLA dan 65% pada jenis LMA. Hal ini dikarenakan tidak semua status pasien dapat ditelusuri pengobatannya khususnya yang sudah lama meninggal.
2. Setengah dari pasien sudah mengalami *event* (meninggal) pada tahun pertama setelah didiagnosis untuk tipe LMA dan tahun kedua setelah didagnosis untuk tipe LLA. Sehingga dapat disimpulkan bahwa lebih dari setengah pasien tidak mendapat pengobatan lengkap karena sudah mengalami event.

Berhubung variabel pengobatan menjadi variabel yang sangat berhubungan dengan ketahanan hidup 5 tahun dengan risiko kematian paling tinggi maka perlu dilakukan penelitian selanjutnya dengan kriteria pengobatan yang lebih spesifik dan jumlah sampel yang memadai (tanpa *missing*). Dengan demikian hasil penelitian dapat menjadi evaluasi terhadap protokol pengobatan yang digunakan di RSKD.

Dalam penelitian ini terdapat dua protokol pengobatan yang digunakan yaitu protokol 2006 dan protokol Jakarta. Meskipun jenis protocol pengobatan bukan factor kovariat namun dapat dilakukan perhitungan probabilitas ketahanan hidup menurut protokol pengobatan (analisis bivariat). Dengan metode kaplan meier didapatkan hasil sebagai berikut:



Dari grafik di atas didapatkan hasil bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun tidak berbeda secara signifikan antara protokol 2006 dan protokol Jakarta dengan nilai $p=0,648$.

6.3.6 Komorbiditas dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun

Komorbiditas merupakan suatu penyakit lain yang ikut serta dan muncul bersamaan dengan leukemia akut yang dapat mempengaruhi penderita. Pada data penelitian ini, dari 95 pasien yang masuk dalam sampel didapatkan sebesar 7% (7 pasien) yang memiliki komorbiditas. Penyakit penyerta tersebut terdiri dari diare, TB paru, varisella, dan DBD. Semua pasien dengan komorbiditas memiliki probabilitas ketahanan hidup 5 tahun sebesar 0%. Artinya, semua pasien yang memiliki komorbiditas sudah meninggal sebelum 5 tahun. Sementara pada analisis multivariat didapatkan hasil yang menyatakan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara komorbiditas dengan ketahanan hidup 5 tahun dengan rentang CI yang sangat lebar yaitu 0,479- 16,346. Oleh karena itu bisa diambil kesimpulan bahwa meskipun pasien mengalami penyakit penyerta

maka penyakit tersebut bukan menjadi penyebab utama kematian yang dialami oleh pasien. Hal ini diperkuat dari jenis penyakit penyerta bukanlah penyakit yang ganas dan rata-rata pasien yang masih bisa hidup 1-2 tahun sejak didiagnosis.

6.4 Tahapan Hasil Analisis Multivariat

Dalam penelitian ini dilakukan analisis multivariat untuk mengetahui besarnya hubungan variabel dependen (tipe leukemia) dan independen (ketahanan hidup 5 tahun). Penilaian dilakukan sebelum dan setelah memperhitungkan faktor-faktor lain yaitu usia, jenis kelamin, jumlah leukosit, jumlah trombosit, kadar Hb, kekambuhan, kormobiditas, Status remisi, dan kelengkapan terapi.

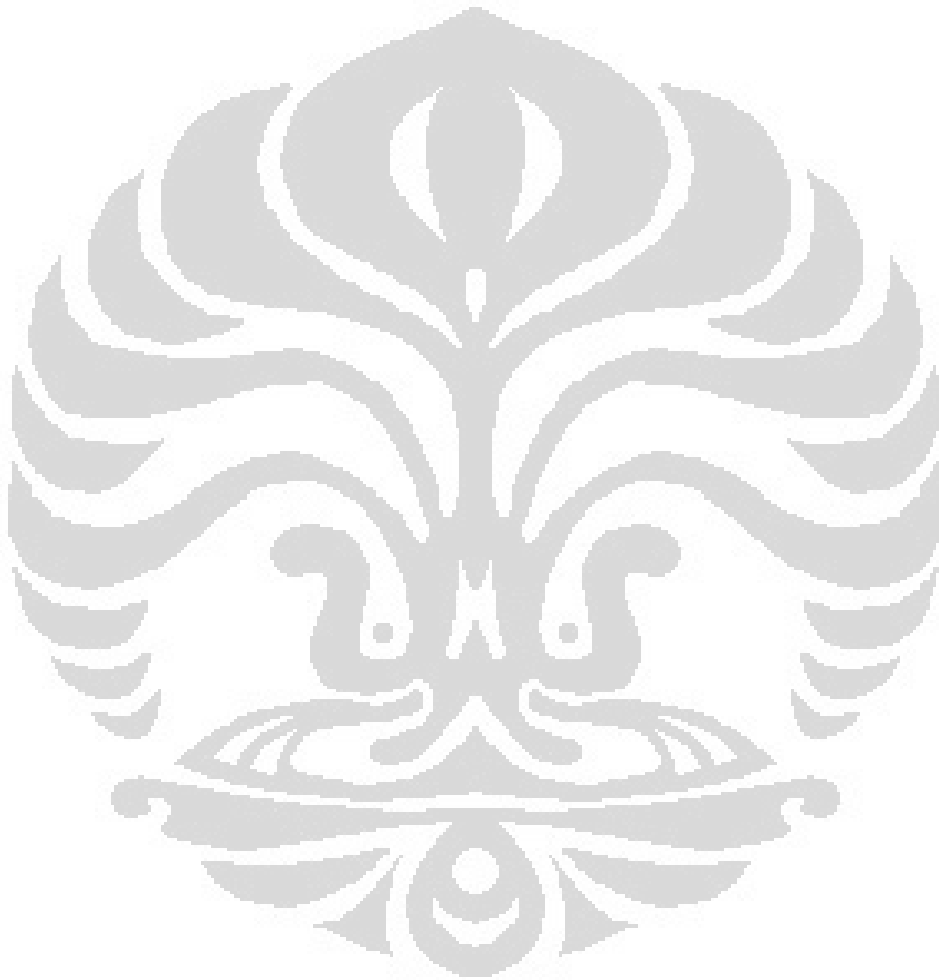
Pada analisis multivariat, langkah pertama yang dilakukan adalah pengujian asumsi *proportional hazard* yang bertujuan untuk menilai apakah risiko kematian setiap variabel sepanjang waktu atau tidak. Bila risiko kematian konstan sepanjang waktu maka analisis multivariat yang digunakan adalah metode regresi cox. Jika risiko kematian tidak konstan sepanjang waktu maka analisis multivariat yang digunakan adalah *regresi cox time dependent* (Extended Cox Regression). Dari hasil pengujian T_COV nilai $p < 0,05$, menunjukkan bahwa tidak semua variabel menunjukkan risiko kematian sepanjang waktu. Sehingga metode analisis multivariat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *regresi cox time dependent*.

Langkah selanjutnya adalah penilaian variabel konfounder. Pada tahap ini seluruh variabel kovariat dinilai efeknya terhadap perubahan risiko kematian yang disebabkan oleh tipe leukemia. Dari hasil pengujian ini didapatkan beberapa variabel yang menjadi konfounder yaitu jenis kelamin, jumlah leukosit, jumlah trombosit, kadar Hb, kekambuhan, kormobiditas, Status remisi, dan kelengkapan terapi.

Berdasarkan analisis multivariat setelah memperhitungkan variabel konfounding yaitu jenis kelamin, jumlah leukosit, jumlah trombosit, kadar Hb, kekambuhan, kormobiditas, Status remisi, dan kelengkapan terapi didapatkan hasil bahwa risiko kematian tipe leukemia LMA 1,643 kali (CI: 0,634 - 4,256) dibandingkan dengan tipe leukemia LLA.

Model akhir:

Ht = ho (5 tahun) Exp [(0,496 tipe leukemia) + (1,108 jenis kelamin) + (0,963 trombositis < 30.000) + (-1,468 relaps) + (1,210 status remisi) + (2,900 kelengkapan terapi) + (-0,309 jumlah leukosit + (1,029 komorbiditas) + (0,77 kadar Hb)]



BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, kesimpulan yang diperoleh adalah sebagai berikut :

1. Probabilitas ketahanan hidup 5 tahun secara keseluruhan pasien leukemia akut pada anak setelah didiagnosis di RSKD tahun 1997-2008 adalah sebesar 22,6 %.
2. Probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita leukemia tipe leukemia Limfoblastik Akut (LLA) yaitu sebesar 28,9% lebih tinggi dibandingkan dengan tipe leukemia Mieloblastik Akut (LMA) yaitu sebesar 4,6%. Perbedaan ini bermakna secara statistik dengan $p = 0,004$.
3. Ada perbedaan ketahanan hidup 5 tahun yang bermakna secara statistik pada pengkategorian status remisi dan kelengkapan terapi. Probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita leukemia akut pada status remisi sebesar 22% sementara pada penderita yang tidak remisi adalah sebesar 13% dengan nilai $p = 0,007$. Probabilitas ketahanan hidup 5 tahun pasien dengan pengobatan lengkap sebesar 58% dan pengobatan yang tidak lengkap sebesar 0% dengan nilai $p = 0,000$.
4. Penderita leukemia jenis LMA memiliki risiko kematian 2,018 kali dibandingkan dengan jenis LLA (95% CI: 1,195-3,406) sebelum memperhitungkan variabel kovariat lainnya. Setelah memperhitungkan variabel relaps, jumlah trombosit, komorbiditas, jumlah leukosit, kelengkapan terapi, status remisi, dan jenis kelamin, Penderita leukemia jenis LMA memiliki risiko kematian 1,643 kali (CI: 0,635 - 3,848) dibandingkan dengan penderita LLA.
5. Model akhir untuk perkiraan risiko kematian setelah 5 tahun penderita leukemia akut pada anak adalah:

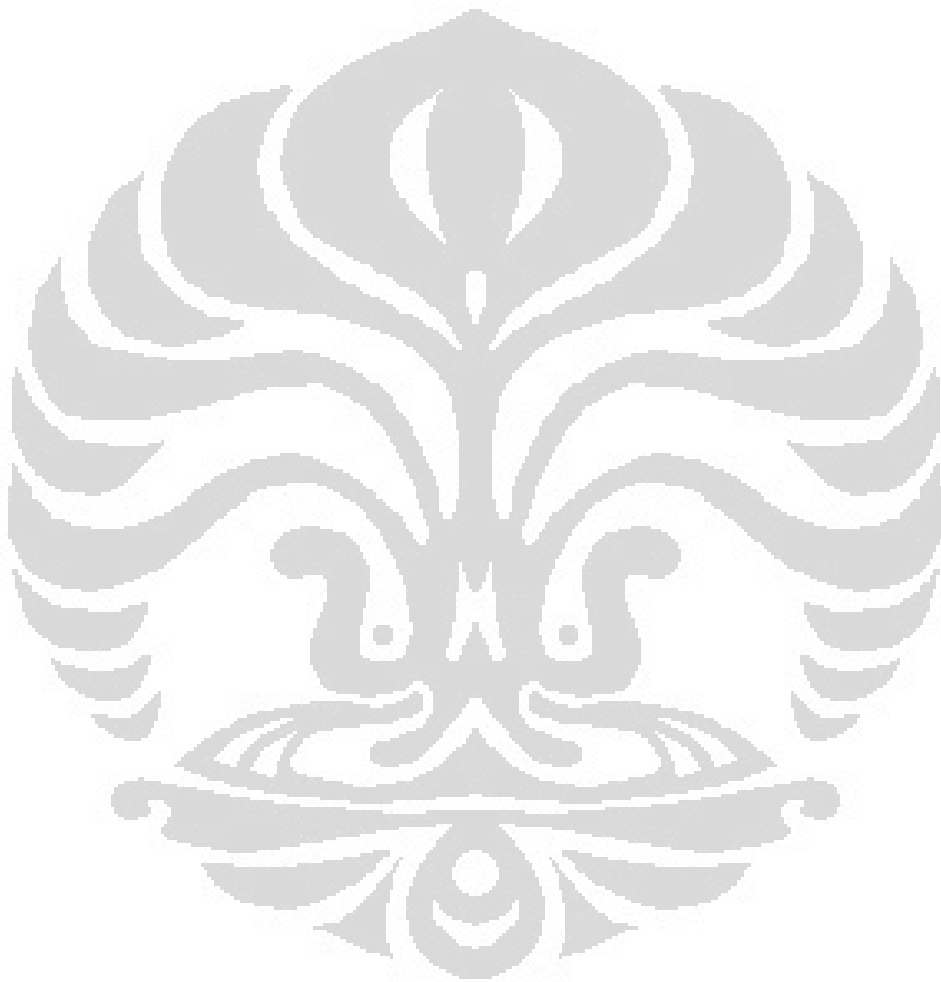
$$\text{Ht} = \text{ho (5 tahun)} \text{ Exp } [(0,496 \text{ tipe leukemia}) + (1,108 \text{ jenis kelamin}) + (0,963 \text{ trombosit} < 30.000) + (-1,468 \text{ relaps}) + (1,210 \text{ status remisi}) + (2,900 \text{ kelengkapan terapi}) + (-0,309 \text{ jumlah leukosit} + (1,029 \text{ komorbiditas}) + (0,77 \text{ kadar Hb})$$

7.2 Saran

Dari hasil penelitian ada beberapa hal yang dapat disarankan dan ditujukan kepada:

1. Kerabat dekat penderita leukemia akut pada anak di RSKD, agar menginformasikan dengan tepat alamat dan nomor telepon yang dapat dihubungi dan tetap memberikan konfirmasi kepada pihak RS jika terjadi perubahan.
2. Bagi pihak Rumah Sakit
 - a. Disarankan untuk melengkapi data mengenai tahap-tahap pengobatan yang diikuti oleh pasien ke dalam rekam medis dan register yang sudah dikomputerisasi.
 - b. Pengobatan menjadi faktor yang sangat penting untuk memperkecil risiko kematian pada semua jenis leukemia akut. Jika pihak RS dapat memperbaharui terus menerus kemajuan teknologi dalam penerapan pengobatan (misalnya trasplantasi sumsum tulang) maka tipe leukemia tidak terlalu memberi arti yang signifikan bagi risiko kematian pasien leukemia akut di RSKD.
3. Bagi peneliti lain
 - a. Dalam penelitian ini ditemukan bahwa kelengkapan pengobatan merupakan faktor yang memberi pengaruh kuat terhadap ketahanan hidup 5 tahun pasien leukemia akut. Oleh karena itu disarankan pada penelitian berikutnya bisa melihat pengaruh kelengkapan pengobatan dengan ketahanan hidup 5 tahun pasien leukemia akut dengan kriteria yang lebih spesifik. Hal ini bisa menjadi dasar evaluasi terhadap protokol pengobatan di RS.
 - b. Dalam penelitian ini ditemukan bahwa kekambuhan bersifat protektif pada pasien relaps sehingga perlu perhatian yang lebih intensif juga terhadap pasien yang tidak mengalami relaps. Jika memungkinkan

perlakuan/tindakan yang dilakukan terhadap pasien relaps bisa disamakan dengan pasien non-relaps.



DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1994, *Pedoman Diagnosis dan Terapi lab/UPF Ilmu Penyakit Dalam*.
Surabaya : Tim Dokter RSUD dr.Sutomo
- Alderton, Lucy et al. 2006, '*Child and Maternal Household Chemical Exposure and the Risk of Acute Leukemia in Children with Down's Syndrome: A Report from the Children's Oncology Group*', *American Journal of Epidemiology*, vol. 164, no. 3, pp. 212-221.
- American Cancer Society. 2011. *Global Cancer Facts & Figures 2nd Edition*.
Atlanta: American Cancer Society.
- Belson, Martin et al. 2007, '*Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review*', *Environmental Health Perspectives*, vol. 115, no. 1, 138-143.
- Cancer Council SA. 2009. *Statistics Leukemia*. Updated March 2009 based on latest data (2006).
- Cancer Survival and prevalence in Australia – *Cancers diagnosed from 1982 to 2004* – AIHW and AACR (2008)
- Fabiola, G. 2006, *Survival Rates of Patients with Leukemia*[on line], Ezine Articles, dari [http://EzineArticles.com/expert= Groshan_Fabiola](http://EzineArticles.com/expert=Groshan_Fabiola)>28 Maret 2012.
- Fianza, Panji Irani. *Leukemia Limfoblastik Akut*. _____
- Fong & Brodeur. 1987. '*Down's syndrom and Leukemia: Epidemiology, Genetics, Cytogenetics and Mechanisms of Leukemogenesis*'. *Cancer Genet Cytogenet*. vol. 28 no. 1, pp. 55-76.
- Hennekens et al. 1987. *Epidemiology in Medicine*. Little Brown and Company Boston/Tronto. Amerika.

- Hoffbrand, A.V. Petit, J.E. 1996. *Kapita Selekta Haematologi*. Jakarta: EGC.
- Kleinbaum , D. G. 1996, *Survival Analysis: A self Learning Text*, Springer-Verlag, New York.
- Kleinbaum, David G., Kupper, Lawtrnce L., & Morgenstern, 1982. *Epidemiology Research Principles and Quantitative Methods*, Van Nostrand Reunhold Company Inc., New York.
- Kurnianda, Johan. Leukemia Mieloblastik Akut dalam Sudoyo, Aru W. Setiyohadi, Bambang. Alwi, Idrus. Simadibrata K, Marcellus. Setiati, Siti.et.al. 2007. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI.
- Kyle, Amy. 2001. 'Children, Cancer, and the Environment', *Information and analysis Policy in Public interst*, [on line]. Dari: www.envirohealthpolicy.net. [Mei 2012]
- Lameshow, S. 1997, *Besar Sampel dalam Penelitian Kesehatan (terjemahan)*, Gajah Mada University Press, Yogyakarta.
- Lee, Elisa T. 1992, *Statistical Methods for Survival Data Analysis*, A Wiley-Intercience Publication.
- Leukemia & Lymphoma Society, 2012. *Fighting Blood Cancer. Facts 2012*.
- Leukemia Study Group Singapore. 1968. *Leukemia in Singapore*. Volume 9, Nomor 3.
- Malcolm et al. 1994. *Leukemia*, National Cancer Institute, United States. pp 17, 27-28.
- Maria Maule, Milena dkk. 2009. 'How the Effect of Maternal Age on the Risk of Childhood Leukemia Changed over Time in Sweden', 1960–2004 : *Environmental Health Perspectives* Volume 117, Number 2.

- Marie, Jeanne. 2005. 'Review of Case-Control Studies Related to Breastfeeding and Reduced Risk of Childhood Leukemia', *Pediatrics* 2005;116:e724-e731.
- Mostert, Saskia et al. 2006. 'Influence of Socioeconomic Status on Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment in Indonesia'. *American Academy of Pediatrics*. 2005-3015.
- Mughal, Tarir dkk. 2006. *Understanding Leukemias Lymphomas and Myelomas*. Taylor & Francis Group. London & New York.
- Murti, B. 1997. *Prinsip dan Metode Riset Epidemiologi*, Gajah Mada University Press, Yogyakarta.
- Musadad, Anwar dkk. 2006. *Laporan Akhir Penelitian: Dampak Medan Magnet dan Medan Listrik dari Jaringan Saluran Udara Tegangan Tinggi (SUTT) dan Saluran Udara Tegangan Ekstra Tinggi (SUTET) Terhadap Kesehatan Masyarakat*. Pusat Penelitian dan Pengembangan Ekologi dan Status Kesehatan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI.
- Permatasari, Emelyana et al. 2009. *Survival and Prognostic Factors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia*, *Paediatrica Indonesia*, Vol. 49, No. 6, November 2009.
- Permono, Bambang dkk. 2005. *Buku Ajar Hematologi Onkologi Anak*. Ikatan Dokter Anak Indonesia.
- Permono, Bambang. 2006. *Pengelolaan Medik Anak dengan Leukemia dan Kemungkinan Perawatan di Rumah Sakit Kabupaten*. Bagian SMF Ilmu Kesehatan Anak UNAIR.
- Pizzo, Philip dan Poplack, David. 2002. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins. Amerika Serikat.

- Ross, Jullie dkk. 1994. '*Epidemiology of Childhood Leukemia, with a Focus on Infants*'. *Epidemiologic Reviews American Journal of Epidemiology*, Volume 15, Nomor 1, 243.
- Rumah Sakit Kanker Dharmais. n.d. *Penyakit Kelainan Darah (mielositik kronik)*. Jakarta. Retrieved Maret 2012 from: www.dharmais.co.id
- Siswono, 2001. *Leukemia Bisa Disembuhkan*. Retrieved April 2012 from: <http://www.gizi.net/cgi-bin/berita/fullnews.cgi>.
- The Leukemia & Lymphoma Society. June 2008. *Leukemia facts and statistics from [Leukemia, Lymphoma, Myeloma, Facts 2008-2009](#)*.
- The Leukemia Study Group. 1968. *Leukemia in Singapore*. *Singapore Medical Journal*, vol. 9, no. 3. September.
- Tivey, Harold. 2009. '*Prognosis for Survival in The Leukemias of Childhood: Review of the Literature and the Proposal of a Simple Method of Reporting Survival Data for These Diseases*', *American Academy of Pediatrics* 1952;10;48-59.
- Widiaskara et al, 2010. *Luaran Pengobatan Fase Induksi Pasien Leukemia Limfoblastik Akut pada Anak di Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya*. *Sari Pediatri*, Vol. 12, No. 2, Agustus 2010
- Wirawan, Riadi dkk. 2004. *Prevalensi dan Pola Leukemia Akut pada Anak Tahun 2000-2001 di RSCM*. *Majalah Kedokteran Indonesia*, Volume 54 Nomor 4.
- Zippin et al, 1971. *Variation in Survival Among Patients Acute Lymphositic*. *American Society of Hematology. Blood*, Vol.37, Nomor 1.