

# **SKRIPSI**

## **LUARAN PASIEN ANAK LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT DENGAN PROTOKOL INDONESIA 2018 DAN FAKTOR-FAKTOR YANG MEMENGARUHINYA**



**Aisyah Izzatinisa**

**04011382126193**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2024**

# **SKRIPSI**

## **LUARAN PASIEN ANAK LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT DENGAN PROTOKOL INDONESIA 2018 DAN FAKTOR-FAKTOR YANG MEMENGARUHINYA**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



**Aisyah Izzatinisa**

**04011382126193**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2024**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**LUARAN PASIEN ANAK LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT  
DENGAN PROTOKOL INDONESIA 2018 DAN FAKTOR-FAKTOR  
YANG MEMENGARUHINYA**

**LAPORAN AKHIR SKRIPSI**

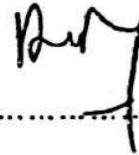
**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana  
Kedokteran di Universitas Sriwijaya**

**Oleh:**

**Aisyah Izzatinisa  
04011382126193**

**Palembang, 2 Desember 2024  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**

**Pembimbing I  
dr. Dewi Rosariah Ayu, Sp.A(K)  
NIP. 198710292015042001**



**Pembimbing II  
dr. R.M. Indra, Sp.A(K)  
NIP. 197606212008011020**



**Penguji I  
dr. Ariesti Karmila Sp.A(K), M.Kes, Ph.D  
NIP. 197904112006042021**

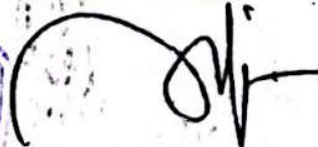


**Penguji II  
dr. Dwi Handayani, M.Kes  
NIP. 198110042009122001**



**Mengetahui,  
Koordinator Program Studi  
Pendidikan Dokter**

**Wakil Dekan I  
Fakultas Kedokteran**



**Dr. dr. Susilawati, M.Kes  
NIP. 197802272010122001**

**Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked  
NIP. 197306131999031001**


## HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa laporan akhir skripsi ini dengan judul "Luaran Pasien Anak Leukemia Limfoblastik Akut dengan Protokol Indonesia 2018 dan Faktor-Faktor yang Memengaruhinya" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 2 Desember 2024.

Palembang, 2 Desember 2024


Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I  
dr. Dewi Rosariah Ayu, Sp.A(K)  
NIP. 198710292015042001



.....

Pembimbing II  
dr. R.M. Indra, Sp.A(K)  
NIP. 197606212008011020



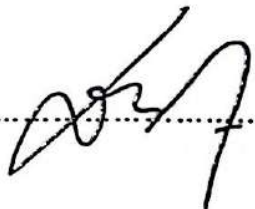
.....

Penguji I  
dr. Ariesti Karmila Sp.A(K), M.Kes, Ph.D  
NIP. 197904112006042021



.....

Penguji II  
dr. Dwi Handayani, M.Kes  
NIP. 198110042009122001



.....

Mengetahui,  
Koordinator Program Studi  
Pendidikan Dokter

Wakil Dekan I Fakultas  
Kedokteran



Dr. dr. Susilawati, M.Kes  
NIP. 197802272010122001



Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked  
NIP. 197306131999031001

## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Aisyah Izzatinisa  
NIM : 04011382126193  
Judul : Luaran Pasien Anak Leukemia Limfoblastik Akut dengan  
Protokol Indonesia 2018 dan Faktor-faktor yang  
Memengaruhinya

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 2 Desember 2024



Aisyah Izzatinisa



## ABSTRAK

### LUARAN PASIEN ANAK LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT DENGAN PROTOKOL INDONESIA 2018 DAN FAKTOR-FAKTOR YANG MEMENGARUHINYA

(Aisyah Izzatinisa, 2 Desember 2024)  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Latar Belakang:** Kanker merupakan salah satu penyebab utama terjadinya kematian pada anak-anak, terutama kanker pada sistem hematopoietik yang dikenal sebagai leukemia. Leukemia limfoblastik akut merupakan jenis leukemia yang paling banyak terjadi pada anak-anak. Sejak tahun 2019 hingga saat ini, di RS Mohammad Hoesin Palembang telah digunakan protokol nasional LLA-2018 sebagai protokol kemoterapi pasien anak LLA, namun belum ada penelitian lanjutan mengenai luaran pasien LLA yang menggunakan protokol tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui luaran pasien anak LLA yang diterapi menggunakan protokol nasional LLA-2018 dan faktor-faktor yang memengaruhinya.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan penelitian analitik observasional desain studi kohort retrospektif. Data sekunder diperoleh dari 122 subjek melalui data rekam medis dan register pasien hematologi onkologi anak di RS Mohammad Hoesin Palembang periode 2019—2021.

**Hasil:** Pada penelitian ini didapatkan 59,8% subjek meninggal dunia, 5,7% subjek mengalami relaps, dan 34,4% subjek mengalami remisi. Analisis bivariat menunjukkan usia dan kelompok risiko berpengaruh terhadap kematian dan kejadian tidak remisi dan *immunophenotyping* berpengaruh terhadap kejadian relaps ( $p < 0,05$ ). Dan pada analisis multivariat menunjukkan bahwa usia saat diagnosis merupakan faktor yang secara berdiri sendiri berpengaruh terhadap kematian dan kejadian tidak remisi ( $p < 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan yang signifikan antara usia dan kelompok risiko terhadap kematian dan kejadian tidak remisi serta terdapat hubungan signifikan antara *immunophenotyping* terhadap kejadian relaps. Tetapi, hanya usia saat diagnosis yang secara berdiri sendiri berpengaruh terhadap kematian dan kejadian tidak remisi dengan usia  $< 1$  tahun atau  $> 10$  tahun berisiko masing-masing 2,15 dan 2,05 kali lebih tinggi dibandingkan usia 1-10 tahun.

**Kata Kunci:** Leukemia Limfoblastik Akut, Meninggal, Relaps, Remisi

## ABSTRACT

### OUTCOMES OF PEDIATRIC ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA PATIENTS WITH THE 2018 INDONESIAN PROTOCOL AND ITS INFLUENCING FACTORS

(Aisyah Izzatinisa, December 2<sup>nd</sup> 2024)  
Faculty of Medicine, Sriwijaya University

**Background:** Cancer is one of the leading causes of death in children, especially cancer of the haematopoietic system known as leukaemia. Acute lymphoblastic leukaemia is the most common type of leukaemia in children. Since 2019 to now, Mohammad Hoesin Hospital Palembang has used the LLA-2018 national protocol as a chemotherapy protocol for LLA children, but there has been no further research on the outcomes of LLA patients using the protocol. This study aims to determine the outcomes of ALL pediatric patients treated using the LLA-2018 national protocol and its influencing factors.

**Methods:** This study used an observational analytic research with a retrospective cohort study design. Secondary data were obtained from 122 subjects through medical records and registers of pediatric haematology oncology patients at Mohammad Hoesin Hospital Palembang from 2019-2021.

**Results:** In this study, 59.8% of subjects died, 5.7% of subjects relapsed, and 34.4% of subjects met remission. Bivariate analysis showed that age and risk stratification influenced mortality and non-remission and immunophenotyping influenced relapse ( $p < 0.05$ ). Multivariate analysis showed that age at diagnosis was a factor that independently influenced mortality and the incidence of non-remission ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** There was a significant association between age and risk group for mortality and non-remission and a significant association between immunophenotyping and relapse. However, only age at diagnosis was independently associated with mortality and non-remission with age  $< 1$  year or  $> 10$  years at 2.15 and 2.05 times higher risk than age 1-10 years, respectively.

**Keywords:** Acute Lymphoblastic Leukaemia, Death, Relapse, Remission

## RINGKASAN

### LUARAN PASIEN ANAK LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT DENGAN PROTOKOL INDONESIA 2018 DAN FAKTOR-FAKTOR YANG MEMENGARUHINYA

Karya tulis ilmiah berupa skripsi, 2 Desember 2024

Aisyah Izzatinisa, dibimbing oleh dr. Dewi Rosariah Ayu, Sp.A(K), dan dr. R.M. Indra, Sp.A(K)

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya  
xvi + 87 halaman, 10 tabel, 9 gambar, 10 lampiran

Kanker merupakan salah satu penyebab utama terjadinya kematian pada anak-anak, terutama kanker pada sistem hematopoietik yang dikenal sebagai leukemia. Leukemia limfoblastik akut merupakan jenis kanker darah yang paling banyak terjadi pada anak-anak. Sejak tahun 2019 hingga saat ini, di Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang telah digunakan protokol nasional LLA-2018 sebagai protokol kemoterapi pasien anak dengan LLA, namun belum ada penelitian lanjutan mengenai luaran pasien LLA yang menggunakan protokol tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui luaran pasien anak LLA yang diterapi menggunakan protokol nasional LLA-2018 di Rumah Sakit Mohammad Hoesin dan faktor-faktor yang memengaruhinya.

Penelitian ini menggunakan desain penelitian analitik observasional dengan pendekatan studi kohort retrospektif. Sumber data penelitian ini berasal dari data sekunder yang didapatkan melalui rekam medis dan register pasien hematologi onkologi anak di RS Mohammad Hoesin Palembang periode 2019 hingga 2021.

Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat 122 subjek penelitian mengalami leukemia limfoblastik akut yang mendapatkan terapi protokol 2018 dan diantaranya terdapat 59,8% subjek meninggal, 5,7% subjek mengalami relaps, dan 34,4% subjek mengalami remisi. Analisis bivariat menunjukkan usia saat terdiagnosis dan kelompok risiko berpengaruh terhadap kematian dan kejadian tidak remisi ( $p < 0,05$ ) dan *immunophenotyping* berpengaruh terhadap kejadian relaps ( $p < 0,05$ ). Pada analisis multivariat didapatkan bahwa usia saat diagnosis merupakan faktor yang secara berdiri sendiri berpengaruh terhadap kematian dan kejadian tidak remisi ( $p < 0,05$ ).

**Kata Kunci:** Leukemia Limfoblastik Akut, Meninggal, Relaps, Remisi  
Kepustakaan: 66



## SUMMARY

### OUTCOMES OF PEDIATRIC ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA PATIENTS WITH THE 2018 INDONESIAN PROTOCOL AND ITS INFLUENCING FACTORS

Scientific paper in the form of undergraduate thesis, December 2<sup>nd</sup> 2024

Aisyah Izzatinisa, supervised by dr. Dewi Rosariah Ayu, Sp.A(K), and dr. R.M. Indra, Sp.A(K)

Medical Sciences Department, Faculty of Medicine, Sriwijaya University  
xvi + 87 pages, 10 tables, 9 figures, 10 attachments

Cancer is one of the leading causes of death in children, especially cancer of the haematopoietic system known as leukaemia. Acute lymphoblastic leukaemia is the most common type of blood cancer in children. Since 2019 to now, Mohammad Hoesin Hospital Palembang has used the LLA-2018 national protocol as a chemotherapy protocol for pediatric patients with LLA, but there has been no further research on the outcomes of LLA patients using the protocol. This study aims to determine the outcomes of pediatric LLA patients treated using the LLA-2018 national protocol at Mohammad Hoesin Hospital and its influencing factors.

This study used an observational analytic research design with a retrospective cohort study approach. The data source of this study came from secondary data obtained through the medical records and registers of pediatric haematology oncology patients at Mohammad Hoesin Hospital Palembang from 2019 to 2021.

This study showed that there were 122 subject suffered acute lymphoblastic leukaemia who received 2018 protocol therapy in which 59.8% of subject died, 5.7% of subject relapsed, and 34.4% of subject met remission. Bivariate analysis showed that age at diagnosis and risk stratification had an effect on mortality and non-remission ( $p < 0.05$ ) and immunophenotyping had an effect on relapse ( $p < 0.05$ ). Multivariate analysis showed that age at diagnosis was a factor that independently influenced mortality and the incidence of non-remission ( $p < 0.05$ ).

**Keywords:** Acute Lymphoblastic Leukaemia, Death, Relapse, Remission

Citations: 66

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji dan syukur kepada Allah SWT atas berkat, rahmat, dan hidayah-Nya, serta nikmat berupa kesehatan, iman, dan ketakwaan, sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Luaran Pasien Anak Leukemia Limfoblastik Akut dengan Protokol Indonesia 2018 dan Faktor-faktor yang Memengaruhinya” ini dengan baik dan tepat waktu. Tidak lupa shalawat serta salam kita curahkan kepada Nabi Muhammad SAW. Dalam proses penyusunan skripsi ini, saya mendapatkan banyak dukungan dan motivasi dari berbagai pihak, oleh sebab itu saya ingin menyampaikan terima kasih secara tulus kepada:

1. Orang tua, abang, adik, serta keluarga besar yang selalu memberikan doa, motivasi, dan dukungannya kepada saya selama ini.
2. dr. Dewi Rosariah Ayu, Sp.A(K) sebagai pembimbing I dan dr. R.M. Indra, Sp.A(K) sebagai pembimbing II yang telah bersedia meluangkan waktunya untuk membimbing saya dari awal hingga akhir dengan baik dan sabar.
3. dr. Ariesti Karmila Sp.A(K), M.Kes, Ph.D selaku penguji I dan dr. Dwi Handayani, M.Kes selaku penguji II yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan saran dan masukan selama penyusunan skripsi ini.
4. Sahabat-sahabat saya yang selalu mendoakan, memberi dukungan, sekaligus menjadi teman seperjuangan dalam proses pengerjaan skripsi.

Sebagai penulis, saya menyadari bahwa pada penyusunan skripsi ini masih terdapat kekurangan dan kesalahan. Sehingga, saya mengharapkan saran dan kritik yang dapat membangun. Semoga penyusunan skripsi ini dapat memberikan manfaat.

Palembang, 2 Desember 2024



Aisyah Izzatinisa

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Aisyah Izzatinisa

NIM : 04011382126193

Judul : Luaran Pasien Anak Leukemia Limfoblastik Akut dengan  
Protokol Indonesia 2018 dan Faktor-faktor yang  
Memengaruhinya

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 2 Desember 2024



Aisyah Izzatinisa

## DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN .....	i
HALAMAN PERSETUJUAN .....	ii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS .....	iii
ABSTRAK .....	iv
ABSTRACT .....	v
RINGKASAN .....	vi
SUMMARY .....	vii
KATA PENGANTAR .....	viii
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI .....	ix
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR TABEL .....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xv
DAFTAR SINGKATAN .....	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN .....	1
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 .....	3
1.4 Hipotesis .....	4
1.5 Manfaat Penelitian .....	4
1.5.1 Manfaat Teoritis .....	4
1.5.2 Manfaat Praktis .....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1 Leukemia Limfoblastik Akut .....	5
2.1.1 Definisi .....	5
2.1.2 Epidemiologi .....	5
2.1.3 Etiologi .....	6
2.1.4 Patogenesis .....	6
2.1.5 Manifestasi Klinis .....	7

2.1.6	Klasifikasi .....	8
2.1.7	Stratifikasi Risiko.....	9
2.1.8	Tata Laksana .....	10
2.2	Luaran .....	14
2.2.1	<i>Overall Survival</i> .....	14
2.2.2	Faktor-faktor yang memengaruhi luaran LLA.....	15
2.3	Kerangka Teori .....	20
2.4	Kerangka Konsep.....	21
BAB 3	METODE PENELITIAN.....	22
3.1	Jenis Penelitian.....	22
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian .....	22
3.3	Populasi dan Sampel .....	22
3.3.1	Populasi.....	22
3.3.2	Sampel.....	22
3.3.3	Cara Pengambilan Sampel .....	28
3.3.4	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	28
3.4	Variabel Penelitian .....	28
3.4.1	Variabel Bebas .....	28
3.4.2	Variabel Terikat .....	29
3.5	Definisi Operasional .....	30
3.6	Cara Pengumpulan Data.....	34
3.7	Cara Pengolahan dan Analisis Data .....	34
3.7.1	Analisis Univariat .....	34
3.7.2	Analisis Bivariat.....	34
3.7.3	Analisis Multivariat.....	35
3.8	Alur Kerja Penelitian .....	36
BAB 4	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	37
4.1	Hasil .....	37
4.1.1	Distribusi Karakteristik dan Luarannya Pasien LLA.....	38
4.1.2	Faktor-faktor yang Memengaruhi Luarannya Pasien LLA.....	39
4.1.3	Faktor-faktor yang secara Berdiri Sendiri Memengaruhi Luarannya Pasien LLA .....	46
4.2	Pembahasan.....	49
4.2.1	Karakteristik dan Luarannya Pasien LLA.....	49



4.2.2	Faktor Risiko yang Memengaruhi Kematian Pasien LLA .....	51
4.2.3	Faktor Risiko yang Memengaruhi Relaps Pasien LLA .....	55
4.2.4	Faktor Risiko yang Memengaruhi Kejadian Tidak Remisi Pasien LLA	57
4.3	Keterbatasan Penelitian .....	59
BAB 5	Kesimpulan dan Saran .....	60
5.1	Kesimpulan .....	60
5.2	Saran.....	60
	Daftar pustaka .....	61
	LAMPIRAN.....	69
	BIODATA.....	87

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Klasifikasi FAB LLA <sup>18</sup> .....	8
Tabel 2.2. Stratifikasi Risiko Pasien LLA <sup>19,20</sup> .....	10
Tabel 3.1. Definisi Operasional .....	30
Tabel 4.1. Distribusi Karakteristik dan Luaran Pasien LLA.....	39
Tabel 4.2. Faktor-faktor yang Memengaruhi Kematian Pasien LLA .....	41
Tabel 4.3. Faktor-faktor yang Memengaruhi Relaps Pasien LLA .....	43
Tabel 4.4. Faktor-faktor yang Memengaruhi Terjadinya Tidak Remisi Pasien LLA .....	45
Tabel 4.5. Faktor yang secara Berdiri Sendiri Memengaruhi Kematian LLA .....	47
Tabel 4.6. Faktor yang secara Berdiri Sendiri Memengaruhi Relaps LLA .....	48
Tabel 4.7. Faktor yang secara Berdiri Sendiri Memengaruhi Kejadian Tidak Remisi Pasien LLA .....	48

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Protokol Tatalaksana LLA Fase Induksi Risiko Biasa <sup>25</sup> .....	11
Gambar 2.2. Protokol Tatalaksana LLA Fase Induksi Risiko Tinggi <sup>25</sup> .....	11
Gambar 2.3. Protokol Tatalaksana LLA Fase Konsolidasi Risiko Biasa <sup>25</sup> .....	12
Gambar 2.4. Protokol Tatalaksana LLA Fase Konsolidasi Risiko Tinggi <sup>25</sup> .....	12
Gambar 2.5. Protokol Tatalaksana LLA Fase Intensifikasi Risiko Tinggi <sup>25</sup> .....	13
Gambar 2.6. Protokol Tatalaksana LLA Fase Pemeliharaan Risiko Biasa <sup>25</sup> .....	14
Gambar 2.7. Protokol Tatalaksana LLA Fase Pemeliharaan Risiko Tinggi <sup>25</sup> .....	14
Gambar 2.8. Kerangka Teori.....	20
Gambar 2.9. Kerangka Konsep .....	21
Gambar 4. 1. Algoritma Pengambilan Sampel Penelitian.....	37
Gambar 4.2. Kurva Kematian berdasarkan Usia.....	42
Gambar 4.3. Kurva Kematian berdasarkan Kelompok Risiko.....	42
Gambar 4.4. Kurva Relaps berdasarkan <i>Immunophenotyping</i> .....	44
Gambar 4.5. Kurva Tidak Remisi berdasarkan Usia.....	46
Gambar 4.6. Kurva Tidak Remisi berdasarkan Kelompok Risiko .....	46

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Keterangan Layak Etik.....	69
Lampiran 2. Data Penelitian.....	70
Lampiran 3. Hasil Analisis Data Univariat.....	73
Lampiran 4. Hasil Analisis Data Bivariat.....	74
Lampiran 5. Hasil Analisis Data Multivariat.....	81
Lampiran 6. Surat Izin Penelitian.....	82
Lampiran 7. Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	83
Lampiran 8. Lembar Konsultasi.....	84
Lampiran 9. Lembar Persetujuan Skripsi.....	85
Lampiran 10. Turnitin.....	86

## DAFTAR SINGKATAN

LLA	:	Leukemia Limfoblastik Akut
LMA	:	Leukemia Myeloblastik Akut
LLK	:	Leukemia Limfoblastik Kronis
LMK	:	Leukemia Myeloblastik Kronis
SSP	:	Sistem Saraf Pusat
PRED	:	Prednison
Dexa	:	Deksametason
VCR	:	Vinkristin
L-Asp	:	L-Asparaginase
DNR	:	Daunorubisin
MTX IT	:	Metotreksat Intratekal
6-MP	:	6-Merkaptopurin
IV	:	Intravena
MLL-r	:	<i>Rearrangement of The Mixed Lineage Leukemia</i>
ICH	:	<i>Intracerebral Hemorrhage</i>
FAB	:	<i>French American British</i>
NOS	:	<i>Not Otherwise Specified</i>
NK	:	<i>Natural Killer</i>
NCI	:	<i>National Cancer Institute</i>
SR	:	<i>Standard Risk</i>
HR	:	<i>High Risk</i>



# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Kanker merupakan salah satu penyebab utama terjadinya kematian pada anak-anak, terutama kanker pada sistem hematopoietik yang diderita oleh hampir separuh dari semua jenis kanker yang dialami oleh anak. Kanker atau keganasan sel darah ini dikenal sebagai leukemia, penyakit ini ditandai dengan terdapatnya sel-sel abnormal pada darah tepi akibat proliferasi leukosit yang tidak teratur serta tidak terkendali.<sup>1-3</sup>

Leukemia merupakan kanker urutan ke-13 yang paling sering didiagnosis dan urutan ke-10 penyebab utama kematian akibat kanker di seluruh dunia menurut *Global Cancer Observatory* 2022. Sedangkan di Indonesia, jumlah kasus leukemia menempati urutan ke-9 kasus kanker terbanyak.<sup>4</sup> Leukemia akut terbagi menjadi leukemia limfoblastik akut (LLA) dan leukemia myeloblastik akut (LMA). Leukemia limfoblastik akut merupakan jenis kanker yang paling banyak terjadi pada anak-anak dengan prevalensi mencapai 25% dari kanker pada anak-anak yang berusia di bawah 15 tahun.<sup>5</sup> Insidennya adalah sekitar 3-4 kasus per 100.000 anak di bawah usia 15 tahun di Amerika Serikat.<sup>6</sup> Sedangkan di Indonesia, kejadian LLA diperkirakan sekitar 2.000 sampai 3.200 anak pertahunnya.<sup>1</sup>

Sebagian besar penyebab terjadinya leukemia pada anak belum diketahui, kombinasi faktor genetik dan paparan lingkungan diduga menjadi penyebab terjadinya kanker ini.<sup>2</sup> Gejala klinis dari LLA umumnya adalah anemia ditandai dengan wajah pucat dan lesu, nyeri tulang dan sendi, pembesaran organ seperti limpa dan hati, pembesaran kelenjar getah bening, trombositopenia, serta leukopenia.<sup>2</sup>

Salah satu tata laksana terapi pada pasien dengan leukemia adalah kemoterapi. Kemoterapi diberikan dengan tujuan menghambat pertumbuhan dari sel kanker. Di Indonesia, beberapa protokol kemoterapi telah digunakan selama beberapa tahun, dimulai dari protokol nasional (Jakarta), protokol

Wijaya Kusuma LLA-2000, protokol nasional LLA-2006, protokol nasional LLA-2013, dan protokol nasional LLA-2018.<sup>7,8</sup> Pada penelitian sebelumnya di Rumah Sakit Kanker Dharmas Jakarta, didapatkan bahwa pasien LLA risiko tinggi dengan protokol LLA-2013 memiliki peluang remisi selama 3 tahun lebih tinggi dibandingkan protokol LLA-2006. Sedangkan, pasien LLA risiko biasa dengan protokol LLA-2006 memiliki peluang remisi selama 3 tahun lebih tinggi dibandingkan protokol LLA-2013, hal tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang yang menyatakan bahwa tingkat kelangsungan hidup 3 tahun dengan protokol LLA-2006 lebih tinggi dibandingkan dengan protokol LLA-2013.<sup>7,8</sup>

Terdapat faktor-faktor tertentu yang dapat memengaruhi luaran dari kemoterapi LLA diantaranya yaitu usia saat diagnosis, jenis kelamin, jumlah leukosit awal saat diagnosis, *immunophenotyping* (sel B dan sel T), keterlibatan sistem saraf pusat, infiltrasi organ (hepatomegali, splenomegali, dan limfadenopati) dan kelompok risiko (risiko biasa dan risiko tinggi). Berdasarkan hasil penelitian di RSAB Harapan Kita Jakarta, dikatakan bahwa usia 10-18 tahun, jenis kelamin laki-laki, dan jumlah leukosit yang tinggi memiliki risiko kematian yang lebih tinggi.<sup>3</sup> Sejalan dengan penelitian lainnya di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang mengatakan bahwa usia < 1 atau > 10 tahun dan hiperleukositosis berhubungan dengan angka kesintasan yang lebih rendah.<sup>9</sup> Lalu pada penelitian lain di Iran, dikatakan bahwa terdapatnya infiltrasi ekstramedular berupa hepatomegali dan adanya keterlibatan sistem saraf pusat berhubungan dengan luaran yang lebih buruk pada pasien LLA.<sup>10</sup> Serta pada penelitian di Brazil menunjukkan bahwa pasien dengan LLA sel T memiliki kelangsungan hidup yang lebih rendah dibandingkan pasien dengan LLA sel B.<sup>11</sup> Hasil penelitian tersebut sejalan dengan penelitian di RS Adam Malik Medan yang mengatakan bahwa kematian merupakan luaran yang paling umum terjadi pada pasien dengan LLA sel T.<sup>12</sup>

Sejak tahun 2019 hingga saat ini, di Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang telah digunakan protokol nasional LLA-2018 sebagai protokol kemoterapi pasien anak dengan LLA, namun belum ada penelitian lanjutan mengenai luaran pasien LLA yang menggunakan protokol tersebut. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai luaran pasien LLA dengan protokol nasional LLA-2018 untuk menganalisis efektifitas dari protokol tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui luaran pasien anak LLA yang diterapi menggunakan protokol nasional LLA-2018 di Rumah Sakit Mohammad Hoesin dan faktor-faktor yang memengaruhinya.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana luaran pasien anak leukemia limfoblastik akut yang mendapatkan kemoterapi dengan menggunakan protokol nasional LLA-2018 dan faktor-faktor yang memengaruhi luaran tersebut di RS Mohammad Hoesin Palembang?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui luaran pasien anak leukemia limfoblastik akut yang menjalani kemoterapi dengan protokol nasional LLA-2018 dan faktor-faktor yang memengaruhi luaran tersebut di RS Mohammad Hoesin Palembang.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui angka remisi pasien LLA yang mendapatkan kemoterapi dengan protokol nasional LLA- 2018.
- b. Mengetahui angka kejadian relaps pasien LLA yang mendapatkan kemoterapi dengan protokol nasional LLA-2018.
- c. Mengetahui angka kematian pasien LLA yang mendapatkan kemoterapi dengan protokol nasional LLA-2018.
- d. Menganalisis apakah usia saat diagnosis, jenis kelamin, jumlah leukosit awal saat diagnosis, *immunophenotyping* (sel B dan sel T), keterlibatan

sistem saraf pusat, infiltrasi ekstramedular (hepatomegali, splenomegali, dan limfadenopati), dan kelompok risiko (risiko biasa dan risiko tinggi) memengaruhi luaran pasien leukemia limfoblastik akut di RS Mohammad Hoesin Palembang.

#### **1.4 Hipotesis**

Faktor-faktor seperti usia saat diagnosis, jenis kelamin, jumlah leukosit awal saat diagnosis, *immunophenotyping* (sel B dan sel T), keterlibatan sistem saraf pusat, infiltrasi ekstramedular (hepatomegali, splenomegali, dan limfadenopati), dan kelompok risiko (risiko biasa dan risiko tinggi) memengaruhi luaran pasien leukemia limfoblastik akut di RS Mohammad Hoesin Palembang.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

##### **1.5.1 Manfaat Teoritis**

Hasil penelitian diharapkan dapat mengevaluasi efektifitas protokol kemoterapi LLA-2018 sebagai pedoman protokol nasional.

##### **1.5.2 Manfaat Praktis**

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat menggambarkan faktor prognostik yang berpengaruh terhadap luaran pasien LLA di RS Mohammad Hoesin Palembang.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Pasala M, Ihsan M, Ikawati Z. Faktor yang Memengaruhi Luaran Klinik Kemoterapi dengan Protokol Tahun 2013 pada Anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut. *Majalah Farmaseutik*. 2021 Jan 7;17(1):106.
2. Rahmat R, Hon Tjong D, Almurdi A, Wulandari M, Studi Bioteknologi P. Nilai Leukosit, Eritrosit dan Trombosit pada Penderita Leukemia Limfoblastik Akut Pasien Anak. *Jurnal Kesehatan Perintis* [Internet]. 2022;9(2):76–81. Available from: <https://jurnal.upertis.ac.id/index.php/JKP>
3. Yulianti E, Adnan N. Faktor-Faktor Prognostik Kesintasan 5 Tahun Leukemia Limfoblastik Akut Pada Anak Usia 1-18 Tahun. 2020;
4. World Health Organization (WHO). Indonesia Cancer Fact Sheet 2022 [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 8]. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheet.pdf>
5. Kakaje A, Alhalabi MM, Ghareeb A, Karam B, Mansour B, Zahra B, et al. Rates and trends of childhood acute lymphoblastic leukaemia: an epidemiology study. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).
6. Liu S, Hu B, Zhang J. Epidemiological characteristics and influencing factors of acute leukemia in children and adolescents and adults: a large population-based study. *Hematology (United Kingdom)*. 2024;29(1).
7. Meirizkia A, Ayu DR, Indra RM, Sari DP. 3-year survival rate in acute lymphoblastic leukemia: Comparison of all-2006 and all-2013 protocols. *Paediatrica Indonesiana(Paediatrica Indonesiana)*. 2021;61(3):155–64.
8. Yakin R, Syarif S, Tehuteru ES. Perbandingan Kesintasan Tiga Tahun pada Anak Leukemia Limfoblastik Akut antara Protokol Pengobatan 2006 dan 2013. *ARTIKEL PENELITIAN Indonesian Journal of Cancer*. 2017;11(3).
9. Wijayanti LP, Supriyadi E. Faktor Prognostik dan Kesintasan Pasien Leukemia Limfoblastik Akut Anak di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, 2010–2015. *ARTIKEL PENELITIAN Indonesian Journal of Cancer*. 2017;11(4).



10. Bordbar M, Jam N, Karimi M, Shahriari M, Zareifar S, Zekavat OR, et al. The survival of childhood leukemia: An 8-year single-center experience. *Cancer Rep.* 2023 Apr 1;6(4).
11. Aguiar TF, da Conceição Barbosa T, Maciel ALT, Blunck CB, Sellos-Laclette J, de Melo AC, et al. Outcome of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia in a single center in Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2023 Jul 1;45:S108–12.
12. Tampubolon PC, Lubis B, Aman AK, Nasution MR. Immunophenotyping Pattern in Childhood Acute Leukemia in the Adam Malik Hospital Medan. 2020; Available from: [www.indonesianjournalofclinicalpathology.org](http://www.indonesianjournalofclinicalpathology.org)
13. Puckett Y, Chan O. Acute Lymphocytic Leukemia [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023 [cited 2024 Apr 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459149/#>
14. Rafieemehr H, Calhor F, Esfahani H, Gholiabad SG. Risk of acute lymphoblastic leukemia: Results of a case-control study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2019;20(8):2477–83.
15. Ikatan Dokter Anak Indonesia. Mengenal Leukemia Pada Anak. Jakarta: IDAI [Internet]. 2017 [cited 2024 Apr 18]; Available from: <https://www.idai.or.id/artikel/seputar-kesehatan-anak/mengenal-leukemia-pada-anak>
16. Garniasih D, Susannah S, Sribudiani Y, Hilmanto D. The incidence and mortality of childhood acute lymphoblastic leukemia in Indonesia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022 Jun 1;17(6 June).
17. Tebbi CK. Etiology of acute leukemia: A review. Vol. 13, *Cancers.* MDPI; 2021.
18. Zuckerman T, Rowe JM. Pathogenesis and prognostication in acute lymphoblastic leukemia. *F1000Prime Rep.* 2014 Jul 8;6.
19. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Vol. 7, *Blood Cancer Journal.* Springer Nature; 2017.

20. Windiastuti E al; Buku Ajar : Hematologi Onkologi Anak. 2018 [cited 2024 Apr 9]; Available from: [https://lib.unika.ac.id/?p=show\\_detail&id=48553465](https://lib.unika.ac.id/?p=show_detail&id=48553465)
21. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Vol. 62, *Pediatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015. p. 61–73.
22. Öztürk AP, Koç B, Zülfiyar B. Acute Complications and Survival Analysis of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A 15-year Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021 Jan 1;21(1):39–47.
23. American Cancer Society. Treating Childhood Leukemia [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 12]. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8696.00.pdf>
24. Zahrawani TF, Hermawati R, Dewi MK, Triyani Y. Overview of the Success of Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Children Aged 0-15 in the. 2019;5.
25. UKK Hemato Onkologi IDAI. BUKU PANDUAN PROTOKOL LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT 2018. Semarang: Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2018. 22–35 p.
26. Royle KL, Meads D, Visser-Rogers JK, White IR, Cairns DA. How is overall survival assessed in randomised clinical trials in cancer and are subsequent treatment lines considered? A systematic review. *Trials*. 2023 Dec 1;24(1).
27. Ssenyonga N, Stiller C, Nakata K, Shalkow J, Redmond S, Bulliard JL, et al. Worldwide trends in population-based survival for children, adolescents, and young adults diagnosed with leukaemia, by subtype, during 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual data from 258 cancer registries in 61 countries. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Jun 1;6(6):409–31.
28. Ramadhan MH, Sari NM, Peryoga SU, Susanah S. Survival and Treatment Outcomes of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Low-Middle Income Country: A Single-Center Experience in West Java, Indonesia. *J Blood Med*. 2024;15:77–85.

29. Bonilha TA, Obadia DDA, Valveson AC, Land MGP. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia treatment in a single center in Brazil: A survival analysis study. *Cancer Rep.* 2022 Jan 1;5(1).
30. Kittivisuit S, Jongthitnon N, Sripornsawan P, Songthawee N, Chavananon S, Limratchapong C, et al. Hyperleukocytosis in Childhood Acute Leukemia: Early Complications and Survival Outcomes. *Cancers (Basel).* 2023 Jun 1;15(12).
31. Alfina D, Widjajanto PH, Patria SY. The outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis. *Paediatr Indones.* 2018 Aug 15;58(4):186–91.
32. Park KM, Yang EJ, Lee JM, Hah JO, Park SK, Park ES, et al. Treatment Outcome in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia With Hyperleukocytosis in the Yeungnam Region of Korea: A Multicenter Retrospective Study [Internet]. 2020. Available from: [www.jpho-online.com](http://www.jpho-online.com)
33. Teachey DT, Pui CH. Comparative features and outcomes between paediatric T-cell and B-cell acute lymphoblastic leukaemia. Vol. 20, *The Lancet Oncology*. Lancet Publishing Group; 2019. p. 142–54.
34. Jaime-Pérez JC, Santos JAH de los, Gómez-Almaguer D. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia in a single Latin American center: impact of improved treatment scheme and support therapy on survival. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020 Oct 1;42(4):320–5.
35. Thastrup M, Duguid A, Mirian C, Schmiegelow K, Halsey C. Central nervous system involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia: challenges and solutions. Vol. 36, *Leukemia*. Springer Nature; 2022. p. 2751–68.
36. Gossai NP, Devidas M, Chen Z, Wood BL, Zweidler-Mckay PA, Rabin KR, et al. Central nervous system status is prognostic in T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Children’s Oncology Group report [Internet]. 2023. Available from: [http://ashpublications.org/blood/article-pdf/141/15/1802/2087384/blood\\_bld-2022-018653-main.pdf](http://ashpublications.org/blood/article-pdf/141/15/1802/2087384/blood_bld-2022-018653-main.pdf)

37. Abdelmabood S, Fouda AE, Boujettif F, Mansour A. Treatment outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia in a middle-income developing country: high mortalities, early relapses, and poor survival. *J Pediatr (Rio J)*. 2020 Jan 1;96(1):108–16.
38. Dobrijevic D, Kolarovic J. Prognostic factors and treatment outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pregl*. 2021;74(9–10):298–302.
39. Cruz-Chávez DA, López-Pérez BJ, Solórzano-Gómez E, Venta-Sobero JA, Flores-Villegas LV, Toledo-Lozano CG, et al. Neurological Involvement in Pediatric Patients with Acute Leukemia: A Retrospective Cohort. *Children*. 2022 Sep 1;9(9).
40. Arakelyan T, Balalian A, Khachadourian V. Prognostic Factors of the Five-year Overall Survival from Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Medical Record-based Retrospective Study. 2020.
41. Varghese B, Joobomary AA, Savida P. Five-Year survival rate and the factors for risk-directed therapy in acute lymphoblastic leukemia. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. 2018 Jul 1;39(3):301–6.
42. Seksarn P, Wiangnon S, Veerakul G, Chotsampancharoen T, Kanjanapongkul S, Chainansamit SO. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia treated using the thai national protocols. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16(11):4609–14.
43. Dahlan S. *Membuat Proposal Penelitian Bidang Kedokteran dan Kesehatan*. 2nd ed. Jakarta: Sagung Seto; 2018.
44. Al-Sudairy R, Al-Nasser A, Alsultan A, Ahmari A Al, Abosoudah I, Al-Hayek R, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in Saudi Arabia: A multi-institutional retrospective national collaborative study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(1):74–80.
45. Williams LA, Richardson M, Kehm RD, McLaughlin CC, Mueller BA, Chow EJ, et al. The association between sex and most childhood cancers is not mediated by birthweight. *Cancer Epidemiol*. 2018 Dec 1;57:7–12.

46. Putri KW, Ugrasena IDG, Hernaningsih Y. Epidemiological Study of Clinical and Laboratory Profiles of Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia at Dr. Soetomo Hospital Surabaya. *Biomolecular and Health Science Journal*. 2019 Jun 30;2(1):48.
47. Devilli L, Garonzi C, Balter R, Bonetti E, Chinello M, Zaccaron A, et al. Long-term and quality of survival in patients treated for acute lymphoblastic leukemia during the pediatric age. *Hematol Rep*. 2021;13(1):17–20.
48. American Cancer Society. Childhood Leukemia Early Detection, Diagnosis, and Types [Internet]. 2019. Available from: [www.cancer.org/cancer/types/leukemia-in-children/causes-risks-prevention/risk-](http://www.cancer.org/cancer/types/leukemia-in-children/causes-risks-prevention/risk-)
49. Alecsa MS, Moscalu M, Trandafir LM, Ivanov AV, Rusu C, Miron IC. Outcomes in pediatric acute lymphoblastic leukemia—A single-center romanian experience. *J Clin Med*. 2020 Dec 1;9(12):1–14.
50. Arsunan AA, Elisafitri R, Wahyu A, Aisyah A. Prognostic factors and survival rate of childhood acute lymphoblastic leukemia in eastern Indonesia: Kaplan–meier and COX regression approach. *Open Access Maced J Med Sci*. 2020;8(T2):204–9.
51. Muñoz-Aguirre P, Huerta-Gutierrez R, Zamora S, Mohar A, Vega-Vega L, Hernández-Ávila JE, et al. Acute Lymphoblastic Leukaemia Survival in Children Covered by Seguro Popular in Mexico: A National Comprehensive Analysis 2005–2017. *Health Syst Reform*. 2021;7(1).
52. Brown P. Treatment of infant leukemias: challenge and promise. Vol. 2013, *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology*. American Society of Hematology. Education Program. 2013. p. 596–600.
53. Sari NM, Nurazizah NA, Lesmana R, Suryawan N, Susanah S. Retrospective Study on Very Early Relapse of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia at a Reference Centre in Indonesia. *Bali Medical Journal*. 2022;11(1):44–9.



54. Elisafitri R, Arsin AA, Wahyu A. KESINTASAN PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT PADA ANAK DI RSUP.DR.WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR. 2018.
55. Vaitkeviciene G, Heyman M, Jonsson OG, Lausen B, Harila-Saari A, Stenmarker M, et al. Early morbidity and mortality in childhood acute lymphoblastic leukemia with very high white blood cell count. *Leukemia*. 2013 Nov 2;27(11):2259–62.
56. Özdoğan O, Ayçiçek A, Tekgündüz S, Paslı Uysalol E, Gökçe M, Bayram C. Overall and Event-free Survival in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia and Evaluation of Treatment Related Acute Toxicity. *Cam and Sakura Medical Journal*. 2022 Aug 18;2(2):49–58.
57. Ahmad I, Ghafoor T, Ullah A, Naz S, Tahir M, Ahmed S, et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Characteristics, Treatment Outcomes, and Prognostic Factors: 10 Years' Experience From a Low-and Middle-Income Country [Internet]. 2023. Available from: <https://doi.org/10.>
58. Al-Balwi AM, Binmahfoz S, Al-Raddadi RM, Al-Trabolsi HA, Baothman AA, Qari MH. Prognostic Factors for Outcome of Childhood Lymphoblastic Leukemia At Cancer Centers in Jeddah. Original Research Article [Internet]. 2017;195(6):195–202. Available from: [www.ijmrp.com](http://www.ijmrp.com)
59. Jaime-Pérez JC, Hernández-Coronado M, Hernández-De Los Santos JA, Marfil-Rivera LJ, Gómez-Almaguer D. Monthly variation in diagnosis of acute lymphoblastic leukemia and survival outcome in children and adults: 15-year trends at a single center. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022 Jul 1;44(3):314–20.
60. Elhasid R, Nirel R, Avigad S, Avrahami G, Abramov A, Attias D, et al. Poorer outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in the Bedouin population: A report from the Berlin-Frankfurt-Muenster-based Israeli national protocols. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Jan 1;67(1).
61. Shadhar MK, Al-Janabi AN, AL-Rubaye RJZ. Relapses in children with acute lymphoblastic leukaemia excluding L 3: a retrospective descriptive study from a single centre in Baghdad. *Iraqi New Medical Journal*. 2024;

62. Vicente C, Cools J. The origin of relapse in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015 Nov 1;100(11):1373–5.
63. Moreira DC, González-Ramella O, Echavarría Valenzuela M, Carrillo AK, Faughnan L, Job G, et al. Evaluation of factors leading to poor outcomes for pediatric acute lymphoblastic leukemia in Mexico: a multi-institutional report of 2,116 patients. *Front Oncol*. 2023;13.
64. Wang Y, Huang J, Rong L, Wu P, Kang M, Zhang X, et al. Impact of age on the survival of pediatric leukemia: an analysis of 15083 children in the SEER database [Internet]. Vol. 7, *Oncotarget*. 2016. Available from: [www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)
65. Manjusha K, Rajesh T V, Ajithkumar VT, Krishnakumar P. OUTCOME OF CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA 5 YEARS AFTER DIAGNOSIS-A CROSS SECTIONAL STUDY. *International Journal of Academic Medicine and Pharmacy* [Internet]. Available from: [www.academicmed.org](http://www.academicmed.org)
66. Nasir A, Zahari F, Taib F, Mohamad N. SURVIVAL OF CHILDREN WITH ACUTE LEUKAEMIA: A SINGLE CENTRE EXPERIENCE. *Malaysian Journal of Paediatrics and Child Health MJPCH*. 2020;26(1).