

## Faktor-Faktor Prognostik Kesintasan 5 Tahun Leukemia Limfoblastik Akut Pada Anak Usia 1 - 18 Tahun

### *Prognostic Factors In 5-Years Survival of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children Aged 1-18 Years*

Eva Yulianti<sup>1</sup>, Nurhayati Adnan<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Departement Epidemiologi, Fakultas Kesehatan masyarakat, Universitas Indonesia, Depok

<sup>2</sup> Departement Epidemiologi, Fakultas Kesehatan masyarakat, Universitas Indonesia, Depok

Email: [evarosyadi@gmail.com](mailto:evarosyadi@gmail.com), [nurhayati-a@ui.ac.id](mailto:nurhayati-a@ui.ac.id)

#### Abstrak

Leukemia limfoblastik akut (LLA) adalah jenis kanker yang disebabkan oleh akumulasi limfoblas di sumsum tulang yang mempengaruhi banyak anak. Keberhasilan pengobatan pada pasien leukemia dapat dinilai berdasarkan tingkat kelangsungan hidup pasien LLA. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi kelangsungan hidup 5 tahun, faktor-faktor yang mempengaruhinya, dan nilai skor prediktor kelangsungan hidup pada anak usia 1-18 tahun yang didiagnosis dengan leukemia limfoblastik akut (LLA) di RSAB Harapan Kita. Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik yang menggunakan desain penelitian kohort retrospektif. Sampel adalah 130 pasien LLA yang didiagnosis pada tahun 2013-2014 yang diperoleh dari teknik pengambilan sampel *non-probabilitas* jenis *consecutive sampling*. Data dikumpulkan dengan melacak rekam medis pasien. Data dianalisis menggunakan analisis *Kaplan-Meier* dan Regresi Cox. Hasil penelitian menunjukkan bahwa probabilitas tingkat kelangsungan hidup pasien LLA dari 2013-2019 adalah 92,25% dengan tingkat kelangsungan hidup rata-rata 60 bulan. Tingkat kelangsungan hidup pasien LLA 1, 3, dan 5 tahun adalah 97,68%, 93,8%, dan 92,25%. Berdasarkan analisis multivariat menggunakan model interaksi regresi Cox, faktor yang paling berpengaruh pada tingkat kelangsungan hidup pasien LLA adalah komorbiditas ( $p = 0,002$ ; HR = 10,76 CI; 2,38-48,55), remisi ( $p = 0,001$ ; HR = 13,28 CI; 2,98-59,73) dan kambuh ( $p = 0,014$ ; HR = 7,92 CI; 1,53-41,12)

**Kata Kunci:** Leukemia limfoblastik akut (LLA), komorbiditas, remisi, kambuh, faktor prognostic

#### Abstract

*Acute lymphoblastic leukemia (LLA) is a type of cancer caused by the accumulation of lymphoblasts in the bone marrow that affects many children. The success of treatment in leukemia patients can be assessed based on the survival rate of LLA patients. The aims of this study were to identify 5-year survival, the factors that influence it, and the scoring value of predictors of survival in children aged 1-18 years diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (LLA) in RSAB Harapan Kita. This study is an analytic observational study that used retrospective cohort study design. The sample was 130 LLA patients diagnosed in 2013-2014 who were obtained from a non-probability sampling technique consecutive sampling. Data were collected by tracking the patient's medical records. Data were analyzed using Kaplan-Meier analysis and Cox Regression. The results show that the LLA patient's survival rate probability from 2013-2019 was 92.25% with a median survival rate of 60 months. The survival rate of LLA 1, 3, and 5 years of patients was 97.68%, 93.8%, and 92.25%. Based on multivariate analysis using Cox regression interaction models, the most influential factors on survival rate of LLA patients were comorbidity ( $p = 0.002$ ; HR = 10.76 CI; 2.38-48.55), remission ( $p = 0.001$ ; HR = 13.28 CI; 2.98-59.73) and relapse ( $p = 0.014$ ; HR = 7.92 CI; 1.53-41.12)*

**Keywords:** Acute lymphoblastic leukemia (LLA); comorbidity; remission; relapse; prognostic factors

## PENDAHULUAN

Kanker menjadi penyebab utama kematian yang terjadi pada anak-anak, dan hampir separuh dari semua penyakit kanker yang diderita pada masa kanak-kanak merupakan kanker pada sistem hematopoietik yang merupakan gangguan akibat proliferasi sel keganasan yang berasal dari sumsum tulang dan jaringan limfatik (1,2). Hasil analisis Miranda-Filho *et al.*, 2018, dari total 717.863 kasus leukemia di 185 negara antara tahun 2003 sampai 2007, diperkirakan pada tahun 2012 lebih dari 350.000 insiden leukemia diseluruh wilayah di dunia. Insidens leukemia tertinggi diantara kedua jenis kelamin, yaitu di Australia dan Selandia Baru (*Age-Standardised Rates* (ASR) 11,3 per 100.000 penduduk), diikuti Amerika utara 10,5, dan Eropa barat 9,6, Kanada 9,5, Australia 9,4, Irlandia 9,4, Ekuador 6,5, Singapura 6,0, dan Mesir 5,9 dan yang terendah di sub-Sahara Sub-wilayah Afrika yaitu Afrika barat 1,4 dan Afrika tengah 2,6. Kasus leukemia tersebut merupakan keseluruhan kasus leukemia yang terdiri dari *Acute Lymphoblastic Leukemia* (ALL), *Acute Myelogenous Leukemia* (AML), *Chronic Myeloid (Myelocytic) Leukemia* (CML) (3).

Sementara itu, di Indonesia terdapat sekitar 11.000 kasus kanker anak setiap tahunnya, dan leukemia merupakan kanker tertinggi pada anak dengan insidens 2,8 per 100.000 penduduk (4). Berdasarkan data *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) 2018 dari World Health Organization (WHO), jumlah kasus leukemia merupakan kasus terbanyak dengan urutan kesembilan di Indonesia setelah kanker payudara, serviks, paru-paru, kanker hati, kanker nasofaring, usus besar, limfoma non-Hodgkin, dan kanker rectum (5). WHO (2019) menyebutkan prevalensi kanker darah di Indonesia dalam lima tahun terakhir mencapai 35.870 kasus, prevalensi ini mencakup semua usia, baik laki-laki maupun perempuan.

Leukemia merupakan sekelompok gangguan yang ditandai oleh akumulasi sel darah putih ganas di sumsum tulang dan darah. Insidensi pertahunnya adalah 3 hingga 4 kasus per 100.000 anak-anak yang berusia di bawah 15 tahun, dan lebih sering terjadi pada anak laki-laki dibandingkan anak perempuan yang berusia di atas 1 tahun, dan awitan puncaknya terjadi antara usia 2 dan 6 tahun. Leukemia diklasifikasikan menjadi leukemia akut dan

leukemia kronik. Sekitar 75-80% dari seluruh kasus leukemia merupakan *Acute Lymphoblastic Leukemia* (ALL), 20-25% adalah *Acute Myelogenous Leukemia* (AML), dan 5% *Chronic Myeloid (Myelocytic) Leukemia* (CML) (6).

Selama 50 tahun terakhir, pengobatan pasien leukemia limfoblastik akut (LLA) telah meningkat secara signifikan. Sebagai tolak ukur keberhasilan pengobatan LLA dapat dilihat atau dinilai berdasarkan angka ketahanan hidup/kesintasan atau yang sering kita kenal dengan istilah *survival rate* (7). Angka kesintasan merupakan angka yang menunjukkan probabilitas kelangsungan hidup sampai pada periode waktu tertentu atau angka yang menunjukkan kapan suatu kejadian atau *event* terjadi. Angka ketahanan hidup (*survival rate*) yang digunakan sebagai tolak ukur pada pasien leukemia adalah angka ketahanan hidup 5 tahun (*5-year survival rate*) (7).

Berdasarkan data dari *Leukemia and Lymphoma Society* (2019) di Amerika dari tahun 2007 – 2013 angka ketahanan hidup dalam 5 tahun untuk LLA secara keseluruhan sebesar 71,6%, 90,6% pada anak-anak dengan usia kurang dari 15 tahun (8). Penelitian lainnya dilakukan di RSUP dr. Sardjito, Yogyakarta tahun 2010-2015 terhadap 309 anak dengan LLA didapatkan hasil angka kesintasan berdasarkan usia: usia <1 tahun, 1–9 tahun, dan >10 tahun masing-masing sebesar 60%; 61,1%; dan 47,9% (9).

Keberhasilan terapi pada LLA di negara maju salah satunya adalah karena modifikasi terapi sesuai farmakogenomik dan farmakodinamik pasien, perbaikan terapi dan perawatan suportif. Berbeda halnya dengan kondisi di negara berkembang, faktor prognostik yang ada belum sepadan dengan faktor prognostik di negara maju. Pemeriksaan sitogenik dan genetika molekuler untuk stratifikasi LLA belum sepenuhnya dilakukan di negara berkembang (9,10).

Beberapa penelitian mengenai prediktor kesintasan pada anak dengan LLA yang sudah banyak dilakukan baik di luar negeri maupun di Indonesia. Diantaranya adalah penelitian Hunger, *et. al.* (2012) di Amerika Serikat menyatakan bahwa anak LLA yang berusia  $\geq 10$  tahun memiliki risiko kematian 2,26 kali lebih tinggi dibandingkan anak yang berusia 1-

9,99 tahun dan anak LLA dengan sel T memiliki risiko kematian 2,04 kali lebih tinggi dibandingkan dengan anak LLA sel B. Penelitian kohort retrospektif yang dilakukan di RS kanker Dharmais Jakarta tahun 2012 menemukan hasil bahwa anak laki-laki memiliki risiko kematian 3,029 kali lebih tinggi dibandingkan anak perempuan, anak dengan jumlah trombosit  $< 30.000/\text{mm}^3$  memiliki risiko kematian 2,902 kali lebih tinggi dibandingkan anak dengan jumlah trombosit  $\geq 30.000/\text{mm}^3$ , anak dengan yang tidak mengalami remisi memiliki risiko kematian 3,353 lebih tinggi dibandingkan anak dengan remisi, dan anak dengan komorbiditas memiliki risiko kematian 2,799 lebih tinggi dibandingkan dengan anak yang tidak memiliki komorbiditas (11).

Sampai saat ini belum pernah dilakukan penilaian terhadap ketahanan hidup/kesintasan 5 tahun (*five-year survival rate*) pada anak dengan leukemia di RSAB Harapan Kita. Untuk itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui angka ketahanan hidup/kesintasan pada anak LLA di RSAB Harapan Kita serta faktor-faktor prediktor apa saja yang mempengaruhi angka kesintasan selama 5 tahun.

## METODE

Penelitian ini menggunakan desain kohort retrospektif di RSAB Harapan Kita Jakarta tahun 2013 sampai dengan 2019. Pengumpulan data dilakukan 1 Januari 2013 - 31 Desember 2014 di RSAB Harapan Kita hingga 31 Desember 2018 bagi yang didiagnosis tahun 2013 dan 31 Desember 2019 bagi yang didiagnosis tahun 2014. Rancangan studi dibatasi waktu 5 tahun (60 bulan) untuk terjadinya *event/kejadian*.

Populasi adalah semua pasien leukemia limfoblastik akut (LLA) yang berobat ke RSAB Harapan Kita. Besar sampel dibuat berdasarkan rumus Lemeshow (1997). Hasil yang didapatkan minimal 109 pasien sehingga jumlah seluruh sampel adalah 130 pasien. Teknik pengambilan sampel yang digunakan yaitu *non-probability sampling*. Pengumpulan data menggunakan data rekam medis serta melakukan telepon terkait luaran responden. Analisis data menggunakan uji statistik *Regressi Cox*. Penyajian data menggunakan tabel dan narasi.

## HASIL

**Tabel 1. Distribusi Karakteristik Demografi, Nilai Laboratorium, Status Klinis, dan Karakteristik Penyakit**

Karakteristik	n = 130	Presentase (%)
<b>Karakteristik Anak:</b>		
<b>Umur</b>		
1-9 Tahun	106	81.54
10-18 Tahun	24	18.46
<b>Jenis Kelamin</b>		
Perempuan	49	37.69
Laki laki	81	62.31
<b>Status Gizi</b>		
Normal	82	63.08
Tidak Normal	48	36.92
<b>Nilai Laboratorium saat awal diagnosis:</b>		
<b>Jumlah Leukosit</b>		
Normal	41	31.54
Tidak Normal	89	68.46
<b>Kadar Hemoglobin</b>		
Normal	34	26.15
Anemia	96	73.85
<b>Jumlah Trombosit</b>		
Normal	44	33.85
Tidak normal	86	66.15
<b>Kondisi Anak Selama Perawatan:</b>		
<b>Riwayat Infeksi</b>		
Tidak Infeksi	13	10
Infeksi	117	90
<b>Komorbiditas</b>		
Tidak ada	107	82.31
Ada	93	17.69
<b>Status Remisi</b>		
Tidak Remisi	10	7.69
Remisi	120	92.31
<b>Karakteristik Penyakit:</b>		
<b>Kambuh/Relaps</b>		
Tidak Relaps	109	83.85
Relaps	21	16.15
<b>Klasifikasi LLA FAB</b>		
<b>L1</b>		
L2	105	80.77
Immunophenotyping	25	19.23
<b>Sel B</b>		
Sel T	70	53.85
Stratifikasi Risiko	60	46.15

<i>Standard Risk</i>		
<i>High Risk</i>	58	44.62
	72	55.38

Berdasarkan tabel 1 diperoleh hasil bahwa berdasarkan karakteristik anak, pasien LLA terbanyak umur 1-9 tahun sebanyak 106 anak (81.54%) dan 24 anak (18.46%) berumur 10-18 tahun, berdasarkan jenis kelamin jumlah laki-laki lebih banyak yaitu 81 anak (62.31%) dan perempuan sebanyak 49 anak (37.69%). Anak LLA dengan status gizi normal sebanyak 82 anak (63.08%) dan anak dengan status gizi tidak normal sebanyak 48 anak (36.92%). Berdasarkan nilai laboratorium saat awal didiagnosis didapatkan hasil bahwa anak dengan jumlah leukosit tidak normal sebanyak 89 (68.46%) dan anak dengan jumlah leukosit normal sebanyak 41 anak (31.54%), anak dengan kadar Hemoglobin (Hb) normal sebanyak 34 (26.15%) dan anak dengan anemia sebanyak 96 (73.85%), anak dengan jumlah trombosit normal sebanyak 44 anak (33.85%)

dan anak dengan jumlah trombosit tidak normal sebanyak 86 (66.15%).

Berdasarkan karakteristik anak selama perawatan didapatkan hasil bahwa anak dengan Riwayat infeksi sebanyak 117 (90%), tidak pernah mengalami infeksi sebanyak 13 anak (10%). Anak dengan komorbiditas sebanyak 23 anak (17.69%) dan anak tanpa komorbiditas sebanyak 107 anak (82.31%). Anak yang mengalami remisi sebanyak 120 (92.31%) dan tidak remisi sebanyak 10 anak (7.69%). Berdasarkan karakteristik penyakit sebanyak 109 anak (83.85%) tidak mengalami *relaps*, dan 21 anak (16.15%) mengalami *relaps*. Klasifikasi LLA FAB L1 sebanyak 105 (80.77%) dan L2 sebanyak 25 anak (19.23%). Anak dengan *immunophenotyping* sel B sebanyak 70 anak (53.85%) dan sel T sebanyak 60 anak (46.15%), dan anak dengan stratifikasi risiko *high risk* sebanyak 72 anak (55.38%) dan *standard risk* sebanyak 58 anak (44.62%).

**Tabel 2. Risiko Kematian Berdasarkan Karakteristik Anak, Nilai Laboratorium saat Awal Diagnosis, Kondisi Anak Saat Perawatan, dan Karakteristik Penyakit**

Variabel Independen	Kesintasan Pasien LLA				HR (Interval Kepercayaan 95%)	Nilai p
	Sensor		Event			
	n	%	n	%		
Umur						
1-9 tahun	97	92.38	8	7.62	1	0.911
10-18 tahun	22	91.66	2	8.34	1.092 (0.232-5.146)	
Jenis Kelamin						
Perempuan	42	85.71	7	14.29	1	0.042
Laki laki	77	96.25	3	3.75	0.25 (0.064-0.952)	
Status Gizi						
Normal	74	90.24	8	9.76	1	0.266
Tidak Normal	45	95.74	2	4.26	0.415 (0.088 – 1.956)	
Jumlah Leukosit						
Normal	39	95.12	2	4.88	1	0.39
Tidak Normal	80	90.9	8	9.1	1.95 (0.413 – 9.178)	
Kadar Hb						
Normal	33	97.05	1	2.95	1	0.256
Anemia	86	90.25	9	9.48	3.31 (0.419 – 26.135)	
Jumlah Trombosit						
Normal	43	97.73	1	2.27	1	0.132
Tidak Normal	76	89.41	9	10.59	4.88 (0.618 – 38.546)	
Riwayat Infeksi						
Tidak Pernah	13	100	0	0	-	0.2803
Pernah Infeksi	106	91.37	10	8.36	-	
Komorbiditas						

Tidak Ada	104	97.2	3	2.8	1	
Ada Komorbiditas	15	68.18	7	31.82	12.52 (3.23 – 48.49)	0.000
Status Remisi						
Remisi	114	95.8	5	4.2	1	
Tidak Remisi	5	50	5	50	17.69 (5.068 – 61.754)	0.000
Kambuh/Relaps						
Tidak Relaps	107	98.2	2	1.8	1	
Relaps	12	60	8	40	26.81 (5.681 – 126.563)	0.000
Klasifikasi LLA FAB						
L1	101	97.12	3	2.88	1	
L2	18	72	7	28	11.67 (3.015 – 45.233)	0.000
Immunophenotyping						
Sel B	66	95.65	3	4.35	1	
Sel T	53	88.33	7	11.67	2.82 (0.73 – 10.91)	0.133
Stratifikasi Risiko						
Standard Risk	57	98.28	1	1.72	1	
High Risk	62	87.32	9	12.68	7.69 (0.97 - 60.75)	0.022

**Tabel 3. Prediktor Kesintasan Pasien LLA**

Variabel	P value	HR (IK 95%)
Komorbiditas	0.002	10.76 (2.38 – 48.55)
Status Remisi	0.001	13.23 (2.98 – 58.73)
Kambuh/Relaps	0.014	7.92 (1.53 – 41.12)

## PEMBAHASAN

Faktor karakteristik anak dalam penelitian ini terdiri dari umur saat diagnosis, jenis kelamin, dan status gizi. Umur saat diagnosis adalah faktor prognosis kunci pada pasien LLA anak. Pada penelitian ini diperoleh hasil ini menunjukkan bahwa anak yang berumur 10-18 tahun memiliki risiko mengalami kematian 1.092 (CI 0.232 – 5.146) kali lebih besar dibandingkan dengan anak yang berumur 1-9 tahun. Namun, hubungan antara variabel umur dengan kesintasan pasien LLA tidak terdapat hubungan secara bermakna.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Erdmann et al. (2014) di Jerman yang menyimpulkan bahwa umur tidak berhubungan dengan probabilitas kesintasan penderita LLA. Elisafitri R, et al (2018) juga menyimpulkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara umur dengan kesintasan pasien anak penderita LLA Proporsi event pada pasien LLA yang berumur 10 tahun maupun umur 1-10 tahun tidak terlalu signifikan perbedaannya yaitu 65,4% dan 62,7%.

Perbedaan hasil penelitian ini bisa disebabkan karena perbedaan pengkategorian umur di antara penelitian tersebut.

Namun, penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian kohort retrospektif di Amerika Serikat yang dilakukan oleh Hossain et al. (2014) menyimpulkan bahwa umur berhubungan signifikan terhadap kesintasan pasien LLA anak. Pernyataan ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Sousa et al. (2015) dan Ma et al. (2014) yang menunjukkan bahwa umur memiliki hubungan signifikan dengan kesintasan pasien anak dengan LLA. Anak yang didiagnosis LLA saat umurnya kurang dari 1 tahun memiliki angka kesintasan terendah.

Usia pada saat diagnosis dapat memengaruhi angka kesintasan diakibatkan biologi penyakit lain yang mendasari serta perubahan metabolisme pasien seiring dengan penambahan usia. Selain itu, perbedaan toksisitas dari terapi yang terjadi serta perbedaan protokol terapi juga turut andil mempengaruhi angka kesintasan (12).

Apabila dilihat dari variabel jenis kelamin, menunjukkan bahwa variabel tersebut memiliki hubungan yang bermakna secara statistik dengan kesintasan pasien LLA. Hasil penelitian ini menunjukkan anak laki-laki *protektif* mengalami kematian 0.25 (CI;0.064 – 0.952) kali dibandingkan dengan anak perempuan. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilaporkan oleh Ma et al. (2014) dan Gupta et al. (2014) yang

menemukan bahwa terdapat perbedaan kesintasan pasien LLA yang signifikan berdasarkan jenis kelamin.

Namun, hal ini tidak sejalan dengan penelitian Elisafitri R, et al (2018) menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan kesintasan pasien LLA pada anak. Sementara itu, penelitian yang dilakukan Halalsheh et al. (2011) menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara jenis kelamin dengan ketahanan hidup pasien LLA.

Hasil pada penelitian ini tidak sejalan dengan teori yang menyatakan bahwa jenis kelamin laki-laki memiliki prognosis yang buruk dibandingkan jenis kelamin perempuan (55). Buruknya prognosis LLA pada anak dengan jenis kelamin laki-laki kemungkinan disebabkan oleh berbagai faktor diantaranya adalah jenis leukemia sel T, index DNA yang lebih kecil pada laki-laki, adanya kromosom abnormal pseudodiploid, kromosom *philadelphia*, *Rearrangement of The Mixed Lineage Leukemia (MLL-r)* serta perbedaan metabolik dan endokrin yang masih belum dapat dijelaskan secara pasti (13).

Faktor prognosis yang berhubungan dengan kesintasan pasien anak penderita LLA pada penelitian ini adalah status gizi. Paling banyak pasien LLA dengan status gizi abnormal yang mengalami event (71,4%). Proporsi ketahanan hidup pasien dengan gizi abnormal lebih rendah dibandingkan dengan pasien LLA dengan gizi normal Elisafitri R, et al (2018). Pada hasil penelitian ini diketahui bahwa anak LLA dengan status gizi tidak normal *protektif* mengalami kematian 0.415 (0.088 – 1.956) kali dibandingkan dengan status gizi normal.

Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian Eissa et al. (2017) yang menyatakan bahwa obesitas memiliki pengaruh signifikan terhadap prognosis pasien anak penderita LLA. Pasien anak LLA dengan status gizi berlebih atau yang biasa disebut obesitas memiliki angka kesintasan yang rendah daripada pasien non-obesitas. Obesitas dapat mempercepat laju mutasi sel atau mengganggu mekanisme seluler perbaikan DNA yang mengakibatkan peristiwa mutasi. Terjadinya mutasi gen

merupakan salah satu faktor risiko terjadinya leukemia (13).

Status gizi berlebih dikaitkan dengan angka insidens leukemia yang lebih tinggi dan prognosis yang buruk (10). Status gizi berlebih pada pasien LLA akan memengaruhi insidens kanker leukemia limfoblastik akut dan pengobatannya (Ma., et al 2014). Penelitian Sari dkk menyatakan bahwa pasien LLA anak dengan status gizi berlebih memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami relaps disebabkan oleh pemberian dosis kemoterapi yang tidak adekuat. Dosis kemoterapi yang diberikan pada pasien LLA anak yang obesitas cenderung menjadi lebih kecil jika dihitung berdasarkan luas permukaan tubuh antara pasien obesitas dan non-obesitas. Pada penelitian yang sama juga didapatkan anak usia 10 tahun atau lebih dengan obesitas memiliki risiko 1,5 kali lebih besar untuk mengalami relaps ( $p=0,013$ ) jika dibandingkan dengan pasien LLA anak berusia kurang dari 10 tahun (14). Pasien anak usia di atas 10 tahun dengan berat badan lebih dari 60 kg saat diagnosis memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami relaps disertai angka kesintasan yang rendah (12).

Penelitian yang dilakukan oleh Sari dkk, mendapatkan 1 dari 2 pasien dengan usia lebih dari 10 tahun dengan status gizi berlebih mengalami relaps pada fase pemeliharaan, namun meninggal akibat perdarahan intrakranial. Pada studi kohort yang dilakukan oleh Gelete dkk, 65 dari 181 pasien memiliki status gizi berlebih saat diagnosis (15). Tidak ada perbedaan yang signifikan pada gejala klinis maupun hasil laboratorium pasien LLA anak kecuali angka relaps (10). Semua pasien mendapatkan dosis kemoterapi berdasarkan luas permukaan tubuh (15). Angka kesintasan 5 tahun pada pasien obesitas didapatkan lebih rendah dibandingkan dengan pasien non-obesitas (67% dibandingkan 81%, dengan  $p=0,03$ ) (10). Walaupun dosis kemoterapi sudah disesuaikan dengan luas permukaan tubuh pasien LLA anak, hasil akhir dari pasien LLA anak dengan status gizi berlebih ditemukan lebih buruk dibandingkan pasien dengan status gizi normal (12).

Jumlah leukosit yang tinggi sering ditemukan pada pasien LLA anak dengan

status gizi berlebih dikarenakan adanya pengaruh status gizi berlebih dengan pertumbuhan sel yang abnormal (10). Pada penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah leukosit tidak berhubungan signifikan secara statistik dengan kesintasan pasien LLA. Anak LLA dengan jumlah leukosit tidak normal lebih berisiko mengalami kematian 1.95(CI;0.413 – 9.178) kali lebih besar dibandingkan dengan jumlah leukosit normal.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta tahun 2017 menemukan hasil bahwa anak LLA dengan jumlah leukosit  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  memiliki risiko kematian 2,48 kali dibandingkan anak dengan jumlah leukosit  $< 10.000/\text{mm}^3$  (9). Namun, penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Simanjourang, C pada tahun 2012 di RS Darmas. Pada penelitian tersebut diperoleh bahwa kadar leukosit kurang dari 50.000 merupakan faktor protektif terjadinya kematian dengan nilai HR 0,734 (CI;0,341 - 1,582) (11).

Penelitian yang dilakukan oleh Butturini dkk menyimpulkan jumlah leukosit yang tinggi saat pertama kali terdiagnosis merupakan salah satu prediktor angka ketahanan hidup yang rendah pada pasien anak dengan LLA (17). Kadar leukosit di atas 50.000/mm<sup>3</sup> pada saat diagnosis memiliki hubungan yang bermakna terhadap angka ketahanan hidup pasien anak dengan LLA (16).

Penelitian mengenai hubungan hemoglobin dan trombosit saat awal terdiagnosis dengan kesintasan pada pasien anak dengan LLA masih terbatas dan dengan hasil yang tidak konsisten. Kadar hemoglobin  $< 8 \text{ g/dl}$  dipercaya berhubungan dengan ketahanan hidup yang lebih baik pada pasien LLA dibandingkan dengan kadar hemoglobin  $\geq 8 \text{ g/dl}$  (17). Pasien anak dengan LLA yang memiliki jumlah leukosit yang tinggi disertai hemoglobin yang rendah memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan pasien jumlah leukosit tinggi disertai kadar hemoglobin yang tinggi.

Hasil pada penelitian ini, variabel kadar Hb dengan kesintasan pasien LLA tidak berhubungan bermakna secara statistik. Anak LLA dengan kadar Hb anemia lebih

berisiko mengalami kematian 3.31 (CI;0.419 – 26.135) kali lebih besar dibandingkan dengan anak yang memiliki kadar Hb normal. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Simanjourang, Kodim dan Tehuteru (2013) mengenai analisis kesintasan 5 tahun dan diperoleh angka kesintasan pada LLA sebesar 28,9%, anak dengan kadar Hb  $< 12 \text{ g/dl}$  memiliki risiko kematian 1,081 kali dibandingkan dengan anak dengan kadar Hb  $\geq 12/\text{dl}$ . Penelitian lain di Jerman tahun 2008 mengungkapkan bahwa kadar hemoglobin yang rendah saat diagnosis awal berhubungan dengan penyakit yang lebih berat (17). Sebuah penelitian retrospektif di Malaysia tahun 2000 mengungkapkan bahwa anak LLA dengan kadar Hb  $\geq 11 \text{ g/dL}$  memiliki risiko kematian 2,04 kali lebih tinggi dibandingkan anak LLA dengan Hb  $< 11$  (18).

Kadar trombosit merupakan salah satu faktor prognostik pada kesintasan pasien anak dengan LLA. Pasien LLA dengan trombosit kurang dari  $30 \times 10^3/\text{L}$  memiliki prognosis lebih buruk (11). Pada penelitian ini, tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara jumlah trombosit dengan kesintasan pasien LLA. Anak LLA dengan jumlah trombosit tidak normal lebih berisiko mengalami kematian 4.88 (CI;0.618 – 38.546) kali lebih besar dibandingkan dengan anak yang mengalami memiliki jumlah trombosit normal.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian kohort retrospektif yang dilakukan di RS kanker Dharmas Jakarta tahun 2012 terhadap 95 anak dengan leukemia akut menemukan hasil bahwa anak laki-laki memiliki risiko kematian 3,029 kali lebih tinggi dibandingkan anak perempuan, anak dengan jumlah trombosit  $< 30.000/\text{mm}^3$  memiliki risiko kematian 2,902 kali lebih tinggi dibandingkan anak dengan jumlah trombosit  $\geq 30.000/\text{mm}^3$ , anak dengan yang tidak mengalami remisi memiliki risiko kematian 3,353 lebih tinggi dibandingkan anak dengan remisi, dan anak dengan komorbiditas memiliki risiko kematian 2,799 lebih tinggi dibandingkan dengan anak yang tidak memiliki komorbiditas (11).

Sementara itu, hasil sejalan juga ditunjukkan oleh penelitian kohort retrospektif tahun 2013 yang dilakukan di

Shiraz, Shouthern Iran terhadap 208 pasien LLA usia kurang dari 15 tahun didapatkan hasil kesintasan 5 tahun sebesar 56,6% dengan pasien yang mengalami trombositopenia dan trombositosis memiliki risiko kematian masing-masing 2,8 kali dan 4,01 kali dibandingkan dengan pasien yang memiliki jumlah trombosit normal (19). Pasien dengan kadar trombosit kurang dari 30.000/mm<sup>3</sup> dapat mengalami perdarahan walaupun tidak melakukan aktifitas apapun, dan kematian dini pada pasien leukemia umumnya disebabkan karena perdarahan. Komplikasi perdarahan mengakibatkan kematian pada 7-10% pasien leukemia akut yang terjadi dalam beberapa hari atau beberapa minggu pertama setelah diagnosis (2,25,21).

Infeksi yang terjadi pada anak LLA diantaranya adalah demam, neutropenia, diare, varisela, mucositis, batuk, pilek dan lain-lain (22). Variabel riwayat infeksi tidak berhubungan bermakna secara statistik. Variabel riwayat infeksi tidak bisa diestimasi nilai *hazard* nya dikarenakan tidak terjadi *event* pada kelompok yang tidak pernah mengalami infeksi.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Widnyana tahun 2015, terhadap 33 anak LLA usia 0 sampai kurang dari 12 tahun yang didiagnosis LLA tahun 2010-2012 di Rumah Sakit Sanglah Denpasar, didapatkan angka kesintasan selama 2 tahun sebesar 30,3% dan anak LLA yang mengalami infeksi memiliki risiko kematian 1,55 kali dibandingkan anak yang tidak mengalami infeksi (12). Hasil penelitian tersebut sejalan dengan penelitian uji klinik yang dilakukan oleh O'Connor, et. al. pada tahun 2014 terhadap 3126 anak usia 1-18 tahun yang didiagnosa LLA antara oktober 2003 sampai juni 2011 di 45 pusat kesehatan Inggris. Dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat 249 kematian selama periode *follow up* 5 tahun, 132 (53%) kematian akibat proses penyakit dan 117 (47%) disebabkan oleh proses pengobatan serta penyebab kematian tersering adalah kejadian sepsis dengan insiden kumulatif kematian akibat infeksi sebesar 2,4% (16). Infeksi karena bakteri dan jamur merupakan penyebab utama kesakitan dan kematian pada anak selama pengobatan kemoterapi

LLA. Selain itu, Infeksi juga dapat meningkatkan risiko kematian dan risiko *relaps* atau kekambuhan yang dapat menyebabkan penghentian pengobatan kemoterapi atau penurunan dosis agen kemoterapi (22). Pasien dengan penyakit keganasan sering menjadi rentan terhadap penyakit akibat yang mendasarinya maupun akibat terapi yang diberikan. Beberapa keganasan tersebut berhubungan dengan defek imun spesifik yang mendasari infeksi oleh patogen tertentu. Pasien LLA mempunyai risiko tinggi terkena infeksi bakteri gram negatif karena neutropenia secara kuantitatif maupun fungsional (23).

Kematian pasien kanker salah satunya disebabkan oleh adanya interaksi obat yang berat. Interaksi obat dapat memicu terjadinya reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD) yang dapat berakibat pada ketidakpatuhan atau kejadian putus obat. Kejadian interaksi obat yang berat pada pasien kanker secara teori salah satunya dipengaruhi oleh adanya penyakit penyerta (komorbid) pada pasien tersebut. (15).

Pada penelitian ini diperoleh hasil bahwa variabel komorbid berhubungan bermakna secara statistik dengan kesintasan pasien LLA. Anak LLA dengan adanya komorbiditas lebih berisiko mengalami kematian 10,76 (2,38 – 48,55) kali lebih besar dibandingkan dengan anak yang tidak memiliki komorbiditas. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Simanjorang, Kodim dan Tehuteru (2013) mengenai analisis kesintasan 5 tahun pada 95 anak dengan LLA dan LMA di Rumah Sakit Kanker Dharmas Jakarta tahun 1997-2008 dan didapatkan sebanyak 7 pasien (7%) memiliki komorbiditas, penyakit penyerta tersebut diantaranya TB paru, Demam berdarah, varisella, dan diare. Semua pasien dengan komorbiditas memiliki probabilitas ketahanan hidup 5 tahun sebesar 0%, artinya semua pasien yang memiliki komorbiditas sudah meninggal sebelum 5 tahun dan pasien dengan komorbiditas memiliki risiko kematian 2,79 kali dibandingkan pasien yang tidak memiliki komorbiditas (11). Namun, penelitian yang dilakukan oleh Fitriyani (2016) menunjukkan hasil yang berbeda, diketahui bahwa komorbiditas tidak mempengaruhi kejadian interaksi obat pada



pasien leukemia yang menjalani rawat inap di RSCM yang pada akhirnya tidak berhubungan dengan rendahnya kesintasan pasien LLA. Komorbiditas yang diperoleh dalam penelitian tersebut ialah, febril neutropenia, hiperleukositosis, pneumonia komunitas, sepsis, gagal jantung, herpes, diare, dan gizi buruk marasmik.

Berdasarkan status remisi pasien, variabel tersebut berhubungan bermakna secara statistik dengan kesintasan pasien LLA. Anak LLA yang tidak mengalami remisi lebih berisiko mengalami kematian 13.23 (2.98 – 58.73) kali lebih besar dibandingkan dengan anak yang mengalami remisi. Pasien LLA memiliki probabilitas mencapai remisi komplet, remisi parsial, maupun kematian. Potensi kematian pasien LLA yang tidak mengalami remisi sebesar 3,353 kali (CI: 1,480 - 7,597) dibandingkan dengan yang mengalami remisi (11). Pada pasien LLA dengan status gizi *underweight* dan status gizi *overweight* memiliki tendensi sulit untuk mencapai remisi. Status remisi pasien LLA setelah menjalani kemoterapi fase induksi perlu dipantau secara seksama karena merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi prognosis pasien LLA.

Berdasarkan hasil analisis bivariat, terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara kambuh/*relaps* dengan kesintasan pasien LLA. Anak LLA yang mengalami *relaps* lebih berisiko 7.92 (CI;1.53-41.12) kali lebih besar mengalami kematian dibandingkan dengan anak yang tidak mengalami *relaps*. Potensi kematian pada pasien yang mengalami *relaps* sebesar 0,23 (CI: 0,090-0,591) dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami *relaps* (11).

Relaps dapat terjadi pada pasien LLA yang telah mencapai remisi. Namun, belum diketahui dengan pasti penyebab terjadinya relaps. Diperkirakan faktor-faktor yang menimbulkan risiko relaps antara lain keparahan stadium kanker, usia, jenis kelamin, kadar hemoglobin dalam darah, kadar albumin, dan jumlah leukosit merupakan. Terdapat terapi suportif yang digunakan apabila terdapat penyakit penyerta leukemia dan jika terjadi komplikasi.

Menurut National Cancer Institute, relaps adalah kembalinya suatu penyakit atau tanda dan gejala suatu penyakit setelah masa

pemulihan. Relaps dibagi menjadi dua yaitu relaps awal dan relaps lambat. Relaps awal terjadi selama masa pengobatan atau 6 bulan dalam masa pengobatan, sementara itu relaps lambat terjadi lebih dari 6 bulan setelah pengobatan. Menurut penelitian Viana et al penderita leukemia yang menderita gizi buruk berisiko untuk relaps jauh lebih tinggi dibanding dengan penderita leukemia dengan status gizi baik, sehingga dapat disimpulkan bahwa status gizi memengaruhi faktor prognosis. Namun, hal ini tidak sesuai ini dengan hasil penelitian Meidiana terhadap faktor kejadian relaps pada anak dengan leukemia. Pada penelitian tersebut menjelaskan bahwa status gizi dengan kejadian relaps tidak berhubungan secara statistik (24).

Berdasarkan hasil pada penelitian ini, diperoleh bahwa variabel klasifikasi LLA FAB memiliki hubungan bermakna dengan kesintasan pasien LLA. Pada LLA L2 berisiko 11.67 (CI;3.015 – 45.233) kali lebih besar mengalami kematian dibandingkan dengan LLA L1. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta pada tahun 2017 menemukan hasil bahwa anak LLA dengan jumlah leukosit  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  memiliki risiko kematian 2,48 kali dibandingkan anak dengan jumlah leukosit  $< 10.000/\text{mm}^3$ , anak dengan LLA L1/L2 memiliki risiko kematian 2,43 kali lebih tinggi dibandingkan dengan anak LLA L1(9).

Berdasarkan hasil penelitian ini, diperoleh bahwa variabel *Immunophenotyping* tidak memiliki hubungan yang bermakna secara statistik dengan kesintasan pasien. LLA sel T lebih berisiko 2.82 (0.73 – 10.91) kali mengalami kematian dibandingkan dengan LLA sel B. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian uji klinik yang dilakukan oleh Hunger., et.al pada tahun 2012 di Amerika Serikat. Subjek dari penelitian tersebut 7.153 pasien LLA umur 0 -22 tahun periode tahun 2000-2005 didapatkan angka kesintasan 5 tahun sebesar 90,4% dengan LLA sel B sebanyak 5.982 dan 459 pasien dengan LLA sel T, serta pasien LLA sel T memiliki risiko kematian 2,04 kali dibandingkan pasien dengan LLA sel B (25).

Variabel terakhir pada penelitian ini adalah stratifikasi risiko. Berdasarkan hasil analisis bivariat terlihat bahwa variabel stratifikasi risiko berhubungan bermakna secara statistik dengan kesintasan pasien LLA. Hasil ini menunjukkan bahwa kelompok *high risk* lebih berisiko 7.69 kali mengalami kematian dibandingkan dengan kelompok *standard risk*. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta pada tahun 1998 – 2003 pada anak usia 1-18 tahun dengan LLA, didapatkan hasil angka ketahanan hidup 5 tahun sebesar 48% pada risiko biasa dan 19% pada risiko tinggi. Sementara itu, penelitian lainnya dilakukan di RSUP dr. Sardjito, Yogyakarta tahun 2010-2015 terhadap 309 anak dengan LLA didapatkan hasil angka kesintasan 5 tahun pada risiko biasa sebesar 57,4% dan risiko tinggi sebesar 40,3% dan memiliki risiko kematian 2,06 kali dibandingkan anak LLA risiko biasa (26).

#### KESIMPULAN

Probabilitas kesintasan pasien LLA secara keseluruhan dari tahun 2013 – 2019 sebesar 92.25% dengan median kesintasan 60 bulan. Kesintasan pasien LLA 1, 3, dan 5 tahun berdasarkan hasil penelitian ini adalah 97.68%, 93.80% dan 92.25%. Serta faktor-faktor yang mempengaruhi kesintasan pasien LLA adalah status remisi, komorbiditas, dan kambuh/*relaps*

#### SARAN

Peneliti menyarankan kepada tempat penelitian untuk menerapkan sistem penyimpanan dan penataan data rekam medis yang lebih baik lagi dan terkomputerisasi serta untuk penelitian selanjutnya melakukan penelitian lebih lanjut terkait faktor lainnya terhadap angka kesintasan 5 tahun dengan jumlah sampel lebih besar serta menggunakan desain yang lebih baik seperti kohort prospektif.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih diberikan kepada semua pihak yang membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Hockenberry M, Wilson D, Rodgers CC. Wong's Essentials of Pediatric Nursing. Tenth Edit. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2017.
2. Hoffbrand VA, Moss PAH. Hoffbrand's Essential Haematology [Internet]. Seventh Ed. United Kingdom: Wiley Blackwell; 2016. Available from: [www.wiley.com/buy/978111840864](http://www.wiley.com/buy/978111840864)
3. Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2018;5(1):e14–24. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30232-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30232-6)
4. Kementerian Kesehatan R. Situasi Penyakit Kanker. *Bul Jendela Data dan Inf Kesehat*. 2015;9–10.
5. WHO. Indonesia Source GLOBOCAN 2018. *Int Agency Res Cancer* [Internet]. 2019;256:1–2. Available from: <http://gco.iarc.fr/>
6. Hockenberry M, Wilson D, Rodgers CC. Wong's Essentials of Pediatric Nursing. Tenth Edit. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2017.
7. Kleinbaum DG. *Survival Analysis: A Self-Learning Text*. Third Edit. Gail, M; Krickeberg, K; Samet, J.M; Tsiatis, A; Wong W, editor. Springer. USA: Springer; 2013.
8. Bonaventure A, Harewood R, Stiller CA, Gatta G, Clavel J, Stefan DC, et al. Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995–2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89 828 children from 198 registries in 53 countries. *Lancet Haematol*. 2017;4(5):e202–17.
9. Wijayanti LP, Supriyadi E. Faktor prognostik dan kesintasan pasien leukemia limfoblastik akut anak di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, 2010–2015. *Indones J Cancer*. 2017;11(4):145–50.
10. Lustosa de Sousa DW, de Almeida Ferreira FV, Cavalcante Félix FH, de Oliveira Lopes MV. *Acute*

- lymphoblastic leukemia in children and adolescents: Prognostic factors and analysis of survival. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2015;37(4):223–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.03.009>
11. Simanjorang C, Kodim N, Tehuteru ES. Perbedaan Kesintasan 5 Tahun Pasien Leukemia Limfoblastik Akut dan Leukemia Mieloblastik Akut pada Anak di Rumah Sakit Kanker “Dharmais.” *Indones J Cancer*. 2013;7(1):15–21.
  12. Widnyana AANKP. Angka kesintasan dan faktor yang memengaruhi pasien leukemia limfoblastik akut pada anak di RS Sanglah tahun 2010-2012. Universitas Indonesia; 2015.
  13. Elisafitri R, Arsin A, Wahyu A. kesintasan pasien leukemia limfoblastik akut pada anak di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar. *JKMM*. 2018;ISSN 2599-:281–90.
  14. Fitriyani et.al. Angka Kejadian dan Faktor yang Memengaruhi Potensi Interaksi Obat dengan Obat pada Pasien Leukemia Akut Anak yang Menjalani Rawat Inap. *Sari Pediatri*, Vol. 18, No. 2. RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. 2016
  15. Iran: a cross-sectional study. *Cancer Chemotherapy Pharmacology* 2013;71:1619-27.
  16. O’Connor D, Bate J, Wade R, Clack R, Dhir S, Hough R, et al. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: An analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood*. 2014;124(7):1056–61.
  17. Teuffel O, Stanulla M, Cario G, Ludwig WD, Rottgers S, Schafer BW, et al. Anemia and survival in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2008;93(11):1652–7.
  18. Ng SM, Lin HP, Ariffin WA, Zainab AK, Lam SK, Chan LL. Age, sex, haemoglobin level, and white cell count at diagnosis are important prognostic factors in children with acute lymphoblastic leukemia treated with BFM-type protocol. *J Trop Pediatr*. 2000;46(6):338–43
  19. Almasi-Hashiani A, Zareifar S, Karimi M, Khedmati E, Mohammadbeigi A. Survival rate of childhood leukemia in Shiraz, Southern Iran. *Iran J Pediatr*. 2013;23(1):53–9.
  20. Vora A. *Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia*. Switzerland: Springer; 2017.
  21. Tomlinson D, Kline NE. *Pediatric Oncology Nursing: Advance clinical Handbook*. Second Edi. New York, USA: Springer; 2010. 587 p.
  22. Li SD, Chen YB, Li ZG, Wu RH, Qin MQ, Zhou X, et al. Infections during induction therapy of protocol CCLG-2008 in childhood acute lymphoblastic leukemia: A single-center experience with 256 cases in China. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(4):472–6.
  23. Bosnjak. Treatment of a Fibrile Neutropenic Patient, *Arch Oncol*. Vol 12, pp 179-81. 2004
  24. Pojoh, V. S., Mantik, M. F. J., & Manoppo, J. I. C. Hubungan Indeks Massa Tubuh dan Tercapainya Remisi pada Anak Penderita Leukemia Limfoblastik Akut. *E-CliniC*, Vol. 18, No. 1, Hal 91–99.
  25. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: A report from the children’s oncology group. *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1663–9.
  26. Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD. *LANZKOWSKY’S MANUAL OF PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY* [Internet]. Sixth Edit. The Surgery of Childhood Tumors. United Kingdom: Elsevier; 2016. Available from: <http://www.elsevier.com/>