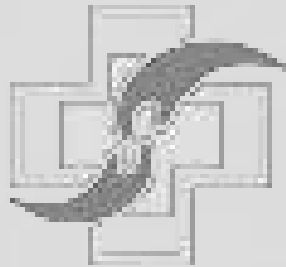


**PERBANDINGAN STRATIFIKASI RISIKO  
LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT DENGAN PENAMBAHAN  
PEMERIKSAAN IMUNOFENOTIPING PADA LUARAN  
KEMOTERAPI *INDONESIAN PROTOCOL ACUTE  
LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL) 2013* FASE INDUKSI  
DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA**

Penelitian Karya Ilmiah Akhir  
untuk memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan  
Program Pendidikan Dokter Subspesialisasi 2  
Ilmu Kesehatan Anak



Oleh:

Maria Christina Shanty Larasati, dr, SpA

NIM 011519049310

Pembimbing:

Dr I Dewa Gede Ugrasena, dr, SpA(K)

Budiono, dr, MKes

DEPARTEMEN/SMF ILMU KESEHATAN ANAK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
RSUD DR. SOETOMO SURABAYA

2016

LEMBAR PENGESAHAN  
PENELITIAN KARYA ILMIAH AKHIR

PERBANDINGAN STRATIFIKASI RISIKO  
LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT DENGAN  
PENAMBAHAN PEMERIKSAAN IMUNOFENOTIPING  
PADA LUARAN KEMOTERAPI *INDONESIAN PROTOCOL*  
*ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL) 2013*  
FASE INDUKSI DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA

Oleh:

Maria Christina Shanty Larnati, dr. SpA

NIM 011519049310

Ditetapkan untuk diterima setelah diuji oleh

Tim Penguji Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga RSUD Dr. Soetomo Surabaya -

Tanggal 9 Juni 2016

Ketua Program Studi

Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak

  
Prof. Dr. Subianto Mario S. dr. SpA(K)  
NIP 19480610 1974121 001

Kepala LITBANG

Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak

  
Dr. Irena dr. SpA(K)  
NIP 19650227 199003 1 010

Kepala Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo

  
Mahammad Faizal dr. SpA(K)  
NIP 19650527 199002 1 003

LEMBAR KEPUTUSAN TIM PENGUJI

PERBANDINGAN STRATIFIKASI RISIKO  
LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT DENGAN  
PENAMBAHAN PEMERIKSAAN IMUNOFENOTIPING  
PADA LUARAN KEMOTERAPI *INDONESIAN PROTOCOL*  
*ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL) 2013*  
FASE INDUKSI DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA

Oleh:

Maria Christina Shanty Larasati, dr, SpA  
NIM 011519049310

Disetujui setelah dilakukan pembahasan  
sesuai keputusan Tim Penguji Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga RSUD Dr. Soetomo  
tanggal 9 Juni 2016

Konua : Prof. Dr. Subjanto Marto Sudarmo, dr, SpA(K)  
Anggota : Prof. Bambang Permono dr, SpA(K)  
Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr, SpA(K)  
Mia Ratwita Andarsiri dr, SpA(K)  
Scaento Nugroho dr. SpA(K)  
Penyimbang: Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr, SpA(K)  
Konsultan: Budiono, dr, MKes



**LEMBAR PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa laporan hasil penelitian karya ilmiah akhir dengan judul **"PERBANDINGAN STRATIFIKASI RISIKO LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT DENGAN PENAMBAHAN PEMERIKSAAN IMUNOFENOTIPING PADA LUARAN KEMOTERAPI *INDONESIAN PROTOCOL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL) 2013 FASE INDUKSI* DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA"** beserta seluruh isinya adalah benar-benar karya saya sendiri, dan saya tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika yang berlaku dalam masyarakat keilmuan. Atas pernyataan ini, saya siap menanggung risiko/sanksi yang akan dijatuhkan pada saya apabila dikemudian hari ada pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya saya ini atau ada klaim dari pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Surabaya, 5 September 2016

Yang membuat pernyataan



Maria Christina Shanty Larasati dr., SpA

## KATA PENGANTAR

Luaran Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) dapat dipengaruhi oleh banyak faktor, salah satunya adalah stratifikasi risiko LLA dan perbedaan fenotip sel leukemia. Pemeriksaan morfologi secara konvensional masih digunakan untuk menentukan stratifikasi risiko LLA, sedangkan luaran kemoterapi juga dipengaruhi oleh fenotip sel leukemia. Penderita leukemia dapat mempunyai respon pengobatan yang berbeda, penderita yang satu dapat memberikan respon lebih baik atau lebih buruk berdasarkan fenotip selnya. Karena itu untuk meningkatkan angka kesintasan penderita LLA banyak penelitian terfokus pada diagnosis, pemeriksaan penunjang, stratifikasi risiko, tata laksana, dan monitoring efek samping. Luaran setelah fase induksi kemoterapi juga mempunyai peran penting dan merupakan faktor prognosis keberhasilan kemoterapi LLA.

Perbedaan luaran di negara maju dan Indonesia ini salah satunya oleh karena pembagian stratifikasi risiko yang belum maksimal. Perlu penambahan pemeriksaan imnofenotiping yang dapat digunakan untuk mengelompokkan leukemia dalam kelompok-kelompok sesuai prognosis. Awal terapi induksi ditentukan berdasarkan penentuan stratifikasi risiko LLA pada pemberian kemoterapi. Kendala penentuan stratifikasi risiko adalah tidak dapat mengetahui petanda lain yaitu pemeriksaan fenotip sel leukemia atau imunofenotiping sehingga penentuan stratifikasi risiko biasa pada leukemia limfoblastik akut bisa terjadi *underdiagnose* karena yang seharusnya penderita dengan fenotip sel T tapi dapat memperoleh kemoterapi dengan protokol risiko biasa. Pemeriksaan

morfologi dan imunofenotiping dilakukan secara rutin untuk ketepatan diagnosis di negara maju.

Bila pemeriksaan imunofenotiping dapat dilakukan secara rutin akan sangat mempengaruhi luaran kemoterapi dan penentuan stratifikasi risiko pada pasien leukemia limfoblastik akut dapat lebih tepat. Pemeriksaan imunofenotiping sangat berguna untuk penentuan diagnosis, terapi dan prognosis sehingga diharapkan luaran setelah kemoterapi dapat tercapai lebih baik karena sangat berkaitan dengan biaya pengobatan, lamanya waktu untuk kemoterapi dan kepatuhan dari penderita dan keluarga. Maka dari itu peneliti tertarik untuk mendapatkan kriteria stratifikasi risiko leukemia limfoblastik akut dengan kemampuan yang lebih baik melalui penambahan variabel pemeriksaan imunofenotiping dari luaran kemoterapi *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) 2013* fase induksi di RSUD Dr. Soetomo.

Penelitian karya ilmiah akhir ini disusun untuk memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Subspesialisasi 2 Ilmu Kesehatan Anak di FK Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Kami menyadari adanya kekurangan dalam karya ilmiah ini, maka dari itu kami menerima dengan terbuka setiap saran, asupan, kritik dan bimbingan demi perbaikan penulisan karya ilmiah ini. Akhir kata semoga penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan dan memberikan masukan bagi kita semua.

Surabaya, 9 Juni 2016

Penulis

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala penyertaan dan bimbingan serta curahan berkat kasih Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian karya ilmiah akhir ini sebagai salah satu persyaratan untuk mendapatkan gelar dokter spesialis anak konsultan.

Pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati menyampaikan ucapan terima kasih yang tulus dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada pembimbing: **Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., Sp.A(K) dan Budiono, dr., M.Kes** yang dengan sabar dan penuh pengertian telah membimbing dan memberikan arahan sejak awal sampai dengan penelitian karya ilmiah ini selesai.

Rasa hormat dan terima kasih juga saya ucapkan kepada: **Prof. Dr. Soetojo, dr., SpU(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, **Harsono, dr.** selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya, **Dr. Tarmono, dr., SpU(K)** selaku Ketua Komite Koordinasi Pendidikan FK Unair/RSUD Dr. Soetomo yang telah memberi kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan keahlian saya.

Kami juga mengucapkan banyak terimakasih kepada **Muhammad Faizi, dr, SpA(K)** selaku Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR/ RSUD Dr. Soetomo yang telah berkenan memberi kesempatan kepada saya untuk memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak serta atas bimbingan dan arahnya selama saya mengikuti pendidikan keahlian. Kepada Kepala Program Studi **Prof. Dr. Subijanto Marto Sudarmo, dr., Sp.A(K)** , juga kepada **Dr. Ahmad Suryawan, dr., Sp.A(K)**, selaku Sekretaris Program Studi, **Dr.**

**Irwanto, dr., Sp.A(K)** selaku koordinator Litbang Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR/RSU Dr. Soetomo, terimakasih atas segala bimbingan, dan petunjuk yang diberikan kepada saya selama mengikuti pendidikan keahlian.

Kepada seluruh tim penguji pada penelitian ini saya mengucapkan banyak terimakasih atas segala asupan dan koreksi yang sangat berharga untuk perbaikan karya ilmiah ini : **Prof. Dr. Subijanto Marto Sudarmo, dr., Sp.A(K), Prof. Bambang Permono, dr., Sp.A(K), Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., Sp.A(K) Mia Ratwita Andarsini, dr., Sp.A(K), Susanto Nugroho dr., Sp.A(K)** dan **Mira Irmawati, dr., Sp.A(K)** selaku sekretaris dalam ujian karya ilmiah penelitian ini.

Saya merasa sangat beruntung dan berterimakasih dapat menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya, kepada: **Seluruh staf pengajar Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya** yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, **seluruh paramedis di Instalasi Rawat Inap dan Instalasi Rawat Jalan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya khususnya Divisi Hematologi Onkologi,** terimakasih saya ucapkan atas semua bantuan dan kerjasama yang telah diberikan kepada saya selama ini.

Kepada **seluruh pasien** yang pernah saya rawat selama masa pendidikan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya merupakan guru saya yang sejati dalam menyelesaikan pendidikan spesialis anak konsultan.

Saya bersyukur untuk kasih Tuhan yang sangat luar biasa dalam keluarga yang selalu setia mendukung dan memberikan semangat kepada saya untuk



mewujudkan cita-cita saya. Untuk suamiku tercinta, **Drs. Nugroho Setiyo Relawanto, M.Psi**, kekasih dan sahabat terbaikku, yang selalu setia menemani dan memberikan kesempatan dan kepercayaan, memberikan seluruh cinta kasih sehingga saya mendapat kesempatan untuk berkembang dan bermanfaat, terimakasih yang tak terhingga. Semua perjuangan ini saya persembahkan untukmu. Untuk putra dan malaikat kecilku **Immanuel**, kehadiranmu yang hanya sekejap waktu tapi hingga kini mampu memberikan semangat dan motivasi ibu untuk selalu belajar dan bekerja sebaik mungkin dan memberikan yang terbaik untuk keluarga dan teman-temanmu yang ibu rawat selama ini.

Kepada kedua orang tua saya tercinta, **Hermanto Soeroso, dr., SpM**, panutan dan teladan yang telah papa berikan, doa dan dorongan untuk selalu berjuang dan tidak menyerah dalam segala keadaan telah mengantarkanku menjadi seorang Spesialis Anak Konsultan. **Maria Adelheid Sri Ayu Suryowati**, terimakasih mama untuk semua doa yang mama panjatkan, bantuan dan kebaikan hati yang membuat saya mampu melalui semua tantangan selama pendidikan ini. Kepada mertua saya, **Johannes** dan **Setitingsih**, terimakasih atas cinta dan kasih sayang walaupun bapak dan ibu telah tiada, tapi mampu saya rasakan melalui putramu sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini. Terima kasih juga untuk kakak saya **Peny Christianti** dan adik-adik saya **Alberta Surya Wardhani, Fransisca Shinta Ardhiana, Albinus Satrio**, terimakasih untuk semua doa dan dukungan. Tak mungkin terlupakan untuk kedua keponakan tercinta **Johannes Bagus Wicaksono** dan **Benedictus Jenoh Suryo Adi**, terimakasih telah menjadi pelipur lara dan mata hatiku.

Rekan-rekan tercinta, teman senasib dan seperjuangan: **Wulandewi Marhaeni dr., Sp.A, Andy Darma dr., Sp.A, Leny Kartina dr., Sp.A, Zahrah Hikmah dr., Sp.A, Azwin Mangindra dr., Sp.A, Shanty Djajakusli dr., Sp.A,** yang selalu dapat diandalkan, memberikan semangat, selalu ada dalam suka dan duka, selalu mewarnai hari-hari saya selama menjalani pendidikan keahlian ini, Kepada **Risky Vitria Prasetyo dr., Sp.A(K)** dan **Mira Irmawati dr., Sp.A(K)** yang banyak membantu dan memberi dukungan, terimakasih banyak.

Terima kasih kepada semua pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu, yang telah memberi dukungan dan bantuan baik moril maupun materiil hingga selesainya penyusunan karya ilmiah akhir ini. Semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi kita semua dan memberi sedikit sumbangan bagi ilmu kedokteran. Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa memberi rahmat, berkat dan kasihNya kepada kita semua. Amin.

**Penulis**

*“People are often unreasonable and self-centered. Forgive them anyway.  
If you are kind, people may accuse you of ulterior motives. Be kind anyway.  
If you are honest, people may cheat you. Be honest anyway.  
If you find happiness, people may be jealous. Be happy anyway.  
The good you do today may be forgotten tomorrow. Do good.  
Give the world the best you have and it may never be enough.  
Give your best anyway.  
For you see, in the end, it is between you and GOD.  
It was never between you and them anyway.”*

*(Mother Teresa of Calcutta)*

## RINGKASAN

Telah dilakukan penelitian observasional analitik secara prospektif untuk mendapatkan kriteria stratifikasi risiko leukemia limfoblastik akut dengan kemampuan yang lebih baik melalui penambahan variabel pemeriksaan imunofenotiping dari luaran kemoterapi *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) 2013* fase induksi di RSUD Dr. Soetomo.

Pada penelitian ini terdapat 43 anak dengan 9 anak menarik diri dari keikutsertaan penelitian dan tidak melanjutkan kemoterapi. Terdapat 34 anak LLA yang termasuk dalam subyek untuk dianalisis.

Pemberian kemoterapi *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) 2013* fase induksi diberikan berdasarkan stratifikasi risiko menurut kriteria UKK Hematologi Onkologi IDAI, menjadi risiko tinggi dan risiko biasa. Evaluasi luaran setelah kemoterapi fase induksi dilakukan pada minggu ke-7, berdasarkan analisis morfologi limfoblast dikategorikan sebagai remisi, non remisi dan meninggal. Terdapat 15 subyek yang remisi dengan persentase limfoblas kurang dari 5%, dan 3 subyek non remisi. Terdapat 16 subyek meninggal dunia selama fase induksi. Pemeriksaan imunofenotiping menggunakan sampel darah dengan teknik flowsitometri facs caliber. Pada 7 subyek LLA SR dengan fenotip sel B didapatkan luaran setelah kemoterapi fase induksi 5 subyek remisi dan 2 meninggal. Sedangkan LLA SR dengan fenotip sel T sebanyak 6 subyek didapatkan luaran 2 subyek remisi, 3 non remisi dan 1 meninggal. Sebelas subyek LLA HR dengan fenotip B didapatkan 2 subyek remisi dan meninggal 9 subyek. Sedangkan 10 subyek LLA HR dengan fenotip sel T

didapatkan luaran remisi 6 subyek dan 4 meninggal setelah kemoterapi fase induksi selesai. Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan proporsi remisi berdasar nilai kriteria sesuai stratifikasi risiko leukemia limfoblastik akut yang baru. Bahwa variabel pemeriksaan imunofenotiping lebih mempunyai nilai prognostik dibandingkan dengan pemeriksaan konvensional, dan didapatkan perbedaan luaran kemoterapi pada leukemia limfoblastik akut setelah menggunakan kriteria stratifikasi yang baru dengan penambahan imunofenotiping.

**Stratifikasi risiko leukemia limfoblastik akut dengan penambahan pemeriksaan imunofenotiping pada luaran kemoterapi *Indonesian protocol acute lymphoblastic leukemia* 2013 fase induksi di RSUD Dr. Soetomo**

Maria Christina Shanty Larasati, I Dewa Gede Ugrasena

Divisi Hematologi Onkologi  
Departemen Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo  
Surabaya

**Abstrak**

**Latar belakang:** Luaran Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) dipengaruhi banyak faktor, salah satunya stratifikasi risiko LLA dan fenotip sel leukemia. Luaran setelah fase induksi juga berperan penting dan faktor prognosis keberhasilan. Stratifikasi risiko dikelompokkan menjadi 2 berdasarkan kriteria protokol *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)* 2013 yaitu risiko tinggi dan risiko biasa.. Rendahnya angka kesintasan dan tingginya kekambuhan LLA dihubungkan dengan ketepatan stratifikasi yang dihasilkan pemeriksaan imunofenotiping hingga kini belum jelas.

**Tujuan:** Mendapatkan kriteria stratifikasi risiko leukemia limfoblastik akut dengan kemampuan yang lebih baik melalui penambahan variabel pemeriksaan imunofenotiping.

**Metode:** Penelitian observasional analitik prospektif pada pasien rawat inap ALL-L1 dan ALL-L2 usia 0-18 tahun di RSUD Dr. Soetomo pada Januari -Desember 2015 dibagi risiko biasa dan risiko tinggi. Pemeriksaan imunofenotiping menggunakan *flow cytometry* di Departemen Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo. Imunofenotiping dibagi menjadi fenotip sel B dan sel T. Analisis data menggunakan regresi logistik.

**Hasil:** Didapatkan 34 pasien, 64,7% lelaki dengan usia rerata 7,2 (SD 3,97) tahun. Didapatkan 47,1% pasien meninggal selama kemoterapi fase induksi, 44,1% remisi dan 8,8% non remisi. LLA risiko tinggi sebesar 61,8% dan didapatkan fenotip sel B 52,9%. Perbedaan bermakna didapatkan antara LLA risiko tinggi dengan luaran kemoterapi fase induksi ( $P=0,034$ ). Pada LLA risiko tinggi dengan fenotip sel B mempunyai luaran yang lebih buruk ( $P=0,021$  with  $RR=22,5$ ).

**Kesimpulan:** Didapatkan perbedaan antara stratifikasi risiko LLA dengan penambahan pemeriksaan imunofenotiping pada luaran kemoterapi fase induksi. Penambahan variabel imunofenotiping dapat menjadi variabel prognostik yang lebih baik dibandingkan stratifikasi risiko saja.

**Kata kunci:** leukemia, stratifikasi risiko, imunofenotiping, kemoterapi, luaran

**Risk stratification of acute lymphoblastic leukemia with adding of immunophenotyping as modified stratification in outcome of Indonesian protocol acute lymphoblastic leukemia 2013 after induction phase at Dr. Soetomo Hospital**

Maria Christina Shanty Larasati, I Dewa Gede Ugrasena

Division of Hematology Oncology  
Department of Child Health, Medical School  
Airlangga University - Dr. Soetomo Hospital  
Surabaya

**Abstract**

**Background:** Risk stratification and immunophenotyping can determine outcome in childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). The outcome after induction phase of chemotherapy can predict long-term outcome of ALL. Patient stratified into standard risk (SR) and high risk (HR) based on Hematology Oncology Working Group stratification criteria. Poor survival and high relapse rates associated with risk stratification and immunophenotyping are still unclear.

**Objective:** To compare the outcome of chemotherapy after induction phase between risk stratification only and with the addition of immunophenotyping as modified stratification to have a better modified stratification.

**Methods:** We performed a prospective study of patients aged 0-18 years diagnosed with ALL-L1 and L2 type that stratified into SR and HR, admitted to Dr. Soetomo Hospital pediatric ward from January to December 2015. Immunophenotyping allowed classification into B-cell and T-cell ALL using flow cytometry was carried out at Clinical Pathology Department Dr. Soetomo Hospital. Data were analyzed using logistic regression.

**Results:** There were 34 subjects, 64.7% was male with mean age was 7.2 (SD 3.97) years. There were 47.1% patients died during induction chemotherapy, remission in 44.1% and non-remission in 8.8%. There were 61.8% with HR ALL and 52.9% with B-cell immunophenotype. There were significant differences between HR ALL and patient outcome ( $P=0.034$ ). HR ALL with B-cell immunophenotype was associated with worse outcome ( $P=0.021$  with  $RR=22.5$ ).

**Conclusion:** There is a difference between risk stratification with addition of immunophenotyping as modified stratification in outcome of chemotherapy after induction phase. Adding immunophenotyping can better predict outcome of ALL than risk stratification only.

**Keywords:** *leukemia, risk stratification, immunophenotyping, chemotherapy, outcome*

**DAFTAR SINGKATAN**

6-MP	6-Mercaptopurine
ALL	Acute Lymphoblastic Leukemia
AML	Acute Myeloblastic Leukemia
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
BMA	Bone Marrow Aspiration
CD	Cluster of Differentiation
cIg	Cytoplasmic Immunoglobulin
DNR	Daunorubicin
EDTA	Ethylenediamine tetra-acetate
EFS	Event Free Survival
FAB	French-American-British
FACS	Fluorescence Activated Cell Sorter
Hb	Hemoglobin
HR	High Risk
HTLV-1	Human T-cell Leukemia Virus type 1
IDAI	Ikatan Dokter Anak Indonesia
Ig	Immunoglobulin
L-asp	L-Asparaginase
LLA	Leukemia Limfoblastik Akut
LMA	Leukemia Mieloblastik Akut
MoAb	Monoclonal Antibody
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
MPO	Mieloperoksidase
MRD	Minimal Residual Disease
MTX	Methotrexate
PAS	Periodic Acid Schiff
PCR	Polymerase Chain Reaction
SBB	Sudan Black B
SD	Standar Deviasi
sIg	Surface Immunoglobulin
SR	Standard Risk
TCR	T Cell Receptor
TdT	Terminal deoxynucleotidyl Transferase
UKK	Unit Koordinasi Kerja
VCR	Vincristine
WHO	World Health Organization
WK-ALL	Wijaya Kusuma-Acute Lymphoblastic Leukemia



**DAFTAR TABEL**

Tabel 2.1 Manifestasi klinis dan laboratoris dari LLA anak	8
Tabel 2.2 Klasifikasi LLA berdasarkan hapusan aspirasi sumsum tulang	10
Tabel 2.3 Panel antibodi yang digunakan untuk imunofenotiping	16
Tabel 2.4 Klasifikasi LLA berdasarkan EGIL	17
Tabel 2.5 Kriteria faktor prognosis yang digunakan pada LLA anak	24
Tabel 2.6 Kejadian event free survival berdasarkan klasifikasi LLA	25
Tabel 5.1 Karakteristik subyek penelitian	39
Tabel 5.2 Stratifikasi risiko dengan luaran meninggal	41
Tabel 5.3 Stratifikasi risiko dengan luaran non remisi	41
Tabel 5.4 Imunofenotiping dengan luaran meninggal	42
Tabel 5.5 Imunofenotiping dengan luaran non remisi	42
Tabel 5.6 Stratifikasi risiko dan penambahan imunofenotiping luaran meninggal	43
Tabel 5.7 Stratifikasi risiko dan penambahan imunofenotiping luaran non remisi	43

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Perkembangan sumsum tulang pembentuk sel darah	5
Gambar 2.2 Diagnosis leukemia akut	7
Gambar 2.3 Klasifikasi LLA menurut kriteria FAB	9
Gambar 2.4 Diferensiasi sel B dan ekspresi antigen	11
Gambar 2.5 Diferensiasi sel T dan ekspresi antigen	13
Gambar 2.6 Diferensiasi myeloid dan ekspresi antigen	14
Gambar 2.7 <i>Fluorescence Activated Cell Sorter</i> (FACS)	18
Gambar 2.8 <i>Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia 2013</i>	20
Gambar 2.9 Protokol kemoterapi fase induksi LLA anak risiko biasa	22
Gambar 2.10 Protokol kemoterapi fase induksi LLA anak risiko tinggi	22
Gambar 3.1. Kerangka konseptual	26
Gambar 4.1 Alur Penelitian	35
Gambar 5.1 Jumlah subyek	38
Gambar 5.2 Luaran setelah kemoterapi fase induksi	40
Gambar 5.3 Persentase penyebab kematian	45

**DAFTAR ISI**

DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR ISI	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Teori	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
<b>BAB 2. TINJAUAN KEPUSTAKAAN</b>	5
2.1 Leukemia limfoblastik akut (LLA)	5
2.1.1 Definisi LLA	5
2.1.2 Epidemiologi LLA	6
2.1.3 Faktor Risiko LLA	6
2.1.4 Diagnosis LLA	7
2.1.4.1 Klinis dan Gambaran Darah Tepi	7
2.1.4.2 Morfologi Sel	9
2.1.4.3 Imunofenotiping	10
2.1.4.4 Sitokimia	19
2.1.4.5 Sitogenetik	19
2.2 Kemoterapi LLA	20
2.3 Stratifikasi Risiko LLA	23
2.4 Luaran LLA	24
<b>BAB 3. KERANGKA KONSEPTUAL</b>	26
3.1 Kerangka Konseptual	26
3.2 Hipotesis Penelitian	27
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN</b>	28
4.1 Rancangan Penelitian	28
4.1.1 Tempat Penelitian	28
4.1.2 Waktu Penelitian	28
4.1.3 Populasi dan Subyek Penelitian	29
4.1.3.1 Populasi Penelitian	29
4.1.3.2 Subyek Penelitian	29
4.1.3.3 Besar Sampel	29
4.1.3.4 Kriteria Inklusi	30

4.1.3.5 Kriteria Eksklusi	30
4.1.3.6 Kriteria Putus Uji	30
4.2 Identifikasi Variabel	30
4.2.1 Variabel Bebas	30
4.2.2 Variabel Terikat	30
4.3 Definisi Operasional	31
4.3.1 Stratifikasi risiko LLA	31
4.3.2 Imunofenotiping	31
4.3.3 Luaran LLA	32
4.3.4 Kemoterapi LLA	32
4.4 Teknik Pengumpulan Data	33
4.5 Penyajian Data dan Analisis Statistik	33
4.6 Alur Penelitian	35
4.7 Etik Penelitian	36
<b>BAB 5. HASIL PENELITIAN</b>	<b>37</b>
5.1 Karakteristik Subyek Penelitian	38
5.2 Luaran Kemoterapi setelah Fase Induksi	40
<b>BAB 6. PEMBAHASAN</b>	<b>46</b>
6.1 Karakteristik Subyek Penelitian	46
6.2 Luaran Kemoterapi Setelah Fase Induksi	49
6.3 Stratifikasi Risiko dengan Luaran Kemoterapi	50
6.4 Imunofenotiping dengan Luaran Kemoterapi	51
6.5 Stratifikasi Risiko dengan Penambahan Imunofenotiping	52
<b>BAB 7. KESIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>54</b>
7.1 Kesimpulan	54
7.2 Saran	54
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>55</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>58</b>

**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1	Cara kerja	58
Lampiran 2	Jadual kegiatan penelitian	63
Lampiran 3	Informasi subyek studi untuk persetujuan	64
Lampiran 4	Surat persetujuan mengikuti penelitian	67
Lampiran 5	Formulir registrasi penelitian	68
Lampiran 6	Rincian biaya penelitian	72
Lampiran 7	Hasil analisis statistik	73
Lampiran 8	Surat Keterangan Laik Etik	103

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Luaran Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) dapat dipengaruhi oleh banyak faktor, salah satunya adalah stratifikasi risiko LLA dan perbedaan fenotip sel leukemia. Stratifikasi risiko pada LLA dikelompokkan menjadi 2 berdasarkan kriteria pada protokol *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)* 2013 yaitu risiko tinggi dan risiko biasa. Pemeriksaan morfologi secara konvensional masih digunakan untuk menentukan stratifikasi risiko LLA. Luaran kemoterapi juga dipengaruhi oleh fenotip sel leukemia dan penderita leukemia dapat mempunyai respon pengobatan yang berbeda, penderita yang satu dapat memberikan respon lebih baik atau lebih buruk berdasarkan fenotip selnya (Bain, 2005). Selain itu interaksi antara faktor genetik dan lingkungan diduga sebagai penyebab utama leukemia namun masih sulit menentukan penyebab utamanya sehingga sulit untuk dilakukan upaya pencegahannya. Karena itu untuk meningkatkan angka kesintasan penderita LLA banyak penelitian terfokus pada diagnosis, pemeriksaan penunjang, stratifikasi risiko, tata laksana, dan monitoring efek samping. Luaran setelah fase induksi kemoterapi juga mempunyai peran penting dan merupakan faktor prognosis keberhasilan kemoterapi LLA (Bhojwani, 2009; Widiaskara, dkk., 2010). Rendahnya angka kesintasan dan tingginya angka kekambuhan penderita LLA dihubungkan dengan ketepatan stratifikasi yang dihasilkan oleh hasil pemeriksaan imunofenotiping hingga kini belum jelas.

Event Free Survival (EFS) di negara maju sebesar 80-90%, sementara di Indonesia sekitar 50% dan kekambuhan kurang lebih sebesar 30%. Luaran non remisi dan kekambuhan dari LLA anak setelah kemoterapi mencapai 20% antara tahun 1975 sampai 2003 di negara maju (Gaynon, dkk., 2000; Silverman, dkk., 2000; Robison, dkk., 2003). Penelitian di RSUD Dr. Soetomo pada periode Juni 2006-Desember 2010 melaporkan terdapat 229 penderita LLA yang telah menyelesaikan protokol kemoterapi fase induksi, 113 (49,3%) anak mendapatkan protokol risiko tinggi, 61 (54%) remisi, 25 (22,1%) non remisi, 27 (23,9%) meninggal ketika sedang pengobatan fase induksi. Terdapat 116 (50,7%) anak yang mendapat kemoterapi risiko biasa, 93 (80,2%) remisi, 4 (3,4%) non remisi, dan 19 (16,4%) meninggal ketika sedang pengobatan fase induksi (Data Hematologi Onkologi Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo). Perbedaan luaran di negara maju dan Indonesia ini salah satunya oleh karena pembagian stratifikasi risiko yang belum maksimal.

Perlu penambahan pemeriksaan imnofenotiping yang dapat digunakan untuk mengelompokkan leukemia dalam kelompok-kelompok sesuai prognosis. Awal terapi induksi ditentukan berdasarkan penentuan stratifikasi risiko LLA pada pemberian kemoterapi. Kendala penentuan stratifikasi risiko adalah tidak dapat mengetahui petanda lain yaitu pemeriksaan fenotip sel leukemia atau imunofenotiping sehingga penentuan stratifikasi risiko biasa pada leukemia limfoblastik akut bisa terjadi *underdiagnose* karena yang seharusnya penderita dengan fenotip sel T tapi dapat memperoleh kemoterapi dengan protokol risiko biasa. Pemeriksaan morfologi dan imunofenotiping dilakukan secara rutin untuk ketepatan diagnosis di negara maju. Hal ini akan sangat mempengaruhi luaran

kemoterapi. Penelitian di Yogyakarta didapatkan ketidaksesuaian antara hasil pemeriksaan morfologi dan imunofenotiping sebesar 15% (Veerman, 2011). Penelitian di Jakarta dilaporkan ketidaksesuaian sebesar 18% (Aulianti, 2011).

Bila pemeriksaan imunofenotiping dapat dilakukan secara rutin akan sangat mempengaruhi luaran kemoterapi dan penentuan stratifikasi risiko pada pasien leukemia limfoblastik akut dapat lebih tepat. Pemeriksaan imunofenotiping sangat berguna untuk penentuan diagnosis, terapi dan prognosis sehingga diharapkan luaran setelah kemoterapi dapat tercapai lebih baik karena sangat berkaitan dengan biaya pengobatan, lamanya waktu untuk kemoterapi dan kepatuhan dari penderita dan keluarga (Bain, 2005)

### **Rumusan Masalah**

Apakah kriteria stratifikasi risiko leukemia limfoblastik akut dengan penambahan variabel pemeriksaan imunofenotiping mempunyai kemampuan yang lebih baik dibandingkan pemeriksaan konvensional dari luaran kemoterapi *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) 2013* fase induksi di RSUD Dr. Soetomo?

## **1.2 Tujuan Penelitian**

### **1.2.1 Tujuan Umum**

Mendapatkan kriteria stratifikasi risiko leukemia limfoblastik akut dengan kemampuan yang lebih baik melalui penambahan variabel pemeriksaan imunofenotiping dari luaran kemoterapi *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) 2013* fase induksi di RSUD Dr. Soetomo.



### **1.2.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui perbedaan proporsi remisi berdasar nilai kriteria sesuai stratifikasi risiko leukemia limfoblastik akut yang baru.
2. Mengetahui variabel prognostik pemeriksaan imunofenotiping dibandingkan dengan pemeriksaan konvensional.
3. Mengetahui luaran kemoterapi pada leukemia limfoblastik akut setelah menggunakan kriteria stratifikasi yang baru dengan penambahan imunofenotiping.

### **1.3 Manfaat penelitian**

#### **1.3.1 Manfaat teori**

1. Mendapatkan informasi kriteria stratifikasi risiko leukemia limfoblastik akut dengan penambahan variabel pemeriksaan imunofenotiping dari luaran kemoterapi *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) 2013* fase induksi.
2. Mendapatkan data yang dapat dimanfaatkan untuk penelitian lebih lanjut.

#### **1.3.2 Manfaat praktis**

Sebagai pertimbangan dalam penyusunan pedoman praktik klinis pada penentuan diagnosis, terapi dan prognosis leukemia limfoblastik akut anak.

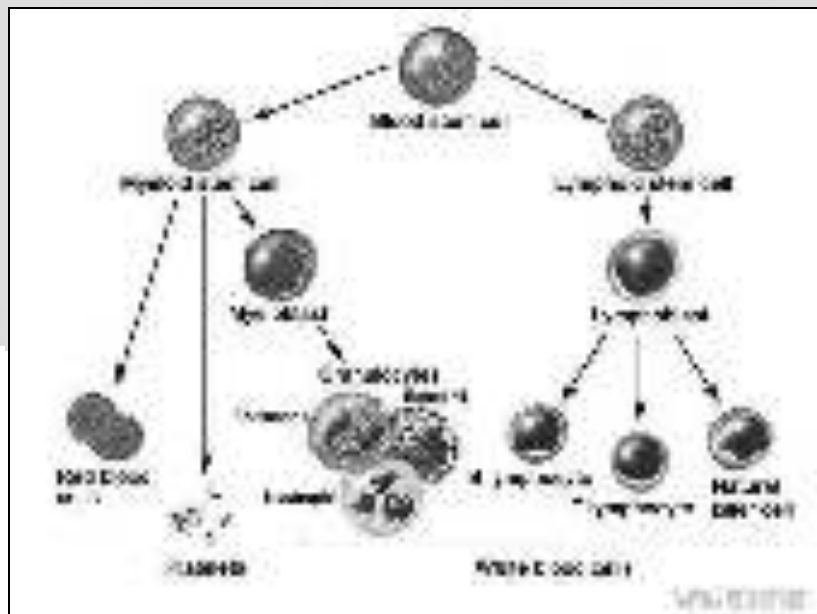
## BAB 2

### TINJAUAN KEPUSTAKAAN

#### 2.1 Leukemia Limfoblastik Akut

##### 2.1.1 Definisi Leukemia Limfoblastik Akut

Leukemia limfoblastik adalah penyakit keganasan sel darah yang berasal dari sumsum tulang, dengan infiltrasi progresif dari sel limfoid imatur dan organ limfatik yang dikenal sebagai limfoblast (Lanskowsky, 2005). Proliferasi sel limfoid imatur yang tidak teratur dan terkendali akan menggantikan sel normal pada sumsum tulang menyebabkan fungsinya menjadi tidak normal seperti pada gambar 2.1 (Graeves, 2002; Lanzkowsky, 2005; Pui, dkk., 2011).



**Gambar 2.1 Perkembangan sumsum tulang pembentuk sel darah**

Sel pluripoten akan berdiferensiasi dan berproliferasi menjadi komponen darah sesuai fungsinya. Sel limfoid berkembang menjadi limfoblast, berdiferensiasi menjadi sel NK, sel limfosit T dan sel limfosit B. Sel myeloid berdiferensiasi menjadi granulosit, eritrosit dan trombosit. Sumber: Teresa Willson, 2007 dalam Lanzkowsky, P. 2005. Manual of pediatric hematology and oncology. Edisi 4. Elsevier press: London, UK.pp. 415

### 2.1.2 Epidemiologi Leukemia Limfoblastik Akut

Leukemia limfoblastik merupakan leukemia yang tersering pada anak, berasal dari bentuk awal limfosit, baik sel B maupun sel T. Angka kejadian LLA di Amerika tahun 1996 mencapai 31,4 per satu juta anak, dengan usia puncak 2-5 tahun. Insidens rata-rata LLA mencapai 4-4,5 kasus/tahun/100.000 anak dibawah usia 15 tahun (Kersey, 1997; Howlader SEER Cancer Statistics).

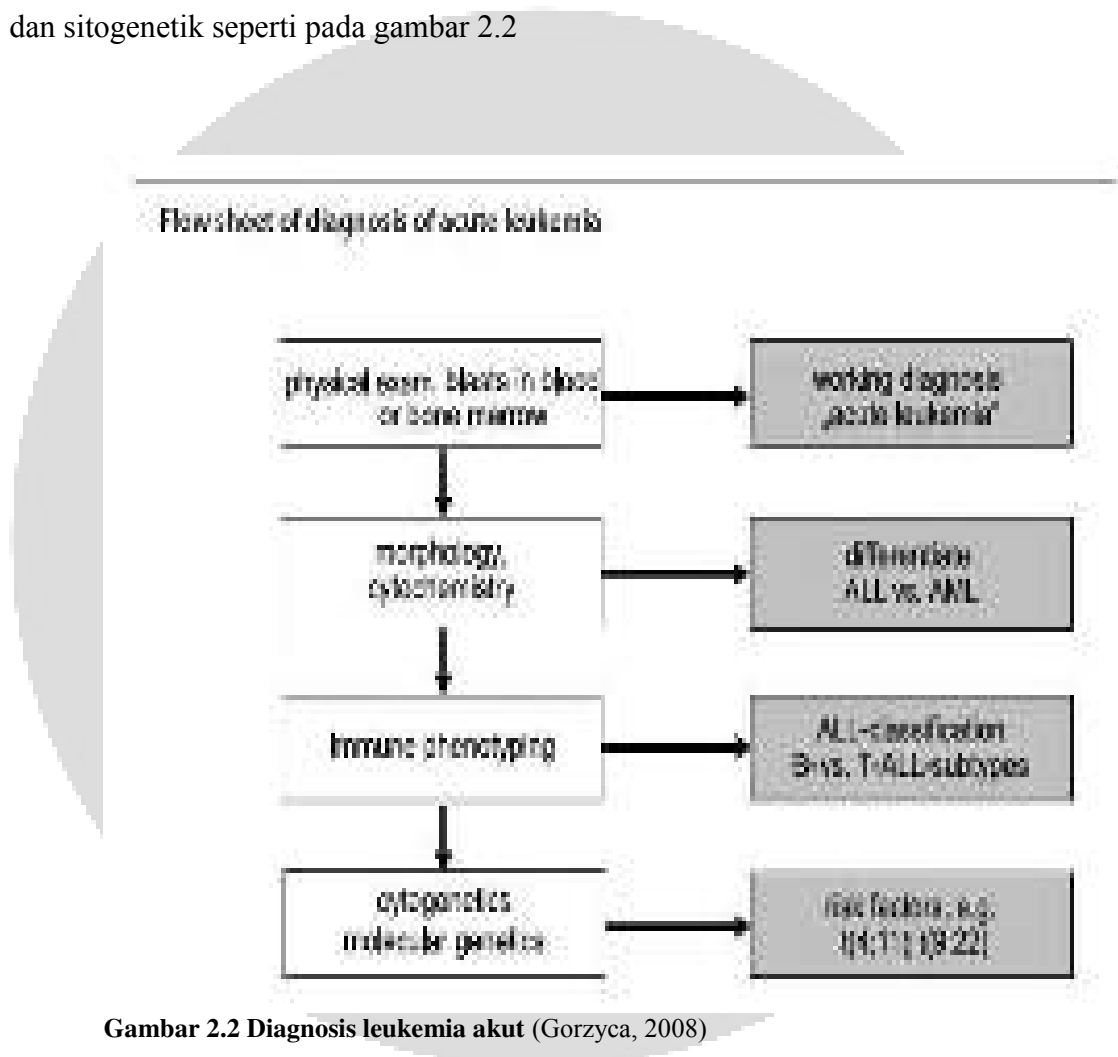
Data di RSUD Dr. Soetomo Surabaya melaporkan terdapat 432 penderita anak dengan diagnosis LLA dalam kurun waktu 10 tahun (1991-2000) (Widiaskara, 2010). Terdapat 336 kasus LLA baru yang dilaporkan oleh divisi Hematologi Onkologi RSUD Dr Soetomo pada tahun 2001-2006. Pada periode tahun 2007 – 2010 didapatkan 223 kasus LLA baru, laki laki 60% kasus dengan usia rata-rata 5,5 (SD 3,25) tahun (Puspitasari, 2010). Pada periode tahun 2011–2012 didapatkan 197 kasus LLA baru, dan tahun 2013-2015 terdapat 362 kasus (Data Divisi Hematologi Onkologi Dep/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo).

### 2.1.3 Faktor Risiko Leukemia Limfoblastik Akut

Beberapa faktor risiko yang mempengaruhi kejadian leukemia adalah faktor genetik, infeksi kronis, dan faktor lingkungan. Faktor genetik meliputi mutasi kromosom seperti sindroma down. Infeksi kronis antara lain infeksi Human T limfosit HTLV-1 pada *Adult T-cell Leukemia*, dan infeksi virus Epstein-Barr pada limfoma Burkitt's. Faktor lingkungan yang berpengaruh antara lain: radiasi, pestisida, alkohol, asap rokok, dan obat-obatan (Greaves, 1997; Steinberg, dkk., 2007; Belson, dkk., 2007).

### 2.1.4 Diagnosis Leukemia Limfoblastik Akut

Diagnosis leukemia ditegakkan berdasarkan gambaran klinis dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang meliputi pemeriksaan darah tepi, analisis aspirasi sumsum tulang (morfologi sel), imunofenotiping, sitokimia, dan sitogenetik seperti pada gambar 2.2



Gambar 2.2 Diagnosis leukemia akut (Gorzyca, 2008)

#### 2.1.4.1 Klinis dan Gambaran Darah Tepi

Manifestasi klinis LLA pada anak sangat bervariasi dan muncul dalam waktu yang bervariasi juga. Keluhan tersering adalah pucat dan demam. Gejala lain yang dikeluhkan adalah perdarahan, nyeri tulang, dan pembesaran perut.

Dari pemeriksaan fisik didapatkan pembesaran hati dan atau limpa pada 70% kasus (Pizzo dan Poplack, 1997).

Pada pemeriksaan darah didapatkan anemia, trombositopenia dan atau pansitopenia dengan hiperleukositosis (Pui, dkk., 2004).

**Tabel 2.1 Manifestasi klinis dan laboratoris dari LLA anak**

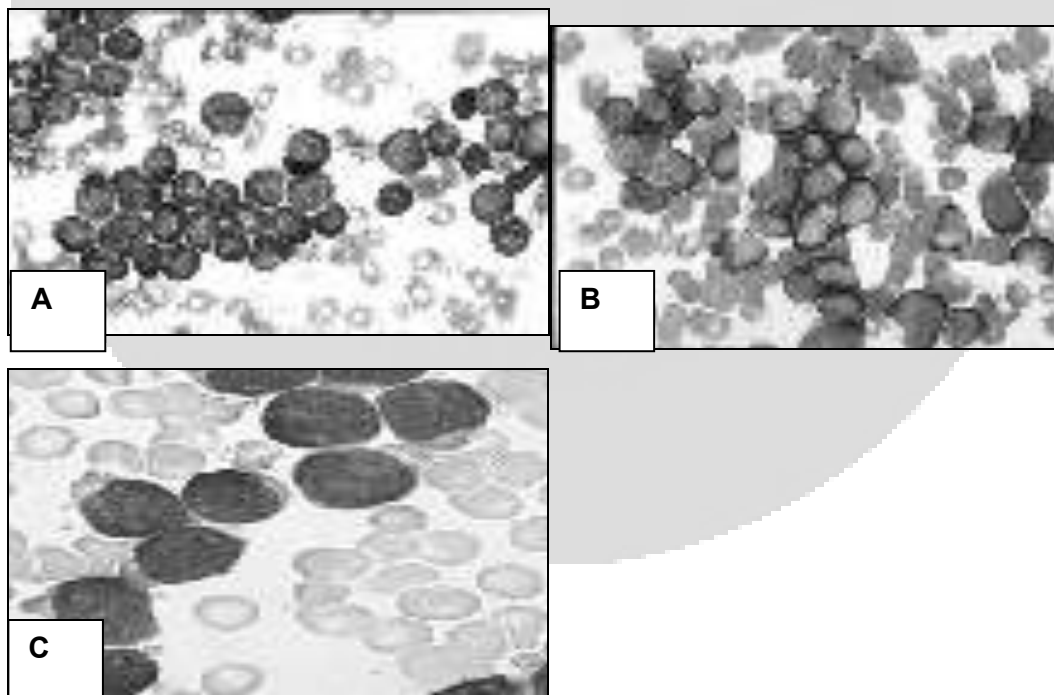
Manifestasi klinis dan laboratorium	Persentase penderita (%)
<b>Manifestasi klinis</b>	
Demam	61
Perdarahan (ptekiae, purpura)	48
Nyeri tulang	23
Limfadenopati	50
Splenomegali	63
Hepatomegali	68
<b>Laboratorium</b>	
Leukosit (/mm <sup>3</sup> )	
<10.000	53
10.000-50.000	30
>50.000	17
Hemoglobin (g/dL)	
<7,0	43
7,0-11,0	45
>11,0	12
Trombosit (mm <sup>3</sup> )	
<20.000	28
20.000-99.000	47
>100.000	25
Morfologi limfoblast	
L1	84
L2	15
L3	1

Gambaran klinis dan laboratorium yang sering pada LLA anak yaitu demam, organomegali dengan anemia, trombositopenia dan LLA L1. Sumber: Pizzo, P.A. dan Poplack, D.G.. 1997. Principles and practice of pediatric oncology. Edisi 3. Philadelphia:Lippincott-Raven dalam Lanzkowsky, P. 2005. Manual of pediatric hematology and oncology. edisi 4.Elsesiver Press : London, UK, pp.417.

### 2.1.4.2 Morfologi Sel

Pemeriksaan analisis aspirasi sumsum tulang merupakan standar baku dalam menegakkan diagnosis LLA. Pewarnaan dari hasil aspirasi sumsum tulang akan menunjukkan morfologi dari bentuk sel dan persentase dari sel limfosit muda, sedikitnya ditemukan 25% limfoblast (Pui, dkk., 2004).

Klasifikasi leukemia yang masih dipakai secara luas hingga saat ini adalah berdasarkan kriteria morfologik dan sitokimia yang dikemukakan pertama kali oleh kelompok studi leukemia di Perancis, Amerika dan Inggris pada tahun 1976 yang kemudian dikenal sebagai kriteria FAB. Kriteria dalam klasifikasi LLA berdasarkan klasifikasi *French American British* (FAB) berdasarkan bentuk, ukuran inti dan sitoplasma dari sel limfoblast dibagi menjadi LLA tipe L1, tipe L2, dan tipe L3.



**Gambar 2.3 Klasifikasi LLA menurut kriteria FAB**

A. LLA-L1; B. LLA-L2; C. LLA-L3

Sumber: Bennett, J.M., Catovsky, D., Daniel, M.T. 1976. Proposals for the classification of the acute leukemias. *Br J Haematol*, 33, 451.

**Tabel 2.2 Klasifikasi LLA berdasarkan hapusan aspirasi sumsum tulang**

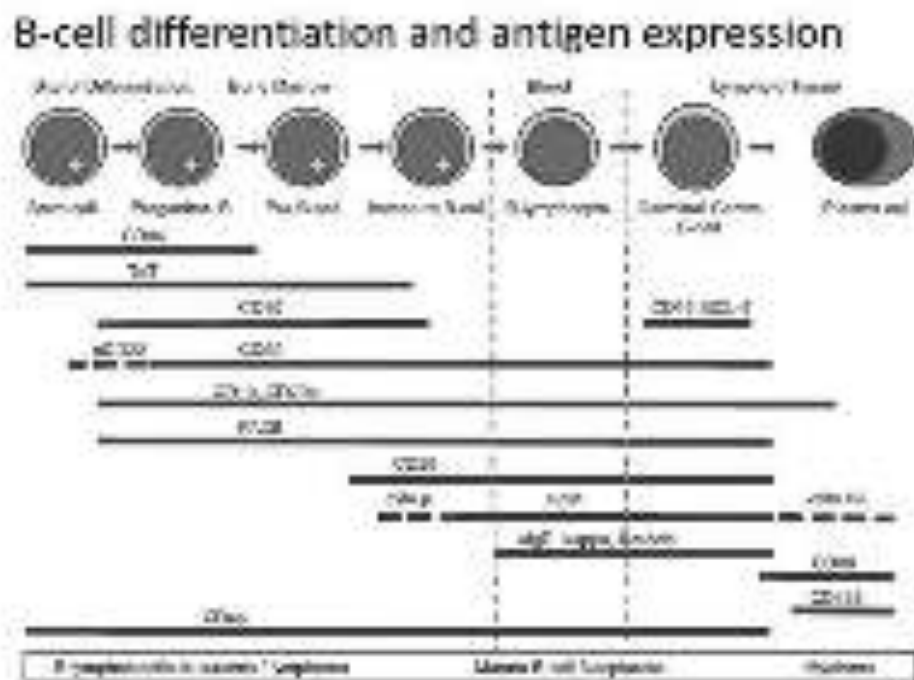
Gambaran sitologi	L1	L2	L3
Ukuran sel	Dominasi sel ukuran kecil	Heterogen, sel ukuran besar	Dominan sel ukuran besar
Kromatin nukleus	Homogen	Heterogen, bervariasi	Homogen dengan tipe : <i>stippled</i>
Ukuran nukleus	Regular, kadang ditemukan lekukan dan terbelah	Iregular, lebih sering didapatkan belahan dan lekukan	Regular, bulat atau lonjong
Nukleoli	Tidak tampak, kecil	Satu atau lebih, pada umumnya ukuran besar	Prominent, satu atau lebih bersifat vesikuler
Kandungan Sitoplasma	Jarang	Bervariasi, kadang-kadang berlebih	Lebih banyak berlebih
Basofilia dalam sitoplasma	Sedikit atau warna pudar	Bervariasi dengan warna yang lebih jelas	Warna sangat jelas
Vakuol dalam sitoplasma	Bervariasi	Bervariasi	Sering dominan

Klasifikasi tipe LLA menurut criteria FAB berdasarkan morfologi analisis aspirasi sumsum tulang. Sumber : Bennett, J.M., Catovsky, D., Daniel, M.T. 1976. Proposals for the classification of the acute leukemias. Br J Haematol, 33, 451 dalam Lanzkowsky, P. 2005. Manual of pediatric hematology and oncology. edisi 4. Elsevier Press : London, UK, pp.416.

### 2.1.4.3 Imunofenotiping

Sel B berdiferensiasi di sumsum tulang dari sel progenitor limfoid B (limfoblast B) menjadi limfosit B matur di sirkulasi. Selama proses maturasi terjadi pelepasan antigen secara berturutan dan pengaturan gen imunoglobulin rantai berat dan ringan. Antibodi terhadap antigen terkait diferensiasi sel B dapat digunakan untuk mengidentifikasi tahap perkembangan neoplasma sel B. Prekursor atau progenitor sel B normal mempunyai fenotip sel B imatur yaitu mengekspresikan antigen *terminal deoxynucleotidyl transferase* (TdT), CD10,

CD19, CD22 (awalnya berada pada sitoplasma selanjutnya ke membran sel), CD79a dan PAX5, dan umumnya CD34. Pada early B-cell mature, CD10 dan TdT menghilang dan muncul IgM dan CD20. Limfosit B yang matur mengekspresikan semua antigen sel B (termasuk CD19, CD20, CD22, CD79a dan PAX5) disamping IgM membran dan IgD dan rantai ringan kappa atau lambda (Erber,2010).



**Gambar 2.4** Diferensiasi sel B dan ekspresi antigen (Erber WN, 2010)

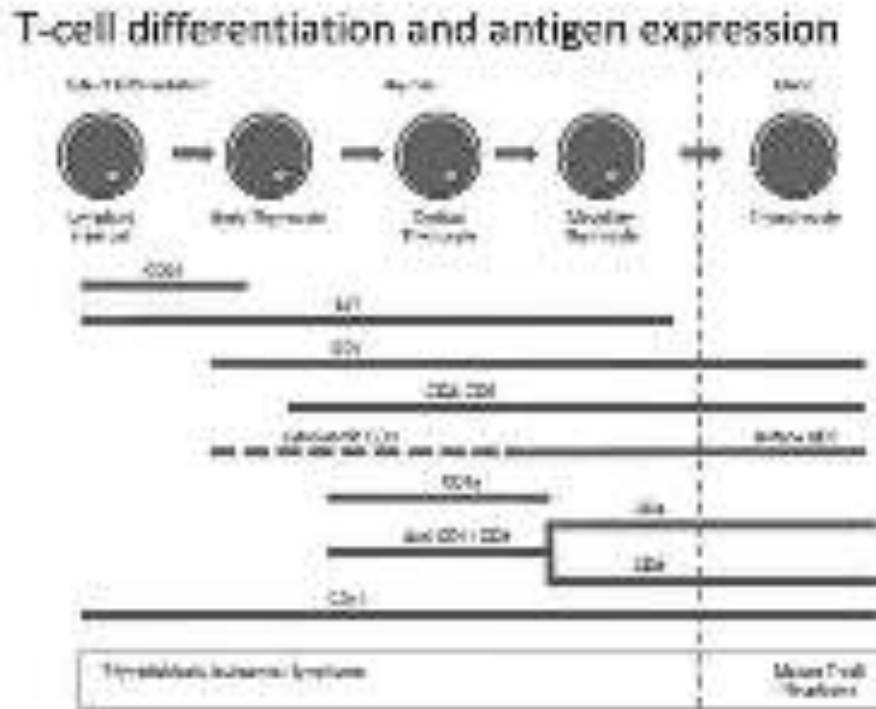
LLA sel B adalah leukemia yang mengekspresikan marka CD. Kriteria LLA sel B yaitu mengekspresikan minimal satu dari 3 CD berikut yaitu CD19, CD79a, CD22. LLA PreB atau *common* LLA mengekspresikan CD LLA sel B ditambah ekspresi CD10, LLA B imatur mengekspresikan marka CD LLA sel B ditambah CD10 dapat positif atau negatif dan cIgM, dan LLA B matur bila mengekspresikan CD LLA sel B cIgM atau sIgM atau Igk atau  $\lambda$  (Lianget



al,2005). Prekursor bentuk imatur dari limfosit B disebut pre-B cell dan dinyatakan dengan adanya antigen CD19 dan CD22 yang ada di permukaan sel.

Klasifikasi imunofenotiping pada anak dibagi menjadi early pre-B dengan frekuensi 55-60%, pre-B 20-25%, pre-B transisional 3-5%, sel B 2-3% dan sel T sebesar 13-15% (Pui, 2011).

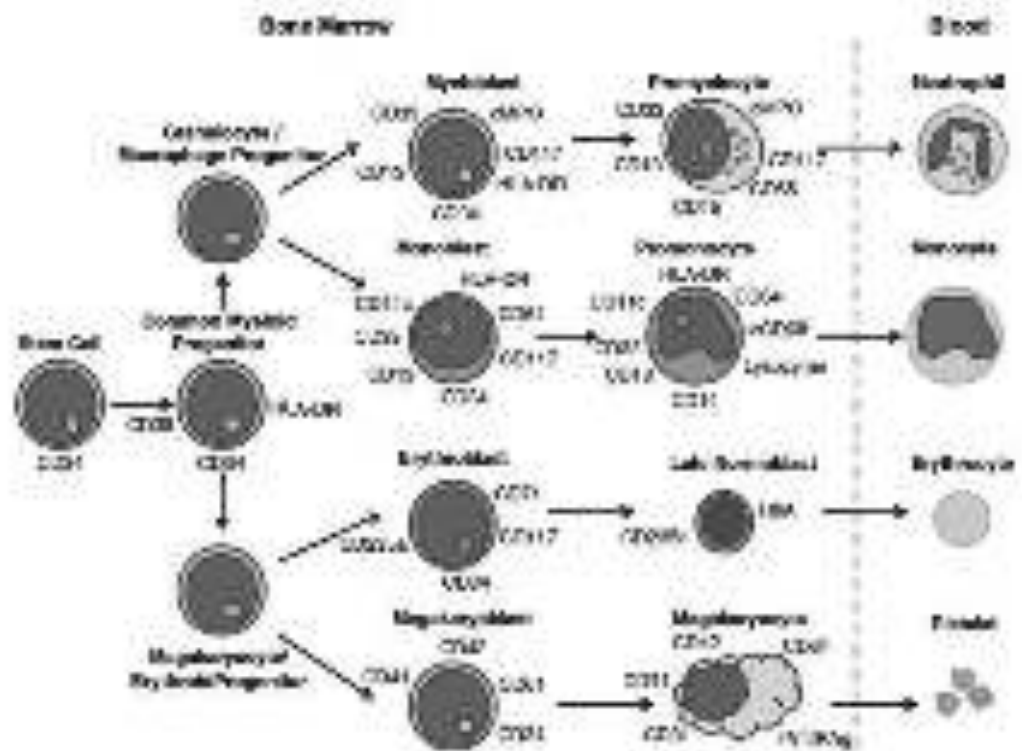
Perkembangan sel T terjadi di timus dengan antigen terkait sel T yang berturutan dan pengaturan gen reseptor sel T  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  dan  $\delta$ . Timosit awal mengekspresikan CD3 sitoplasmik, CD7 membran, dan TdT nuklear sebaik CD45. Antigen lain yang terkait sel T didapatkan selama diferensiasi tahap lanjut (timosit kortikal atau intermediate), khususnya CD1a, CD2 dan CD5 serta CD4 dan CD8. CD3 diekspresikan pada membran sel pada tahap akhir maturasi sel T (timosit matur) pada saat terbentuknya sel T CD4+ (helper/inducer) atau sel T CD8 (suppressor/cytotoxic). Sel T matur kehilangan TdT, meninggalkan timus dan menjadi limfosit T fungsional matur. Sebagian besar sel T matur mengekspresikan reseptor sel T  $\alpha\beta$  (TCR) dan hanya 2%  $\gamma\delta$ -TCR. Fenotipe sel T malignan mengikuti perkembangan sel T ini (Erber WN,2010).



**Gambar 2.5** Diferensiasi sel T dan ekspresi antigen (Erber WN, 2010)

LLA sel T adalah leukemia yang mengekspresikan marka CD. Kriteria LLA sel T yaitu CD3 baik sitoplasmik maupun membran. LLA Pro T mengekspresikan CD LLA sel T ditambah CD7+. Pre T mengekspresikan marka CD LLA sel T dan CD2 dan atau CD5 dan atau CD8, T kortikal mengekspresikan marka CD LLA T dan CD1a (Marie JP, 2005).

Pada leukemia jenis myeloblastik, marka spesifik adalah MPO, CD13, CD33 untuk deret granulosit. Marka CD11c, CD64 dan HLA-DR untuk deret monosit, CD235a, CD71 dan CD117 untuk deret eritrosit dan CD42, CD61 untuk deret megakaryosit (Erber WN, 2010).



**Gambar 2.6** Diferensiasi myeloid dan ekspresi antigen (Erber WN, 2010)

Beberapa penderita leukemia dapat mempunyai respon pengobatan yang berbeda, penderita yang satu dapat memberikan respon lebih baik atau lebih buruk dibandingkan dengan lainnya. Petanda tumor lain yang dapat digunakan untuk mengelompokkan leukemia dalam kelompok-kelompok sesuai prognosis. Klasifikasi World Health Organization (WHO) 2008 menggunakan parameter tambahan selain morfologi dan sitokimia yaitu antibodi monoklonal (MoAb) dan sitogenetik. Antibodi monoklonal sangat spesifik dan probe molekular yang dapat menentukan fenotip dan perilaku biologi sel. Penemuan antibodi monoklonal dapat mengidentifikasi antigen permukaan secara spesifik. Saat ini dimungkinkan untuk menentukan stadium diferensiasi limfosit maupun granulosit secara cepat dengan menggunakan MoAb spesifik tersebut. Penemuan antibodi monoklonal

(MoAb) bertujuan untuk mengidentifikasi antigen permukaan secara spesifik tentang diferensiasi leukosit dan asal usul sel leukemik, mengekspresikan berbagai jenis antigen permukaan sehingga dapat digunakan untuk melihat refleksi jenis limfoid/ myeloid maupun tingkat maturasi atau diferensiasi sel. Klasifikasi LLA berdasarkan pemeriksaan imunofenotiping semakin berkembang, dengan adanya pemeriksaan untuk mendeteksi antibodi monoklonal pada antigen limfoid. Pemeriksaan imunofenotiping dapat digunakan untuk membedakan diferensiasi sel leukemia myeloid atau limfoid, menentukan klasifikasi LLA sel B atau sel T, mengidentifikasi undifferentiated blast yang secara morfologi atau sitokimia tampak sebagai LLA, mendeteksi ekspresi antigen aberrant, dan mengetahui adanya *minimal residual disease* (Bain,2005).

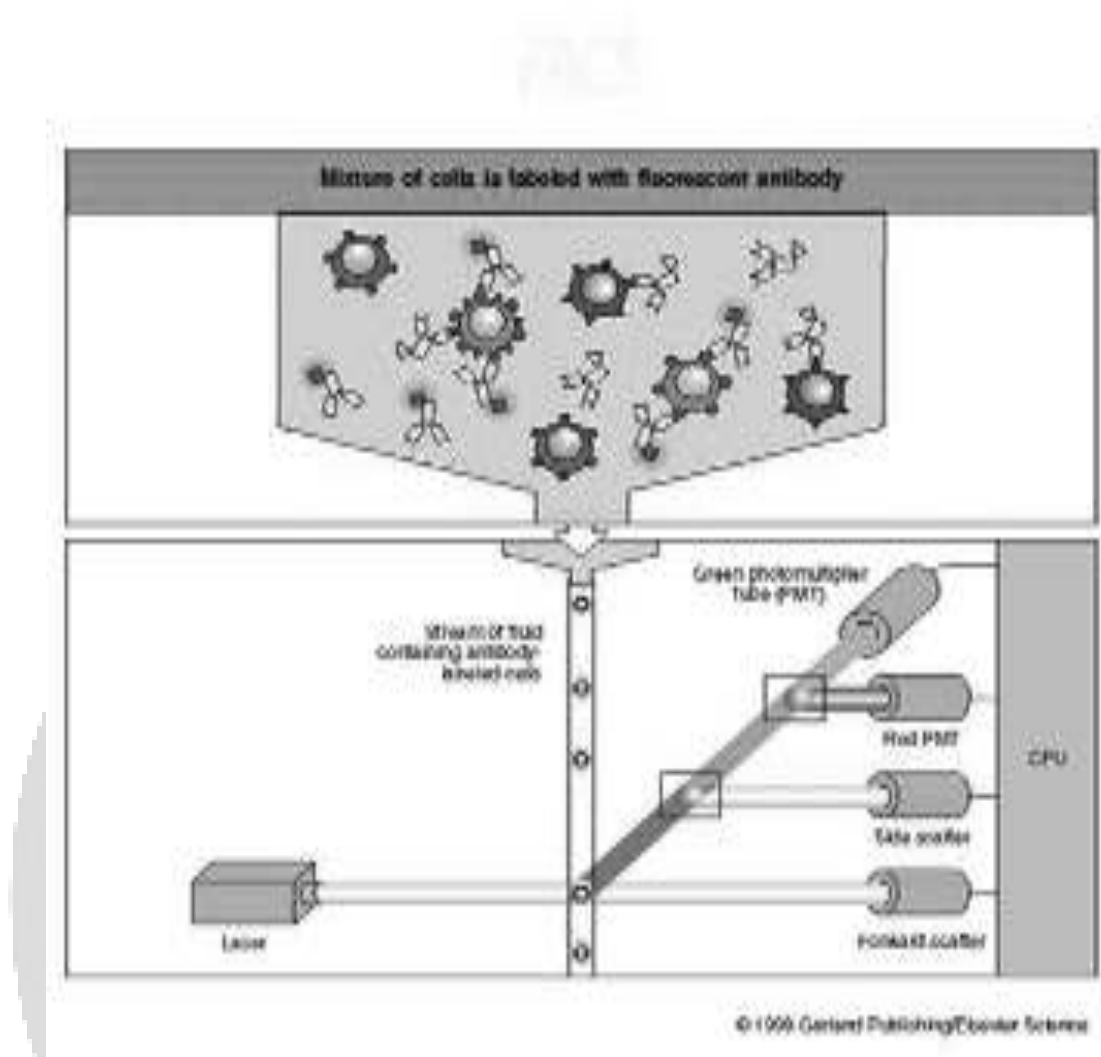


**Tabel 2.4 Klasifikasi LLA berdasarkan EGIL (Pui,2008)**

Pengelompokkan secara imunologi	Profil imunofenotiping
LLA B lineage	CD19+ dan atau CD79a+ dan atau CD22+
Pro-B	Tidak ada antigen diferensiasi khusus
<i>Common B</i>	CD10+
Pre-B	cIgM+
B matur	cIgM+ atau sIgk+ atau $\lambda$ +
LLA T lineage	CD3+ sitoplasmik atau membrane
Pro-T	CD7+
Pre-T	CD2+ dan atau CD5+ dan atau CD8+
T kortikal	CD1a+
T matur	CD3+ membrane, CD1a-

Ig: *Immunoglobulin* ; cIg: *cytoplasmic Immunoglobulin* ; sIg: *surface Immunoglobulin*

Prinsip imunofenotiping adalah teknik flowsitometri dengan metode mengukur dan menganalisis sinyal yang dihasilkan sel saat melewati suatu aliran cairan yang ditembus oleh berkas cahaya.



**Gambar 2.7** *Fluorescence Activated Cell Sorter (FACS)*

*Fluorescence Activated Cell Sorter (FACS)* menggambarkan kemampuan *Flowcytometry* memisahkan sel dalam suspensi cairan secara fisik, teknologi yang memungkinkan pengukuran secara simultan beberapa karakter fisik pada sel tunggal dan berguna untuk memisahkan sel-sel yang berbeda fenotip, mengetahui jumlah sel yang mengekspresikan protein dan berapa banyak dari protein ini yang diekspresikan oleh sel tersebut (Erber, 2010).

### 2.1.4.3 Sitokimia

Pewarnaan sitokimia merupakan pewarnaan sel atau jaringan secara kimiawi untuk mengidentifikasi substansi di dalam sel dan membantu penegakkan diagnosis leukemia. Beberapa pewarnaan sitokimia yang digunakan adalah mieloperoksidase (MPO), Sudan Black B (SBB), esterase, dan Periodic Acid Schiff (PAS).

Pewarnaan SBB dan MPO dapat menegakkan diagnosis LMA bila didapatkan blast  $\geq 3\%$ . Tetapi LMA tipe  $M_0$  dan  $M_7$  hanya menunjukkan blast  $<3\%$  dengan SBB dan MPO, dan morfologi  $M_7$  sulit dibedakan dengan limfoblast sehingga pemeriksaan imunofenotiping sangat diperlukan untuk membedakan LLA dan LMA (Lichtman, 2001).

### 2.1.4.4 Sitogenetik

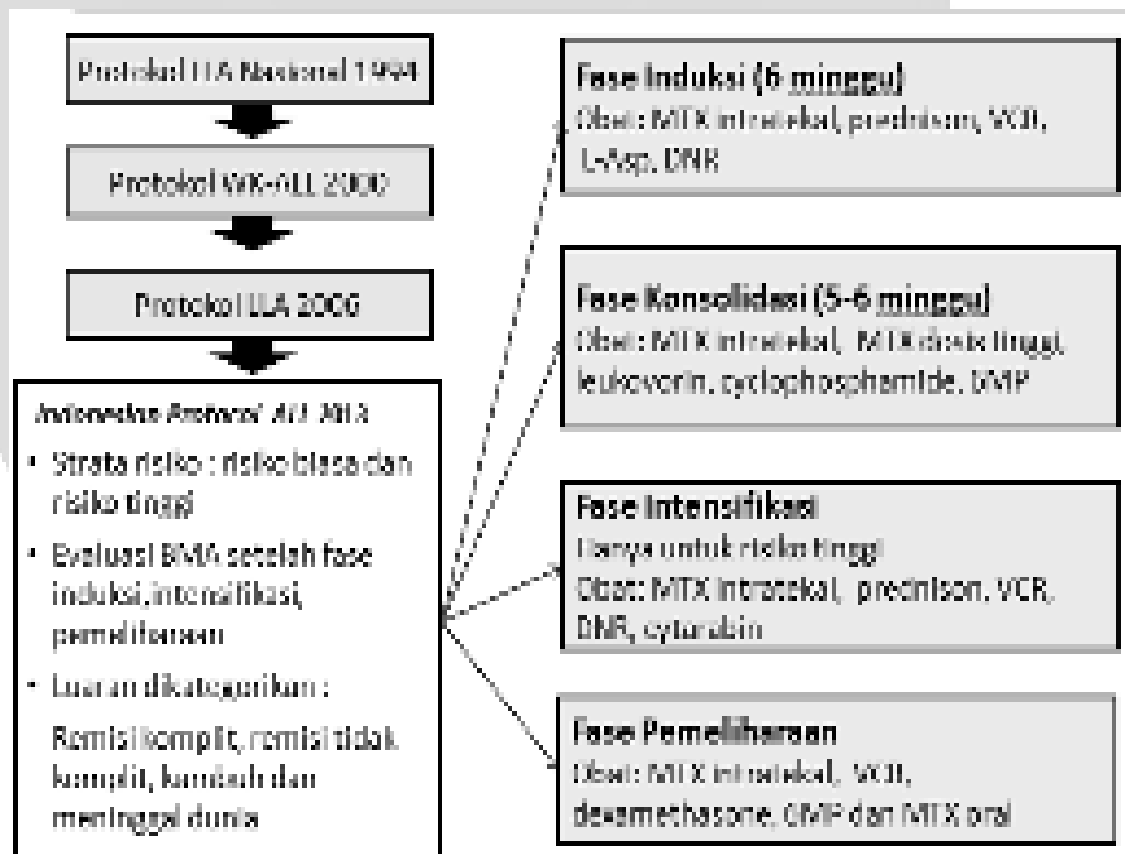
Pada sebagian besar keganasan hematologi didapatkan aberasi sitogenetik berupa kelainan jumlah dan struktur kromosom. Kelainan struktur kromosom yang paling sering berupa translokasi dan delesi kromosom. Translokasi mengakibatkan perubahan fungsi gen dan perubahan pengaturan ekspresi gen atau aktivitas abnormal fusi protein baru. Delesi kromosom menyebabkan hilangnya materi genetik yang penting dalam pengaturan fungsi sel seperti proliferasi, kontrol siklus sel, dan pengaturan apoptosis (Sukartini, 2012).

Pada LLA didapatkan 70-90% kasus dengan kelainan kromosom. Pemeriksaan sitogenetik dapat mengetahui aberasi kromosom berupa translokasi maupun delesi misal  $t(8;14)$ ,  $t(2;8)$ ,  $t(9;22)$ , dan  $t(12;21)$  (Fianza, 2006).



## 2.2 Kemoterapi Leukemia Limfoblastik Akut

Sampai saat ini di RSUD Dr. Soetomo terdapat beberapa protokol yang pernah digunakan, antara lain adalah protokol LLA nasional 1994, protokol WK-ALL 2000, protokol LLA 2006, dan *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) 2013*. Saat ini yang digunakan sebagai protokol kemoterapi adalah *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) 2013*, protokol ini menyempurnakan protokol kemoterapi sebelumnya. Pada protokol ini dibagi menjadi protokol LLA risiko tinggi dan protokol LLA risiko biasa. Kemoterapi pada *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) 2013* terdiri dari 4 fase yaitu fase induksi, fase konsolidasi, fase intensifikasi, dan fase pemeliharaan.



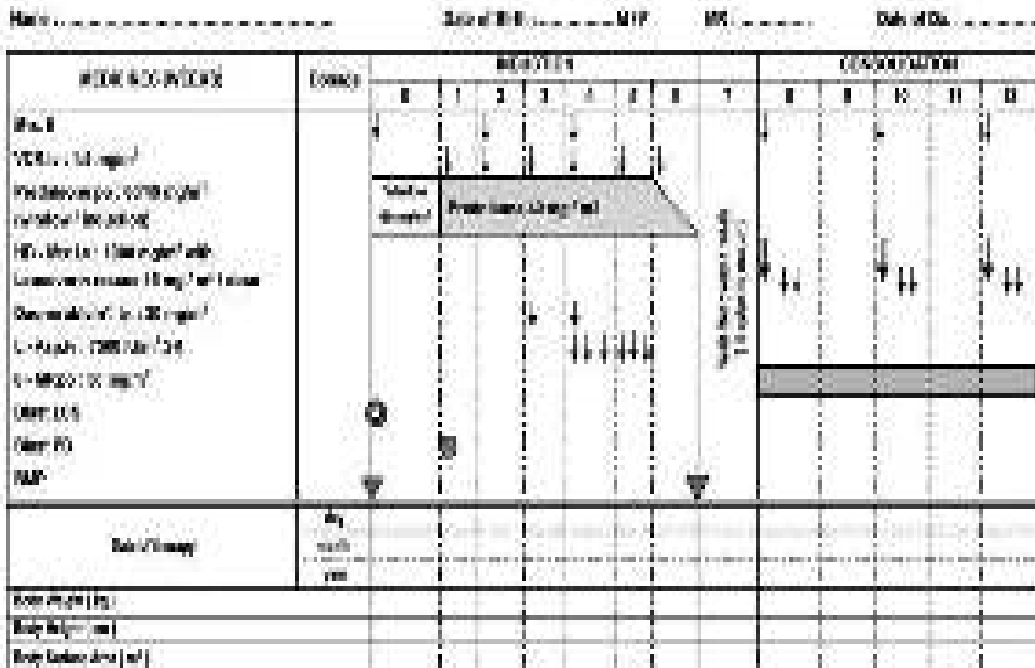
**Gambar 2.8 Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) 2013**

Fase induksi berlangsung 6 minggu, dengan sitostatika yang digunakan adalah methotrexate (MTX) intratekal, prednison, vincristin (VCR), L-asparaginase (L-Asp), dan daunorubicin (DNR). Setelah akhir dari fase ini akan dilakukan evaluasi klinis, laboratoris, dan aspirasi sumsum tulang untuk mengetahui adanya remisi ataupun non remisi. Fase berikutnya adalah fase konsolidasi, mulai minggu ke 8 sampai minggu ke 12 untuk LLA risiko biasa dan minggu ke 8 sampai 13 untuk LLA risiko tinggi. Sitostatika yang diberikan adalah MTX intratekal, MTX dosis tinggi intravena, leukovorin, siklofosfamid dan 6 merkaptopurin. Fase intensifikasi hanya diberikan untuk penderita LLA risiko tinggi, dimulai sejak minggu ke 14. Sitostatika yang diberikan adalah MTX intratekal, vincristin, prednisone, daunorubicin dan citarabin. Fase pemeliharaan akan berakhir pada minggu ke 110 pada risiko biasa dan minggu ke 118 untuk risiko tinggi. Sitostatika yang diberikan MTX intratekal, vincristin, dexametasone, 6 MP dan MTX per oral (UKK Hematologi-Onkologi IDAI, 2013).

Gambar 2.9 dan gambar 2.10 adalah protokol kemoterapi selama fase induksi untuk LLA risiko biasa dan risiko tinggi. Perbedaan fase induksi yang diberikan terletak pada kortikosteroid yang diberikan, pada risiko biasa diberikan prednison dengan *window period*, sedangkan pada risiko tinggi diberikan dexamethasone dengan dosis yang ditingkatkan bertahap sesuai jumlah leukosit saat awal pemeriksaan. Perbedaan lainnya terletak pada frekuensi pemberian DNR dan L-Asp (UKK Hematologi-Onkologi IDAI, 2013).



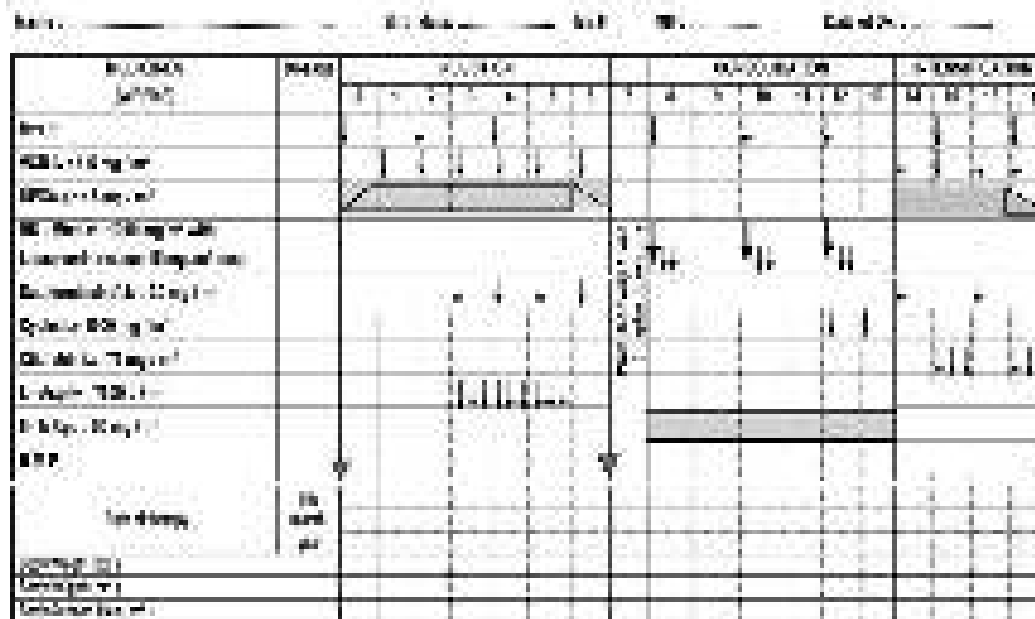
INDONESIAN PROTOCOL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL) 2013  
 RISK ADJUSTED PHASE



Gambar 2.9 Protokol kemoterapi fase induksi LLA anak untuk risiko biasa  
 Kemoterapi diberikan selama 6 minggu, dan evaluasi aspirasi sumsum tulang minggu ke 7.



INDONESIAN PROTOCOL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL) 2013  
 HIGH RISK PHASE



Gambar 2.10 Protokol kemoterapi fase induksi LLA anak untuk risiko tinggi  
 Kemoterapi diberikan selama 6 minggu, dan evaluasi aspirasi sumsum tulang minggu ke 7.

### 2.3 Stratifikasi Risiko Leukemia Limfoblastik Akut

Penentuan stratifikasi risiko bervariasi pada beberapa institusi, variabel yang dipakai juga berbeda antara lain jumlah leukosit, usia, ras, kariotipe ploidy, ukuran hati dan limpa. *The Children's Cancer Study Group (CCSG)* memakai dua variabel yaitu jumlah leukosit dan umur. *National Cancer Institute (NCI)* membagi risiko kedalam dua kelompok yaitu risiko biasa dan risiko tinggi. Kelompok risiko biasa dengan B-prekursor, umur 1 sampai 9 tahun, jumlah leukosit  $<50.000/\text{mm}^3$ , 75% LLA B lineage. Kelompok risiko ini memiliki kesintasan sekitar 80%. Risiko tinggi mempunyai rentang umur  $<1$  tahun dan  $>10$  tahun dan jumlah leukosit  $>50.000/\text{mm}^3$ , memiliki kesintasan sekitar 65% dengan terapi.

Stratifikasi risiko pada LLA dikelompokkan menjadi 2 berdasarkan kriteria pada protokol *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) 2013*, yaitu : risiko tinggi dan risiko biasa. Risiko tinggi (*High Risk*) bila didapatkan salah satu kriteria sebagai berikut umur  $< 1$  tahun atau  $> 10$  tahun, leukosit  $>50.000/\text{mm}^3$ , massa mediastinum  $> 2/3$  dari diameter rongga thorak, terdapat  $> 15/3$  ( $5\mu\text{m}$ ) sel leukemia di cairan serebrospinal, T-cell leukemia, mixed leukemia (bi-lineage leukemia), dan bila didapatkan lebih dari 1000 sel blas/ $\text{mm}^3$  pada pemeriksaan darah tepi setelah 1 minggu mulai terapi pada LLA kelompok risiko biasa. Risiko biasa (*Standard Risk*) bila tidak didapatkan tanda-tanda risiko tinggi (UKK Hematologi Onkologi IDAI)

## 2.4 Luaran Leukemia Limfoblastik Akut

Luaran LLA anak dinilai berdasarkan pemeriksaan klinis dan pemeriksaan penunjang. Beberapa kriteria yang dipakai oleh pusat penelitian LLA antara lain adalah kriteria Berlin-Frankfurt-Münster (BFM), analisis aspirasi sumsum tulang (BMA=*bone marrow aspiration*) dan kriteria *minimal residual disease* (MRD) dengan flow cytometri atau *polymerase chain reaction* (PCR) (Gaynon, dkk., 2000; Flohr, dkk., 2008; Bojwani, dkk., 2013). Luaran pada LLA dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu usia saat didapatkan LLA, jenis kelamin, hitung leukosit pada awal diagnosis, imunofenotip, hitung limfoblast pada pemeriksaan darah tepi, respons terhadap kemoterapi setelah fase induksi (Pui, dkk., 2004; Rocha, dkk., 2005; Seibel, 2008; Pui, dkk., 2008). Penelitian di RSUD Dr. Soetomo melaporkan trombositopenia, splenomegali, stratifikasi risiko, dan respons terhadap terapi induksi dan merupakan faktor risiko terhadap kejadian kambuh pada LLA (Puspitasari, dkk., 2010).

**Tabel 2.5 Kriteria faktor prognosis yang digunakan pada LLA anak**

Faktor risiko	Prognosis buruk	Prognosis baik
Usia	<1,5 tahun atau >10 tahun	1,5-10 tahun
Jenis Kelamin	Laki-laki	Perempuan
Leukosit	>50.000/mm <sup>3</sup>	<50.000/mm <sup>3</sup>
Imunofenotip	Pro-B, T	Common, pre-B
Ploidi	Nonhiperploidi	Hiperploidi
Sitogenetik	t(4;11), t(9;22)	t(12;21)
Blast darah tepi hari ke-8	>1.000/mm <sup>3</sup>	<1.000/mm <sup>3</sup>
Remisi setelah induksi	Tak remisi	Tercapai remisi

Beberapa faktor risiko yang mempengaruhi luaran buruk pada LLA adalah usia, laki-laki, leukosit >50.000/mm<sup>3</sup>, imunofenotip pro-B dan sel T, kromosom hipoploidi (<50 kromosom), t(4;11), t(9;22), HDT hari ke 8 >1.000/mm<sup>3</sup> dan status remisi BMA setelah fase induksi selesai. Sumber: Permono dan Ugrasena dalam Buku Ajar Hematologi-Onkologi, 2006; Silverman, 2010

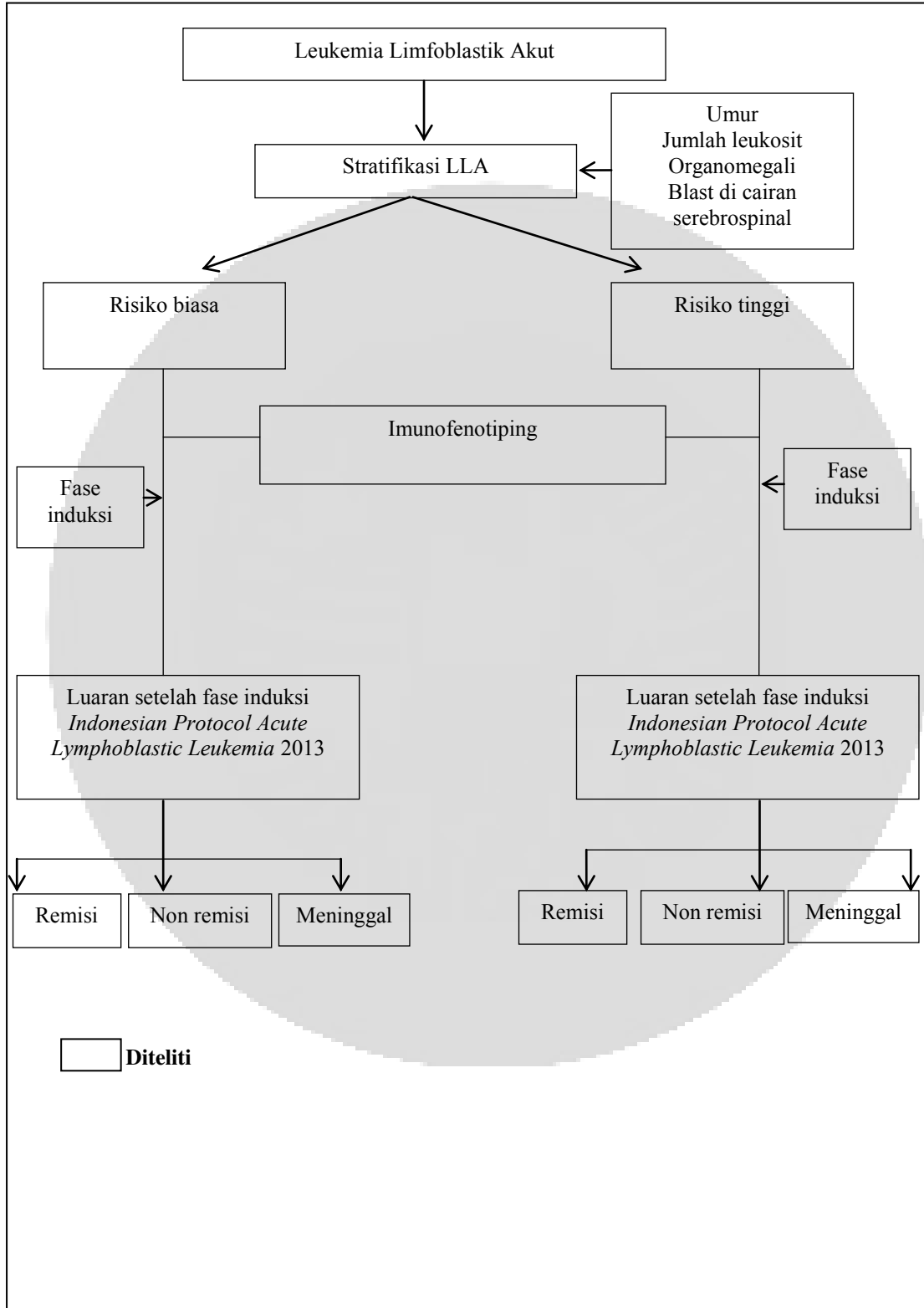
**Tabel 2.6 Kejadian event free survival (EFS) berdasarkan klasifikasi LLA**

Penelitian	Tahun	Jumlah pasien	Kriteria klasifikasi	<i>Event free survival</i> (EFS)
CCG-100 CCG-1800 Gaynon, 2000	1983-1988  1988-1995	3711  5121	BFM	High risk : 5-year EFS was 65% ± 8% 10-year EFS was 62% ± 10% Low risk: 5-year EFS was 75% ± 1% 10-year EFS was 72% ± 1%
AIEOP-BFM ALL 2000 Flohr, 2008	2000-2004	3417	MDR by PCR	10-year EFS Standar risk: 93%; intermediate risk 74%; low risk: 16%

Beberapa kriteria yang dipakai untuk lima tahun dan sepuluh tahun *event free survival* (EFS) menurut klasifikasi *high risk*, *low risk*, *standart risk*, dan *intermediate risk* di masing-masing *center* pengobatan LLA anak. Sumber: Gaynon, dkk., 2000; Flohr, dkk., 2008.

Luaran LLA anak di Indonesia menggunakan kriteria dari UKK Hematologi Onkologi IDAI, diklasifikasikan sebagai remisi komplit, remisi tidak komplit, kambuh dan meninggal dunia. Remisi komplit jika dari analisis aspirasi sumsum tulang didapatkan sel limfoblast <5% dari 200 sel berinti, tidak didapatkan sel leukemia pada pemeriksaan darah tepi maupun analisis cairan otak dan tidak ada infiltrasi sel leukemia pada organ tubuh yang lain. Remisi tidak komplit jika dari analisis aspirasi sumsum tulang didapatkan 5-20% sel limfoblast. Kriteria kambuh ditegakkan jika dari aspirasi sumsum tulang didapatkan >20% sel limfoblast dari 200 sel berinti, atau infiltrasi sel leukemia pada organ tubuh yang lain (UKK Hematologi-Onkologi IDAI).

### BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL



Gambar 3.1. Kerangka konseptual

### 3.1 Kerangka Konseptual

Pada leukemia limfoblastik akut yang dari data tersebut dapat ditentukan kriteria LLA risiko tinggi maupun risiko biasa. Penentuan risiko ini untuk memutuskan kriteria *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia* 2013, penentuan berdasarkan umur, jumlah leukosit, adanya organomegali dan blast yang ditemukan pada cairan serebrospinal. Selain itu petanda tumor seperti imunofenotiping juga diperiksa pada awal penegakkan diagnosis. Kriteria stratifikasi risiko dibedakan menjadi Risiko Biasa dan Risiko Tinggi. Kemoterapi yang diberikan bertujuan untuk eradikasi blast, mencegah proses infiltrasi, mencapai dan mempertahankan remisi. Luaran setelah kemoterapi fase induksi yang dievaluasi yaitu remisi, non remisi dan meninggal.

### 3.2 Hipotesis Penelitian

1. Ada perbedaan proporsi remisi berdasar nilai kriteria sesuai stratifikasi risiko leukemia limfoblastik akut yang baru dibandingkan pemeriksaan konvensional.
2. Variabel pemeriksaan imunofenotiping dapat menilai prognostik lebih baik dibandingkan dengan pemeriksaan konvensional.
3. Ada perbedaan luaran kemoterapi pada leukemia limfoblastik akut setelah menggunakan kriteria stratifikasi yang baru dengan penambahan imunofenotiping.



## **BAB 4**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Rancangan Penelitian**

Metode penelitian observasional analitik secara prospektif dilakukan pada penderita LLA anak yang mendapatkan terapi dengan protokol kemoterapi *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) 2013*. Evaluasi akan dilakukan sebelum dan setelah subyek menjalani seluruh fase induksi dan diklasifikasikan sesuai luaran yaitu remisi, non remisi atau meninggal.

##### **4.1.1 Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan di instalasi rawat inap Hematologi Onkologi Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Pemeriksaan darah rutin dan imunofenotiping dilakukan di laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

##### **4.1.2 Waktu Penelitian**

Penelitian dimulai dengan persiapan, penulisan proposal dan laporan penelitian dilaksanakan selama 12 bulan. Jadwal penelitian selengkapnya dapat dilihat pada lampiran.

### **4.1.3 Populasi dan Subyek Penelitian**

#### **4.1.3.1 Populasi**

Populasi penelitian adalah penderita anak dengan LLA yang dirawat di instalasi rawat inap Hematologi Onkologi Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang menjalani kemoterapi fase induksi sesuai protokol *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)* 2013.

#### **4.1.3.2 Subyek Penelitian**

Subyek penelitian adalah penderita LLA anak yang memenuhi kriteria inklusi dan mendapatkan kemoterapi protokol *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)* 2013 di instalasi rawat inap RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Diagnosis LLA ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang (laboratorium dan radiologi) dan aspirasi sumsum tulang. Aspirasi sumsum tulang dan interpretasi hasil dikerjakan oleh konsultan Hematologi Onkologi Anak RSUD Dr. Soetomo sebagai standar baku, yaitu:

- Prof. Bambang Permono, dr, SpA(K)
- Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr, SpA(K)
- Mia Ratwita Andarsini, dr, SpA(K)

#### **4.1.3.3 Besar Sampel**

Perhitungan besar subjek penelitian diperoleh dengan menggunakan total sampel.

#### **4.1.3.4 Kriteria Inklusi**

- Penderita anak usia 0-18 tahun dengan diagnosis LLA-L1 dan LLA-L2
- Keluarga menyetujui dan menandatangani formulir persetujuan
- Penderita mendapat kemoterapi *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) 2013* fase induksi.

#### **4.1.3.5 Kriteria Eksklusi**

- Penderita LLA-L3
- Penderita LLA dengan kelainan kongenital kompleks
- Penderita anak dengan LLA dengan kelainan multi organ sebelum kemoterapi diberikan seperti MODS, sepsis berat

#### **4.1.3.6 Kriteria Putus Uji**

Menarik diri dari keikutsertaan penelitian

### **4.2 Identifikasi Variabel**

#### **4.2.1 Variabel Bebas**

- Imunofenotiping
- Stratifikasi risiko

#### **4.2.2 Variabel Terikat**

Luaran kemoterapi (remisi, non remisi, meninggal)

### 4.3 Definisi Operasional

#### 4.3.1 Stratifikasi risiko LLA

Stratifikasi risiko pada LLA dikelompokkan menjadi 2 berdasarkan kriteria pada protokol *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)* 2013, yaitu : risiko tinggi dan risiko biasa. Data stratifikasi risiko pada penelitian ini dinyatakan sebagai data ordinal.

##### 1. Risiko tinggi (*High Risk*)

a. Pada saat diagnosis : salah satu dari kriteria dibawah ini:

- Umur < 1 tahun atau > 10 tahun
- Leukosit  $> 50.000 \times 10^9/L$
- Massa mediastinum  $> 2/3$  dari diameter rongga thorak
- Terdapat  $> 15/3$  ( $5\mu m$ ) sel leukemia di cairan liquor serebrospinal
- T-cell leukemia
- Mixed leukemia (bi-lineage leukemia)

b. Lebih dari 1000 sel blas/ $mm^3$  pada pemeriksaan darah tepi setelah 1 minggu mulai terapi pada LLA kelompok risiko biasa

##### 2. Risiko biasa (*Standard Risk*)

Tidak didapatkan tanda-tanda risiko tinggi

#### 4.3.2 Imunofenotiping

Imunofenotiping dilakukan dengan menggunakan teknik flowsitometri facs caliber memakai sampel darah utuh 3-5 ml dengan antikoagulan. Satu sel dapat mengekspresikan beberapa antigen spesifiknya, sehingga banyak pilihan

panel antibodi yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi sel tertentu. Sel mononuklear yang didapat diperiksa CD19/CD79a/CD45 dan CD3/CD5/CD45 untuk menentukan fenotip sel pada LLA. Semua alat yang dipakai untuk penelitian telah dilakukan kalibrasi dan pada saat proses disertakan bahan kontrol. Pada penelitian ini untuk alat facs calibur yang dipakai telah dikalibrasi dengan menggunakan *calibrate* FL1,2,3 dan 4. Cut-off untuk menyatakan hasil positif bervariasi, pada umumnya dipakai minimal 20%.

#### 4.3.3 Luaran LLA

Luaran adalah hasil evaluasi aspirasi sumsum tulang setelah fase induksi selesai, dikategorikan menjadi tiga yaitu: remisi, non remisi, dan meninggal.

##### 1. Remisi

Remisi didefinisikan jika didapatkan hasil pemeriksaan hapusan sumsum tulang pada akhir pengobatan fase induksi dijumpai sel blast  $\leq 5\%$ .

##### 2. Non Remisi

Non remisi didefinisikan jika didapatkan hasil pemeriksaan hapusan sumsum tulang pada akhir pengobatan fase induksi dijumpai sel blast  $>5\%$ .

##### 3. Meninggal

Meninggal didefinisikan jika subyek meninggal selama minggu pertama fase induksi sampai dengan kemoterapi fase induksi selesai.

#### 4.3.4 Kemoterapi LLA

- Protokol kemoterapi yang digunakan adalah *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) 2013*. Protokol ini terdiri dari 4 fase yaitu fase induksi, fase konsolidasi, fase intensifikasi,

dan fase pemeliharaan. Penelitian ini memakai kemoterapi pada fase induksi.

- Fase induksi berlangsung 6 minggu, dengan sitostatika yang digunakan adalah methotrexate (MTX) intratekal, prednison, vincristin (VCR), L-asparaginase (L-Asp), dan daunorubicin (DNR).

#### **4.4 Teknik Pengumpulan Data**

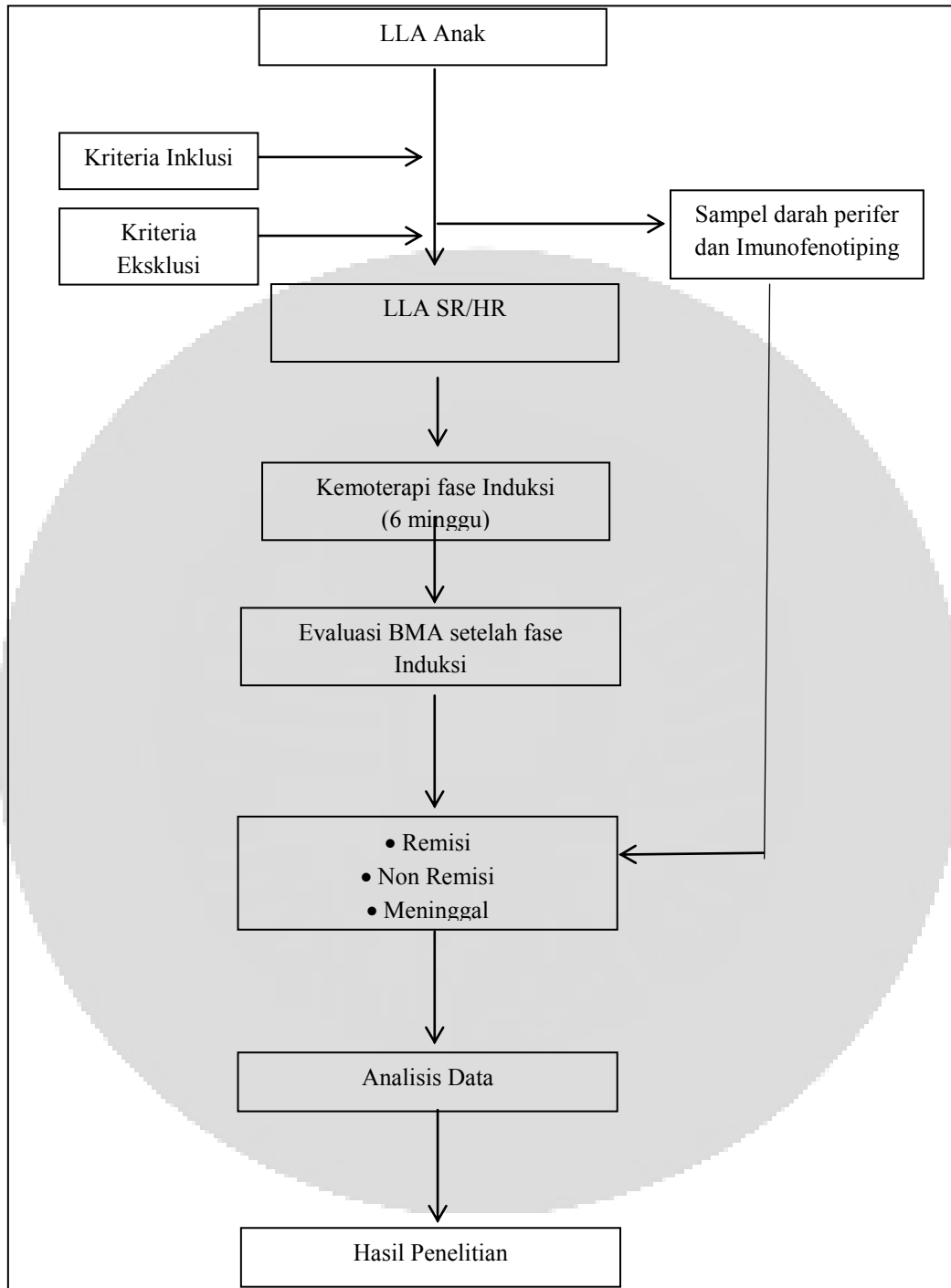
1. Pemilihan subyek adalah semua penderita dengan kecurigaan LLA dengan usia 0-18 tahun yang dirawat di instalasi rawat inap RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Dilakukan pengambilan data dasar meliputi usia, jenis kelamin, suku, alamat, dan hasil pemeriksaan darah tepi saat pertama kali datang.
2. Penderita dengan kecurigaan LLA akan menjalani pemeriksaan aspirasi sumsum tulang yang dilakukan oleh konsultan Hematologi Onkologi Anak. Prosedur aspirasi sumsum tulang dilakukan sesuai protap UKK Hematologi Onkologi Anak IDAI tahun 2013 seperti yang tercantum dalam lampiran. Interpretasi hasil analisis aspirasi sumsum tulang ditegakkan oleh konsultan Hematologi Onkologi Anak RSUD Dr. Soetomo yaitu: Prof. Bambang Permono, dr, SpA(K), Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr, SpA(K), dan Mia Ratwita Andarsini, dr, SpA(K).  
Semua anak dengan diagnosis tegak LLA dan memenuhi kriteria inklusi diambil darahnya melalui vena perifer sebanyak 3-5ml dengan menggunakan *disposable sput* 5 cc merk Terumo dan jarum ukuran 23,5 Gauss. Pemeriksaan darah rutin dan imunofenotiping dilakukan di laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

3. Semua anak yang diagnosis LLA mendapatkan terapi sesuai protokol *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)* 2013 yang diterbitkan oleh UKK Hematologi Onkologi Anak IDAI, berdasarkan stratifikasi risiko tinggi atau risiko biasa.
4. Evaluasi aspirasi sumsum tulang kedua dilakukan setelah subyek menyelesaikan fase induksi selama kurang lebih enam minggu. Aspirasi dan interpretasi hasil analisis sumsum tulang dilakukan oleh konsultan Hematologi Onkologi Anak RSUD Dr. Soetomo yaitu: Prof. Bambang Permono, dr, SpA(K), Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr, SpA(K), dan Mia Ratwita Andarsini, dr, SpA(K).
5. Data yang terkumpul dimasukkan ke dalam lembar pengumpul data seperti yang tercantum dalam lampiran, untuk selanjutnya dianalisis lebih lanjut.

#### **4.5 Penyajian Data dan Analisis Statistik**

Data yang tercantum dalam lembar pengumpulan data akan disajikan dalam bentuk tabulasi, diagram, teks dan tulisan. Dilakukan analisis secara regresi logistik.

#### 4.6 Alur Penelitian



Gambar 4.1 Alur Penelitian



### **Penjelasan alur penelitian**

Penderita anak yang didiagnosis sebagai LLA ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang dan aspirasi sumsum tulang. Penderita LLA ditentukan kriterianya yaitu risiko tinggi atau risiko biasa. Berdasarkan kriteria inklusi, penderita diambil sampel darah vena perifer sebanyak 3-5 ml dan dimasukkan kedalam tabung EDTA untuk selanjutnya dilakukan pemeriksaan imunofenotiping menggunakan teknik flowsitometri facs caliber . Seluruh anak akan mendapatkan kemoterapi fase induksi sesuai dengan protokol *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)* 2013. Evaluasi setelah kemoterapi fase induksi dilakukan pemeriksaan aspirasi sumsum tulang untuk dikategorikan menjadi remisi atau non remisi selama kemoterapi fase induksi. Luaran kemoterapi yang ditentukan adalah remisi, non remisi, dan meninggal. Kriteria risiko, hasil pemeriksaan imunofenotiping dan luaran kemoterapi fase induksi dianalisis menggunakan piranti statistik SPSS.

#### **4.7 Etik Penelitian**

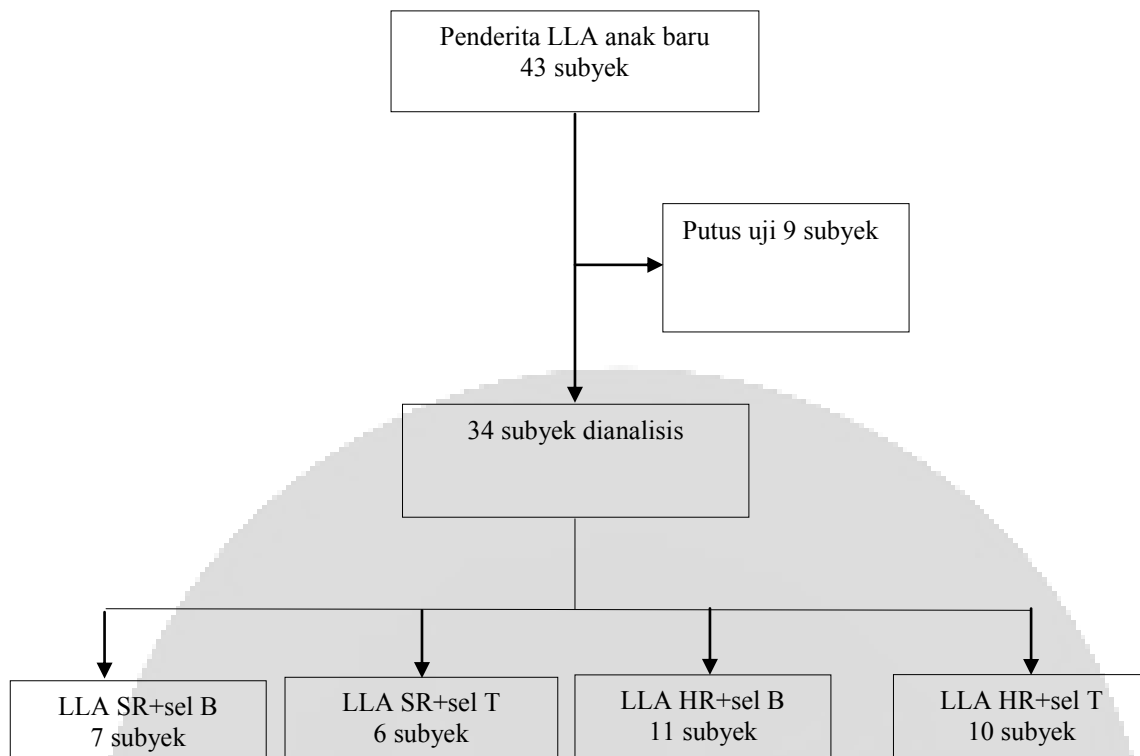
Penderita LLA yang dijadikan sampel penelitian ini harus mendapat persetujuan tertulis dari orang tua atau wali. Formulir *informed consent* dapat dilihat di lampiran. Kelaikan etik penelitian dikeluarkan oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan, RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

## **BAB 5**

### **HASIL PENELITIAN**

Penelitian ini menjadi bagian dari penelitian di Divisi Hematologi-Onkologi Anak, Departemen Ilmu Kesehatan Anak dan Departemen Patologi Klinik, Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. Jumlah subyek yang didapatkan antara Januari 2015 sampai dengan Nopember 2015 adalah 43 anak dengan 9 anak menarik diri dari keikutsertaan penelitian dan tidak melanjutkan kemoterapi. Terdapat 34 anak LLA yang termasuk dalam subyek untuk dianalisis.

Pemberian kemoterapi *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) 2013* fase induksi diberikan berdasarkan stratifikasi risiko menurut kriteria UKK Hematologi Onkologi IDAI, menjadi risiko tinggi dan risiko biasa. Evaluasi luaran setelah kemoterapi fase induksi dilakukan pada minggu ke-7, berdasarkan analisis morfologi limfoblast dikategorikan sebagai remisi, non remisi dan meninggal. Terdapat 15 subyek yang remisi dengan persentase limfoblas kurang dari 5%, dan 3 subyek non remisi. Terdapat 16 subyek meninggal dunia selama fase induksi dengan rincian subyek dapat dilihat pada gambar 5.1. Pemeriksaan imunofenotiping menggunakan sampel darah dengan teknik flowsitometri facs caliber.



Gambar 5.1 Jumlah subyek yang dilakukan analisis dengan luaran setelah kemoterapi fase induksi.

Pada 7 subyek LLA SR dengan fenotip sel B didapatkan luaran setelah kemoterapi fase induksi 5 subyek remisi dan 2 meninggal. Sedangkan LLA SR dengan fenotip sel T sebanyak 6 subyek didapatkan luaran 2 subyek remisi, 3 non remisi dan 1 meninggal. Sebelas subyek LLA HR dengan fenotip B didapatkan 2 subyek remisi dan meninggal 9 subyek. Sedangkan 10 subyek LLA HR dengan fenotip sel T didapatkan luaran remisi 6 subyek dan 4 meninggal setelah kemoterapi fase induksi selesai.

### 5.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Semua subyek penelitian adalah penderita LLA anak yang ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan radiologi dan analisis morfologi limfoblast dari aspirasi sumsum tulang. Rentang usia subyek antara 1 tahun sampai dengan 14 tahun. Jumlah subyek terbanyak terdapat pada rentang usia 1 tahun sampai dengan 10 tahun

dengan umur rerata 7,2 tahun. Persentase laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan seperti tampak pada tabel 5.1. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan kadar hemoglobin  $\geq 7$  g/dL saat pertama kali datang pada 73,5% subyek, leukositosis ( $\geq 50.000/\text{mm}^3$ ) hanya terdapat pada 41,2% subyek. Analisis morfologi limfoblast dari aspirasi sumsum tulang saat diagnosis ditegakkan menunjukkan dominan subyek sebesar 73,5% sesuai dengan morfologi LLA-L1.

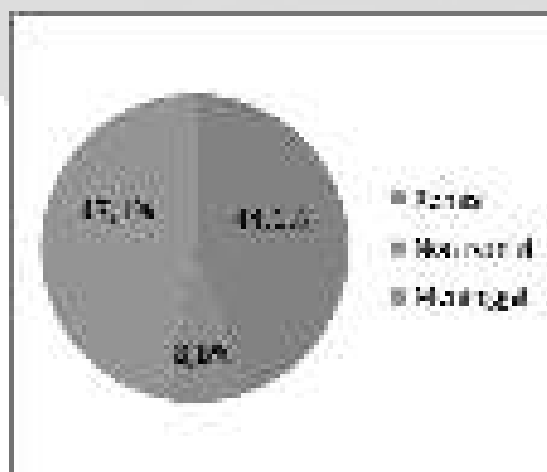
Tabel 5.1 Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	Jumlah	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	22	64,7
Perempuan	12	35,3
Umur		
1 tahun- 10 tahun	23	67,6
>10 tahun	11	32,4
Jumlah leukosit		
$<50.000/\text{mm}^3$	20	58,8
$\geq 50.000/\text{mm}^3$	14	41,2
Jumlah hemoglobin		
Hb $<7,0$ g/dL	9	26,5
Hb $\geq 7,0$ g/dL	25	73,5
Jumlah trombosit		
$<20.000/\text{mm}^3$	6	17,6
$\geq 20.000/\text{mm}^3$	28	82,4
Morfologi Limfoblast		
L1	25	73,5
L2	9	26,5
Stratifikasi risiko		
Risiko biasa	13	38,2
Risiko tinggi	21	61,8
Fenotif sel		
Sel B	18	52,9
Sel T	16	47,1

Stratifikasi pada penelitian ini sesuai dengan protokol *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) 2013*, diklasifikasikan sebagai risiko tinggi dan risiko biasa. Berdasarkan manifestasi klinis dan laboratoris pada awal penegakkan diagnosis didapatkan 21 (61,8%) subyek sebagai risiko tinggi dengan pertimbangan usia (<1tahun atau >10 tahun) dan jumlah leukosit (>50.000/mm<sup>3</sup>).

## 5.2 Luaran Kemoterapi setelah Fase Induksi

Evaluasi kemoterapi dilakukan setelah fase induksi selesai. Terdapat 18 subyek yang menjalani pemeriksaan aspirasi sumsum tulang untuk evaluasi oleh karena 16 subyek meninggal selama fase induksi. Diagnosis remisi ditegakkan jika didapatkan kurang dari 5% limfoblast pada analisis aspirasi sumsum tulang. Remisi terdapat pada 15/34 (44,1%) subyek, dengan non remisi 3/34 (8,8%) subyek yang diperiksa.



**Gambar 5.2 Luaran setelah kemoterapi fase induksi**

Luaran dikategorikan sebagai remisi N=15(44,1%), non remisi N=3(8,8%), meninggal dunia N=16(47,1%) berdasarkan analisis morfologi limfoblast dari analisis aspirasi sumsum tulang

**Tabel 5.2 Stratifikasi risiko dengan luaran kemoterapi meninggal dan hidup setelah fase induksi pada LLA**

Stratifikasi risiko	Luaran		P	RR (CI 95%)
	Meninggal N(%)	Hidup N(%)		
Risiko Tinggi	13 (81,2)	8 (44,4)	0,034*	5,42 (1,1-25,8)
Risiko Biasa	3 (18,8)	10 (55,6)		

Berdasarkan stratifikasi risiko terdapat 13/34 (38,2%) dengan risiko biasa dan 21/34 (61,8%) subyek dengan risiko tinggi. Meninggal lebih banyak pada kelompok LLA dengan risiko tinggi 13/16 (81,2%) dibandingkan kelompok LLA risiko biasa 3/16 (18,8%). Pada analisis stratifikasi risiko LLA dengan luaran meninggal dan hidup didapatkan perbedaan yang bermakna antara risiko biasa dan risiko tinggi ( $P=0,034$ ) seperti pada tabel 5.2.

**Tabel 5.3 Stratifikasi risiko dengan luaran kemoterapi non remisi dan remisi setelah fase induksi pada LLA**

Stratifikasi risiko	Luaran		P	RR (CI 95%)
	Non Remisi N(%)	Remisi N(%)		
Risiko Tinggi	13 (68,4)	8 (53,3)	0,371	1,90 (0,5-7,7)
Risiko Biasa	6 (31,6)	7 (46,7)		

Berdasarkan stratifikasi risiko, non remisi lebih banyak pada kelompok LLA dengan risiko tinggi 13/19 (68,4%) dibandingkan kelompok LLA risiko biasa 6/19 (31,6%). Pada analisis stratifikasi risiko LLA dengan luaran non remisi dan remisi tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara risiko biasa dan risiko tinggi seperti pada tabel 5.3.

**Tabel 5.4 Imunofenotiping dengan luaran kemoterapi meninggal dan hidup setelah fase induksi pada LLA**

Imunofenotiping	Luaran		P	RR (CI 95%)
	Meninggal N(%)	Hidup N(%)		
Fenotip Sel B	11 (68,8)	7 (38,9)	0,087	3,46 (0,8-14,3)
Fenotip Sel T	5 (31,2)	11 (61,1)		

Berdasarkan imunofenotiping terdapat 18/34 (52,9%) dengan fenotip Sel B dan 16/34 (47,1%) subyek dengan fenotip Sel T. Meninggal lebih banyak pada kelompok LLA dengan fenotip Sel B 11/16 (68,8%) dibandingkan kelompok LLA fenotip Sel T 5/16 (31,2%). Pada analisis imunofenotiping dengan luaran meninggal dan hidup tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara fenotip Sel B dan Sel T seperti pada tabel 5.4.

**Tabel 5.5 Imunofenotiping dengan luaran kemoterapi non remisi dan remisi setelah fase induksi pada LLA**

Imunofenotiping	Luaran		P	RR (CI 95%)
	Non Remisi N(%)	Remisi N(%)		
Fenotip Sel B	11 (57,9)	7 (46,7)	0,516	1,57 (0,4-6,1)
Fenotip Sel T	8 (42,1)	8 (53,3)		

Berdasarkan hasil imunofenotiping, non remisi lebih banyak pada kelompok LLA dengan fenotip Sel B 11/19 (57,9%) dibandingkan kelompok LLA fenotip Sel T 8/19 (42,1%). Pada analisis imunofenotiping dengan luaran

non remisi dan remisi tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara fenotip Sel B dan Sel T seperti pada tabel 5.5.

**Tabel 5.6 Stratifikasi risiko dengan penambahan imunofenotiping pada luaran kemoterapi meninggal dan hidup setelah fase induksi pada LLA**

	Luaran		P	RR (CI 95%)
	Meninggal N(%)	Hidup N(%)		
Risiko Biasa+Sel T	1 (6,2)	5 (27,8)	-	-
Risiko Biasa+Sel B	2 (12,5)	5 (27,8)	0,615	2,00 (0,1-29,8)
Risiko Tinggi+Sel T	4 (25,0)	6 (33,3)	0,344	3,33 (0,3-40,3)
Risiko Tinggi+Sel B	9 (56,3)	2 (11,1)	0,021*	22,50 (1,6-314,6)

Berdasarkan stratifikasi risiko dengan penambahan imunofenotiping terdapat 6/34 (17,6%) dengan Risiko Biasa dan fenotip Sel T, 7/34 (20,6%) subyek dengan Risiko Biasa dan fenotip Sel B, 10/34 (29,4%) subyek Risiko Tinggi dengan fenotip Sel T, dan 11/34 (32,4%) dengan Risiko Tinggi dengan Sel B. Meninggal lebih banyak pada kelompok LLA dengan stratifikasi Risiko Tinggi dan fenotip Sel B 9/16 (56,3%) dibandingkan kelompok LLA kelompok LLA dengan stratifikasi Risiko Tinggi dan fenotip Sel T 4/16 (25,0%), kelompok LLA dengan stratifikasi Risiko Biasa dan fenotip Sel B 2/16 (12,5%), dan kelompok LLA dengan stratifikasi Risiko Biasa dan fenotip Sel T 1/16 (6,3%). Pada analisis stratifikasi dengan penambahan pemeriksaan imunofenotiping pada luaran meninggal dan hidup didapatkan perbedaan yang bermakna pada kelompok LLA dengan stratifikasi Risiko Tinggi dengan fenotip Sel B (dengan  $P=0,021$ ) dengan  $RR=22,50$  seperti pada tabel 5.6.

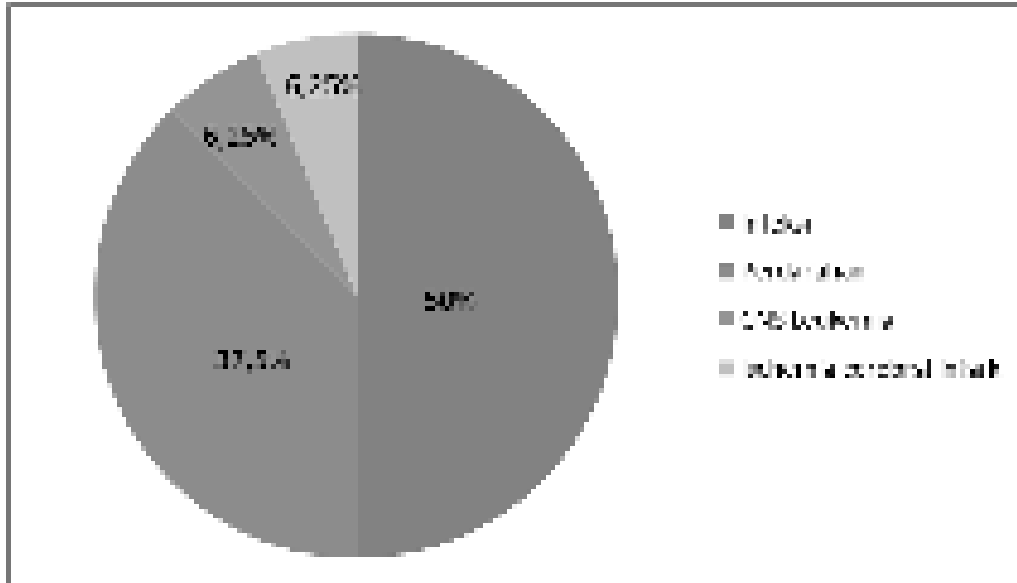


**Tabel 5.7 Stratifikasi risiko dengan penambahan imunofenotiping pada luaran kemoterapi non remisi dan remisi setelah fase induksi pada LLA**

	Luaran		P	RR (CI 95%)
	Non Remisi N(%)	Remisi N(%)		
Risiko Biasa+Sel T	4 (21,1)	2 (13,3)	-	-
Risiko Biasa+Sel B	2 (10,5)	5 (33,4)	0,181	0,20 (0,2-2,1)
Risiko Tinggi+Sel T	4 (21,1)	6 (40,0)	0,309	0,33 (0-2,8)
Risiko Tinggi+Sel B	9 (47,3)	2 (13,3)	0,487	2,25 (0,2-22,1)

Berdasarkan stratifikasi risiko dengan penambahan pemeriksaan imunofenotiping, non remisi lebih banyak pada kelompok LLA Risiko Tinggi dengan fenotip Sel B 9/19 (47,4%) dibandingkan kelompok LLA Risiko Tinggi dengan fenotip Sel T 4/19 (21,1%), Risiko Biasa dengan fenotip Sel B 2/19 (10,5%), dan kelompok LLA Risiko Biasa dengan fenotip Sel T 4/19 (21,1%). Pada analisis stratifikasi risiko dengan penambahan imunofenotiping pada luaran non remisi dan remisi tidak didapatkan perbedaan yang bermakna seperti pada tabel 5.7.

Penyebab kematian pada 16 subyek pada penelitian ini adalah infeksi pada 8 subyek yang 3 diantaranya mengalami selulitis dan 1 appendisitis, perdarahan pada 6 subyek, CNS leukemia ditemukan pada 1 subyek, dan 1 subyek mengalami *ischemia cerebral infark* seperti tampak pada gambar 5.3.



**Gambar 5.3. Persentasi penyebab kematian setelah fase induksi**

Penyebab kematian terbanyak selama fase induksi adalah infeksi sebesar 50%

## BAB 6

### PEMBAHASAN

#### 6.1 Karakteristik subyek penelitian

Penelitian ini menganalisis kriteria stratifikasi risiko leukemia limfoblastik akut dengan penambahan variabel pemeriksaan imunofenotiping dari luaran kemoterapi *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)* 2013 pada LLA anak yang dirawat di RSUD Dr. Soetomo setelah kemoterapi fase induksi. Penambahan variabel pemeriksaan imunofenotiping pada stratifikasi risiko LLA diharapkan mampu menambah ketepatan diagnosis sehingga penderita mendapat terapi yang sesuai serta dapat menjadi faktor prognosis untuk luaran kemoterapi yang diberikan.

Subyek penelitian ini dibatasi pada anak umur 0-18 tahun, dan dikelompokkan menjadi dua kelompok, yaitu umur diatas 10 tahun sebesar 11 anak (32,4%) dan dari seluruh sampel yang dianalisis, proporsi dominan terdapat pada kelompok umur 1 tahun sampai dengan 10 tahun (67,6%). Tidak didapatkan sampel dengan umur <1 tahun. Umur merupakan salah satu faktor prognostik pada LLA, batasan umur di bawah 1 tahun dan/atau di atas 10 tahun berhubungan dengan luaran MRD positif (Counstan-Smith, 2000; Pui, dkk., 2004) dan dikaitkan dengan kelainan fusi gen. Pada umur  $\geq 10$  tahun banyak ditemukan fusi gen BCR-ABL dan pada umur 1-<10 tahun fusi gen TEL-AML1. Fusi gen BCR-ABL mempunyai prognosis buruk karena dihubungkan dengan resistensi kemoterapi. Umur rerata pada penelitian ini adalah 7,2 tahun, berbeda dengan data yang dilaporkan pada penelitian sebelumnya, dari 223 kasus LLA baru pada tahun 2007–2010 usia rerata adalah 5,5 tahun (Puspitasari, dkk., 2010).

Laki-laki didapatkan lebih banyak pada penelitian ini sebanyak 64,7% dari seluruh subyek, dengan perbandingan rasio laki-laki dibandingkan perempuan sebesar 1,83:1. Beberapa penelitian juga melaporkan bahwa laki-laki lebih banyak didapatkan dengan LLA dibandingkan perempuan (Reiter, dkk., 1994; Gustafsson, dkk., 1998; Redenei, dkk., 2010). Penelitian di Malang melaporkan perbandingan laki-laki yang didapatkan dari 36 sampel adalah 1,4:1 (Gebyarani, 2013). Penelitian di Jerman melaporkan rasio laki-laki dibandingkan dengan perempuan sebesar 1,83:1 (Wu, dkk., 2005). Sampai saat ini belum diketahui dengan pasti penyebab laki-laki lebih sering dibandingkan perempuan. Faktor risiko jenis kelamin laki-laki juga berhubungan dengan luaran yang lebih buruk dibandingkan perempuan, dan masih belum diketahui penyebabnya (Gaynon, dkk., 1997; Silverman, dkk., 2010). Pengamatan yang dilakukan di Amerika melaporkan bahwa jenis kelamin laki-laki berhubungan dengan manifestasi gejala susunan saraf pusat dengan angka kekambuhan  $20,3 \pm 4,6\%$  dibandingkan perempuan  $4,8 \pm 2,7\%$  ( $P < 0.01$ ) (Silverman, dkk., 2010). Penelitian yang lain membuktikan bahwa jenis kelamin tidak berhubungan dengan MRD positif berdasarkan PCR (Costan-Smith, dkk., 2000). Penelitian pada tahun 2004 melaporkan dari 247 anak LLA yang diamati, tidak terdapat perbedaan bermakna pada *5 years survival rate* antara laki-laki dan perempuan (Pui, dkk., 2004).

Salah satu faktor pertimbangan dalam menentukan stratifikasi risiko pada LLA adalah jumlah leukosit pada awal diagnosis (Reiter, dkk., 1994; Silverman, dkk., 2010). Sejak tahun 1980an jumlah leukosit  $>50.000/\text{mm}^3$  merupakan salah satu kriteria yang dipakai dalam penentuan stratifikasi pada beberapa *guideline* (Gustafsson, dkk., 1998; Silverman, dkk., 2010). Pada penelitian ini didapatkan

14/34 (41,2%) yang memiliki leukosit lebih dari  $50.000/\text{mm}^3$ . Pada beberapa penelitian dilaporkan leukositosis didapatkan sebesar 20% pada penderita LLA anak (Reiter, dkk.,1994; Gustafsson, dkk., 1998). Jumlah leukosit lebih dari  $50.000/\text{mm}^3$  merupakan salah satu faktor prognostik terhadap luaran yang buruk, salah satunya diduga berhubungan dengan respons terhadap terapi prednison (Pui, dkk., 2001; Gaynon, dkk. 1997). Leukosit lebih dari  $50.000/\text{mm}^3$  terbukti berhubungan dengan kejadian relaps pada risiko tinggi 1,93 (95%; CI 1,45-2,57) (Yang, dkk., 2011).

Analisis morfologi limfoblast L1 didapatkan pada 73,5% subyek. Beberapa penelitian di pusat-pusat pengobatan LLA anak juga melaporkan dominan morfologi yang didapatkan adalah LLA L1 (Pui, dkk., 2004; Silverman, dkk., 2010). Hasil yang sama dilaporkan pada penelitian di Jakarta dan Malang yang melaporkan morfologi dominan yang didapatkan pada LLA anak adalah L1 (Andriastuti, 2015; Gebyarani, 2013). Perbedaan morfologi limfoblast tidak mempengaruhi stratifikasi risiko dan protokol terapi (UKK Hematologi Onkologi IDAI).

Penentuan stratifikasi pada penelitian ini berdasarkan kriteria UKK Hematologi Onkologi IDAI, terdapat 21/34 (61,8%) dengan risiko tinggi. Pada negara maju penentuan stratifikasi risiko juga ditentukan dari pemeriksaan imunofenotip dan molekular untuk mengetahui fusi gen pada sel limfoblast. Beberapa penelitian mengemukakan bahwa imunofenotip sel T mempunyai prognosis buruk jika dibandingkan sel B, sehingga akan dimasukkan sebagai risiko tinggi. Pada penelitian ini didapatkan fenotip sel B 18/34 (52,9%). Penelitian di Jakarta mengungkapkan tidak terdapat perbedaan bermakna pada

pengelompokan stratifikasi berdasarkan morfologi limfoblast dari aspirasi sumsum tulang dengan penggunaan kriteria imunofenotip, sel perkursor B dan sel perkursor T (Andriastuti, 2015).

Imunofenotiping dilakukan pada 34 sampel penelitian dan didapatkan 18 (52,9%) sel B dan 16 (47,1%) sel T. Penelitian lain yang dilakukan oleh Supriyadi didapatkan hasil sel B 83% dan sel T 17%. Sel T berhubungan dengan jumlah leukosit yang tinggi secara klinis (Supriyadi, 2011). Penelitian lain juga didapatkan hasil fenotip sel B lebih banyak dibanding sel T (Tehuteru, 2011). Pada penelitian ini didapatkan 9 penderita dengan fenotip T dan memiliki leukosit  $\geq 50.000/\text{mm}^3$ .

## **6.2 Luaran kemoterapi setelah fase induksi**

Pada penelitian ini persentasi remisi hampir sama pada kelompok LLA risiko biasa dan risiko tinggi, tetapi persentasi non remisi dan meninggal lebih banyak pada kelompok LLA risiko tinggi. Didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik pada luaran berdasarkan stratifikasi risiko LLA . Pada negara berkembang pemeriksaan imunofenotip dan molekuler tidak rutin dikerjakan karena keterbatasan teknologi dan tenaga ahli di masing-masing pusat pengobatan (Pui,dkk., 2001; Mulatsih, 2009). Pada penelitian ini remisi dan non remisi ditegakkan berdasarkan analisis limfoblast dari aspirasi sumsum tulang setelah fase induksi selesai pada minggu ke 7. Remisi terjadi pada 15/34 (44%) subyek, dengan non remisi didapatkan pada 3/34 (8,8%) subyek. Respons awal terhadap fase induksi merupakan faktor prognostik yang kuat terhadap luaran akhir setelah kemoterapi selesai, kecepatan remisi menjadi indikator penting terhadap

pengobatan secara keseluruhan (Reiter, dkk., 1994; Van Dongen, dkk., 1998; Bhojwani, dkk., 2009). Penelitian lain menyatakan bahwa luaran berdasarkan morfologi limfoblast pada hari ke 14 sejak kemoterapi diberikan menunjukkan hasil yang baik dalam memprediksi *disease free survival* (DFS) pada LLA anak, meskipun kejadian relaps dapat terjadi sebesar 25-30% kasus setelah fase induksi (Gaynon, dkk., 1997; Coustan-Smith, dkk., 2000; Pui, dkk., 2001).

Pada pemeriksaan secara morfologi, jika didapatkan persentase limfoblast <5% pada sumsum tulang maka artinya pada tubuh penderita tersebut masih terdapat kurang lebih 100.000 sel leukemia yang beredar (Gruhn, 1998). Pada penelitian di Jakarta didapatkan ketidaksesuaian status remisi berdasarkan morfologi dan PCR MRD sebesar 15,2% (Andriastuti, 2015).

### **6.3 Stratifikasi risiko dengan luaran kemoterapi setelah fase induksi pada LLA**

Stratifikasi risiko pada LLA dikelompokkan menjadi 2 berdasarkan kriteria pada protokol *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)* 2013, yaitu : risiko tinggi dan risiko biasa. Risiko tinggi (*High Risk*) bila didapatkan salah satu kriteria sebagai berikut umur < 1 tahun atau > 10 tahun, leukosit >50.000/mm<sup>3</sup>, massa mediastinum > 2/3 dari diameter rongga thorak, terdapat > 15/3 (5µm) sel leukemia di cairan serebrospinal, T-cell leukemia, mixed leukemia (bi-lineage leukemia), dan bila didapatkan lebih dari 1000 sel blas/mm<sup>3</sup> pada pemeriksaan darah tepi setelah 1 minggu mulai terapi pada LLA kelompok risiko biasa. Risiko biasa (*Standard Risk*) bila tidak didapatkan tanda-tanda risiko tinggi.

Pada penelitian ini didapatkan 13 (38,2%) risiko biasa dan 21 (61,8%) risiko tinggi. Berdasarkan luaran meninggal dan hidup didapatkan perbedaan yang bermakna antara risiko tinggi dan risiko biasa. Berdasarkan luaran remisi dan non remisi tidak berbeda bermakna pada masing-masing kelompok stratifikasi risiko LLA. Jumlah leukosit pada saat awal diagnosis ditegakkan merupakan faktor prognosis yang bermakna. Ada hubungan linier antara jumlah leukosit awal  $>50.000/mm^3$  dengan perjalanan penderita LLA yang memburuk (Pui, 2008). Ditemukan adanya hubungan antara umur saat penegakkan diagnosis dengan luaran, penderita dengan umur  $<1$  tahun atau  $>10$  tahun mempunyai prognosis lebih buruk, hal ini disebabkan kelainan pada fusi gen. Faktor risiko jenis kelamin laki-laki juga berhubungan dengan luaran yang lebih buruk dibandingkan perempuan, dan masih belum diketahui penyebabnya (Gaynon, dkk., 1997; Silverman, dkk., 2010).

#### **6.4 Imunofenotiping dengan luaran kemoterapi setelah fase induksi pada LLA**

Pada penelitian ini baik luaran meninggal dan hidup ataupun luaran remisi dan non remisi tidak berbeda bermakna pada masing-masing kelompok fenotip sel LLA anak, baik sel B maupun sel T. Pada negara maju pertimbangan penentuan stratifikasi risiko ditentukan dari pemeriksaan imunofenotip. Pemeriksaan imunofenotiping bertujuan untuk menentukan jenis sel T leukemia atau sel B leukemia. Beberapa penelitian melaporkan sel T leukemia berhubungan dengan luaran yang buruk jika dibandingkan dengan sel B leukemia, walaupun sebagian kasus lebih banyak ditemukan kasus dengan sel B leukemia. Pada pertimbangan



stratifikasi risiko LLA, imunofenotip sel T leukemia akan dimasukkan sebagai kelompok risiko tinggi. Leukemia sel T mempunyai yang prognosis buruk, tetapi sel T tanpa adanya faktor prognostik buruk yang lain mempunyai prognosis yang sama dengan leukemia sel pre-B dengan terapi yang baik (Pui, dkk., 2011).

### **6.5 Stratifikasi risiko dengan penambahan imunofenotiping pada luaran kemoterapi setelah fase induksi pada LLA**

Pada penelitian ini didapatkan perbedaan yang bermakna pada stratifikasi risiko tinggi dengan fenotip sel B dengan luaran meninggal dan hidup. Tetapi pada luaran remisi dan non remisi tidak berbeda bermakna.

Pada luaran meninggal dan hidup didapatkan hasil bahwa dengan penambahan variabel pemeriksaan imunofenotiping yaitu sel B pada stratifikasi risiko tinggi meningkatkan prognosis yang buruk atau meninggal sebesar 22,5 kali lebih besar. Pada penelitian ini pemeriksaan imunofenotiping tidak dapat membedakan jenis sel B (pro-B, common B, pre-B, dan B matur), jadi kemungkinan subyek dengan fenotip sel pre-B yang resisten terhadap sitostatika. Sel pre-B resisten terhadap L-asparaginase dan tioguanin sehingga ada hubungan antara pemeriksaan imunofenotiping dengan prognosis (Pui, 2001).

Kelemahan penelitian ini adalah penilaian luaran hanya berdasarkan morfologi limfoblast pada aspirasi sumsum tulang setelah kemoterapi fase induksi selesai. Terdapat perbedaan hasil penilaian status remisi dan non remisi berdasarkan morfologi analisis sumsum tulang dan MRD dengan metode PCR. Penelitian di Jakarta, kasus non remisi terdapat pada 5% anak yang ditegakkan berdasarkan morfologi limfoblast dibandingkan 24,2% dengan PCR (Andriastuti,

2015). Penelitian lain melaporkan dari 165 anak yang remisi setelah fase induksi memiliki kadar MRD sebesar 25,5%(Counstan-Smith, dkk., 2000). Penelitian di St.Jude melaporkan dari semua subyek yang didiagnosis remisi dengan menggunakan kriteria morfologi terdapat 27% yang masih memiliki PCR positif untuk MRD (Gruhn, dkk.,1998). Penentuan fenotip sel juga hanya dapat membedakan sel T atau sel B, belum dapat memeriksa secara detail marker untuk sel pre-B dan pro-B.

## **BAB 7**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **7.1 KESIMPULAN**

1. Tidak ada perbedaan proporsi remisi berdasar nilai kriteria sesuai stratifikasi risiko leukemia limfoblastik akut yang baru.
2. Variabel pemeriksaan imunofenotiping lebih mempunyai nilai prognostik dibandingkan dengan pemeriksaan konvensional.
3. Ada perbedaan luaran kemoterapi pada leukemia limfoblastik akut setelah menggunakan kriteria stratifikasi yang baru dengan penambahan imunofenotiping.

#### **7.2 SARAN**

Pemeriksaan lebih baik dilakukan dengan imunofenotiping yang lebih detail untuk marker sel pre-B dan sel pro-B.

## DAFTAR PUSTAKA

Andriastuti, M. 2015. Respons steroid sebagai faktor prognostik kesintasan leukemia limfoblastik akut pada anak: tinjauan khusus ada penilaian imunofenotiping, sitogenetik, molekular, dan minimal residual disease. Disertasi (tidak dipublikasikan). Universitas Indonesia.

Bain, B. J. 2005. Diagnosis and classification of acute leukemia, 5, 476-84.

Belson, M., Kingsley, B., Holmes, A. 2007. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect*, 115, 138-45.

Bennet, M. C. 2005. Immunophenotyping of acute leukemia, 98, 9-21.

Data divisi hematologi onkologi Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD DR. Soetomo tahun 2013 (Data tidak dipublikasikan).

Erber WN. 2010. Immunocytochemistry. In: Wendy N. Erber (ed). *Diagnostic Techniques in Hematological Malignancies*, Cambridge University Press, New York, 51-70.

Fianza, P. I. 2009. Leukemia limfoblastik akut, 5, 1266-75.

Gaynon, P. S., Desai, A. A., Bostrom, B. C., Hutchinson, R. J., Lange, B. J., Nachman, J. B., Reaman, G. K., Sather, H. N., Steinherz, P. G., Trigg, M. E., Tubergen, D. G., Uckun, F. M. 1997. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. *Cancer*, 80, 1717-26.

Gaynon, P. S., Trigg, M. E., Heeremas, N. A., Sensel, M. G., Hammond, G. D., Bleyer, W. A. 2000. Children's cancer group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995. *Leukemia*, 14, 2223-33.

Gorzyca, W., Emmans, F, N. 2008. Atlas of differential diagnosis in neoplastic hematopathology, 5, 56.

Greaves, M. 2002. Childhood leukemia. *BMJ*, 324, 283-7.

Kresno SB. 2011. Ilmu Dasar Onkologi. 2nd ed. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta, 335-7.

Lanzkowsky, P. 2005. Leukemia in manual of pediatric hematology and

oncology, 4, 426-39.

Liang DC, Pui CH. 2005. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. In : Hofbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EGD (eds). Postgraduate Haematology. 5th ed. Blackwell Publishing. Slovenia, 547-8.

Marie JP, Legrand O. 2005. Multidrug resistance in leukaemia. In : Hofbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EGD (eds). Postgraduate Haematology. 5th ed. Blackwell Publishing. Slovenia, 547-8.

Pui, C-H., Campana, D., Evans, M. E. 2001. Childhood acute lymphoblastic leukemia : current status and future perspectives. *The Lancet Oncol.* 2, 597-607.

Pui, C-H., Carrol, W. L., Meshinchi, S., Arceci, R. J. 2011. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: un apdate. *J Clin Oncol*, 29, 5551-65.

Pui, C-H., Sandlund, J. T., Pei, D., Campana, D., Rivera, G. K., Ribeiro, R. C., Rubnitz, J. E., Razzouk, B. I., Howard, S. C., Hudson, M. M., Cheng, C., Kun, L. E., Raimondi, S. C., Behm, F. G., Downing, J. R., Relling, M. V., Evans, W. E. 2004. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: result of total therapy study XIIIB at St Jude children's research hospital. *Blood*, 104, 2690-6.

Puspitasari, D., Cahyadi, A., Larasati, M. C. S., Andarsini, M. R., Ugrasena, I. D., Permono, B. 2010. Risk factor of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia treated with Indonesian acute lymphoblastic leukemia protocol 2006 in Dr. Soetomo hospital. *Paediatr Indonesiana*, 51, 182 (Abstrak).

Robison, R. L. 2003. Late-effects among survivors of leukemia and lymphoma during childhood and adolescence. *Brit J Haematol*, 122, 345-59.

Rocha, J. C. C., Cheng, C., Liu, W., Kishi, S., Das, S., Cook, E. H., Sandlund, J. T., Rubnitz, J., Ribeiro, R., Campana, D., Pui, C-H., Evans, W.E., Relling, M. V. 2005. Pharmacogenetics of outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 105, 4752-8.

Seibel, N. L. 2008. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescent peak and pitfalls. *Hematology Am soc Hematol Educ Program*, 1, 374-80.

Silverman, L. B., Stevenson, K. E., O'Brien, J. E., Asselin, B. L., Barr, R. D., Clavell, L., Cole, P. D., Kelly, K., Laverdierre, C., Michon, B., Schorin, M. A., Schwartz, C. L., O'Holleran, E. W., Neuberg, D. S., Cohen, C.J., Sallan, S. E. 2010. Long-term of Dana-Farber Cancer institute ALL consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia*, 24, 320-34.

Steinberg, K. K., Relling, M. V., Gallagher, M. L., Greene, C. N., Rubin, C. S., French, D., Holmes, K. A., Koontz, D. A., Sampson, E. J., Satten, G. A. 2007. Genetic studies of a cluster of acute lymphoblastic leukemia cases in Churchill County Nevada, 115, 158-64.

Unit Koordinasi Kerja Hematologi-onkologi Ikatan Dokter Anak Indonesia (UKK Hematologi-Onkologi IDAI) . 2013. Panduan Protokol Leukemia Limfoblastik Akut Indonesia 2013 (Indonesian ALL-2013 Protocol).

Veerman, A. 2011. Acute lymphoblastic leukemia in developing countries. Singapore.

Widiaskara, I. M., Permono, B., Ugrasena, I. D. G., Ratwita, M. 2010. Luaran pengobatan fase induksi pasien leukemia limfoblastik akut pada anak di rumah sakit umum Dr. Soetomo Surabaya. *Sari Pediatri*, 12, 128-34.

## LAMPIRAN 1

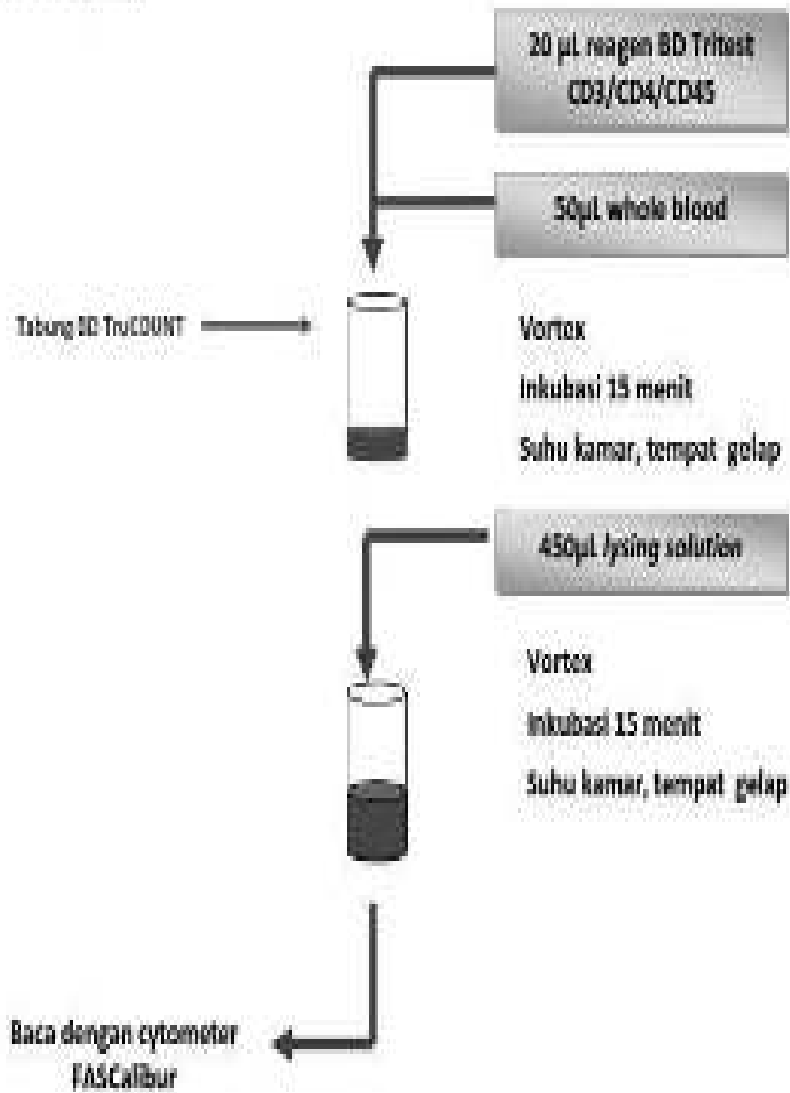
### CARA KERJA

#### 1. Prosedur Aspirasi Sumsum Tulang

- Prosedur teknis untuk melakukan aspirasi sumsum tulang berdasarkan pada prosedur praktis sesuai rekomendasi UKK Hematologi Onkologi Anak 2013, yaitu sebagai berikut:
- Tempat tusukan adalah di tulang tibia untuk anak yang kurang dari 2 tahun, dan krista iliaka anterior untuk anak yang lebih tua. Tempat tusukan di tibia adalah sekitar 1 cm medial dan 1 cm distal tuberkulum tibia. Pada krista iliaka tempat tusukan adalah jarak seperempat dari spina iliaka anterior superior ke spina iliaka posterior superior dan titik tusuk adalah sekitar 2,5 cm di bawah batas superior puncak.
- Kulit pada tempat yang akan ditusuk dibersihkan dengan anti septik, dan obat anestesi lokal disuntikkan di tempat yang akan ditusuk, prosedur untuk mati rasa pada kulit dan jaringan ke permukaan tulang.
- Sebuah jarum khusus yang disebut jarum aspirasi sumsum tulang ditusukkan melalui kulit dan diputar sampai menembus korteks tulang. Begitu berada di dalam tulang, lakukan aspirasi pelan-pelan hingga didapat komponen sumsum dari tulang sebanyak kurang lebih 1 cc.
- Kemudian dengan segera membuat preparat apusan pada *object glass*. Dan menutup luka aspirasi dengan plester.
- Kemudian dilakukan pengecatan terhadap preparat apusan sumsum tulang ini dan selanjutnya dilihat pada mikroskop

## 2. IMUNOFENOTIPING

### Cara kerja





## **Pemeriksaan Imunofenotiping**

### **Prinsip**

- Tiap tabung diberi antibodi (*CD marker*) yang telah ditandai oleh fluorokrom dalam jumlah tertentu sebanyak 2 kali (*double staining*)
- Ketika ditambahkan sampel antibodi akan terikat dengan antigen pada permukaan leukosit. Leukosit yang telah berikatan dengan antibodi yang telah ditandai dengan fluorokrom akan berfluorosensi saat terkena sinar laser, fluoresensi yang terjadi sebanding dengan jenis dan jumlah sel yang ada.

### **Persiapan Sampel**

- Sampel darah sebanyak 3-5 ml diletakkan dalam tabung vakum dengan antikoagulan, lalu dihomogenkan 5-10 kali, sampel stabil kurang dari 30 jam dalam suhu kamar.

### **Pengiriman Sampel**

- Sampel harus dipertahankan pada suhu kamar 20-25<sup>0</sup>C
- Tabung darah harus tertutup rapat, tidak boleh bocor, lalu dimasukkan dalam kotak yang disegel
- Kotak dimasukkan ke *Styrofoam* dengan *ice pack* yang dibungkus kertas

### **Penolakan Sampel**

- Hemolisis
- Ada bekuan
- Lebih dari 48 jam

## Cara Kerja

- Sampel ditambah PBS dengan perbandingan 1:1
- Reagen CD45 perCP, CD19 FITC dan CD3 FITC, CD34 PE masing-masing sebanyak 10 µl ditambahkan 50 µl sampel
- Pangkal tabung digoyang agar homogen dan antibodi tidak menempel pada dinding tabung
- Diinkubasi selama 15 menit dalam ruangan gelap dan suhu kamar agar kadar fluoresens tidak berkurang atau hilang
- *Lysing Solution* sebanyak 1 ml ditambahkan (1:10=100 µl *Lysing Solution* + 900 µl aquabides) dan digoyang perlahan dengan tangan
- Diinkubasi selama 10 menit dalam ruangan gelap dan suhu kamar agar *Lysing Solution* bekerja optimal untuk melisis sel darah merah
- Disentrifus dengan 1200 rpm selama 5 menit untuk memisahkan sel darah merah yang lisis
- Supernatant dibuang dengan cara menuang tabung tegak lurus dalam satu kali gerakan
- *Phosphate buffer saline* sebanyak 2 ml ditambahkan dan disentrifus kembali dengan 1200 rpm selama 5 menit, lalu supernatant dibuang dengan cara menuang tabung tegak lurus dalam satu kali gerakan
- Formaldehida 1% sebanyak 500 µl ditambahkan untuk memfiksasi dan menghentikan proses reaksi yang terjadi, lalu dilakukan vortex sebentar dengan alat
- Diinkubasi selama 30 menit dalam suhu 4<sup>0</sup>C
- Dilakukan pembacaan dan strategi *gating* yang optimal
- Inspeksi visual dimulai dari SSC/CD45 *dot plot* untuk penentuan blas, bila ada blas maka difokuskan pada *dot plot* yang menampilkan CD34, CD19 atau CD3, SSC/CD45 paling berguna untuk identifikasi populasi blas (posisi kiri bawah/*far-left position*) dengan limfosit normal sebagai internal kontrol.

# Contoh *printout* pemeriksaan limfosit T CD4<sup>+</sup> menggunakan *Flow Cytometer BD FACSCalibur*

- Nilai absolut dan prosentase limfosit T CD4<sup>+</sup> yang sangat menurun

**Patologi Klinik RSU Dr. Soetomo**  
**MultiSET™ Physician Report**

Doctor: Dr. Endang Retnowati MS SpPK (K)	Software: MultiSET V2.7
Operator: Umi Hayati	Detector: FACSCalibur (R12046578)
Sample Name: Pasien	Date Acquired: Wed, Dec 31, 1999 0:13 PM
Sample ID: VCT Miskanto	Date Analyzed: Wed, Dec 31, 1999
Case Number:	Reference Range Type: BD
Panel Name: RQ1	

Result Name	% Ratio	Abs Cnt (cells/L)	Reference Range
T Lymph % of Lymph (CD3+CD45)	59 %		55% — 80%
T Lymph (CD3+) Abs Cnt		583 /L	600 — 2540
T Helper % of Lymph (CD3+CD4+CD45)	1 %		31% — 69%
T Helper Lymph (CD3+CD4+) Abs Cnt		9 /L	110 — 1580
Lymphocyte (CD45+) Abs Cnt		1080	

For quality control purposes only

---

**Multi-Set QC**

T Helper Suppressor Ratio: 0.00

**Comments**

Jumlah T Helper Lymphocyte sangat menurun

CD4 absolute : 9 (110-1580 cells/L)

CD4 % : 1% (31-69 %)

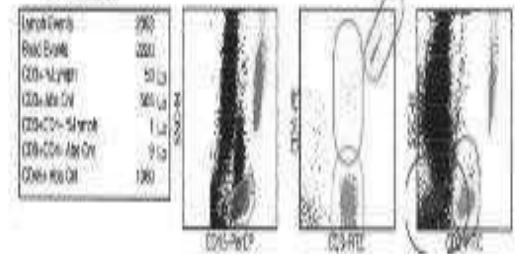
Laboratory Director: Dr. Endang Retnowati MS SpPK (K)

**Patologi Klinik RSU Dr. Soetomo**  
**MultiSET™ Lab Report**

Doctor: Dr. Endang Retnowati MS SpPK (K)	Software: MultiSET V2.7
Operator: Umi Hayati	Detector: FACSCalibur (R12046578)
Sample Name: Pasien	Date Acquired: Wed, Dec 31, 1999 0:13 PM
Sample ID: VCT Miskanto	Date Analyzed: Wed, Dec 31, 1999
Case Number:	Ref Range Type: BD
Panel Name: RQ1	

**CD3/CD4/CD45 Truc**

DAI: 001111 DAI: 001111  
 Report Lot: 9084 Events Acquired: 2220 Run Date: Sat Dec 31 1999 12:14:58 AM  
 File: C:\2001-01-01\CD3-CD4-CD45 Truc (RQ1) (R12046578)



**QC Metrics**

- Case 4: The CD3+Lymph value lies outside the normal reference range.
- Case 4: The CD3+Abs Cnt value lies outside the normal reference range.
- Case 4: The CD3+CD4+SI gate value lies outside the normal reference range.
- Case 4: The CD3+CD4+Abs Cnt value lies outside the normal reference range.

**Multi-Set QC**

T Helper Suppressor Ratio: 0.00

## LAMPIRAN 2

## Jadual Kegiatan Penelitian

**KRITERIA STRATIFIKASI RISIKO**  
**LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT DENGAN**  
**PENAMBAHAN VARIABEL PEMERIKSAAN**  
**IMUNOFENOTIPING DARI LUARAN KEMOTERAPI**  
**INDONESIAN PROTOCOL ACUTE LYMPHOBLASTIC**  
**LEUKEMIA (ALL) 2013 FASE INDUKSI**  
**DI RSUD DR. SOETOMO**

Kegiatan	Bulan ke											
	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3
Penelusuran kepustakaan									■	■		
Penyusunan naskah									■	■		
Pengajuan usulan penelitian											■	
Penyajian etik penelitian	■											
Pelaksanaan penelitian		■	■	■	■	■	■	■	■	■		
Pengolahan data										■	■	
Penyusunan laporan penelitian											■	■
Presentasi hasil penelitian												■

Catatan : ■ = Pelaksanaan kegiatan

### LAMPIRAN 3

#### INFORMASI SUBYEK STUDI UNTUK PERSETUJUAN

---

Judul : **KRITERIA STRATIFIKASI RISIKO  
LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT DENGAN  
PENAMBAHAN VARIABEL PEMERIKSAAN  
IMUNOFENOTIPING DARI LUARAN KEMOTERAPI  
INDONESIAN PROTOCOL ACUTE LYMPHOBLASTIC  
LEUKEMIA (ALL) 2013 FASE INDUKSI  
DI RSUD DR. SOETOMO**

Peneliti Utama: Maria Christina Shanty Larasati, dr, SpA

Pembimbing : Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr, SpA(K)

Alamat : Departemen/ SMF Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
RSUD Dr. Soetomo Jl. Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya

Formulir ini memberi anda informasi tentang manfaat dan resiko bila anak anda mengikuti penelitian ini. Proses ini dikenal sebagai memberi persetujuan (*informed consent*). Bila anak anda ikut serta dalam studi, anda diminta menandatangani formulir ini. Sebelum anak anda mengikuti studi ini maupun setiap saat selama masa studi anda berhak menanyakan pendapat kedua tentang perawatan anak anda dari dokter lain yang tak terlibat dari studi ini. Keikutsertaan anak anda dalam studi ini bukanlah suatu hal yang bersifat wajib.

Pada formulir ini bila ada kata-kata yang tidak anda mengerti, silahkan langsung ditanyakan kepada peneliti untuk memperoleh kejelasan.

#### **Latar Belakang**

Leukemia limfoblastik akut (LLA) merupakan penyakit keganasan sel darah yang sering terjadi pada anak anak. Saat ini sekitar 70% anak dengan LLA dapat ditangani dengan kombinasi obat anti kanker, sisanya sekitar 20-25% mengalami

kegagalan dengan pengobatan anti kanker yang intensif. Salah satu penyebab kegagalan terapi LLA adalah perbedaan fenotip sel leukemia.

### **Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui hubungan stratifikasi risiko leukemia limfoblastik akut dan imunofenotiping pada luaran kemoterapi *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) 2013* fase induksi.

### **Manfaat Penelitian**

Sebagai pertimbangan dalam penyusunan pedoman praktik klinis penentuan diagnosis, terapi dan prognosis leukemia limfoblastik akut anak.

### **Prosedur Pelaksanaan**

- Dimintakan persetujuan orang tua kemudian ditentukan kriteria inklusi dan eksklusi. Penderita yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan pemeriksaan fisik dan pengambilan bahan-bahan untuk pemeriksaan sebagai berikut :
  - o Saat awal akan dilakukan pengambilan darah 3-5 ml untuk pemeriksaan darah perifer untuk imunofenotiping (fenotip sel)
  - o Penderita diberikan kemoterapi dengan menggunakan *Indonesian Protocol Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) 2013*.
  - o Setelah kemoterapi fase induksi, akhir minggu ke 6 dilakukan evaluasi analisis aspirasi sumsum tulang.
- Setiap data yang didapat dicatat pada Lembar Pengumpul Data (LPD) untuk diolah lebih lanjut.

### **Biaya Keikutsertaan Dalam Uji Klinis**

Seluruh biaya pemeriksaan yang digunakan untuk pelaksanaan studi ini dibiayai oleh peneliti.

### **Informasi dan Kerahasiaan**

Semua catatan kesehatan anak anda yang diperoleh selama studi ini akan dijamin kerahasiaan. Informasi yang akan digunakan untuk kepentingan analisis

data, publikasi di jurnal/pertemuan ilmiah, atau untuk kepentingan pihak lain yang berhubungan dengan studi ini hanya boleh disampaikan dalam bentuk nama inisial, sedangkan nama aslinya hanya diketahui oleh dokter peneliti. Anda boleh melihat dan mengkopi informasi kesehatan anak anda, termasuk hasil pemeriksaan laboratorium.

### **Informasi Perkembangan Penyakit Selama Studi**

Anda dan anak anda berhak dan dianjurkan untuk bertanya tentang uji klinik ini setiap saat. Jika anda dan anak anda mempunyai pertanyaan mengenai uji klinik atau anak anda mengalami gangguan yang menurut anda berhubungan dengan uji klinik, maka anda bisa menghubungi Maria Christina Shanty Larasati, dr, SpA secara langsung atau melalui nomor telepon 081-23573821.

### **Penarikan Kembali dalam Uji Klinik**

Partisipasi anda dalam uji klinik ini adalah sukarela. Anak anda atau anda setiap saat dapat memutuskan untuk tidak melanjutkan keikutsertaan dalam penelitian ini tanpa memperoleh sanksi apapun dari institusi studi maupun dari dokter.

Peneliti yang memberi penjelasan  
Surabaya,  
Yang membuat pernyataan

**LAMPIRAN 4**

**SURAT PERNYATAAN PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN  
(*Informed Consent*)**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :

Nama pasien :

Alamat :

No telp:

Saya telah diundang secara sukarela untuk ikut dalam penelitian “**KRITERIA STRATIFIKASI RISIKO LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT DENGAN PENAMBAHAN VARIABEL PEMERIKSAAN IMUNOFENOTIPING DARI LUARAN KEMOTERAPI *INDONESIAN PROTOCOL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL) 2013* FASE INDUKSI DI RSUD DR. SOETOMO**” dan telah diterangkan secara jelas latar belakang, tujuan, dan manfaat penelitian ini. Prosedur pada penelitian ini meliputi pengumpulan data klinis dan laboratoris dari rekam medis dan pemeriksaan menggunakan sampel darah. Saya telah diberi penjelasan mengenai prosedur yang dilakukan dan sadar adanya resiko ketidaknyamanan yang mungkin terjadi saat pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan. Kerahasiaan dari informasi yang berhubungan dengan partisipasi saya dan segala biaya pemeriksaan pada penelitian ini dijamin oleh Maria Christina Shanty Larasati, dr, SpA. Partisipasi saya pada penelitian ini sepenuhnya tanpa paksaan dan apabila saya tidak ikut serta pada penelitian ini tidak akan mendapat sanksi apapun. Saya mengerti apa yang dijelaskan pada formulir persetujuan yang berkaitan dengan partisipasi saya dalam penelitian ini. Dengan menandatangani pernyataan ini saya telah menyetujui untuk berpartisipasi pada penelitian yang telah dijelaskan oleh Maria Christina Shanty Larasati, dr, SpA.

Surabaya,

Peneliti,

Saksi

Orangtua,

( ) ( ) ( )



## LAMPIRAN 5



**FORMULIR REGISTRASI PENELITIAN  
KRITERIA STRATIFIKASI RISIKO  
LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT DENGAN  
PENAMBAHAN VARIABEL PEMERIKSAAN  
IMUNOFENOTIPING DARI LUARAN KEMOTERAPI  
*INDONESIAN PROTOCOL ACUTE LYMPHOBLASTIC  
LEUKEMIA (ALL) 2013 FASE INDUKSI  
DI RSUD DR. SOETOMO***

NO	DATA /VARIABEL PENELITIAN	KETERANGAN
1	Nama pasien	
2	No RM	
3	Jenis kelamin	
4	Umur	
5	Tanggal Lahir	
6	Nama orang tua	
7	Alamat	
8	No telp	
9	Suku bangsa	
10	Tanggal BMA	
11	Gambaran BMA	
	Jumlah blast BMA(%)	
12	Darah lengkap awal	
	Hb	
	Leukosit	
	Trombosit	

	Diff.Count				
13	Jumlah blast HDT(%)				
14	Blast di LCS				
15	Stratifikasi risiko				
16	Imunofenotiping				
17	Tanggal mulai fase induksi				
18	Tanggal selesai fase induksi				
19	Status Nutrisi (BB/TB/Status)				
20	Laboratorium sebelum kemoterapi	SGOT	BUN	K	Ca
		SGPT	SK	Na	AU
		ALB	BIL D/T	Cl	P
21	Hepar				
22	Limpa				
23	Minggu 0 tgl (.... s/d....)				
	Mual/muntah				
	Perdarahan (gusi berdarah, mimisan, ptechiae, BAB hitam)				
	Pneumonia/PCP				
	Infeksi/sepsis/kultur darah				
	Neutropenia/Febrile neutropenia(ANC)				
24	Minggu I tgl (.... s/d....)				
	Mual/muntah				
	Perdarahan (gusi berdarah, mimisan, ptechiae, BAB hitam)				
	Pneumonia/PCP				
	Infeksi/sepsis/kultur darah				
	Neutropenia/Febrile neutropenia(ANC)				

25	Minggu II tgl (.... s/d....)	
	Mual/muntah	
	Perdarahan (gusi berdarah, mimisan, ptechiae, BAB hitam)	
	Pneumonia/PCP	
	Infeksi/sepsis/kultur darah	
	Neutropenia/Febrile neutropenia(ANC)	
26	Minggu III tgl (.... s/d....)	
	Mual/muntah	
	Perdarahan (gusi berdarah, mimisan, ptechiae, BAB hitam)	
	Pneumonia/PCP	
	Infeksi/sepsis/kultur darah	
	Neutropenia/Febrile neutropenia(ANC)	
27	Minggu IV tgl (.... s/d....)	
	Mual/muntah	
	Perdarahan (gusi berdarah, mimisan, ptechiae, BAB hitam)	
	Pneumonia/PCP	
	Infeksi/sepsis/kultur darah	
	Neutropenia/Febrile neutropenia(ANC)	
28	Minggu V tgl (.... s/d....)	
	Mual/muntah	
	Perdarahan (gusi berdarah, mimisan, ptechiae, BAB	

	hitam)	
	Pneumonia/PCP	
	Infeksi/sepsis/kultur darah	
	Neutropenia/Febrile neutropenia(ANC)	
29	Minggu VI tgl (... s/d...)	
	Mual/muntah	
	Perdarahan (gusi berdarah, mimisan, ptechia, BAB hitam)	
	Pneumonia/PCP	
	Neutropenia/Febrile neutropenia(ANC)	
30	Tanggal BMA post induksi	
31	Hasil BMA evaluasi	
32	Luaran (tanggal)	
	Remisi	
	Non remisi	
	Meninggal <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tanggal</li> <li>- Minggu kemoterapi</li> <li>- Penyebab kematian</li> </ul>	

**LAMPIRAN 6**

**RINCIAN BIAYA PENELITIAN**  
**KRITERIA STRATIFIKASI RISIKO**  
**LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT DENGAN PENAMBAHAN**  
**VARIABEL PEMERIKSAAN IMUNOFENOTIPING DARI LUARAN**  
**KEMOTERAPI *INDONESIAN PROTOCOL ACUTE LYMPHOBLASTIC***  
***LEUKEMIA (ALL) 2013* FASE INDUKSI DI RSUD DR. SOETOMO**

<b>NO</b>	<b>URAIAN</b>	<b>BIAYA</b>
1	Semprit 3 ml	Rp 250.000,00
2	Tabung heparin	Rp 500.000,00
3	Kit reagen imunofenotiping	Rp 9.000.000,00
4	Kit reagen pengecatan Wright	Rp 1.200.000,00
5	Sampling	Rp 800.000,00
6	Alat tulis dan biaya cetak	Rp 250.000,00
7	Konsumsi	Rp 2.000.000,00
<b>TOTAL</b>		<b>Rp 14.000.000,00</b>

## LAMPIRAN 7

## HASIL ANALISIS STATISTIK

## Umur

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 1 - 10	23	67,6	67,6	67,6
> 10	11	32,4	32,4	100,0
Total	34	100,0	100,0	

## Sex

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid L	22	64,7	64,7	64,7
P	12	35,3	35,3	100,0
Total	34	100,0	100,0	

## Hb\_pre

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid < 7	9	26,5	26,5	26,5
>= 7	25	73,5	73,5	100,0
Total	34	100,0	100,0	

## Lekosit\_pre

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid < 50.000	20	58,8	58,8	58,8
>= 50.000	14	41,2	41,2	100,0
Total	34	100,0	100,0	

## Trombosit\_pre

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid < 20.000	6	17,6	17,6	17,6
>= 20.000	28	82,4	82,4	100,0
Total	34	100,0	100,0	

## FAB

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid L1	25	73,5	73,5	73,5
L2	9	26,5	26,5	100,0
Total	34	100,0	100,0	

**Imunofenotiping**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid B	18	52,9	52,9	52,9
T	16	47,1	47,1	100,0
Total	34	100,0	100,0	

**Stratifikasi risiko**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid SR	13	38,2	38,2	38,2
HR	21	61,8	61,8	100,0
Total	34	100,0	100,0	

**Luaran**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Meninggal	16	47,1	47,1	47,1
Non Remisi	3	8,8	8,8	55,9
Remisi	15	44,1	44,1	100,0
Total	34	100,0	100,0	

**Crosstab**

			Luaran			Total
			Meninggal	Non Remisi	Remisi	
Stratifikasi risiko	SR	Count	3	3	7	13
		% within Luaran	18,8%	100,0%	46,7%	38,2%
	HR	Count	13	0	8	21
		% within Luaran	81,3%	,0%	53,3%	61,8%
Total	Count	16	3	15	34	
	% within Luaran	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	7,870 <sup>a</sup>	2	,020
Likelihood Ratio	9,064	2	,011
Linear-by-Linear Association	2,549	1	,110
N of Valid Cases	34		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,15.

**Crosstab**

			Luaran			Total
			Meninggal	Non Remisi	Remisi	
Imunofenotiping	B	Count	11	0	7	18
		% within Luaran	68,8%	,0%	46,7%	52,9%
	T	Count	5	3	8	16
		% within Luaran	31,3%	100,0%	53,3%	47,1%
Total		Count	16	3	15	34
		% within Luaran	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	5,217 <sup>a</sup>	2	,074
Likelihood Ratio	6,414	2	,040
Linear-by-Linear Association	1,515	1	,218
N of Valid Cases	34		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,41.

**Crosstab**

			Luaran			Total
			Meninggal	Non Remisi	Remisi	
FAB	L1	Count	12	2	11	25
		% within Luaran	75,0%	66,7%	73,3%	73,5%
	L2	Count	4	1	4	9
		% within Luaran	25,0%	33,3%	26,7%	26,5%
Total		Count	16	3	15	34
		% within Luaran	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	,091 <sup>a</sup>	2	,956
Likelihood Ratio	,087	2	,957
Linear-by-Linear Association	,011	1	,915
N of Valid Cases	34		

a. 4 cells (66,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,79.



**Crosstab**

			Outcome		Total
			Meninggal	Hidup	
Stratifikasi risiko	HR	Count	13	8	21
		% within Outcome	81,3%	44,4%	61,8%
	SR	Count	3	10	13
		% within Outcome	18,8%	55,6%	38,2%
Total	Count	16	18	34	
	% within Outcome	100,0%	100,0%	100,0%	

**Logistic Regression**

**Case Processing Summary**

Unweighted Cases <sup>a</sup>		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	34	100,0
	Missing Cases	0	,0
	Total	34	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		34	100,0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

**Dependent Variable Encoding**

Original Value	Internal Value
Hidup	0
Meninggal	1

**Categorical Variables Codings**

		Frequency	Parameter (1)
Stratifikasi_risiko	HR	21	1,000
	SR	13	,000

**Block 0: Beginning Block**

**Classification Table<sup>a,b</sup>**

Observed			Predicted		Percentage Correct
			Outcome		
			Hidup	Meninggal	
Step 0	Outcome	Hidup	18	0	100,0
		Meninggal	16	0	,0
Overall Percentage					52,9

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is ,500

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	-,118	,344	,118	1	,732	,889

**Variables not in the Equation**

	Score	df	Sig.
Step 0 Variables Stratifikasi_risiko(1)	4,859	1	,028
Overall Statistics	4,859	1	,028

**Block 1: Method = Enter**

**Omnibus Tests of Model Coefficients**

	Chi-square	df	Sig.
Step 1 Step	5,061	1	,024
Block	5,061	1	,024
Model	5,061	1	,024

**Model Summary**

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	41,956 <sup>a</sup>	,138	,185

a. Estimation terminated at iteration number 4 because parameter estimates changed by less than ,001.

**Classification Table<sup>a</sup>**

Observed	Predicted			
	Outcome		Percentage Correct	
	Hidup	Meninggal		
Step 1 Outcome	Hidup	10	8	55,6
	Meninggal	3	13	81,3
Overall Percentage				67,6

a. The cut value is ,500

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 Stratifikasi_risiko(1)	1,689	,797	4,493	1	,034	5,417	1,136	25,832
Constant	-1,204	,658	3,345	1	,067	,300		

a. Variable(s) entered on step 1: Stratifikasi\_risiko.

**Imunofenotiping \* Outcome Crosstabulation**

			Outcome		Total
			Meninggal	Hidup	
Imunofenotiping	B	Count	11	7	18
		% within Outcome	68,8%	38,9%	52,9%
	T	Count	5	11	16
		% within Outcome	31,3%	61,1%	47,1%
Total	Count		16	18	34
	% within Outcome		100,0%	100,0%	100,0%

**Logistic Regression**

**Case Processing Summary**

Unweighted Cases <sup>a</sup>		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	34	100,0
	Missing Cases	0	,0
	Total	34	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		34	100,0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

**Dependent Variable Encoding**

Original Value	Internal Value
Hidup	0
Meninggal	1

**Categorical Variables Codings**

		Frequency	Paramete (1)
Imunofenotiping	B	18	1,000
	T	16	,000

**Block 0: Beginning Block**

**Classification Table<sup>a,b</sup>**

Observed			Predicted		Percentage Correct
			Outcome		
			Hidup	Meninggal	
Step 0	Outcome	Hidup	18	0	100,0
		Meninggal	16	0	,0
Overall Percentage					52,9

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is ,500

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	-,118	,344	,118	1	,732	,889

**Variables not in the Equation**

	Score	df	Sig.
Step 0 Variables Imunofenotiping(1)	3,032	1	,082
Overall Statistics	3,032	1	,082

**Block 1: Method = Enter**

**Omnibus Tests of Model Coefficients**

	Chi-square	df	Sig.
Step 1 Step	3,085	1	,079
Block	3,085	1	,079
Model	3,085	1	,079

**Model Summary**

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	43,932 <sup>a</sup>	,087	,116

a. Estimation terminated at iteration number 3 because parameter estimates changed by less than ,001.

**Classification Table<sup>a</sup>**

Observed	Outcome	Hidup	Meninggal	Predicted		
				Outcome		Percentage Correct
				Hidup	Meninggal	
Step 1 Outcome	Hidup	11	7	61,1		
	Meninggal	5	11	68,8		
Overall Percentage					64,7	

a. The cut value is ,500

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 Imunofenotiping(1)	1,240	,724	2,933	1	,087	3,457	,836	14,298
Constant	-,788	,539	2,137	1	,144	,455		

a. Variable(s) entered on step 1: Imunofenotiping.

**FAB \* Outcome Crosstabulation**

			Outcome		Total
			Meninggal	Hidup	
FAB	L1	Count	12	13	25
		% within Outcome	75,0%	72,2%	73,5%
	L2	Count	4	5	9
		% within Outcome	25,0%	27,8%	26,5%
Total	Count		16	18	34
	% within Outcome		100,0%	100,0%	100,0%

**Logistic Regression**

**Case Processing Summary**

Unweighted Cases <sup>a</sup>		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	34	100,0
	Missing Cases	0	,0
	Total	34	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		34	100,0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

**Dependent Variable Encoding**

Original Value	Internal Value
Hidup	0
Meninggal	1

**Categorical Variables Codings**

		Frequency	Parameter (1)
FAB	L1	25	1,000
	L2	9	,000

**Block 0: Beginning Block**

**Classification Table<sup>a,b</sup>**

Observed			Predicted		Percentage Correct
			Outcome		
			Hidup	Meninggal	
Step 0	Outcome	Hidup	18	0	100,0
		Meninggal	16	0	,0
Overall Percentage					52,9

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is ,500

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	-,118	,344	,118	1	,732	,889

**Variables not in the Equation**

	Score	df	Sig.
Step 0 Variables FAB(1)	,034	1	,855
Overall Statistics	,034	1	,855

**Block 1: Method = Enter**

**Omnibus Tests of Model Coefficients**

	Chi-square	df	Sig.
Step 1 Step	,034	1	,854
Block	,034	1	,854
Model	,034	1	,854

**Model Summary**

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	46,983 <sup>a</sup>	,001	,001

a. Estimation terminated at iteration number 2 because parameter estimates changed by less than ,001.

**Classification Table<sup>a</sup>**

Observed	Predicted			
	Outcome		Percentage Correct	
	Hidup	Meninggal		
Step 1 Outcome	Hidup	18	0	100,0
	Meninggal	16	0	,0
Overall Percentage				52,9

a. The cut value is ,500

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 FAB(1)	,143	,781	,034	1	,855	1,154	,250	5,335
Constant	-,223	,671	,111	1	,739	,800		

a. Variable(s) entered on step 1: FAB.

**Logistic Regression**

**Case Processing Summary**

Unweighted Cases <sup>a</sup>		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	34	100,0
	Missing Cases	0	,0
	Total	34	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		34	100,0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

**Dependent Variable Encoding**

Original Value	Internal Value
Hidup	0
Meninggal	1

**Categorical Variables Codings**

		Frequency	Parameter
			(1)
Stratifikasi_risiko	HR	21	1,000
	SR	13	,000
Imunofenotiping	B	18	1,000
	T	16	,000

**Block 0: Beginning Block**

**Classification Table<sup>a,b</sup>**

Observed			Predicted		
			Outcome		Percentage Correct
			Hidup	Meninggal	
Step 0	Outcome	Hidup	18	0	100,0
		Meninggal	16	0	,0
Overall Percentage					52,9

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is ,500

**Variables in the Equation**

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0	Constant	-,118	,344	,118	1	,732	,889

**Variables not in the Equation**

			Score	df	Sig.
Step 0	Variables	Imunofenotiping(1)	3,032	1	,082
		Stratifikasi_risiko(1)	4,859	1	,028
		Imunofenotiping(1) by Stratifikasi_risiko(1)	7,886	1	,005
Overall Statistics			8,719	3	,033

**Block 1: Method = Backward Stepwise (Wald)****Omnibus Tests of Model Coefficients**

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	9,342	3	,025
	Block	9,342	3	,025
	Model	9,342	3	,025
Step 2 <sup>a</sup>	Step	-,263	1	,608
	Block	9,080	2	,011
	Model	9,080	2	,011
Step 3 <sup>a</sup>	Step	-,762	1	,383
	Block	8,318	1	,004
	Model	8,318	1	,004

a. A negative Chi-squares value indicates that the Chi-squares value has decreased from the previous step.

**Model Summary**

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	37,674 <sup>a</sup>	,240	,321
2	37,937 <sup>a</sup>	,234	,313
3	38,698 <sup>a</sup>	,217	,290

a. Estimation terminated at iteration number 4 because parameter estimates changed by less than ,001.



**Classification Table<sup>a</sup>**

Observed			Predicted		
			Outcome		Percentage Correct
			Hidup	Meninggal	
Step 1	Outcome	Hidup	16	2	88,9
		Meninggal	7	9	56,3
	Overall Percentage				73,5
Step 2	Outcome	Hidup	16	2	88,9
		Meninggal	7	9	56,3
	Overall Percentage				73,5
Step 3	Outcome	Hidup	16	2	88,9
		Meninggal	7	9	56,3
	Overall Percentage				73,5

a. The cut value is ,500

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
Step 1	Imunofenotiping(1)	,693	1,378	,253	1	,615	2,000	,134	29,808
	Stratifikasi_risiko(1)	1,204	1,271	,897	1	,344	3,333	,276	40,287
	Imunofenotiping(1) by Stratifikasi_risiko(1)	1,216	1,711	,505	1	,477	3,375	,118	96,548
	Constant	-1,609	1,095	2,159	1	,142	,200		
Step 2	Stratifikasi_risiko(1)	,799	,922	,750	1	,386	2,222	,365	13,538
	Imunofenotiping(1) by Stratifikasi_risiko(1)	1,910	1,014	3,548	1	,060	6,750	,925	49,232
	Constant	-1,204	,658	3,345	1	,067	,300		
Step 3	Imunofenotiping(1) by Stratifikasi_risiko(1)	2,331	,904	6,654	1	,010	10,286	1,750	60,446
	Constant	-,827	,453	3,328	1	,068	,438		

a. Variable(s) entered on step 1: Imunofenotiping, Stratifikasi\_risiko, Imunofenotiping \* Stratifikasi\_risiko .

**Variables not in the Equation**

	Score	df	Sig.	
Step 2 <sup>a</sup> Variables	Imunofenotiping(1)	,258	1	,612
Overall Statistics		,258	1	,612
Step 3 <sup>b</sup> Variables	Imunofenotiping(1)	,017	1	,898
	Stratifikasi_risiko(1)	,765	1	,382
	Overall Statistics	,981	2	,612

a. Variable(s) removed on step 2: Imunofenotiping.

b. Variable(s) removed on step 3: Stratifikasi\_risiko.

## Logistic Regression

**Case Processing Summary**

Unweighted Cases <sup>a</sup>		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	34	100,0
	Missing Cases	0	,0
	Total	34	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		34	100,0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

**Dependent Variable Encoding**

Original Value	Internal Value
Hidup	0
Meninggal	1

**Categorical Variables Codings**

		Frequency	Paramete (1)
Stratifikasi_risiko	HR	21	1,000
	SR	13	,000
Imunofenotiping	B	18	1,000
	T	16	,000

**Block 0: Beginning Block**

**Classification Table<sup>a,b</sup>**

Observed			Predicted		
			Outcome		Percentage Correct
			Hidup	Meninggal	
Step 0	Outcome	Hidup	18	0	100,0
		Meninggal	16	0	,0
Overall Percentage					52,9

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is ,500

**Variables in the Equation**

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0	Constant	-,118	,344	,118	1	,732	,889

**Variables not in the Equation**

			Score	df	Sig.
Step 0	Variables	Imunofenotiping(1)	3,032	1	,082
		Stratifikasi_risiko(1)	4,859	1	,028
Overall Statistics			8,002	2	,018

**Block 1: Method = Backward Stepwise (Wald)****Omnibus Tests of Model Coefficients**

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	8,855	2	,012
	Block	8,855	2	,012
	Model	8,855	2	,012

**Model Summary**

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	38,162 <sup>a</sup>	,229	,306

a. Estimation terminated at iteration number 4 because parameter estimates changed by less than ,001.

**Classification Table<sup>a</sup>**

Observed			Predicted		
			Outcome		Percentage Correct
			Hidup	Meninggal	
Step 1	Outcome	Hidup	16	2	88,9
		Meninggal	7	9	56,3
Overall Percentage					73,5

a. The cut value is ,500

**Variables in the Equation**

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1	Imunofenotiping(1)	1,525	,825	3,419	1	,064	4,597	,913	23,160
	Stratifikasi_risiko(1)	1,937	,876	4,887	1	,027	6,937	1,246	38,635
	Constant	-2,181	,920	5,623	1	,018	,113		

a. Variable(s) entered on step 1: Imunofenotiping, Stratifikasi\_risiko.

**Crosstab**

			Stratifikasi risiko		Total
			HR	SR	
Imunofenotiping	B	Count	11	7	18
		% of Total	32,4%	20,6%	52,9%
	T	Count	10	6	16
		% of Total	29,4%	17,6%	47,1%
Total		Count	21	13	34
		% of Total	61,8%	38,2%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,007 <sup>b</sup>	1	,934	1,000	,607
Continuity Correction <sup>a</sup>	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,007	1	,934		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,007	1	,935		
N of Valid Cases	34				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,12.

**Symmetric Measures**

		Value	Approx. Sig.
Nominal by Nominal	Phi	-,014	,934
	Cramer's V	,014	,934
N of Valid Cases		34	

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

**Crosstab**

			Stratifikasi risiko		Total
			HR	SR	
FAB	L1	Count	17	8	25
		% of Total	50,0%	23,5%	73,5%
	L2	Count	4	5	9
		% of Total	11,8%	14,7%	26,5%
Total		Count	21	13	34
		% of Total	61,8%	38,2%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,555 <sup>b</sup>	1	,212		
Continuity Correction <sup>a</sup>	,717	1	,397		
Likelihood Ratio	1,525	1	,217		
Fisher's Exact Test				,254	,198
Linear-by-Linear Association	1,509	1	,219		
N of Valid Cases	34				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,44.

**Symmetric Measures**

	Value	Approx. Sig.
Nominal by Nominal Phi	,214	,212
Cramer's V	,214	,212
N of Valid Cases	34	

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

**Stratifikasi \* Outcome Crosstabulation**

			Outcome		Total
			Hidup	Meninggal	
Stratifikasi	SR+T	Count	5	1	6
		% within Outcome	27,8%	6,3%	17,6%
	SR+B	Count	5	2	7
		% within Outcome	27,8%	12,5%	20,6%
	HR+T	Count	6	4	10
		% within Outcome	33,3%	25,0%	29,4%
	HR+B	Count	2	9	11
		% within Outcome	11,1%	56,3%	32,4%
Total	Count	18	16	34	
	% within Outcome	100,0%	100,0%	100,0%	

**Logistic Regression**

**Case Processing Summary**

Unweighted Cases <sup>a</sup>		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	34	100,0
	Missing Cases	0	,0
	Total	34	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		34	100,0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

**Dependent Variable Encoding**

Original Value	Internal Value
Hidup	0
Meninggal	1

**Categorical Variables Codings**

	Frequency	Parameter coding			
		(1)	(2)	(3)	
Stratifikasi	SR+T	6	,000	,000	,000
	SR+B	7	1,000	,000	,000
	HR+T	10	,000	1,000	,000
	HR+B	11	,000	,000	1,000

**Block 0: Beginning Block**

**Classification Table<sup>a,b</sup>**

Observed			Predicted		
			Outcome		Percentage Correct
			Hidup	Meninggal	
Step 0	Outcome	Hidup	18	0	100,0
		Meninggal	16	0	,0
	Overall Percentage				52,9

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is ,500

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	-,118	,344	,118	1	,732	,889

**Variables not in the Equation**

			Score	df	Sig.
Step 0	Variables	Stratifikasi	8,719	3	,033
		Stratifikasi(1)	1,209	1	,271
		Stratifikasi(2)	,283	1	,595
		Stratifikasi(3)	7,886	1	,005
Overall Statistics			8,719	3	,033

**Block 1: Method = Backward Stepwise (Wald)****Omnibus Tests of Model Coefficients**

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	9,342	3	,025
	Block	9,342	3	,025
	Model	9,342	3	,025

**Model Summary**

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	37,674 <sup>a</sup>	,240	,321

a. Estimation terminated at iteration number 4 because parameter estimates changed by less than ,001.

**Classification Table<sup>a</sup>**

			Predicted		
			Outcome		Percentage Correct
			Hidup	Meninggal	
Step 1	Observed Outcome	Hidup	16	2	88,9
		Meninggal	7	9	56,3
Overall Percentage					73,5

a. The cut value is ,500

**Variables in the Equation**

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1	Stratifikasi			7,240	3	,065			
	Stratifikasi(1)	,693	1,378	,253	1	,615	2,000	,134	29,808
	Stratifikasi(2)	1,204	1,271	,897	1	,344	3,333	,276	40,287
	Stratifikasi(3)	3,114	1,346	5,353	1	,021	22,500	1,609	314,564
	Constant	-1,609	1,095	2,159	1	,142	,200		

a. Variable(s) entered on step 1: Stratifikasi.

**Crosstab**

			Remisi		Total
			Remisi	Non Remisi	
Stratifikasi_risiko	HR	Count	8	0	8
		% within Stratifikasi_risiko	100,0%	,0%	100,0%
		% within Remisi	53,3%	,0%	44,4%
	SR	Count	7	3	10
		% within Stratifikasi_risiko	70,0%	30,0%	100,0%
		% within Remisi	46,7%	100,0%	55,6%
Total	Count	15	3	18	
	% within Stratifikasi_risiko	83,3%	16,7%	100,0%	
	% within Remisi	100,0%	100,0%	100,0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,880 <sup>b</sup>	1	,090		
Continuity Correction <sup>a</sup>	1,125	1	,289		
Likelihood Ratio	4,003	1	,045		
Fisher's Exact Test				,216	,147
Linear-by-Linear Association	2,720	1	,099		
N of Valid Cases	18				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,33.

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
For cohort Remisi = Remisi	1,429	,952	2,143
N of Valid Cases	18		



**Crosstab**

			Remisi		Total
			Remisi	Non Remisi	
Imunofenotiping	B	Count	7	0	7
		% within Imunofenotiping	100,0%	,0%	100,0%
		% within Remisi	46,7%	,0%	38,9%
	T	Count	8	3	11
		% within Imunofenotiping	72,7%	27,3%	100,0%
		% within Remisi	53,3%	100,0%	61,1%
Total	Count	15	3	18	
	% within Imunofenotiping	83,3%	16,7%	100,0%	
	% within Remisi	100,0%	100,0%	100,0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,291 <sup>b</sup>	1	,130		
Continuity Correction <sup>a</sup>	,748	1	,387		
Likelihood Ratio	3,329	1	,068		
Fisher's Exact Test				,245	,202
Linear-by-Linear Association	2,164	1	,141		
N of Valid Cases	18				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,17.

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
For cohort Remisi = Remisi	1,375	,958	1,975
N of Valid Cases	18		

**Crosstab**

			Remisi		Total
			Remisi	Non Remisi	
FAB	L1	Count	11	2	13
		% within FAB	84,6%	15,4%	100,0%
		% within Remisi	73,3%	66,7%	72,2%
	L2	Count	4	1	5
		% within FAB	80,0%	20,0%	100,0%
		% within Remisi	26,7%	33,3%	27,8%
Total	Count	15	3	18	
	% within FAB	83,3%	16,7%	100,0%	
	% within Remisi	100,0%	100,0%	100,0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,055 <sup>b</sup>	1	,814		
Continuity Correction <sup>a</sup>	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,054	1	,817		
Fisher's Exact Test				1,000	,650
Linear-by-Linear Association	,052	1	,819		
N of Valid Cases	18				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 3 cells (75,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,83.

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for FAB (L1 / L2)	1,375	,096	19,643
For cohort Remisi = Remisi	1,058	,644	1,736
For cohort Remisi = Non Remisi	,769	,088	6,721
N of Valid Cases	18		

**Stratifikasi\_risiko \* Remisi Crosstabulation**

			Remisi		Total
			Non Remisi	Remisi	
Stratifikasi_risiko	HR	Count	13	8	21
		% within Remisi	68,4%	53,3%	61,8%
	SR	Count	6	7	13
		% within Remisi	31,6%	46,7%	38,2%
Total	Count	19	15	34	
	% within Remisi	100,0%	100,0%	100,0%	

**Imunofenotiping \* Remisi Crosstabulation**

			Remisi		Total
			Non Remisi	Remisi	
Imunofenotiping	B	Count	11	7	18
		% within Remisi	57,9%	46,7%	52,9%
	T	Count	8	8	16
		% within Remisi	42,1%	53,3%	47,1%
Total	Count	19	15	34	
	% within Remisi	100,0%	100,0%	100,0%	

**FAB \* Remisi Crosstabulation**

			Remisi		Total
			Non Remisi	Remisi	
FAB	L1	Count	14	11	25
		% within Remisi	73,7%	73,3%	73,5%
	L2	Count	5	4	9
		% within Remisi	26,3%	26,7%	26,5%
Total	Count	19	15	34	
	% within Remisi	100,0%	100,0%	100,0%	

**Logistic Regression****Case Processing Summary**

Unweighted Cases <sup>a</sup>		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	34	100,0
	Missing Cases	0	,0
	Total	34	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		34	100,0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

**Dependent Variable Encoding**

Original Value	Internal Value
Remisi	0
Non Remisi	1

**Categorical Variables Codings**

		Frequency	Parameter (1)
Imunofenotiping	B	18	1,000
	T	16	,000

**Block 0: Beginning Block**

**Classification Table<sup>a,b</sup>**

Observed			Predicted		Percentage Correct
			Remisi		
			Remisi	Non Remisi	
Step 0	Remisi	Remisi	0	15	,0
		Non Remisi	0	19	100,0
Overall Percentage					55,9

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is ,500

**Variables in the Equation**

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0	Constant	,236	,345	,468	1	,494	1,267

**Variables not in the Equation**

			Score	df	Sig.
Step 0	Variables	Imunofenotiping(1)	,424	1	,515
	Overall Statistics		,424	1	,515

**Block 1: Method = Enter**

**Omnibus Tests of Model Coefficients**

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	,425	1	,515
	Block	,425	1	,515
	Model	,425	1	,515

**Model Summary**

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	46,238 <sup>a</sup>	,012	,017

a. Estimation terminated at iteration number 3 because parameter estimates changed by less than ,001.

**Classification Table<sup>a</sup>**

Observed		Predicted			
		Remisi		Percentage Correct	
		Remisi	Non Remisi		
Step 1	Remisi	Remisi	8	7	53,3
	Non Remisi	Non Remisi	8	11	57,9
Overall Percentage					55,9

a. The cut value is ,500

**Variables in the Equation**

Step	Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
1	Imunofenotiping(1)	,452	,696	,422	1	,516	1,571	,402	6,142
	Constant	,000	,500	,000	1	1,000	1,000		

a. Variable(s) entered on step 1: Imunofenotiping.

**Logistic Regression**

**Case Processing Summary**

Unweighted Cases <sup>a</sup>		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	34	100,0
	Missing Cases	0	,0
	Total	34	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		34	100,0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

**Dependent Variable Encoding**

Original Value	Internal Value
Remisi	0
Non Remisi	1

**Categorical Variables Codings**

		Frequency	Parameter (1)
Stratifikasi_risiko	HR	21	1,000
	SR	13	,000

**Block 0: Beginning Block**

**Classification Table<sup>a,b</sup>**

Observed			Predicted		
			Remisi		Percentage Correct
			Remisi	Non Remisi	
Step 0	Remisi	Remisi	0	15	,0
		Non Remisi	0	19	100,0
Overall Percentage					55,9

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is ,500

**Variables in the Equation**

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0	Constant	,236	,345	,468	1	,494	1,267

**Variables not in the Equation**

			Score	df	Sig.
Step 0	Variables	Stratifikasi_risiko(1)	,808	1	,369
Overall Statistics			,808	1	,369

**Block 1: Method = Enter**

**Omnibus Tests of Model Coefficients**

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	,807	1	,369
	Block	,807	1	,369
	Model	,807	1	,369

**Model Summary**

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	45,855 <sup>a</sup>	,023	,031

a. Estimation terminated at iteration number 3 because parameter estimates changed by less than ,001.

**Classification Table<sup>a</sup>**

Observed			Predicted		
			Remisi		Percentage Correct
			Remisi	Non Remisi	
Step 1	Remisi	Remisi	7	8	46,7
		Non Remisi	6	13	68,4
Overall Percentage					58,8

a. The cut value is ,500

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1	Stratifikasi_risiko(1)	,640	,715	,800	1	,371	1,896	
	Constant	-,154	,556	,077	1	,782	,857	7,701

a. Variable(s) entered on step 1: Stratifikasi\_risiko.

## Logistic Regression

**Case Processing Summary**

Unweighted Cases <sup>a</sup>		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	34	100,0
	Missing Cases	0	,0
	Total	34	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		34	100,0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

### Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
Remisi	0
Non Remisi	1

### Categorical Variables Codings

		Frequency	Parameter
			(1)
FAB	L1	25	1,000
	L2	9	,000

## Block 0: Beginning Block

**Classification Table<sup>a,b</sup>**

Observed			Predicted		
			Remisi		Percentage Correct
			Remisi	Non Remisi	
Step 0	Remisi	Remisi	0	15	,0
		Non Remisi	0	19	100,0
Overall Percentage					55,9

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is ,500

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	,236	,345	,468	1	,494	1,267

**Variables not in the Equation**

	Score	df	Sig.
Step 0 Variables FAB(1)	,001	1	,982
Overall Statistics	,001	1	,982

**Block 1: Method = Enter**

**Omnibus Tests of Model Coefficients**

	Chi-square	df	Sig.
Step 1 Step	,001	1	,982
Block	,001	1	,982
Model	,001	1	,982

**Model Summary**

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	46,662 <sup>a</sup>	,000	,000

a. Estimation terminated at iteration number 2 because parameter estimates changed by less than ,001.

**Classification Table<sup>a</sup>**

Observed			Predicted		
			Remisi		Percentage Correct
			Remisi	Non Remisi	
Step 1	Remisi	Remisi	0	15	,0
		Non Remisi	0	19	100,0
Overall Percentage					55,9

a. The cut value is ,500



**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 FAB(1)	,018	,783	,001	1	,982	1,018	,220	4,720
Constant	,223	,671	,111	1	,739	1,250		

a. Variable(s) entered on step 1: FAB.

**Stratifikasi \* Remisi Crosstabulation**

		Remisi		Total
		Non Remisi	Remisi	
Stratifikasi SR+T	Count	4	2	6
	% within Remisi	21,1%	13,3%	17,6%
SR+B	Count	2	5	7
	% within Remisi	10,5%	33,3%	20,6%
HR+T	Count	4	6	10
	% within Remisi	21,1%	40,0%	29,4%
HR+B	Count	9	2	11
	% within Remisi	47,4%	13,3%	32,4%
Total	Count	19	15	34
	% within Remisi	100,0%	100,0%	100,0%

**Logistic Regression**

**Case Processing Summary**

Unweighted Cases <sup>a</sup>		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	34	100,0
	Missing Cases	0	,0
	Total	34	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		34	100,0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

**Dependent Variable Encoding**

Original Value	Internal Value
Remisi	0
Non Remisi	1

**Categorical Variables Codings**

		Frequency	Parameter coding		
			(1)	(2)	(3)
Stratifikasi	SR+T	6	,000	,000	,000
	SR+B	7	1,000	,000	,000
	HR+T	10	,000	1,000	,000
	HR+B	11	,000	,000	1,000

**Block 0: Beginning Block**

**Classification Table<sup>a,b</sup>**

Observed			Predicted		
			Remisi		Percentage Correct
Remisi	Non Remisi	Remisi	Non Remisi		
Step 0	Remisi	Remisi	0	15	,0
		Non Remisi	0	19	100,0
	Overall Percentage				55,9

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is ,500

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	,236	,345	,468	1	,494	1,267

**Variables not in the Equation**

Step	Variables	Score	df	Sig.
0	Stratifikasi	6,425	3	,093
	Stratifikasi(1)	2,667	1	,102
	Stratifikasi(2)	1,449	1	,229
	Stratifikasi(3)	4,437	1	,035
	Overall Statistics	6,425	3	,093

**Block 1: Method = Enter**

**Omnibus Tests of Model Coefficients**

	Chi-square	df	Sig.
Step 1 Step	6,757	3	,080
Block	6,757	3	,080
Model	6,757	3	,080

**Model Summary**

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	39,905 <sup>a</sup>	,180	,241

a. Estimation terminated at iteration number 4 because parameter estimates changed by less than ,001.

**Classification Table<sup>a</sup>**

Observed		Predicted			
		Remisi		Percentage Correct	
		Remisi	Non Remisi		
Step 1	Remisi	Remisi	11	4	73,3
		Non Remisi	6	13	68,4
Overall Percentage					70,6

a. The cut value is ,500

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1			5,757	3	,124			
	Stratifikasi		1,786	1	,181	,200	,019	2,118
	Stratifikasi(1)	-1,609	1,080	1	,309	,333	,040	2,769
	Stratifikasi(2)	-1,099	1,167	1	,487	2,250	,229	22,144
	Stratifikasi(3)	,811	,866	1	,423	2,000		
	Constant	,693						

a. Variable(s) entered on step 1: Stratifikasi.