

Pengaruh Toksisitas Hematologi Fase Konsolidasi Terhadap Kesintasan Pasien Leukemia Limfoblastik Akut di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta

Arie Falah, Septin Widiretnani, Husnia Auliyatul Umma
Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/RSUD Dr. Moewardi, Surakarta

Latar belakang. Kemoterapi pada leukemia limfoblastik akut (LLA) memiliki berbagai efek samping. Toksisitas dapat menyebabkan penundaan kemoterapi dan mempengaruhi hasil pengobatan. pada negara maju kesintasan pasien LLA cukup baik namun berbeda di negara berkembang.

Tujuan. membuktikan apakah toksisitas kemoterapi hematologi fase konsolidasi mempengaruhi kesintasan pasien LLA anak.

Metode. Pasien berusia 1 bulan – 18 tahun yang terdiagnosis LLA dan telah menjalani kemoterapi fase konsolidasi di RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada periode bulan Januari 2017 – September 2019 diikuti dalam penelitian. Data rekam medis tidak lengkap dan pasien down sindrom dieksklusi. Toksisitas kemoterapi hematologi fase konsolidasi dinilai pada setiap subjek berdasarkan kriteria NCI-CTCAE. Kesintasan dan Hazard rasio diperkirakan menggunakan metode Kaplan-Meier dan *cox regression*. Analisis multivariat regresi cox model interaksi digunakan untuk menganalisa faktor yang paling menentukan kesintasan.

Hasil. Sejumlah 46 subjek diikutsertakan dalam penelitian. Toksisitas derajat ringan-sedang (derajat 1-2) sebanyak 34 (73,9%) derajat berat (derajat 3-4) sebanyak 12 (25,6%). Analisis Kaplan Meier menunjukkan tidak terdapat pengaruh antara toksisitas kemoterapi hematologi fase konsolidasi derajat ringan-sedang vs derajat berat dengan kesintasan selama 3 tahun (64% vs 41% $p=0,163$, HR 1,941, dan IK 0,764-4.934). Melalui analisis multivariat diperoleh derajat toksisitas merupakan faktor prognostik independen yang memengaruhi terhadap kesintasan ($p=0,163$, HR 1,941)

Kesimpulan. Toksisitas kemoterapi hematologi fase konsolidasi tidak memengaruhi kesintasan 3 tahun pada pasien LLA anak. **Sari Pediatri** 2023;24(5):327-32

Kata kunci: toksisitas hematologi, fase konsolidasi, leukemia limfoblastik akut, kesintasan

Effect of Hematologic Toxicity in Consolidation Phase on Survival of Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia at Dr. Moewardi Hospital Surakarta

Arie Falah, Septin Widiretnani, Husnia Auliyatul Umma

Background. Chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia (ALL) has various side effects. Toxicity can cause delays in chemotherapy and affect treatment outcomes. The survival of ALL patients in developing countries is not as good as in developed countries. It may be due to chemotherapy toxicity.

Objective. To investigate the effect of hematological toxicity in consolidation phase on the survival of pediatric ALL patients.

Methods. A retrospective cohort study was conducted in ALL patients aged 1 month – 18 years who had undergone consolidation phase chemotherapy in Dr. Moewardi Hospital, Surakarta between January 2017 and September 2019. We excluded those with incomplete medical record data and Down syndrome. Hematological chemotherapy toxicity was assessed with NCI-CTCAE criteria. Survival and hazard ratios were calculated using the Kaplan-Meier method and cox regression. Multivariate analysis, Cox regression interaction-mode was applied to analyze the most determinant factor affecting survival.

Results. A total of 46 subjects were included in the study. We found Mild-moderate toxicity (grades 1-2) and severe (grades 3-4) in 34 (73.9%) and 12 (25.6%) subjects, respectively. Kaplan Meier's analysis obtained no effect of either mild-moderate or severe hematological toxicity on the 3-year survival (64% vs 41% $p = 0.163$, HR 1.941, and CI 0.764-4.934). Multivariate analysis revealed that the degree of toxicity as an independent prognostic factor had the most effect on survival ($P=0.163$, HR 1.941)

Conclusion. In pediatric ALL patients, hematological toxicity in consolidation phase chemotherapy did not affect the 3-year survival. **Sari Pediatri** 2023;24(5):327-32

Keywords: hematologic toxicity, consolidation phase, acute lymphoblastic leukemia, survival

Alamat korespondensi: Arie Falah. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/RSUD Dr. Moewardi Surakarta, Gedung Anggrek Lantai 4, Jl. Kolonel Sutarto No.132, Jebres, Kota Surakarta, Jawa Tengah 57126. Email: pcimcas@gmail.com

Leukemia limfoblastik akut (LLA) adalah kanker yang pertama kali terbukti bisa disembuhkan. Leukemia adalah kelompok keganasan yang heterogen dengan sejumlah kelainan genetik yang khas yang menghasilkan berbagai klinis, perilaku dan respons terhadap terapi.¹ Secara global, jumlah kasus LLA di seluruh dunia meningkat dari 49,1 ribu pada 1990 menjadi 64,2 ribu pada 2017.² Di Indonesia saat ini terdapat sekitar 21 kasus per 1.000.000 populasi penduduk Indonesia sehingga diperkirakan terdapat 5565 kasus baru pertahun.³ Antara tahun 1975 dan 2010, angka kematian akibat LLA pada anak menurun lebih dari 50%.⁴ Angka kelangsungan hidup 5 tahun telah meningkat dalam waktu yang sama dari 60% menjadi sekitar 90% untuk anak-anak di bawah 15 tahun dan dari 28% hingga lebih dari 75% untuk remaja berusia 15 hingga 19 tahun.⁵

Toksistas yang diinduksi kemoterapi masih menjadi perhatian klinis yang penting pada LLA, toksistas dapat menyebabkan penundaan terapi dan pengurangan dosis obat. Oleh karena itu, secara tidak langsung dapat memengaruhi hasil akhir hasil kemoterapi.⁶ Tujuan utama dari kemoterapi fase konsolidasi adalah untuk membunuh sel-sel leukemia yang masih tersisa pada pasien yang telah mengalami remisi pada fase induksi, pasien yang tidak menerima terapi fase konsolidasi biasanya mengalami relaps dalam hitungan bulan.⁷

Pada fase konsolidasi, pasien telah mengalami remisi setelah fase induksi sehingga kemungkinan anemia, trombositopenia, dan netropenia karena depresi sel-sel ganas dapat disingkirkan dan kemungkinan penyebab kelainan hematologi adalah karena toksistas kemoterapi. Pada studi yang dilakukan oleh Li dkk⁸ mengenai toksistas metotrexate pada 104 pasien leukemia (388 infus MTX) yang mendapat dosis tinggi didapatkan bahwa anemia (> grade 1) adalah toksistas yang paling sering ditemui (77,06%), diikuti dengan leukopenia (76,5%) dan netropenia (62,63%). Netropenia adalah toksistas grade ≥ 3 yang paling banyak (26,54%) diikuti dengan leukopenia (24,49%) dan demam netropenia (10,83%).

Episode demam neutropeni yang diamati oleh Yilmaz dkk⁹ selama terapi konsolidasi terdapat 67% pasien, selama fase induksi 22%, dan selama terapi pemeliharaan pada 6%. Jumlah penelitian yang membahas tentang toksistas kemoterapi pada fase konsolidasi masih sedikit. Oleh karena itu, perlu dilakukan lebih jauh lagi penelitian tentang toksistas hematologi yang terjadi pada fase ini. Penelitian ini

bertujuan untuk membuktikan apakah toksistas kemoterapi hematologi fase konsolidasi memengaruhi kesintasan pasien LLA anak.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain kohort retrospektif. Penelitian dilaksanakan di Rumah Sakit Dr. Moewardi Surakarta. Populasi target penelitian adalah anak dengan diagnosis Leukemia limfoblastik akut yang telah menjalani kemoterapi fase konsolidasi di Rumah Sakit Dr. Moewardi Solo sejak bulan Januari tahun 2017 hingga bulan September tahun 2019. Sampel dipilih secara acak konsekutif (*consecutive sampling*) dari semua subjek penelitian yang termasuk dalam kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien berusia 1 bulan -18 tahun, telah mengalami remisi dari fase induksi dan telah selesai menjalani kemoterapi fase konsolidasi. Data rekam medis yang tidak lengkap dan pasien sindrom down dieksklusi pada penelitian ini. Besar subjek dalam penelitian ini yaitu 46 pasien. Penelitian dilaksanakan setelah memperoleh kelaikan etik dari komite etik penelitian RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

Perkiraan besar sampel pada penelitian ini sebanyak 40. Variabel bebas adalah toksistas hematologi, sedangkan kesintasan merupakan variabel terikat. Variabel lain yang juga diperhitungkan adalah jenis kelamin, usia saat diagnosis, status gizi, stratifikasi, FAB, dan penggunaan protokol kemoterapi. Faktor-faktor perancu yang memengaruhi kesintasan pasien LLA seperti usia dan berat badan saat diagnosis dimasukkan pada analisis penelitian. Adapun hitung jenis leukosit saat diagnosis, keterlibatan sistem saraf pusat dan testis saat diagnosis dianalisis menjadi satu kategori, yaitu stratifikasi risiko rendah ataupun tinggi dan faktor perancu sindrom Down dimasukkan ke dalam kriteria eksklusi.

Status gizi didefinisikan sebagai status pengukuran antropometri berdasarkan berat badan dibagi dengan tinggi atau panjang badan subjek pada saat awal diagnosis. Toksistas derajat ringan-sedang adalah toksistas kemoterapi hematologi (anemia, leukopenia, trombositopenia, dan demam netropenia) mulai derajat 1-2 berdasarkan klasifikasi CTCAE (*common terminology criteria for adverse events*), sedangkan toksistas derajat berat mulai derajat 3-4 berdasarkan klasifikasi CTCAE.

Klasifikasi FAB (*French Americans- British*) merupakan klasifikasi LLA berdasarkan morfologi sel *blast* yang di bagi menjadi L1, L2, dan L3. Stratifikasi adalah pengelompokkan subjek penelitian berdasarkan risiko tinggi dan risiko biasa dalam menjalani kemoterapi.

Penelitian dimulai dengan mengambil data data dari rekam medis pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data-data berupa kadar hemoglobin, leukosit, trombosit, netrofil, dan suhu setiap subjek pada kemoterapi fase konsolidasi minggu ke-8, 10, dan 12. Selain itu, dihitung waktu dalam bulan kapankah setiap subjek mengalami kejadian kematian dan kambuh dalam kurun waktu tiga tahun. Semua data subjek penelitian dicatat dan dikumpulkan untuk selanjutnya dilakukan analisis statistik. Hasil pengolahan data yang diperoleh akan ditampilkan dalam bentuk narasi dan tabel. Hubungan antara kesintasan selama 3 tahun dan toksisitas kemoterapi maupun faktor perancu dianalisis secara bivariat dengan regresi cox dan menampilkan kurva Kaplan meier. Hasil yang bermakna ($P < 0.025$) akan dilanjutkan dengan uji multivariat menggunakan regresi cox model interaksi.

Hasil

Penelitian ini melibatkan 46 subjek yang memenuhi kriteria inklusi. Distribusi subjek berdasarkan usia, jenis kelamin, status gizi, stratifikasi, jenis protokol, dan FAB (*French-American-British*) tertera pada Tabel 1.

Pada penelitian ini, 34 (73,9%) subyek mengalami

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel		N (%)
Jenis kelamin	Laki-laki	33 (71)
	Perempuan	13 (29)
Usia	< 1 atau >10 tahun	17 (36)
	1-10 tahun	29 (64)
Status gizi	Baik	23 (50)
	Malnutrisi	23 (50)
FAB	L1	14 (31)
	L2	32 (69)
Stratifikasi	HR	27 (58)
	SR	19 (42)
Protokol	2016	20 (43)
	2018	26 (57)

toksisitas kemoterapi derajat ringan-sedang dan sebanyak 12 (25,6%) subyek mengalami toksisitas kemoterapi derajat berat. Proporsi laki-laki lebih banyak dari perempuan, yaitu 33 (71%) dan 13 (29%). Toksisitas hematologi fase konsolidasi derajat berat banyak terjadi pada perempuan (Tabel 2). Kelompok usia terbanyak adalah usia 1-10 tahun 29 (64%) dan toksisitas hematologi fase konsolidasi derajat berat paling banyak terjadi pada usia ini 8 (26%) jika dibandingkan dengan usia <1 atau >10 tahun 4 (24%). Toksisitas hematologi fase konsolidasi derajat berat banyak terjadi pada malnutrisi 8 (31%) jika dibandingkan dengan gizi baik 4 (18%).

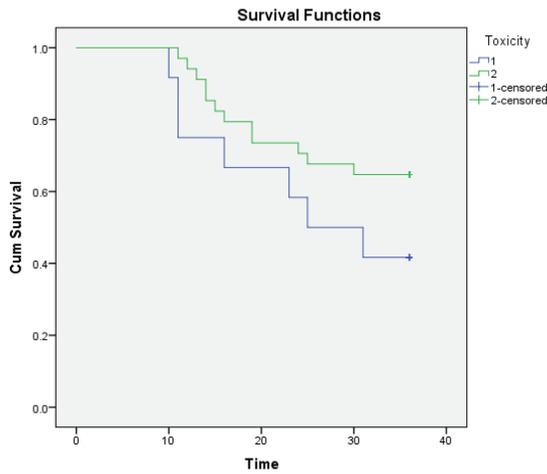
Pada penelitian ini komponen toksisitas kemoterapi hematologi fase konsolidasi derajat berat yang paling sering terjadi adalah demam netropenia (42%) dan trombositopenia (26%), sedangkan toksisitas derajat ringan-sedang yang sering didapatkan pada penelitian ini adalah anemia (45%), leukopenia (42%), dan trombositopenia (12%).

Duapuluh tujuh subjek masih hidup hingga tiga tahun setelah diagnosis tegak, 5 (18%) subjek mengalami toksisitas derajat ringan-sedang, 22 (82%) mengalami toksisitas derajat berat. Sebanyak 19 subjek meninggal dunia kurang dari tiga tahun, 7 (36%) subjek mengalami toksisitas derajat berat dan 12 (64%) subjek mengalami toksisitas derajat ringan-sedang.

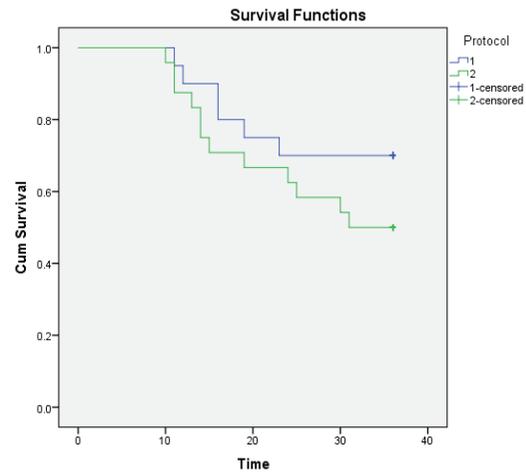
Analisis univariat dengan regresi cox untuk menilai

Tabel 2. Subyek dengan derajat toksisitas kemoterapi hematologi ringan-sedang dan berat pada fase konsolidasi

Variabel	Derajat toksisitas fase konsolidasi		
	Ringan- sedang	Berat	
Jenis kelamin	Laki-laki	25 (76%)	8 (24%)
	Perempuan	9 (70%)	4 (30%)
Usia	< 1 atau >10 tahun	13 (75%)	4 (25%)
	1-10 tahun	21 (74%)	8 (26%)
Status gizi	Baik	19 (82%)	4 (18%)
	Malnutrisi	15 (79%)	8 (31%)
FAB	L1	10 (72%)	4 (28%)
	L2	24 (80%)	8 (20%)
Stratifikasi	SR	14 (79%)	5 (21%)
	HR	20 (70%)	7 (30%)
Protokol	2016	15 (75%)	5 (25%)
	2018	19 (75%)	7 (25%)



Gambar 1 . Kesintasan terhadap toksisitas derajat ringan-sedang dan berat. (1 toksisitas derajat berat, 2 toksisitas derajat ringan-sedang)



Gambar 2. Kesintasan terhadap protokol pengobatan. (1 protokol 2016, 2 protokol 2018)

Tabel 3. Ketahanan hidup setelah 3 tahun

Variable		<3 tahun	>3 tahun	p	HR	IK
Toksistas kemoterapi	Ringan-sedang	12	22	0,163	1,941	0,764-4,934
	Berat	7	5			
Usia (tahun)	1-10	11	18	0,562	1,324	0,513-3,416
	<1 atau >10	8	9			
Status gizi	Baik	8	15	0,362	1,236	0,784-1,950
	Malnutrisi	11	12			
Protokol	2018	12	14	0,221	0,546	0,455-1,199
	2016	6	14			

Keterangan: Uji regresi cox, *signifikan (p<0,05)

Tabel 4. Analisis multivariat toksistas kemoterapi, penggunaan protokol kemoterapi, dan stratifikasi terhadap kesintasan

	Variabel	p	HR	IK
Langkah 1	Derajat toksistas	0,129	2,792	0,742-10,50
	Protokol	0,214	0,432	0,115-1,623
	Toksistas*stratifikasi	0,438	0,530	0,107-2,638
	Protokol*stratifikasi	0,604	1,568	0,286-8,599
Langkah 2	Derajat toksistas	0,152	2,537	0,709-9,079
	Protokol	0,216	0,537	0,200-1,438
	Toksistas*stratifikasi	0,525	0,609	0,132-2,805
Langkah 3	Derajat toksistas	0,192	1,863	0,732-4,745
	Protokol	0,254	0,568	0,215-1,500
Langkah 4	Derajat toksistas	0,163	1,941	0,764-4,934

Keterangan: Uji regresi cox model interaksi; *signifikan (p<0,05)

kesintasan beserta dengan *hazard ratio* tertera pada Tabel 3. Pada penelitian ini variabel yang memenuhi asumsi proporsional *hazard* yang dibuktikan dengan garis pada kurva Kaplan Meier yang tidak berpotongan, antara lain, kesintasan-derajat toksisitas, kesintasan-penggunaan protokol, kesintasan-status nutrisi, dan kesintasan-usia. Status nutrisi dan usia tidak dilanjutkan dalam analisis berikutnya karena nilai $p > 0,25$, sedangkan variabel stratifikasi tetap dimasukkan ke dalam analisis multivariat dengan menggunakan metode regresi cox model interaksi karena variabel stratifikasi dianggap penting.

Pada analisis multivariat didapatkan derajat toksisitas kemoterapi hematologi lebih memengaruhi dari pada penggunaan protokol kemoterapi, interaksi toksisitas dengan stratifikasi dan interaksi protokol dengan stratifikasi pada kesintasan pasien LLA dengan $p = 0,163$ dan HR 1,941 (IK 0,764-4,934).

Pembahasan

Pada penelitian ini subjek yang mengalami toksisitas kemoterapi hematologi fase konsolidasi derajat ringan-sedang 34 (73,9%) dan derajat berat 12 (26,1%). Mayoritas subjek penelitian adalah laki-laki, usia 1-10 tahun, didiagnosis dengan stratifikasi risiko tinggi, FAB L2, dan menggunakan protokol 2018. Penelitian Zawitkowska dkk¹⁰ menunjukkan hal yang serupa dengan penelitian ini pada aspek jenis kelamin. Zawitkowska dkk¹⁰ melaporkan bahwa laki-laki lebih sering mengalami toksisitas kemoterapi derajat 3-4 (derajat berat) dan luaran yang buruk bukan hanya ditentukan oleh risiko biasa/tinggi, tetapi ditentukan juga oleh derajat toksisitas kemoterapi yang pernah terjadi.

Kejadian relaps didapatkan 13 (28%). Angka ini lebih besar dibanding dengan angka kejadian relaps di negara maju yang berkisar 15-20% dan di negara berkembang, seperti Mesir sebesar 27%.¹¹ Pada penelitian Clara dkk¹² hasil rasio prevalensi menunjukkan bahwa anak dengan klasifikasi morfologi LLA-L2 berisiko relaps 4,25 lebih besar dibanding dengan LLA-L1. Pada penelitian ini angka terjadinya relaps pada LLA-L1 lebih sering dengan risiko relaps 3,1 lebih besar dari pada LLA-L2. Perbedaan hasil ini dengan penelitian sebelumnya dapat terjadi selain karena kurang banyaknya sampel penelitian juga dikarenakan

hubungan antara kejadian relaps dengan klasifikasi FAB yang menjadi kurang signifikan disebabkan kemajuan dan perbaruan pada regimen tatalaksana LLA.¹³

Status gizi baik didapatkan 23 (50%) subjek dan malnutrisi 23 (50%), di antara subjek malnutrisi didapatkan gizi kurang 16 (69%), gizi lebih 4 (17%), gizi buruk 1 (4%), dan obesitas 1 (4%). Subjek dengan status gizi malnutrisi lebih banyak mengalami toksisitas hematologi derajat berat dibandingkan dengan status gizi baik pada penelitian ini. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Eka dkk¹⁴ tahun 2018 yang melaporkan 13 dari 17 responden berstatus gizi sangat kurus mengalami toksisitas hematologi dan terdapat hubungan yang signifikan antara status gizi dengan *hematological toxicity* pada anak LLA walaupun dengan korelasi yang sangat lemah. Pada penelitian yang dilakukan oleh Pribnov dkk¹⁵ juga melaporkan subjek dengan malnutrisi lebih banyak yang mengalami toksisitas kemoterapi derajat berat dibanding subjek dengan gizi baik.

Angka kesintasan (OS dan EFS) 3 tahun keseluruhan subjek adalah 58% dan 52%. *Overall survival* berdasarkan subjek yang mengalami toksisitas kemoterapi hematologi derajat ringan-sedang adalah 64%, sedangkan derajat berat adalah 41%. Angka ini lebih tinggi bila dibandingkan dengan penelitian di Palembang oleh Meirizkia dkk¹⁶ melaporkan secara keseluruhan, tingkat kelangsungan hidup 3 tahun adalah 33%, dengan 41,7% pada kelompok LLA-2006 dan 30,7% pada kelompok LLA-2013. Penelitian tahun 2018 di Makassar selama 4 tahun (48 bulan) pasien LLA pada anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo sebesar 26%.¹⁷ Penelitian yang dilakukan oleh Erdmann dkk 2014 di Jerman dan Lins dkk. 2016 di Brazil. Angka kesintasan dari kedua penelitian tersebut lebih dari 75%.⁶ Hal ini menunjukkan angka kesintasan pasien LLA di negara berkembang masih sangat rendah jika dibandingkan dengan negara maju. Perbedaan angka kesintasan pasien LLA ini kemungkinan karena perbedaan kondisi pasien, seperti faktor individu, kanker, dan faktor penanganan pasien leukemia di masing-masing lokasi penelitian, serta perbedaan lama waktu *follow-up*.

Sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan di Yogya 2020 yang tidak mendapatkan pengaruh antara toksisitas kemoterapi fase konsolidasi.¹⁸ Pada analisis multivariat penelitian ini didapatkan derajat toksisitas kemoterapi hematologi lebih memengaruhi dari pada penggunaan protokol kemoterapi dan

interaksi antara toksisitas-stratifikasi dan protokol-stratifikasi pada kesintasan pasien LLA, tetapi dengan nilai statistik yang kurang signifikan. Hasil penelitian yang sedikit berbeda ini dapat disebabkan oleh jumlah subjek penelitian yang sedikit dan perbedaan yang tidak seimbang antara yang mengalami toksisitas derajat ringan-sedang dan berat 26 % vs 74 %.

Kelemahan penelitian ini disebabkan jumlah sampel yang sedikit. Di samping itu, data sekunder kurang lengkap, seperti informasi dan pemantauan toksisitas kemoterapi masih belum lengkap, dan data pada rekam medis yang terpisah menyulitkan dalam pengumpulan data sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sample yang memadai, data sekunder yang lengkap, dan waktu penelitian yang lebih panjang.

Kesimpulan

Toksikitas kemoterapi hematologi fase konsolidasi tidak berpengaruh terhadap kesintasan 3 tahun pasien LLA anak di RSUD Dr. Moewardi.

Daftar pustaka

1. Kliegman, Geme S, Blum, dkk. Nelson textbook of pediatrics. Edisi ke-21. Turbegen DG, Bleyer A, Ritchey, dkk; Elsevier; 2020.h.10402-5.
2. Dong Y, Shi O, Zeng Q, lu X, Wang W, Li Y. Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. *Exp Hematol Oncol* 2020;14:2-11.
3. UKK hemato onkologi IDAI. Buku panduan protokol leukemia limfoblastik akut 2018. Edisi pertama. Jakarta ;2018
4. Smith MA, Altekrose SF, Adamson PC, Reaman GH, Seibel NL. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 2014;120:2497-506.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M: SEER Cancer statistics review (CSR) 1975-2013. Bethesda, Md: National Cancer Institute; 2015.
6. R Franca, P Rebor, N Bertorello, dkk. *Pharmacogenetics and induction/consolidation therapy toxicities in acute lymphoblastic leukemia patients treated with AIEOP-BFM ALL 2000 protocol.* *J Pharmacogenomics* 2015;12; :1-7.
7. Stanulla M and Schrappe M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009;46:52-63.
8. Li X, Sui Z, Jing F, dkk. Identifying risk factors for high-dose methotrexate-induced toxicities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Dove Press J* 2019;11:6265-74.
9. Yilmaz S, Oren H, Demircioglu F, Irken G. Assessment of febrile neutropenia episodes in children with acute leukemia treated with bfm protocols. *Informa Health Care* 2008;25:195-204.
10. Zawitkowska J, Lejman M, Prazmo AZ, dkk. Grade 3 and 4 toxicity profiles during therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia. *In Vivo* 2019; 33:1333-9.
11. Abdelmabood S, Fouda AE, Boujtif F, Mansour Al. Treatment outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia in a middle-income developing country: high mortalities, early relapses, and poor survival. *J de Pediatria* 2020;96:108-16.
12. Clara J, Susan F, Apen A, Lelly Y, Yani T. Klasifikasi morfologi leukemia limfoblastik akut berhubungan dengan kejadian relaps pada pasien anak. *Jurnal integrasi kesehatan & sains* 2019;2:1-5.
13. Ceppi F, Cazzaniga G, Colombini , Biondi A and Conter V. Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: prediction and prevention. *Expert Rev. Hematol* 2014;12:1-14.
14. Eka P, Henny S M, Ikeu N. Correlation between nutritional states with hematological toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Jurnal Pendidikan Keperawatan Indonesia* 2018;30:22-9.
15. Pribnov AK, Ortiz R, Baez LF, Mendieta L, Luna-fineman S. Effects of malnutrition on treatment-related morbidity and survival of children with cancer in Nicaragua. *Wiley Pediatric Blood Cancer* 2017;3:1-7
16. Meirizkia A, Ayu DS, Indra RM, Sari DP. 3-year survival rate in acute lymphoblastic leukemia: comparison of ALL-2006 and ALL-2013 protocols. *Pediatrica Indonesiana* 2021;61:155-64.
17. Elisafitri R, Arsin AA, Wahyu A. Survival of patients acute lymphoblastic leukemia in children at Dr. Wahidin Sudirohusodo general hospital Makassar. *JKMM* 2018; 3:283-92.
18. Wira V. Pengaruh toksisitas kemoterapi fase konsolidasi terhadap luaran terapi pasien anak dengan leukemia limfoblastik akut, (disertasi). Yogyakarta: Fakultas kedokteran Universitas Gajah Mada, 2020.