

HUBUNGAN JENIS KELAMIN DAN RELAPS PADA LEUKEMIA

Rahma, Nadirah Rasyid Ridha, Dasril Daud

Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar
Email korespondensi: rahma_fkuh9913@yahoo.co.id

ABSTRAK

Meskipun pengobatan Leukemia Limfoblasik Akut (LLA) pada anak telah mengalami perbaikan, sekitar 20 % anak masih mengalami relaps. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh jenis kelamin terhadap kejadian relaps pada penderita LLA-L1 anak. Penelitian ini dilaksanakan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar sejak tahun 2006-2015. Penelitian ini menggunakan metode *kohort retrospektif* berdasarkan data rekam medis pasien yang dirawat. Sampel sebanyak 91 pasien, yakni penderita anak yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel dibagi atas kelompok relaps dan tidak relaps. Data dianalisis menggunakan metode analisis bivariat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat 23 (25,3%) sampel mengalami relaps dan 68 (74,7%) sampel tidak relaps. Berdasarkan analisis bivariat terdapat sampel berjenis kelamin laki-laki mengalami relaps 11 (20%) dan sampel tidak relaps 44 (80%). Terdapat sampel berjenis kelamin perempuan mengalami relaps 12 (33,3%) dan sampel yang tidak relaps 24 (66,7%) dengan nilai $p=0,152$ ($p>0,05$). Interval waktu saat diagnosa awal sampai terjadinya relaps pada kelompok berjenis kelamin laki-laki memiliki mean 20,09 bulan, sedangkan pada kelompok berjenis kelamin perempuan memiliki nilai mean 21,75 bulan dengan nilai $p=0,739$ ($p>0,05$). Mean interval waktu saat remisi komplit sampai terjadinya relaps pada kelompok berjenis kelamin laki-laki adalah 17,72 bulan, sedangkan mean interval pada kelompok berjenis kelamin perempuan adalah 19,66 bulan dengan nilai $p=0,700$ ($p>0,05$).

Kata kunci : Leukemia Limfoblasik akut-L1, relaps, jenis kelamin

ABSTRACT

Despite the treatment of childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) have been improved, about 20% of children with ALL still relapse. The aim of the study was to identify the role of gender on relapse of ALL-L1 in childhood. The study was conducted with a retrospective cohort study design based on medical record of patients treated at Dr. Wahidin Sudirohusodo hospital, Makassar from 2006 to 2015. The research samples were pediatric patients who met inclusion and exclusion criteria. Samples were divided into relapse and non-relapse groups. From 91 samples, 23 (25,3%) were relapse samples and 68 (74,7%) non-relapse samples. Bivariate analysis indicated that there were 11 (20%) with relapse and 44 (80%) without relapse in male group. In female group, there were 12 (33,3%) samples with relapse and 24 (66,7%) samples without relapse with p value= $0,152$ ($p>0,05$). The mean of interval from first diagnose to the occurrence of relapse was 20,09 months in male group. In the female group, the mean value was 21,75 months with $p=0,739$ ($p>0,05$). The interval time from complete remission to the occurrence of relapse, had a mean value of 17,72 months in male group, while in the female group, the mean values was 19,66 months with $p=0,700$ ($p>0,05$).

Keywords: Acute Lymphoblastic Leukemia-L1, relapse, gender.

PENDAHULUAN

Leukemia limfoblasik akut (LLA) merupakan keganasan yang paling sering pada anak dengan insidens 30,9 juta kasus / tahun.^[1] Di Indonesia pada tahun 1994 insidensi LLA mencapai 2,5-4/100.000 anak dengan estimasi 2000-3200 kasus baru jenis LLA tiap tahunnya.^[2]

Dengan terapi yang ada pada saat ini berdasarkan kemoterapi sistemik yang dikombinasikan dengan terapi pencegahan spesifik pada sistem saraf pusat, sekitar 98 % anak-anak dengan LLA mengalami remisi komplit.^[3,4,5] Sayangnya sekitar 20-25% pasien baru yang terdiagnosis mengalami relaps dengan sumsum tulang merupakan tempat relaps tersering.^[1]

Alasan terjadinya relaps sampai saat ini belum diketahui secara pasti. Beberapa faktor risiko terjadinya relaps yang juga merupakan faktor yang dianggap mempengaruhi prognosis LLA sehingga digunakan dalam stratifikasi pengobatan LLA antara lain jenis kelamin, umur, jumlah leukosit, imunofenotip, *Minimal Residual Disease* (MRD), respon awal terhadap kemoterapi dan kelainan sitogenetik. Jenis kelamin memegang peranan penting terhadap penentuan prognosis. Laki-laki memiliki prognosis yang lebih jelek dibandingkan perempuan.^[6] Di masa lampau, hal ini kemungkinan disebabkan karena adanya risiko relaps testis. Tetapi seiring perkembangan teknologi, buruknya prognosis pada laki-laki kemungkinan disebabkan oleh berbagai faktor antara lain jenis leukemia sel T, index DNA yang lebih kecil, adanya kromosom abnormal

pseudodiploid, kromosom *philadelphia*, *Rearrangement of The Mixed Lineage Leukemia* (MLL-r) serta perbedaan metabolik dan endokrin yang belum dapat dijelaskan secara pasti.^[7,8,9,10] Berdasarkan hal tersebut maka penting dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh jenis kelamin terhadap kejadian relaps pada penderita LLA-L1 anak.

Penelitian mengenai hubungan jenis kelamin dan relaps masih kontroversi dan belum pernah dilakukan di Sulawesi Selatan. Oleh karena itu dipandang perlu untuk melakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh jenis kelamin terhadap kejadian relaps pada penderita LLA-L1 anak.

BAHAN DAN METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif untuk menilai hubungan jenis kelamin dengan kejadian relaps pada penderita LLA-L1 anak.

Lokasi dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar sejak April – Agustus 2015 dengan menggunakan data dari rekam medik pasien penderita LLA-L1 yang terdaftar di divisi Hemato-onkologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUP Wahidin Sudirohusodo sejak tahun 2006-2015

Populasi dan Sampel

Populasi penelitian adalah semua pasien dengan diagnosis LLA yang terdaftar di subdivisi Hemato-onkologi DIKA RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar tahun 2006-2015. Sampel penelitian ini adalah data dari seluruh

populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian. Cara pengambilan sampel adalah melalui data rekam medik pasien kemudian dicatat data-data yang berhubungan dengan penelitian.

Metode Pengumpulan

Subyek penelitian berupa data dari rekam medik pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi dimasukkan ke dalam penelitian ini. Sampel dibagi dalam dua kelompok, yakni laki-laki dan perempuan. Pada setiap kelompok dilakukan pencatatan data Nomor register, umur saat terdiagnosis, status gizi, tergolong risiko biasa atau risiko tinggi, ada tidaknya massa mediastinal, ada tidaknya hiperleukositosis, ada tidaknya infiltrasi SSP dan testis, ada tidaknya relaps setelah remisi komplit. Pengumpulan data diambil dari rekam medik pasien yang kemudian dianalisis.

Analisis Data

Seluruh data yang diperoleh dari rekam medik dikelompokkan berdasarkan tujuan dan jenis data, kemudian dianalisis dengan metode statistik yang sesuai, yaitu analisis univariat dan bivariat.

HASIL

Karakteristik sampel

Karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada tabel 1. Dari 91 sampel yang diteliti terdapat 55 subyek berjenis kelamin laki-laki dan 36 subyek berjenis kelamin perempuan. Pada kelompok jenis kelamin laki-laki yang relaps terdapat 9 (20%) berumur 1-10 tahun dan 2 (20%) berumur > 10 tahun

serta terdapat 36 (80%) berumur 1-10 tahun dan 8 (80%) berumur >10 tahun pada yang tidak relaps. Pada jenis kelamin perempuan yang relaps terdapat 10 (32,3%) umur 1-10 tahun dan 2 (40%) umur > 10 tahun serta pada yang tidak relaps terdapat 21 (67,7%) umur 1-10 tahun dan 3 (60%) > 10 tahun. Berdasarkan status gizi, pada kelompok jenis kelamin laki-laki yang relaps terdapat 5 (20%) subyek gizi baik, 5 (25%) gizi kurang dan 1(12,5%) gizi buruk serta pada yang tidak relaps terdapat 20 (80%) gizi baik, 15 (75%) gizi kurang, 7 (87,5%) gizi buruk dan 2 (100%) dengan overweight. Pada jenis kelamin perempuan yang relaps terdapat 4 (25%) subyek gizi baik, 3 (21,4%) gizi kurang, 3(75%) gizi buruk dan 2 (100%) overweight serta pada yang tidak relaps terdapat 12 (75%) gizi baik, 11 (78,6%) gizi kurang dan 1 (25%) gizi buruk. Pada kelompok jenis kelamin laki-laki yang relaps terdapat 6 (13,6%) dengan jumlah leukosit awal <50.000/ μ L, dan 5 (45,5%) dengan jumlah leukosit >50.000/ μ L, serta pada yang tidak relaps terdapat 38 (86,4%) dengan jumlah leukosit awal <50.000/ μ L, dan 6 (54,5%) dengan jumlah leukosit >50.000/ μ L pada yang tidak relaps. Sedangkan pada kelompok jenis kelamin perempuan yang relaps terdapat 9 (29%) subyek dengan jumlah leukosit awal <50.000/ μ L, dan 3 (60%) subyek dengan jumlah leukosit >50.000/ μ L, serta terdapat 22 (71%) subyek dengan jumlah leukosit awal <50.000/ μ L, dan 2 (40%) subyek dengan jumlah leukosit >50.000/ μ L pada yang tidak relaps.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik pasien	Kelompok n = 91			
	Laki-laki n (%) = 55(60,4)		Perempuan n (%) = 36(39,6)	
	Relaps n(%) = 11(20)	Tidak Relaps n(%) = 44(80)	Relaps n(%) = 12(33,3)	Tidak Relaps n(%) = 24(66,7)
Umur:				
1-10 tahun	9(20)	36(80)	10(32,3)	21(67,7)
> 10 tahun	2(20)	8(80)	2(40)	3(60)
Status Gizi:				
Gizi baik	5(20)	20(80)	4(25)	12(75)
Gizi kurang	5(25)	15(75)	3(21,4)	11(78,6)
Gizi buruk	1(12,5)	7(87,5)	3(75)	1(25)
Overweight	0	2(100)	2(100)	0
WBC Awal :				
<50.000/μL	6(13,6)	38(86,4)	9(29)	22(71)
>50.000/μL	5(45,5)	6(54,5)	3(60)	2(40)

Hubungan Antara Jenis Kelamin dengan Kejadian Relaps

Hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian relaps dapat dilihat pada tabel 2. Frekuensi kejadian relaps pada anak laki-laki lebih sedikit dibandingkan dengan anak perempuan dengan nilai

masing-masing 20% dan 33,3%. Hasil analisis statistik memperlihatkan tidak terdapat perbedaan bermakna frekuensi kejadian relaps antara kedua kelompok jenis kelamin tersebut dengan nilai $p=0,152$ ($p>0,05$). Ini berarti bahwa kejadian relaps tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin.

Tabel 2. Hubungan antara kelompok jenis kelamin dengan kejadian relaps

Jenis Kelamin	Kejadian Relaps		Total	Chisquare/ X^2
	Relaps	Tidak Relaps		
Laki-laki	11(20%)	44 (80%)	55(100%)	$P=0,152$
Perempuan	12(33.3%)	24 (66.7%)	36(100%)	
Total	23(25.3%)	68(74.3%)	91(100%)	

Hubungan antara interval waktu saat diagnosa awal sampai terjadinya relaps dengan kelompok jenis kelamin

Interval waktu saat diagnosa awal sampai terjadinya relaps pada kelompok jenis kelamin dapat dilihat pada tabel 3. Pada analisis ini

menunjukkan bahwa nilai mean kelompok jenis kelamin perempuan lebih panjang yaitu 21,75 bulan (rentangan 4,00-43,00 bulan) dibandingkan jenis kelamin laki-laki yaitu 20,09 bulan (rentangan 7,00-41,00 bulan). Secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua

kelompok tersebut dengan nilai $p=0,739$ ($p>0,05$). Ini berarti bahwa interval waktu saat diagnosa awal sampai

terjadinya relaps tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin.

Tabel 3. Hubungan antara interval waktu saat diagnosa awal sampai terjadinya relaps dengan kelompok jenis kelamin

Interval Diagnosa-Relaps (Bulan)	Jenis Kelamin	
	Laki-Laki	Perempuan
Mean	20.09	21.75
Median	18.00	26.50
Simpang baku	11.04	12.35
Rentangan	7.00-41.00	4.00-43.00

Uji t $p=0,739$ ($p>0,05$)

Hubungan antara interval waktu saat remisi komplit sampai terjadinya relaps dengan kelompok jenis kelamin

Interval waktu saat remisi komplit sampai terjadinya relaps pada kelompok jenis kelamin dapat dilihat pada tabel 4. Pada analisis ini menunjukkan bahwa nilai mean jenis kelamin perempuan lebih panjang yaitu 19,66 bulan (rentangan 3,00-41,00

bulan) dibandingkan dengan jenis kelamin laki-laki yaitu 17,72 bulan (rentangan 2,00-39,00 bulan). Secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok tersebut dengan nilai $p=0,700$ ($p>0,05$). Ini berarti bahwa interval waktu saat remisi komplit sampai terjadinya relaps tidak dipengaruhi oleh kelompok jenis kelamin.

Tabel 4. Hubungan antara interval waktu saat remisi komplit sampai terjadinya relaps dengan kelompok jenis kelamin

Interval Remisi komplit- Relaps (Bulan)	Jenis Kelamin	
	Laki-Laki	Perempuan
Mean	17.72	19.66
Median	16.00	24.50
Simpang baku	11.68	12.10
Rentangan	2.00-39.00	3.00-41.00

Uji t $p=0,700$ ($p>0,05$)

PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara jenis kelamin dengan kejadian relaps. Penelitian ini menggunakan desain kohort retrospektif dengan

menggunakan data dari rekam medik untuk menilai peranan jenis kelamin terhadap kejadian relaps penderita LLA-L1. Telah diteliti 91 subyek yang terdiri dari 11 subyek relaps dan 44 subyek tidak relaps untuk kelompok jenis

kelamin laki-laki, serta 12 subyek relaps dan 24 subyek tidak relaps untuk kelompok jenis kelamin perempuan. Analisis dilakukan untuk melihat hubungan antara jenis kelamin dan frekuensi kejadian relaps serta hubungan antara interval kejadian relaps dengan jenis kelamin.

Perbedaan kejadian relaps anak penderita LLA-L1 berdasarkan jenis kelamin telah dilaporkan dalam berbagai literatur. Beberapa literatur mengemukakan bahwa jenis kelamin memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian relaps dimana risiko kejadian relaps lebih tinggi pada anak laki-laki dibandingkan anak perempuan. Beberapa penelitian tersebut menjelaskan bahwa jenis kelamin masih merupakan faktor prognostik penting pada kegagalan terapi dimana pada anak laki-laki tidak hanya memiliki risiko relaps testikular tetapi juga memiliki risiko relaps sumsum tulang yang lebih tinggi dibandingkan anak perempuan.^[11] Penelitian lain mengemukakan bahwa jenis kelamin laki-laki berkaitan dengan risiko tinggi terjadinya relaps setelah terapi.^[12] Terdapat perbedaan yang signifikan frekuensi kejadian relaps pada anak laki-laki dibandingkan perempuan dengan nilai $p=0,0001$.^[13] Selain itu jenis kelamin memiliki hubungan yang bermakna terhadap kejadian relaps pada anak dengan leukemia setelah menjalani fase induksi dengan nilai $p<0,001$.^[14]

Pada penelitian ini, kelompok jenis kelamin laki-laki yang mengalami relaps sebesar 20% dan 80% yang tidak mengalami relaps. Sedangkan kelompok jenis kelamin perempuan yang mengalami relaps sebesar 33,3% dan

66,7% yang tidak mengalami relaps, dengan nilai $p=0,152$ ($p>0,05$). Hasil analisis menunjukkan bahwa jenis kelamin tidak berpengaruh terhadap kejadian relaps pada penderita LLA-L1. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan terhadap kejadian relaps pada anak dengan LLA dengan nilai $p>0,05$.^[15] penelitian lain juga menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dengan angka kejadian relaps pada anak dengan leukemia.^[16,17]

Faktor-faktor yang membuat perbedaan relaps penderita LLA antara anak laki-laki dan perempuan menjadi tidak bermakna antara lain berkurangnya sumber relaps seperti relaps testis, SSP dan sumsum tulang. Pada anak laki-laki sering disertai oleh adanya relaps testikuler, akan tetapi dengan adanya terapi LLA yang intensif antara lain dengan penggunaan *high dose* (HD) MTX dapat mengurangi kejadian relaps testis pada LLA. Dengan penggunaan HD MTX, maka kejadian relaps testis yang awalnya 20% menurun menjadi 4%. Sumber relaps yang lain adalah leukemia SSP. Dengan penggunaan regimen yang langsung pada SSP secara intratekal, yakni kemoterapi MTX dan *cytarabine*, maka kejadian relaps pada SSP berkurang.^[18]

Pada penelitian ini juga didapatkan data tambahan untuk interval waktu saat diagnosa awal sampai terjadinya relaps berdasarkan jenis kelamin, didapatkan bahwa mean interval relaps pasien LLA-L1 kelompok jenis kelamin perempuan

adalah 21,75 bulan sedangkan kelompok jenis kelamin laki-laki yaitu 18,0 bulan dengan nilai $p=0,739$ ($p>0,05$). Hampir sama dengan hubungan interval waktu saat remisi komplit sampai terjadinya relaps berdasarkan jenis kelamin, didapatkan bahwa mean interval relaps sejak remisi komplit untuk kelompok jenis kelamin perempuan adalah 24,5 bulan sedangkan kelompok jenis kelamin laki-laki yaitu 16 bulan dengan nilai $p=0,700$ ($p>0,05$). Dari hasil analisis terlihat bahwa tidak terdapat perbedaan lama waktu saat pertama kali ditegakkan diagnosa sampai timbulnya relaps untuk kedua kelompok jenis kelamin tersebut, begitupula sejak remisi komplit sampai terjadinya relaps relaps. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa resistensi terhadap kemoterapi berhubungan dengan jenis kelamin yang disebabkan oleh perbedaan metabolisme obat di fase pemeliharaan dimana anak laki-laki lebih toleran terhadap dosis kumulatif merkaptopurine dibandingkan anak perempuan sehingga memungkinkan untuk terjadinya relaps lebih awal.^[19] Beberapa penelitian mengemukakan bahwa faktor yang menyebabkan prognosis anak laki-laki kurang menguntungkan adalah tingginya insiden LLA sel-T rendahnya insiden indeks DNA yang baik dan adanya kromosom abnormal yang menghambat keberhasilan pengobatan, sehingga waktu untuk terjadinya relaps lebih awal.^[20]

Pada penelitian ini ditemukan faktor risiko lain terjadinya relaps yaitu jumlah leukosit > 50.000 . Anak dengan jumlah leukosit > 50.000 lebih banyak yang

menjadi relaps dibandingkan anak dengan jumlah leukosit < 50.000 . Hal ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang mengemukakan bahwa kadar leukosit > 50.000 memiliki hubungan yang bermakna dengan frekuensi kejadian relaps pada anak dengan LLA.^[1] Penelitian lain menunjukkan bahwa jumlah leukosit > 50.000 merupakan faktor risiko terjadinya relaps anak dengan LLA.^[21] Selain itu jumlah leukosit darah tepi pada awal diagnostik LLA merupakan faktor yang sangat penting dalam menentukan prognosis. Jumlah leukosit yang tinggi merupakan salah satu penyebab tingginya angka relaps. Pada hasil penelitian ini terlihat bahwa frekuensi kejadian relaps pada anak dengan jumlah leukosit > 50.000 tinggi baik pada jenis kelamin laki-laki maupun jenis kelamin perempuan.^[22]

Kekuatan penelitian ini adalah metode penelitian *kohort retrospektif* pertama di Sulawesi Selatan untuk menilai pengaruh jenis kelamin terhadap kejadian relaps penderita LLA, sehingga nantinya dapat dipertimbangkan untuk digunakan dalam mengklasifikasi kelompok risiko penderita LLA. Kekuatan lain dari penelitian ini adalah rumah sakit tempat melakukan penelitian yakni RSWS yang merupakan rumah sakit rujukan terbesar di Indonesia Timur. Hal ini berarti bahwa penderita LLA-L1 yang dirawat di RSWS berasal dari sebagian besar wilayah timur Indonesia. Dengan demikian, hasil dari penelitian ini bisa menjadi acuan atau generalisasi untuk mendapatkan gambaran angka

ketahanan hidup penderita LLA di Indonesia.

Kendala yang ditemukan dalam penelitian ini antara lain penelitian ini menggunakan data yang telah ada dari rekam medis sehingga ditemukan beberapa kekurangan, yaitu data yang kurang lengkap atau tidak sesuai dengan yang dibutuhkan. Kendala lain dalam penelitian ini adalah kurangnya *follow up* pasien-pasien yang telah selesai menjalani kemoterapi dan telah dinyatakan mencapai remisi komplit, sehingga gejala awal timbulnya relaps tidak diketahui.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kami menyimpulkan bahwa Jenis kelamin tidak berpengaruh terhadap kejadian relaps pada anak dengan LLA-L1 dan interval waktu saat diagnosa awal sampai terjadinya relaps begitupula interval waktu saat remisi komplit sampai terjadinya relaps. Berdasarkan hasil penelitian ini maka diharapkan penderita LLA yang baru terdiagnosis, perlu dilakukan beberapa pemeriksaan penunjang yang berkaitan dengan faktor prognostik LLA antara lain imunofenotif, sitogenetik serta deteksi sisa penyakit (*minimal residual disease*). Penderita LLA-L1 yang telah selesai menjalani siklus kemoterapi dan mencapai remisi komplit harus tetap dipantau dengan menganjurkan kontrol rutin tiap 3 bulan. Perlu dibuat data rekam medik penderita LLA dengan menggunakan sistem komputerisasi untuk memudahkan dalam penelusuran rekam medik pasien untuk kepentingan penelitian.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini hingga selesai.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gaynon PS. *et al.* (1998). *Survival after relaps in childhood acute lymphoblastic leukemia: impact of site and time to first relapse*. The Children's Cancer Group Experience. *Cancer* 82: 1387-1395.
2. Mostert. *et al.* (2006). *Influence of Socioeconomic Status on Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment in Indonesia*. American Academy of Pediatrics. 2005-3015.
3. Holleman A. *et al.* (2004). *Gene-expression patterns in drug-resistant acute lymphoblastic leukemia cells and response to treatment*. *N Engl J Med*. 351: 533-542.
4. Pui CH. *et al.* (1998). *Early intensification of intrathecal chemotherapy virtually eliminates central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia*. *Blood* 92:411-415
5. Pui CH & Evans. (1998). *Acute lymphoblastic leukemia*, *Engl J Med*. 339:605-15
6. Hunger. *et al.* (2012). *Improved Survival For Children And Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Between 1990 And 2005: A Report From The Children's Oncology Group*.

- Journal of Clinical Oncology. Vol 30, NO.14.
7. Pollock B., DeBaun M., & Camitta B. (2007). *Racial differences in the survival of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Grup Study*. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 18:813-823.
 8. Conter V. *et al.* (2010). *Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study*. Blood. 115: 3206-3214.
 9. Pui CH. *et al.* (2000). *Long term results of Total Therapy studies 11,12 and 13 A for childhood acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital*. Leukemia 14:2286-2294, 2000.
 10. Silverman L. (2000). *Childhood acute lymphoblastic leukemia: currently applied prognostic factors*. International Society of Paediatric oncology.
 11. Chessell JM. *et al.* (1995). *Gender and treatment outcome in childhood lymphoblastic leukaemia: Report from MAC UKALL trials*. Br J Haematol. 89:364-372.
 12. Pui CH. *et al.* (2005). *Risk of adverse events after completion of therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia*. Journal of Clinical Oncology, vol 23.
 13. Nguyen K. *et al.* (2008). *Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group Study*. 22:2142-2150.
 14. Schrappe M. *et al.* (2012). *Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia*. The New England Journal of Medicine.
 15. Permatasari Emelyana. *et al.* (2009). *Survival and Prognostic Factors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia*, *Pediatrica Indonesia*, Vol. 49, No.6, November 2009.
 16. Meidiana B. (2012). *Analisis Faktor Kejadian Relaps Pada Anak dengan Leukemia*. Jakarta: RS Cipto Mangunkusomo.
 17. Gandemer V., Chevret S., & Petit A. (2012). *Excellent Prognosis of Late relapses of ETV6/RUNX1 Positive Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Lessons from the FRALLE 93 Protocol*. The Hematology Journal (online).
 18. Niemeyer CM. & Sallan SE. (1998). *Acute lymphoblastic leukemia*. Dalam: Nathan DG, Orkin SH. Hematology of childhood and infancy. Edisi ke-5. Philadelphia.
 19. Pui CH, Boyett J., & Relling M. (1999). *Sex differences in prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia*. Journal of Clinical Oncology, Vol 17, No 3, 818-824.
 20. Plasschaert LS. *et al.* (2004). *Prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: a question of maturation*. Cancer Treat Rev : 30:37-51.
 21. Silva C., Murao M., & Viana M. (2012). *Incidence and risk factors*

- for central nervous system relapse in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia.* Rev Bras Hematol. 34(6):436-41.
22. Permono B., Sutaryo., Ugrasena IDG, Windiastuti E., & Abdulsalam M. (2006). *Leukemia Akut* dalam Buku Ajar Hematologi-Onkologi Anak . Cetakan kedua . Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia.