

Hasil Karya Akhir

Korelasi Skor Hasford dengan Respons Terapi Imatinib mesylate Pada Pasien Leukemia Granulositik Kronik

Untuk Memenuhi Persyaratan Memperoleh Gelar
Dokter Spesialis Penyakit Dalam



Oleh :

dr. Nina Nur Arifah

Pembimbing :

dr. Shinta Oktya Wardani, SpPD
dr. Budi Darmawan M, SpPD-KHOM

Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
RSUD dr. Saiful Anwar Malang

2018

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

**Korelasi Skor Hasford dengan Respons Terapi Imatinib mesylate
Pada Pasien Leukemia Granulositik Kronik**

Diajukan Guna Melengkapi Tugas-tugas dan Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Dokter Spesialis Penyakit Dalam

Oleh

dr. Nina Nur Arifah

NIM. 138070200011006



Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II

dr. Shinta Oktya Wardhani, SpPD

dr. Budi Darmawan Machsoos, SpPD-KHOM

Mengetahui,

KPS PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya – RSU dr. Saiful Anwar, Malang

dr. Putu Moda Arsana, SpPD-KEMD

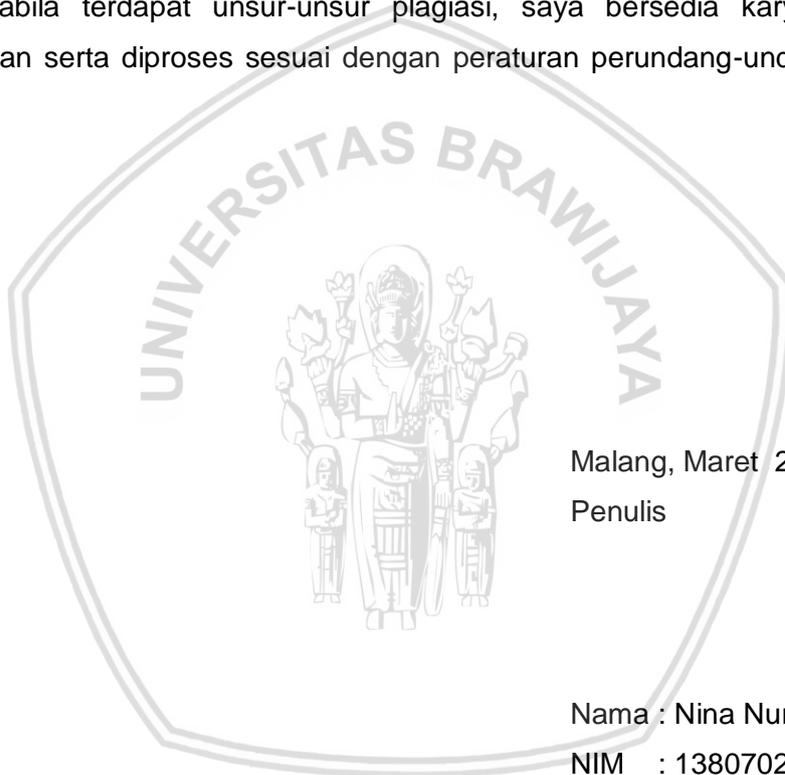
NIP. 19560503 198403 1 008



Pernyataan Orisinalitas Penelitian

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa sepanjang pengetahuan saya, di dalam akhir tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik di suatu Perguruan Tinggi, dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila terdapat unsur-unsur plagiasi, saya bersedia karya akhir ini digugurkan serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.



Malang, Maret 2018

Penulis

Nama : Nina Nur Arifah

NIM : 138070200011006

PS : Ilmu Kedokteran

Prog. : PPDS-1

Fak : Kedokteran UB

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur senantiasa kami panjatkan kehadirat Allah SWT, atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga karya akhir dengan judul “Korelasi Skor Hasford dengan Respons Terapi Imatinib mesylate Pada Pasien Leukemia Granulositik Kronik” ini dapat terselesaikan.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kami sampaikan kepada semua pihak yang telah berjasa dalam menyelesaikan penelitian ini, terutama kepada:

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang.
2. Direktur RSUD dr. Saiful Anwar Malang.
3. dr. Budi Darmawan, Machsoos, SpPD-KHOM, FINASIM selaku Kepala Laboratorium/SMF Ilmu Penyakit Dalam beserta pembimbing tugas akhir saya.
4. dr. Putu Moda Arsana, SpPD-KEMD, FINASIM selaku Ketua Program Studi dan dr. Djoko Heri Hermanto, SpPD-KHOM, FINASIM selaku Sekretaris Program Studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Dalam.
5. dr. Shinta Oktya Wardhani, SpPD, selaku pembimbing penelitian, beserta dr. Djoko Heri Hermanto, SpPD-KHOM yang turut membimbing dalam penelitian, mengarahkan, memotivasi, dan memberikan jalan keluar untuk segala permasalahan yang muncul dalam proses pengerjaan penelitian ini.
6. Prof. Dr. dr. Handono Kalim, SpPD-KR, Prof. Dr. dr. Djangan Sargowo, SpPD, SpJP, Prof. DR. dr. Harijono Achmad, SpPD-KGEH, Prof. dr. Djoko Wahono Soeatmadji, SpPD-KEMD, Prof. Dr. dr. Achmad Rudijanto, SpPD-KEMD, dr. Gatoet Ismanoe, SpPD-KPTI, dr. B.P. Putra Suryana, SpPD-KR, dr. C. Singgih Wahono, SpPD-KR, dr. Niniek Budiarti, SpPD-KPTI, dr. Sri Sunarti, SpPD-KGer, dr. Laksmi Sasiarini, SpPD-KEMD, dr. Didi Candradikusuma, SpPD-KPTI, dr. Shinta Oktya Wardani, SpPD, dr. Gadis Nurlaila, SpPD, dr. Rulli Rosandi, SpPD, dr. Dewi Indiasari, SpPD, dr. Heri Sutanto, SpPD, dr. Herwindo, SpPD, dr. Achmad Rifai, SpPD, dr. M. Anshory, SpPD dan dr. Perdana Aditya, SpPD atas segala saran, teladan, dukungan, serta ajaran beliau semua yang dapat menjadi motivasi.

7. dr. Fernando Hasudungan Oktavianus Sihite dan dr. Somarnam selaku tim penelitian yang telah membantu, memotivasi, maupun saran dalam penelitian ini
8. Mbak Sari, Mbak Aini, Mbak Riska, Bu Ketut, dan karyawan administrasi lainnya, selaku pegawai di lingkungan SMF IPD RSSA yang telah membantu semua proses dalam penulisan karya akhir ini.
9. Ayahanda Djoko Nursyahid, SH, MM (alm) dan Ibunda Muridatul Choiroh, AmdKeb, serta kakak saya, Dr. Hanif Nur Widhiyanti, SH, MHum, beserta keponakan-keponakan; Yasyifa, Azizah, Bregas, yang selalu memberikan semangat, restu, dan doa yang tiada henti.
10. dr. Retti Nurlaili dan dr. Rakhmad Ramadhan sebagai teman seperjuangan PPDS ilmu penyakit dalam angkatan 35.
11. Seluruh rekan-rekan PPDS, dokter muda, perawat, ahli gizi, dan seluruh karyawan RSSA/FKUB yang telah membantu saya menjalankan tugas sebagai residen selama 4 tahun terakhir.
12. Pasien-pasien di RSSA, guru-guru terbaik saya yang telah memberikan kesempatan untuk belajar ilmu kedokteran serta ilmu kehidupan tentang arti sakit dan sehat.

Penulis berharap semoga penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu kedokteran dan kepentingan masyarakat. Penulis menyadari bahwa penelitian ini jauh dari sempurna, untuk itu penulis memohon maaf dan berharap selanjutnya dilakukan penelitian yang lebih baik.

Malang, Maret 2018

Nina Nur Arifah

Daftar Isi

Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan Karya Akhir	ii
Pernyataan Orisinalitas Penelitian	iii
Kata Pengantar	iv
Daftar Isi	vi
Daftar Tabel	x
Daftar Gambar	xii
Daftar Singkatan	xiii
Abstrak	xiv
Abstract	xv
BAB I: Pendahuluan	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Akademik	4
1.4.2 Pelayanan	4
BAB II Tinjauan Kepustakaan	5
2.1 Leukemia Granulositik Kronis	5

2.1.1 Definisi, Etiologi dan Epidemiologi	5
2.1.2 Peran Gen BCR-ABL1 dalam Leukemogenesis	6
2.1.3 Gejala, Tanda Klinis dan Penegakan Diagnosis	11
2.1.4 Fase LGK	15
2.1.5 <i>Imatinib Mesylate</i> Sebagai Lini Pertama LGK	17
2.1.6 Evaluasi	19
2.1.7 LGK yang Resisten terhadap <i>Imatinib mesylate</i>	24
2.1.8 Faktor Prognostik	26
2.2 Skor Prognostik Hasford	27
2.2.1 Awal Mula Skor Hasford	27
2.2.2 Variabel dan Klasifikasi pada Sistem Skor Hasford	29
2.2.3 Validasi Keunggulan Skor Hasford	30
Bab III: Kerangka Teori dan Kerangka Konsep	32
3.1 Kerangka Teori	32
3.2 Kerangka Konsep	34
3.3 Hipotesis	35
BAB IV: Metodologi Penelitian	36
4.1. Jenis Penelitian	36
4.2. Populasi dan Sampel Penelitian	36
4.2.1. Populasi penelitian	36
4.2.2. Sampel penelitian	36
4.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	37
4.4 Tempat dan Waktu	37

4.5 Populasi Penelitian	38
4.6 Teknik Pengumpulan Data dan Analisis Statistik	38
4.7 Alur Penelitian	39
4.8 Cara Kerja	39
4.9 Definisi Operasional	40

Bab V: Hasil Penelitian **44**

5.1 Konversi Splenomegali yang Diukur Dengan Metode Schuffner Menjadi Satuan Sentimeter di Bawah Lengkung Iga	44
5.1.1 Metode Penelitian	44
5.1.2 Hasil Penelitian	45
5.2 Nilai Prediksi Skor Hasford Terhadap Respons Terapi Pasien Leukemia Granulositik Kronis yang Diterapi Dengan <i>Imatinib mesylate</i>	49
5.2.1 Karakteristik Sampel Penelitian	49
5.2.2 Korelasi Skor Hasford Terhadap Respons Hematologi Pasien LGK yang Diterapi <i>Imatinib mesylate</i>	51
5.2.3 Korelasi Skor Hasford Terhadap Respons Molekuler Pasien LGK yang Diterapi <i>Imatinib mesylate</i>	53
5.2.4 Peran Skor Hasford Dalam Memprediksi Resistensi <i>Imatinib mesylate</i>	56

Bab VI: Pembahasan **59**

6.1 Konversi Splenomegali yang Diukur Dengan Metode Schuffner Menjadi Satuan Sentimeter di Bawah Lengkung Iga	59
--	----

6.2 Nilai Prediksi Skor Hasford Terhadap Respons Terapi Pasien Leukemia Granulositik Kronis yang Diterapi Dengan <i>Imatinib mesylate</i>	61
6.2.1 Korelasi Skor Hasford dengan Respons Hematologi	62
6.2.2 Korelasi Skor Hasford dengan Respons Molekuler	63
6.2.3 Peran Skor Hasford Dalam Memprediksi Resistensi <i>Imatinib mesylate</i>	68
6.3 Keterbatasan Penelitian	70
BAB VII: Kesimpulan dan Saran	72
7.1 Kesimpulan	72
7.2 Saran	72
Daftar Pustaka	74
Lampiran	



Daftar Tabel

Tabel 2.1: Lini Masa Pengobatan Imatinib untuk Pasien LGK yang Baru Terdiagnosis	20
Tabel 2.2: Skor risiko dan prognosis pada LGK	27
Tabel 5.1: Karakteristik data dasar penelitian	45
Tabel 5.2: Hasil analisis regresi korelasi skor Schuffner dan tinggi badan pasien dengan ukuran limpa dalam sentimeter di bawah lengkung iga	46
Tabel 5.3: Hasil analisis regresi korelasi skor Schuffner dengan ukuran limpa dalam sentimeter di bawah lengkung iga	47
Tabel 5.4: Prediksi skor Schuffner dengan ukuran limpa dalam sentimeter di bawah lengkung iga tanpa menyertakan variabel tinggi badan pasien	48
Tabel 5.5: Karakteristik Sampel Penelitian	50
Tabel 5.6: Perbandingan Respons Hematologi Berdasarkan Skor Hasford	52
Tabel 5.7: Pencapaian Respons Molekuler Berdasarkan Skor Hasford	53
Tabel 5.8: Milestone Respons Molekuler Pasien LGK yang Yang Diterapi dengan Imatinib mesylate	54
Tabel 5.9: Uji Korelasi Respons Molekuler berdasarkan Skor Hasford	55
Tabel 5.10: Presentase Terjadinya Resistensi Imatinib Mesylate	56

Tabel 5.11: Luasan Kurva ROC Skor Hasford	57
Tabel 6.1: Klasifikasi Splenomegali berdasarkan Hackett	59
Tabel 6.2: Klasifikasi Splenomegali berdasarkan Schuffner	60
Tabel 6.3: Prediksi Ukuran Limpa di Bawah Lengkung Iga	61



Daftar Gambar

Gambar 2.1: Patogenesis LGK	9
Gambar 2.2: Biologi Molekuler LGK	12
Gambar 2.3: Hapusan darah pada LGK dengan fase kronis	14
Gambar 2.4: Kerja BCR-ABL1 dan imatinib dalam patogenesis LGK	19
Gambar 2.5: Respons terapi pada LGK berdasarkan sel leukemik	21
Gambar 2.6: Respons Molekuler pasien dengan LGK	22
Gambar 2.7: Rumus Skor Hasford	29
Gambar 4.1: Alur Penelitian	39
Gambar 4.2: Rumus konversi ukuran limpa dari skala Schuffner ke satuan cm di bawah lengkung iga	41
Gambar 5.1: Grafik konversi skor Schuffner ke ukuran limpa dalam sentimeter di bawah lengkung iga	48
Gambar 5.2: Kurva ROC Skor Hasford	56
Gambar 5.3: Plot Sensitivitas dan Spesifisitas Skor Hasford	57
Gambar 6.1: Pembagian Klasifikasi Schuffner dalam Menilai Splenomegali	60

Daftar Singkatan



BCR	: <i>Breakpoint Cluster Region</i>
CCR	: <i>Complete Cytogenetic Remission</i>
CEL	: <i>Chronic Eosinophilic Leukemia</i>
CHR	: <i>Complete Hematological Response</i>
CMR	: <i>Complete Molecular Response</i>
CNL	: <i>Chronic Neutrophilic Leukemia</i>
ELN	: <i>European Leukemia Net</i>
EMR	: <i>Early Molecular Response</i>
FISH	: <i>Flourescence in Situ Hybridization</i>
GMP	: <i>Granulocyte Myeloid Progenitor</i>
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
HR	: <i>Hematological Response</i>
IFN- α	: <i>Interferon-alfa</i>
LAP	: <i>Leukocyte Alkaline Phosphatase</i>
LGK	: <i>Leukemia Granulositik Kronis</i>
M-bcr	: <i>Major Break Cluster</i>
m-bcr	: <i>Minor Break Cluster</i>
MEP	: <i>Megakaryocyte-Erythrocyte Progenitor</i>
MMR	: <i>Major Molecular Response</i>
NCCN	: <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NHR	: <i>No Hematologic Response</i>
NMR	: <i>No Molecular Response</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PI3K	: <i>Phosphatidylinositol Kinase</i>
RT-PCR	: <i>Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>
SH1	: <i>SRC-homologi 1</i>
TKI	: <i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>

Abstrak

Korelasi Skor Hasford dengan Terapi Imatinib mesylate Pada Pasien Leukemia Granulositik Kronik

Nina Nur Arifah¹, Shinta Oktya Wardhani², Budi Darmawan Machsoos²

¹PPDS Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

²Staf Divisi Hemato Onkologi Medik – Ilmu Penyakit Dalam – Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Latar Belakang: Tujuan terapi leukemia granulositik kronis adalah tercapainya remisi kompli, baik remisi hematologi, sitogenetika, maupun molekuler. Sistem prognostik diperlukan dalam membantu memilih terapi secara efisien, salah satunya adalah skor Hasford. Penelitian ini dilakukan untuk melihat korelasi skor Hasford dengan respons terapi *Imatinib mesylate* pada pasien LGK di kota Malang.

Metode: Penelitian ini dilakukan dengan metode survei. Data diambil secara retrospektif berdasarkan rekam medis. Populasi adalah pasien LGK fase kronis yang menerima terapi *Imatinib mesylate* sekurang-kurangnya 18 bulan di Instalasi Rawat Jalan RSUD Saiful Anwar Malang. Penghitungan skor Hasford dilakukan dengan menggunakan data saat pertama kali pasien menerima Imatinib. Hasil penelitian disajikan secara deskriptif serta dianalisis secara korelasi. Analisis respons terapi dilakukan dengan Uji Chi Square, sedangkan penilaian resistensi dilakukan dengan luas kurva ROC.

Hasil: Pada penelitian ini, didapatkan 51 pasien dengan 2 pasien berada di skor Hasford risiko rendah, 20 pasien risiko sedang dan 29 pasien risiko tinggi. Korelasi bermakna didapatkan pada respons hematologi pada bulan ketiga dan keenam (p masing-masing 0.040, 0.020), serta pada respons molekuler pada bulan kedua belas (p=0.049). Resistensi *Imatinib mesylate* dapat diperkirakan dengan skor Hasford dengan luas kurva ROC sebesar 0.811 dan 95% CI sebesar 0.613 - 1.009 (p=0.014). *Cut of value* dalam menentukan resisten atau non-resisten terhadap Imatinib adalah 1284.338, di mana skor Hasford < 1284.338 termasuk dalam kategori non-resisten dan sebaliknya.

Kesimpulan: Skor Hasford berkorelasi terhadap respons hematologi dan molekuler pada pasien LGK yang diterapi *Imatinib mesylate* serta kemungkinan resistensi terhadap agen tersebut.

Kata Kunci: Leukemia Granulositik Kronis, Imatinib, Hasford

Abstract

The Correlation of Hasford Score and Imatinib mesylate Therapy In Chronic Myeloid Leukemia Patients

Nina Nur Arifah¹, Shinta Oktya Wardhani², Budi Darmawan Machsoos²

¹Resident of Internal Medicine – Medical Faculty – Universitas Brawijaya

²Staf of Hematology – Medical Oncology Division – Internal Medicine – Medical Faculty – Universitas Brawijaya

Background: The goal of chronic myeloid leukemia therapy is achieving complete hematologic, cytogenetic, or molecular remission. A prognostic system were needed in choosing therapy efficiently, one of which is Hasford's score. This study was conducted to see the correlation of Hasford score with the response of *Imatinib mesylate* therapy in LGK patients in Malang.

Method: This research was conducted by survey method. Data were retrospectively took based on medical records. The population was chronic phase CML patients who received *Imatinib mesylate* therapy for at least 18 months at the Outpatient Installation of Saiful Anwar Hospital Malang. Hasford score was calculated using data when the patient received Imatinib for the first time. Analysis of therapeutic response was done by Chi Square, while resistance assessment was calculated using ROC curve area.

Results: Fifty one CML patients were included, there were 2, 20, and 29 patients in low, intermediate and high risk of Hasford score respectively. Significant correlations were obtained in hematologic responses in the third and sixth months (p : 0.040 and 0.020 respectively), and also in the molecular response in the twelfth month (p = 0.049). *Imatinib mesylate* resistance can be estimated by Hasford score with ROC curve area of 0.811 and 95% CI of 0.613 - 1.009 (p = 0.014). The cut off value in determining whether resistant or non-resistant to Imatinib is 1284.338, where Hasford score <1284.338 belongs to the non-resistant category and vice versa.

Conclusion: Hasford's score correlates to both haematological and molecular responses in CML patients treated with *Imatinib mesylate* as well as possible resistance to this agent.

Keywords: Chronic Myeloid Leukemia, Imatinib, Hasford score.

BAB I

Pendahuluan

1.1 Latar Belakang

Leukemia granulositik kronis (LGK) merupakan gangguan mieloproliferatif yang paling umum, di mana kelainan ini memiliki karakteristik abnormalitas sitogenik t (9:22) yang melibatkan fusi gen BCR pada kromosom 22 dengan gen ABL pada kromosom 9. Fusi BCR/ABL menyebabkan aktivasi yang konstitutif dari tirosin kinase, yang menyebabkan proliferasi sel mieloid tidak terkontrol¹.

Insiden LGK adalah 1,5 per 100.000 orang per tahun. Berdasarkan jenis kelamin, kejadian LGK lebih tinggi pada pria dibandingkan pada wanita (2,0 vs 1,2). Insiden LGK meningkat perlahan seiring dengan usia hingga pertengahan empat puluh, di mana kejadian LGK mulai meningkat pesat LGK mencakup 30% dari semua leukemia dan terjadi sejak usia muda hingga tua².

Tujuan terapi pada LGK adalah mencapai remisi komplit, baik remisi hematologi, remisi sitogenetika, maupun remisi biomolekuler. Untuk mencapai remisi hematologi, digunakan obat-obat yang bersifat mielosupresif. Begitu tercapai remisi hematologi, dilanjutkan dengan terapi interferon dan atau cangkok sumsum tulang^{1,2}.

Dalam penatalaksanaan LGK, remisi hematologi komplit diharapkan muncul pada tiga bulan pertama. Jika respons hematologi terjadi setelah tiga bulan terapi, maka disebut sebagai respons suboptimal. Pasien yang

tidak mencapai CHR dalam 3 bulan harus dipertimbangkan untuk perubahan terapi^{2,3}.

Fungsi sistem prognostik adalah bagaimana kapasitasnya dalam membantu memutuskan pilihan terapi secara efisien. Metrik atau sistem skor akan bermanfaat jika dapat mengklarifikasi keputusan pengobatan secara aktual, termasuk keputusan yang sulit atau meragukan. Berdasarkan parameter klinis dan hematologi, ada tiga sistem penilaian prognostik yang dikenal, yaitu sistem skor indeks Hasford, Sokal dan EUTOS. Ketiganya dapat memprediksi durasi kelangsungan hidup pasien LGK dengan terapi Imatinib¹.

Banjar et al (2016) menyebutkan bahwa skor Hasford dapat mengungguli skor lain dalam mengidentifikasi kategori risiko pada pasien LGK dengan tingkat akurasi 63%³. Kalkulasi skor Hasford dihitung berdasarkan usia, ukuran limpa (cm), *blas* (%), eosinofil (%), basofil (%), dan trombosit ($10^9/L$) yang akan dibedakan menjadi risiko rendah, menengah atau tinggi³. Studi yang dilakukan oleh Sinha et al (2013) juga menunjukkan bahwa skor Hasford dapat memprediksi kelangsungan hidup pasien lebih baik daripada indeks Sokal. Skor Hasford melibatkan nilai eosinofil dan basofil ke dalam sistem penilaian risiko di mana kedua komponen ini merupakan salah satu indikator terhadap progresivitas LGK yang mengarah ke fase akselerasi atau krisis blas⁴.

Pasien LGK yang baru terdiagnosis perlu dilakukan stratifikasi berdasarkan sistem penilaian prognostik yang ada. Hal ini diperlukan untuk mengevaluasi dampak klinis dari nilai prognostik dengan membandingkan

kelompok risiko prognostik dan konsistensinya dalam evaluasi respons terapi⁴. Kendala yang dihadapi adalah skor Hasford tidak pernah dievaluasi di RSSA dan skala pembesaran limpa yang digunakan dalam skor Hasford adalah sm di bawah lengkung iga, di mana pasien-pasien di RSSA umumnya dinilai dengan menggunakan skala Schuffner. Sehingga dilakukan pula penelitian pendahuluan berupa konversi ukuran limpa dari skala Schuffner ke skala cm di bawah lengkung iga. Proposal ini memiliki tujuan untuk melihat nilai prediksi skor Hasford pada pasien dengan LGK di kota Malang mengingat belum ada penelitian serupa yang dilakukan sebelumnya, baik di kota Malang maupun di Indonesia.

1.2 Rumusan Masalah

- Apakah skor Hasford berkorelasi dengan respons hematologi pada pasien LGK yang diberikan *imatinib mesylate*?
- Apakah skor Hasford berkorelasi dengan respons molekuler pada pasien LGK yang diberikan *imatinib mesylate*?
- Apakah skor Hasford dapat digunakan sebagai alat dalam memprediksi resistensi *imatinib mesylate* pada pasien?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi skor Hasford terhadap respons terapi serta resistensi *Imatinib mesylate* pada pasien LGK.

1.3.2 Tujuan Khusus

- Mengetahui korelasi skor Hasford terhadap respons hematologi pada pasien LGK yang diberikan *imatinib mesylate*.
- Mengetahui korelasi skor Hasford terhadap respons molekuler pada pasien LGK yang diberikan *imatinib mesylate*.
- Mengetahui skor Hasford terhadap sebagai alat dalam memprediksi resistensi *imatinib mesylate* pada pasien.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Akademik

- Menjadi dasar informasi ilmiah mengenai skor Hasford sebagai sistem skor prognosis pada pasien LGK yang menjalani terapi *Imatinib mesylate*.

1.4.2 Pelayanan

- Mengetahui peran skor Hasford dalam tata laksana pengobatan LGK.
- Skor Hasford dapat digunakan untuk mendeteksi prognosis pasien LGK sedini mungkin.
- Skor Hasford dapat digunakan untuk mendeteksi resistensi *Imatinib mesylate* pada pasien LGK sedini mungkin.

BAB II

Tinjauan Kepustakaan

2.1 Leukemia Granulositik Kronis

2.1.1 Definisi, Etiologi dan Epidemiologi

Leukemia granulositik kronis (LGK) adalah kanker pada sel induk yang berpotensi fatal, dengan angka kejadian sekitar 14% dari semua jenis leukemia. LGK disebabkan oleh translokasi kromosom 9 dan 22 yang disebut sebagai kromosom Philadelphia. Translokasi ini akan menghilangkan daerah regulator penting dari tirosin kinase (ABL) sehingga produk proteinnya aktif secara konstitutif. Pertumbuhan sel menjadi tidak terhambat dan akan berproliferasi secara tidak terkendali. Protein yang termodifikasi ini dikenal sebagai BCR-ABL1. Pada fase awal atau fase kronis, terapi penghambat kinase (kinase inhibitor), yang memiliki target BCR-ABL1, efektif dalam menghentikan perkembangan penyakit⁵.

Kejadian leukemia granulositik kronis mencapai 14% dari semua leukemia dewasa, di mana angka ini adalah peringkat kedua terbanyak setelah leukemia limfositik kronis⁵. Pada umumnya, LGK menyerang pada populasi yang berusia 40-50 tahun, namun dapat pula ditemukan pada usia muda, yang biasanya lebih progresif⁶.

The American Cancer Society memperkirakan bahwa pada tahun 2007, terdapat sekitar 4.600 pasien didiagnosis LGK di Amerika Serikat.

Insiden LGK di Amerika Serikat adalah sekitar 1 sampai 1,5 per 100.000 orang. Hanya 12% sampai 15% dari pasien LGK yang diperkirakan akan meninggal akibat penyakit ini setelah adanya ketersediaan terapi kinase inhibitor dan transplantasi sel induk hematopoietik alogenik. Meskipun kinase inhibitor tidak ditujukan untuk menyembuhkan penyakit, agen ini dapat menghambat perkembangan penyakit untuk sementara waktu⁵.

2.1.2 Peran Gen BCR-ABL1 dalam Leukemogenesis

LGK merupakan keganasan pertama yang dihubungkan dengan abnormalitas genetik secara langsung, yaitu translokasi kromosomal yang dikenal dengan kromosom Philadelphia. Kromosom 9 mengandung gen tirosin kinase, ABL, dinamai dari virus leukemia pada mencit yang ditemukan oleh Abelson (Abelson leukemia virus). Kromosom 22 mengandung BCR (*breakpoint cluster region*)⁵. Translokasi kromosomal ini dinamai berdasarkan penemunya pada tahun 1960, dua orang ilmuwan dari Philadelphia, Pennsylvania: Peter Nowell dan David Hungerford⁸.

Pada translokasi ini, bagian dari dua kromosom (9 dan 22) bertukar tempat. Akibatnya, bagian dari gen BCR bercampur dengan gen ABL. Dari penggabungan abnormal ini terjadi sintesis protein berat p210 atau p185 (p merupakan ukuran berat protein selular dalam kDa). Karena ABL membawa domain yang dapat menambahkan gugus fosfat ke residu tirosin (suatu tirosin kinase), produk penggabungan gen BCR-ABL1 juga berupa tirosin kinase⁸.

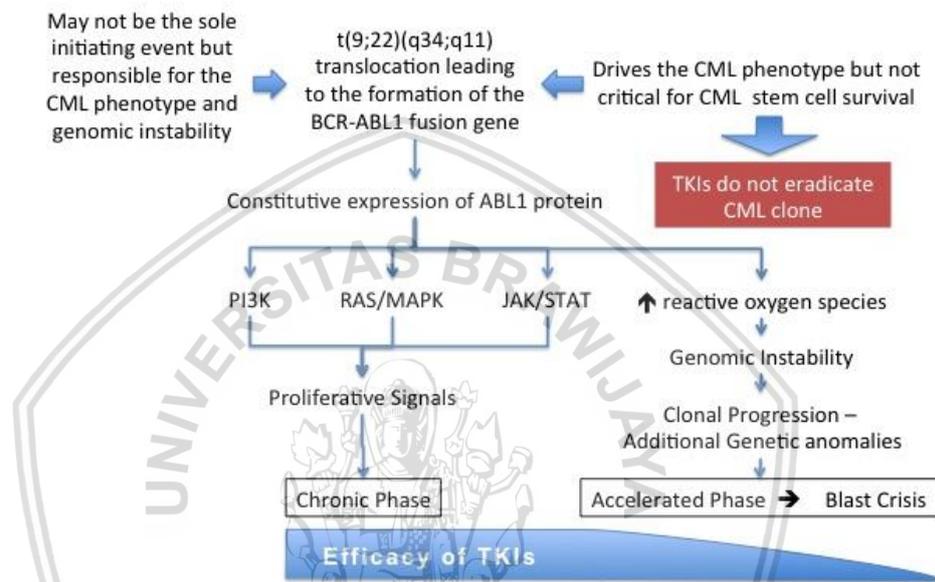
Protein gabungan BCR-ABL1 berinteraksi dengan subunit reseptor interleukin 3beta(c). Transkrip BCR-ABL1 terus-menerus aktif dan tidak memerlukan pengaktifan oleh protein selular lain. Hasilnya, BCR-ABL1 mengaktifkan kaskade protein yang mengontrol siklus sel dan mempercepat pembelahan sel. Protein BCR-ABL1 menghambat perbaikan DNA, yang akan mengakibatkan ketidakstabilan pada sistem gen dan membuat sel lebih rawan mengalami abnormalitas genetik lain⁸.

Aktivitas dari protein BCR-ABL1 merupakan penyebab patofisiologis dari LGK⁷. BCR ABL berpotensi sebagai leukemogenesis. Gen BCR berfungsi sebagai heterodimer dari gen ABL yang mempunyai aktivitas tirosin kinase, sehingga fusi kedua gen ini mempunyai kemampuan untuk oto-fosforilasi yang akan mengaktifasi beberapa protein dalam sitoplasma sel melalui domain SRC-homologi 1 (SH1), sehingga terjadi deregulasi dari proliferasi sel, berkurangnya sifat aderen sel terhadap stroma sumsum tulang, dan berkurangnya respons apoptosis. Fusi gen BCR-ABL1 akan berinteraksi dengan berbagai protein di dalam sitoplasma sehingga terjadilah transduksi sinyal yang bersifat onkogenik. Sinyal ini akan menyebabkan aktivasi dan juga represi dari proses transkripsi pada RNA, sehingga terjadi kekacauan pada proses proliferasi sel dan juga proses apoptosis. BCR-ABL1 bersifat anti-apoptosis sehingga menyebabkan gen ini dapat bertahan hidup lebih lama dibanding dengan sel normal. Dampaknya adalah terbentuknya klon-klon abnormal yang mendesak sistem hematopoiesis⁶.

Peran BCR-ABL1 sendiri adalah mencetuskan perubahan terjadinya jalur fibroblas yang bertahan lama, jalur *growth-factor-dependent haematopoietic cell* dan sumsum tulang utama. Tetapi jalur-jalur tersebut tidak seluruhnya memengaruhi leukemogenesis yang diinduksi oleh gen BCR-ABL1. Maka diperlukan faktor-faktor lain yang memiliki peran dalam proses tersebut.

Sebagaimana yang ditunjukkan Gambar 2.1, aktivasi *phosphatidylinositol kinase* (PI3K), protein kinase RAS/Mitogen yang teraktivasi (RAS/MAPK) dan jalur JAK/STAT telah ditunjukkan pada sel dengan BCR-ABL1 positif. Jalur ini terlibat dalam transformasi sel ganas dan diyakini berperan terhadap fenotip ganas LGK. Progresivitas LGK dari fase kronis ke fase akselerasi dan akhirnya fase krisis blas menandakan adanya perubahan pada penyakit yang dapat dipikirkan adanya kondisi yang semakin tidak responsif terhadap obat yang penghambat kinase BCR-ABL1. Sel dengan gen fusi BCR-ABL1 memiliki peningkatan spesies oksigen reaktif yang menyebabkan terjadinya kerusakan DNA. Progresi dari fase kronis ke fase akselerasi dan akhirnya ke fase krisis blas berhubungan dengan sel yang mengalami mutasi tambahan. Kondisi ini dikenal sebagai evolusi klonal. Spesies oksigen reaktif yang menginduksi kerusakan DNA diyakini menghasilkan evolusi klonal yang menghasilkan progresivitas fase akselerasi dan fase krisis blas yang mengakibatkan kegagalan pengobatan⁹.

Dengan berkembangnya pemahaman terhadap sifat-sifat dari protein BCR-ABL1 dan aktivitasnya sebagai tirosin kinase, terapi spesifik telah dikembangkan, yaitu dengan menghambat aktivitas protein BCR-ABL1⁸.



Gambar 2. 1: Patogenesis LGK⁹

(Dikutip dari Bollmann et al, 2011, hal 237)

Sitogenetika

Para ahli berpendapat bahwa terbentuknya kromosom Philadelphia diduga terjadi akibat pengaruh radiasi seperti kejadian Hiroshima dan Nagasaki dan akibat mutasi spontan. Saat ini, diketahui terdapat beberapa varian dari kromosom Philadelphia yang terbentuk karena translokasi kromosom 22 atau kromosom 9 dengan kromosom lainnya⁶.

Gen BCR-ABL1 pada kromosom Philadelphia (22q-) selalu didapatkan pada semua pasien leukemia granulositik kronis, tetapi gen BCR-ABL1 pada 9q+ hanya terdapat pada 70% pasien leukemia granulositik kronis. Dalam perjalanan penyakitnya, pasien dengan kromosom Philadelphia yang positif (Ph+) lebih rawan terhadap adanya kelainan kromosom tambahan. Hal ini terbukti pada 60-80% pasien Ph+ yang mengalami fase krisis blas, ditemukan adanya trisomi 8, trisomi 19, dan isokromosom lengan panjang kromosom 17i (17)q. Dengan kata lain selain gen BCR-ABL1, ada beberapa gen-gen lain yang berperan dalam patofisiologi leukemia mielositik kronik atau terjadi abnormalitas dari gen supresor tumor, seperti gen p53, p16 dan gen Rb⁶.

Biologi Molekuler

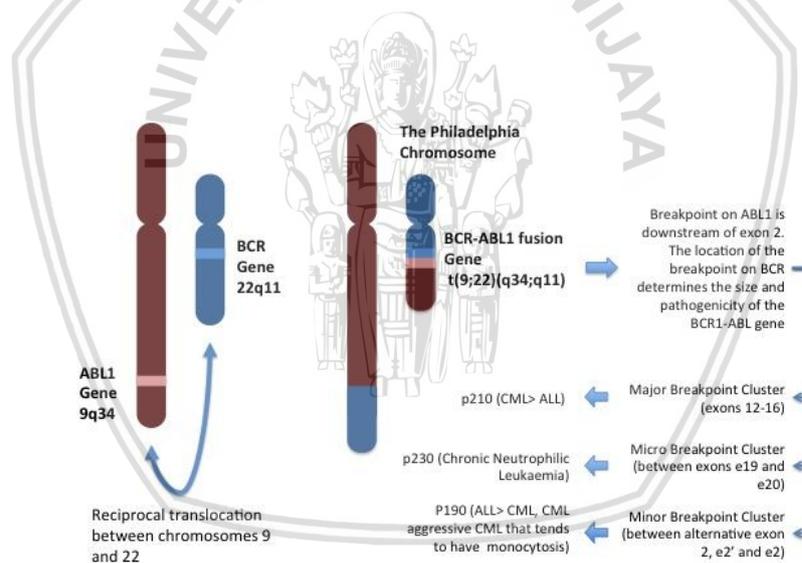
BCR-ABL1 adalah fusi yang terbentuk sebagai hasil dari translokasi kromosom t (9; 22) (q34; q11) (Gambar 2.2). Translokasi ini menghasilkan pembentukan kromosom Philadelphia. Gen Abelson murine leukemia virus onkogen homolog 1 (ABL1) dari 9q34 translokasi ke hilir menuju daerah 22q11 yang dikenal sebagai cluster breakpoint (BCB). Gen fusi mengkodekan tirosin kinase yang aktif secara konstitusional, di mana hal ini menjadi bukti ekspresi fenotipe dari LGK⁸.

Ada 3 variasi letak patahan pada gen BCR-ABL1 yaitu⁶:

- *Major break cluster* (M-bcr): patahan gen BCR ditemukan di daerah 5,8-kb atau daerah e13-e14 pada ekson 2 yang gen BCR-ABL1 nya akan mensintesa protein dengan berat molekul

210 kD. Gambaran klinis yang didapatkan adalah trombositopenia⁶.

- *Minor bcr* (m-bcr): patahan yang ditemukan di daerah 54,4-kb atau el yang gen BCR-ABL1 nya akan mensintesa p190. Gambaran klinis adalah monositosis yang dominan.
- *Micro bcr* (mikro-bcr): patahan pada 3' gen BCR antara e19-e20 yang selanjutnya akan terbentuk p230. Gambaran klinis adalah neutrofilia dan atau trombositosis⁶.



Gambar 2. 2: Biologi Molekuler LGK⁸

(Dikutip dari Bollmann et al, 2011, hal 237)

2.1.3 Gejala, Tanda Klinis dan Penegakan Diagnosis

LGK pada umumnya memiliki tiga fase. Fase awal adalah fase kronis yang kemudian diikuti dengan fase akselerasi dan pada akhirnya fase krisis blas. Pasien dengan LGK dapat menunjukkan

gejala-gejala yang berhubungan dengan hipermetabolisme, misalnya penurunan berat badan, kelelahan, anoreksia, keringat malam^{9,10}.

Splenomegali hampir selalu ada dan seringkali bersifat masif. Pada beberapa pasien, perbesaran limpa disertai dengan rasa tidak nyaman, nyeri atau gangguan pencernaan. Splenomegali persisten dapat terjadi meskipun pasien telah menjalani terapi. Limfadenopati jarang ditemukan kecuali di akhir perjalanan penyakit, dan merupakan penanda prognosis yang buruk^{9,10}.

Manifestasi hematopoiesis ekstramedular yang dapat ditemukan antara lain lesi subkutan atau limfadenopati, lesi pada kulit, jaringan subkutan, tulang, dan sistem saraf pusat (sekitar 30% dari *lymphoid blastic-phase disease*). Fase krisis blas limfoid lebih sering terjadi pada pasien dengan usia lebih muda (40% diantaranya berusia 40 tahun). Namun kondisi ini jarang ditemukan dan jika ada maka dapat dikelompokkan pada kelompok dengan prognosis yang buruk^{8,9}.

Gambaran LGK yang tersering ditemukan adalah leukositosis, sekitar 50% hingga 70% dari pasien memiliki hitung leukosit $> 100 \times 10^9/L$. Didapatkan variasi siklus dari hitung leukosit pada 10% hingga 20% penderita. Trombositosis ditemukan sekitar 30% hingga 50% pasien dan dapat mencapai kadar lebih dari $1000 \times 10^9/L$. Jarang ditemukan kelainan agregasi dari trombosit. Anemia dapat ditemukan pada 20% dari pasien. Gambaran anemia yang muncul meliputi pucat, dispnea, dan takikardia⁹. Memar, epistaksis, menoragia, atau

pendarahan dari tempat-tempat lain akibat fungsi trombosit yang abnormal^{9,10}.

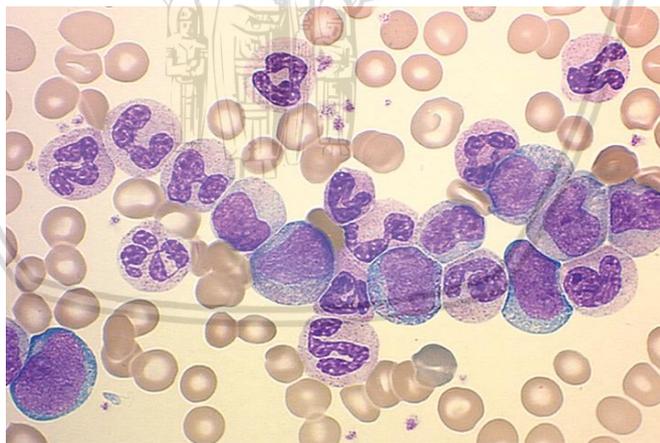
Skoring *leukocyte alkaline phosphatase* (LAP), walaupun saat ini jarang digunakan, akan menurun dan dapat membantu membedakan LGK dengan kelainan mieloproliferatif yang lain atau rekasi sekunder leukemoid. Akan terdapat hiperselularitas dari sumsum tulang dengan peningkatan rasio mieloid dari eritroid 10:1 menjadi 30:1. Sering terjadi juga peningkatan megakariosit, dan ditemukan *Gaucher-like cells* dan *se-blue histiocytes* pada 10% dari kasus. Pada 40% pasien dapat ditemukan *reticulin stain-measured grade 3-4*, dan hal ini berhubungan erat dengan prognosis yang buruk. Manifestasi leukostasis karena leukositosis atau trombosis seperti penyakit vasooklusif, kejadian serebrovaskular, infark miokard, trombosis vena, priapismus, gangguan penglihatan, dan insufisiensi paru^{9,10}. Gejala yang berhubungan dengan viskositas darah dapat muncul seperti priapismus, tinitus, stupor, perdarahan retina, dan penyakit serebrovaskular¹¹.

Gout atau gangguan ginjal yang disebabkan oleh hiperurisemia akibat pemecahan purin yang berlebihan dapat menimbulkan manifestasi klinis^{9,10}.

Evaluasi awal LGK harus mencakup analisis sumsum tulang, darah tepi, atau keduanya, imunofenotip, analisis kromosom, dan studi molekuler yang tepat. Pada hapusan darah tepi akan didapatkan seluruh tingkatan diferensiasi dan maturasi granulosit (Gambar 2.3)⁶.

Dapat pula didapatkan peningkatan presentasi sel mielosit dan metamielosit, serta presentasi eosinofil dan atau basofil⁶. Eosinofil dan basofil adalah jenis granulosit yang melepaskan bahan kimia untuk melawan beberapa jenis infeksi dan reaksi alergi. Jumlah eosinofil dan basofil dalam darah yang tinggi dikorelasikan dengan prognosis yang kurang menguntungkan^{9,10}.

Pada pemeriksaan aspirasi sumsum tulang, akan didapatkan selularitas sumsum tulang yang meningkat, dengan peningkatan rasio mieloid - eritroid. Persentase blas pada sumsum umumnya normal atau sedikit meningkat. Pada sumsum atau darah dapat ditemukan basofil, eosinofil, dan monositosis. Dengan pewarnaan retikulin, akan tampak bahwa stroma sumsum tulang mengalami fibrosis.⁶



Gambar 2. 3: Hapusan darah pada LGK dengan fase kronis. Pada hapusan darah perifer didapatkan peningkatan jumlah leukosit yang menunjukkan pergeseran kiri dengan pematangan granulosit, dan peningkatan mielosit. (Pewarnaan Wright-Giemsa, X 100)¹¹

(Dikutip dari Sobecks et al, 2014)

Pada sitogenetika, gen BCR-ABL1 pada kromosom Ph (22q-) selalu terdapat pada semua pasien LGK, tetapi gen BCR-ABL1 pada 9q+ hanya terdapat pada 70% pasien LGK. Mekanisme terbentuknya kromosom Philadelphia dan waktu yang dibutuhkan sejak terbentuknya Philadelphia sampai menjadi LGK dengan gejala klinis yang jelas, hingga kini masih belum diketahui secara pasti. Berdasarkan kejadian Hiroshima dan Nagasaki, diduga Philadelphia terjadi akibat pengaruh radiasi, sebagian ahli berpendapat akibat mutasi spontan. Sejak tahun 1980 diketahui bahwa translokasi ini menyebabkan pembentukan gen hibrid BCR-ABL1 pada kromosom 22 dan gen resiprokal ABL-BCR pada kromosom 9⁶.

2.1.4 Fase LGK

LGK memiliki tiga fase, yaitu fase kronis, fase akselerasi dan fase krisis blas. Sebelum adanya terapi definitif (dulu interferon, saat ini penghambat BCR-ABL1 kinase), pasien dengan LGK akan mengalami progresivitas dari fase kronis ke fase akselerasi dan akhirnya sampai fase krisis blas, di mana fase ini merupakan kondisi terminal^{7,8}.

1. Fase kronik

Fase ini ditandai dengan ekspansi yang tinggi dari hemopoietik pool dengan peningkatan sel darah matur dengan sedikit gangguan fungsional. Pada sumsum tulang, hepar, lien, dan darah perifer dijumpai sel neoplasma yang sedikit. Lama fase kronik 3 tahun. Gejala klinis akibat hipermetabolik seperti panas, keringat malam,

lemah, perut kembung, gangguan penglihatan, penurunan berat badan, gangguan penglihatan, dan anoreksia. Pemeriksaan laboratorium dapat ditemukan anemia normokromik normositer, dengan kadar leukosit meningkat antara 80.000-800.000/mm². Pada pemeriksaan apusan darah dapat dilihat seluruh stadium diferensiasi sel. Kadar eosinofil dan basofil juga meningkat^{8,9}.

Aktivitas BCR-ABL1 terhadap diferensiasi sel pada LGK menyebabkan terekspresinya MCL1 dan BCL-XL melalui aktivasi STAT-5. MCL-1 dan BCL-XL akan memengaruhi *Megakaryocyte-Erythrocyte Progenitor* (MEP) dan *Granulocyte Myeloid Progenitor* (GMP) dalam mendiferensiasi sel blas dan trombosit. Sedangkan MCL-1 akan memengaruhi GMP dalam mendiferensiasi eosinofil dan basofil^{11,12}.

2. Fase Akselerasi

Setelah kurang lebih 3 tahun, leukemia mielositik kronik akan masuk ke fase akselerasi yang lebih sulit dikendalikan daripada fase kronik dan fase ini dapat berlangsung selama beberapa bulan. Gejala fase akselerasi adalah sebagai berikut^{9,11}:

- Panas tanpa penyebab yang jelas.
- Splenomegali progresif.
- Trombositosis.
- Basofilia (>20%), eosinofilia, mieloblas (>5%).

- Gambaran mielodisplasia seperti hipogranulasi neutrofil, mikro megakariosit atau mononuklear yang besar.
- Fibrosis kolagen pada sumsum tulang.
- Terdapat kromosom baru yang abnormal seperti kromosom Philadelphia.

3. Fase Krisis Blas

Fase ini ditandai dengan ditemukannya lebih dari 30% sel blas pada sumsum tulang. Sebagian besar blas adalah mieloid, tetapi dapat juga dijumpai eritroid, megakariositik, dan limfoblas. Jika sel blas mencapai $>100.000/\text{mm}^2$, maka penderita memiliki resiko terkena sindrom hiperleukositosis¹⁰.

2.1.5 Imatinib Mesylate Sebagai Lini Pertama LGK

Tujuan terapi pada LGK adalah mencapai remisi lengkap, baik remisi hematologi, remisi sitogenetika, maupun remisi biomolekuler. Untuk mencapai remisi hematologi, digunakan obat-obat yang bersifat mielosupresif⁶ (Tabel 3). Begitu tercapai remisi hematologi, dilanjutkan dengan terapi interferon dan atau cangkok sumsum tulang^{10,11}.

Imatinib mesylate tergolong antibodi monoklonal yang dirancang khusus untuk menghambat aktivitas tirosin kinase dari fusi gen BCR-ABL1. Selain remisi hematologik, obat ini dapat menghasilkan remisi sitogenetika yang ditandai dengan hilangnya/berkurangnya kromosom

Ph dan juga remisi biologis yang ditandai dengan berkurangnya ekspresi gen BCR-ABL1 atau protein yang dihasilkannya.

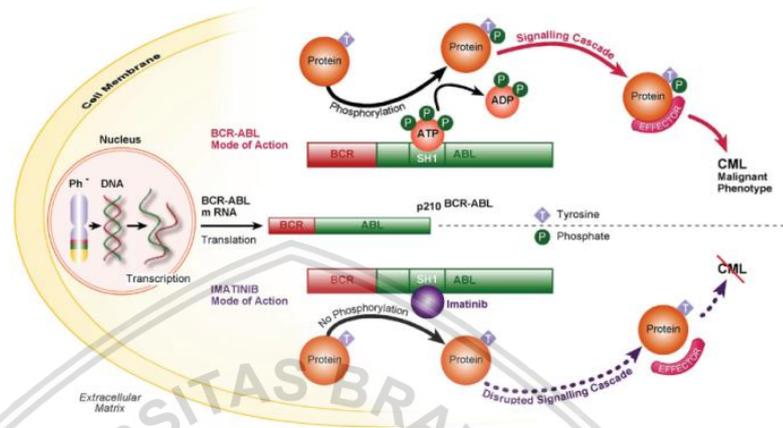
Imatinib merupakan penghambat tirosin kinase pada onkoprotein BCR-ABL1 dan mencegah fosforilasi substrat kinase oleh ATP. Imatinib diberikan per oral dan diabsorpsi dengan baik oleh lambung. Obat ini terikat kuat pada protein plasma, dimetabolisme oleh hati, dan dieliminasi melalui empedu dan feses¹³.

Di dalam tubuh, fungsi imatinib menyerupai ATP di *ATP binding pocket* di BCR-ABL1 domain SH1 (Gambar 2.4). Ikatan Imatinib pada *ATP binding pocket* sangat spesifik yang kemudian menyebabkan faktor lain tidak dapat berikatan pada lokasi tersebut (Gambar 2.5). Pada fase LGK fase kronis, imatinib memiliki efek yang lebih superior dan bertahan lebih lama dibandingkan dengan IFN α ¹⁴.

Dalam beberapa kasus LGK, dapat terjadi resistensi penyakit terhadap penggunaan Imatinib untuk fase kronik. Apabila hal ini terjadi maka dapat diberikan Dasatinib 140mg atau meningkatkan dosis Imatinib menjadi 800 mg¹⁵.

Dosis untuk fase kronik adalah 400 mg/hari setelah makan dan dapat ditingkatkan sampai 600mg/hari bila tidak mencapai respons hematologik setelah 3 bulan pemberian, atau pernah membaik tetapi kemudian memburuk dengan Hb menjadi rendah dan atau leukosit meningkat dengan tanpa perubahan jumlah trombosit. Dosis harus diturunkan bila terjadi neutropeni ($<500/\text{mm}^2$) atau trombositopeni

(<50.000/mm²) atau peningkatan sGOT/sGPT dan bilirubin. Untuk fase krisis blas dapat diberikan langsung 800mg/hari⁶.



Gambar 2. 4: Kerja BCR-ABL1 dan imatinib dalam patogenesis LGK¹⁴
(Dikutip dari Druker BJ et al, 2001, hal 1033)

Imatinib mesylate dapat menimbulkan reaksi hipersensitivitas, walaupun sangat jarang dan regimen ini tidak boleh diberikan pada wanita hamil. Imatinib mesylate memiliki interaksi obat ketokonazol, simvastatin dan fenitoin akan meningkatkan efek imatinib mesilat.

2.1.6 Evaluasi

Terapi LGK berubah dengan cepat karena saat ini terdapat pengobatan kuratif yaitu transplantasi alogenik dan adanya pengobatan target berupa imatinib dengan hasil yang luar biasa berdasarkan data *follow-up* 8 tahun^{13,14}. Algoritma pengobatan imatinib yang diterapkan pada pasien dengan LGK disajikan pada Tabel 4.

Tabel 2.1: Lini Masa Pengobatan Imatinib untuk Pasien LGK yang Baru Terdiagnosis¹⁶

Waktu dalam bulan	NCCN ^a		ELN ^b	
	Yang diharapkan ^c	Kegagalan ^d	Suboptimal ^e	Kegagalan ^d
3	Remisi hematologi komplit ^f	Tanpa remisi hematologi	Remisi sitogenetika minor	Tanpa remisi sitogenetika; mutasi baru
6	Semua kejadian remisi sitogenetika	Tanpa remisi hematologi	Remisi sitogenetika parsial	Remisi sitogenetika minimal ^g ; mutasi baru
12	Remisi sitogenetika komplit ^h atau parsial	Tanpa remisi hematologi atau remisi hematologi minimal	Kurang dari respons molekuler mayor	Kurang dari remisi sitogenetika parsial; mutasi baru
18	Remisi sitogenetika komplit ⁱ	Tanpa remisi sitogenetika, atau remisi sitogenetika parsial atau minor		
Sewaktu-waktu	Tidak mencapai remisi hematologi, sitogenetika atau molekuler; mutasi baru			

a. National Comprehensive Cancer Network.

b. European Leukemia Net.

c. Menunjukkan bahwa pada saat dievaluasi, pasien harus tetap menggunakan dosis yang sama.

d. Menunjukkan bahwa pada saat dievaluasi, untuk pasien yang menggunakan dosis 400 mg/hari, seseorang dapat meningkatkan dosisnya hingga maksimal 600-800 mg, sesuai dosis yang dapat ditoleransi, atau mungkin beralih ke penghambat TK lainnya.

e. Menunjukkan bahwa pasien menunjukkan manfaat jangka panjang yang substansial dalam melanjutkan pengobatan, namun kemungkinannya berkurang sehingga pasien memenuhi syarat untuk diberikan pengobatan lainnya.

f. Remisi hematologi komplit, jumlah sel darah putih <10.000/ μ L, morfologi dan jumlah hemoglobin serta trombosit normal, dan hilangnya splenomegali.

g. Remisi sitogenetika minimal, metafase sumsum tulang 66-95% dengan t (9; 22).

h. Remisi sitogenetika komplit, tidak ada metafase sumsum tulang dengan t (9; 22).

i. Remisi sitogenetika parsial, metafase sumsum tulang 1-35% dengan t (9; 22).

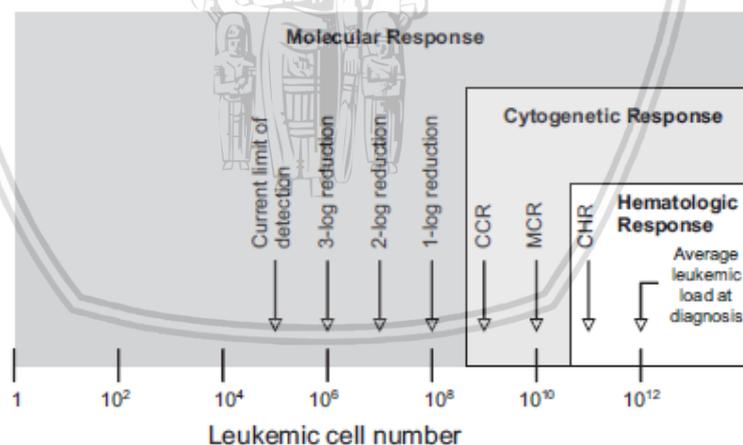
j. Remisi sitogenetika minor, metafase sumsum tulang 36-85% dengan t (9; 22).

(Dikutip dari Wetzler M et al, 2012, hal 916)

Pada saat diagnosis ditegakkan, diperkirakan bahwa pasien memiliki sel leukemia sebanyak 10^{12} (Gambar 2.4). Dengan asumsi bahwa pasien memberikan respons terhadap terapi, penilaian pertama yang perlu dilakukan adalah menentukan jumlah blas dan basofil dalam sampel darah. *Hematological response* (HR) adalah tidak ada atau

sedikit sel *blas* dalam darah dan jumlah darah kembali ke batas normal. *Complete hematological response* (CHR) adalah tidak ada sel leukemia yang bisa dideteksi, di mana jumlah sel darah putih $<10.000/\mu\text{L}$, morfologi dan jumlah hemoglobin serta trombosit normal, dan hilangnya splenomegali. Sebagaimana Gambar 2.4, penilaian CHR ini memiliki batas dalam mendeteksi 10^{11} sel leukemia atau lebih dalam tubuh^{5,11}.

Respons molekuler ditentukan dengan melihat jumlah *chimeric mRNA* BCR-ABL1. Pemeriksaan yang paling sensitive dilakukan dengan melihat *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR). Tes ini akan mengukur kadar BCR-ABL1 pada darah tepi ataupun di sumsum tulang, dan juga dapat mendeteksi satu sel LGK yang dikelilingi lebih dari 100.000 sel normal^{16,17}.



CCR = complete cytogenetic response; CHR = complete hematologic response;
MCR = major cytogenetic response.

Gambar 2. 5: Respons terapi pada LGK berdasarkan sel leukemik¹²

(Dikutip dari NCCN, 2007)

Respons terapi molekuler dapat dilihat pada bulan ketiga, keenam dan kedua belas setelah awal pengobatan. Respons terapi molekuler terbagi menjadi 3, yaitu^{16,17}:

- Respons molekuler komplit: Tidak ditemukannya gen BCR-ABL1 transkriptase pada sirkulasi darah tepi dengan pemeriksaan menggunakan PCR.
- Respons molekuler awal: BCR-ABL1 masih terdeteksi dengan kadar $\leq 10\%$ dengan menggunakan metode PCR pada bulan ke 3 atau ke 6.
- Respons molekuler mayor: BCR-ABL1 masih terdeteksi dengan kadar 0.1% dengan menggunakan metode PCR atau sekurang-kurangnya penurunan 3-log dari kadar basal BCR-ABL1 transkriptase jika PCR tidak tersedia.

BCR-ABL1 (IS)	3 months	6 months	12 months	>12 months
>10% ¹¹	YELLOW	RED		
1%–10%	GREEN		YELLOW	RED
0.1%–<1%	GREEN			YELLOW
<0.1%	GREEN			

Gambar 2. 6: Respons Molekuler pasien dengan LGK^{12,13}

(Dikutip dari NCCN, 2017, hal CML-3)

Berdasarkan Gambar 2.6, terdapat beberapa tahapan yang perlu dievaluasi setiap menilai respons molekuler pasien LGK. Warna hijau menunjukkan bahwa respons terapi telah tercapai secara molekuler dan terapi dapat diteruskan dengan mengevaluasi efek samping dari terapi¹².

Warna kuning menunjukkan bahwa respons molekuler lebih lambat terjadi daripada yang diharapkan sehingga perlu mengevaluasi kepatuhan pasien serta apakah ada interaksi obat. Pada kondisi ini perlu juga dipikirkan apakah ada kemungkinan mutasi dari BCR-ABL1. NCCN 2017 merekomendasikan untuk meningkatkan dosis imatinib menjadi 800 mg per hari. Atau dapat pula dipertimbangkan penggantian terapi dengan menggunakan TKI lini kedua seperti Dasatinib, Nilotinib, Posutinib atau Ponatinib. NCCN juga merekomendasikan untuk mempertimbangkan transplantasi sumsum tulang¹².

Warna merah menunjukkan bahwa respons molekuler gagal terjadi sehingga selain mengevaluasi kepatuhan pasien, interaksi obat dan kemungkinan mutasi dari BCR-ABL1, NCCN 2017 merekomendasikan untuk mengganti terapi menggunakan TKI lini kedua seperti Dasatinib, Nilotinib, Posutinib atau Ponatinib, dan transplantasi sumsum tulang. Pada zona ini, pasien LGK memiliki risiko lebih besar terjadinya fase akselerasi dan krisis blas¹².

Remisi sitogenetika terbagi menjadi beberapa kriteria, yaitu^{12,17}:

- a. Remisi sitogenetika minimal: metafase sumsum tulang 66-95% dengan Ph-positif.
- b. Remisi sitogenetika komplit: tidak ada metafase sumsum tulang dengan Ph-positif.
- c. Remisi sitogenetika parsial: metafase sumsum tulang 1-35% dengan Ph-positif.

- d. Respons sitogenetika mayor: metafase sumsum tulang 0-35% dengan Ph-positif (kompli+parsial)
- e. Remisi sitogenetika minor: metafase sumsum tulang 36-85% dengan Ph-positif.

Leukemia granulositik kronis disebut relaps jika didapatkan segala tanda dan gejala yang menunjukkan kegagalan respons (baik secara hematologis maupun sitogenetika) serta adanya peningkatan BCR-ABL1 sebanyak 1-log dengan kegagalan respons molekuler mayor perlu dilakukan evaluasi sumsum tulang untuk mengetahui apakah juga terjadi kegagalan respons sitogenetika kompli¹².

2.1.7 LGK yang Resisten terhadap *Imatinib mesylate*

Imatinib mesylate adalah penghambat selektif ABL dan turunannya BCR-ABL1, sebagaimana tirosin kinase tipe III lainnya. Agen ini efektif sebagai agen tunggal dalam pengobatan pasien LGK, dengan hasil yang paling signifikan adalah pada pasien dalam fase kronis. Sebagian kecil pasien LGK yang berada di fase kronis akan mengalami resistensi terhadap pengobatan imatinib atau kehilangan sensitivitas imatinib dari waktu ke waktu dan akhirnya mengalami kekambuhan. Resistensi terhadap imatinib berhubungan dengan serangkaian mekanisme heterogen, yang berkisar dari resistensi multi-obat yang tidak spesifik hingga perubahan genetik bawaan BCR-ABL1. Mekanisme resistensi imatinib yang paling sering diidentifikasi adalah mutasi titik domain BCR-ABL1 kinase yang mengganggu pengikatan imatinib, baik

dengan mengganggu lokasi pengikatan imatinib atau dengan menstabilkan konformasi BCR-ABL1 dengan penurunan afinitas terhadap imatinib¹⁷.

Kegagalan dalam mencapai respons target disebut sebagai resistensi primer, di mana kondisi ini akan dibagi menjadi resistensi hematologi primer dan resistensi sitogenetika primer, di mana respons ini umumnya dicapai pada bulan ketiga atau keenam setelah diberikan terapi TKI untuk pertama kali. Resistensi sekunder didefinisikan sebagai adanya pencapaian terhadap target terapi (pernah mencapai respons hematologis dan atau sitogenetika) dan kemudian kehilangan respons (baik hematologis dan atau sitogenetika)^{17,18}.

Tingkat resistensi primer dan sekunder terhadap imatinib meningkat dengan perkembangan penyakit LGK. Dalam studi fase II pada 181 pasien dalam fase akselerasi, pengobatan imatinib gagal mencapai remisi hematologi komplit pada 66% pasien dan gagal mencapai remisi molekuler komplit pada 76% pasien pada 12 bulan¹⁷.

Studi praklinis telah menunjukkan bahwa mutasi di luar domain kinase juga dapat mengakibatkan konformasi molekul BCR-ABL1 yang mengganggu ikatan imatinib. Oleh karena itu, skrining untuk mutasi di luar domain kinase mungkin diperlukan di masa depan untuk memperhitungkan adanya resistensi pada pasien. Penting juga dicatat bahwa dalam kasus tertentu mutasi BCR-ABL1 dapat menyertai, namun tidak dapat menjelaskan terjadinya resistensi terhadap imatinib¹⁷.

Ada empat mekanisme resistensi terhadap imatinib yang dapat dijelaskan hingga saat ini, yaitu (1) amplifikasi gen, (2) mutasi pada situs kinase, (3) peningkatan ekspresi protein pengekspor multidrug, dan (4) *alternative signaling pathways* yang secara fungsional mengompensasi mekanisme yang berperan dalam sensitivitas terhadap imatinib¹⁶.

Amplifikasi gen BCR-ABL1 dan penurunan konsentrasi imatinib intraseluler dapat ditata laksana dengan intensifikasi terapi dengan dosis imatinib yang lebih tinggi (hingga 800 mg/hari)¹⁶. Mutasi pada domain kinase terjadi pada sekitar setengah kasus fase kronis yang resisten terhadap imatinib dan lebih sering terjadi pada fase akselerasi serta krisis blas. Mutasi ini merupakan target dari penghambat tirosin kinase yang baru, di mana memiliki konformasi berbeda dari imatinib, yang menunjukkan aktivitas melawan sebagian besar mutasi imatinib. Nilotinib akan mengikat domain kinase dalam konformasi yang tidak aktif¹⁶.

2.1.8 Faktor Prognostik

Fungsi sistem prognostik adalah bagaimana kapasitasnya dalam membantu memutuskan terapi secara efisien. Metrik atau sistem skor baru akan berguna jika dapat mengklarifikasi keputusan pengobatan secara aktual, termasuk keputusan sulit atau yang meragukan. Untuk identifikasi awal pasien LGK pada fase kronis yang mungkin tidak menguntungkan dengan terapi konvensional, maka pada tahun 1984, Sokal mengembangkan sebuah sistem untuk membuat

subklasifikasikan pasien dengan LGK fase kronis menjadi tiga kelompok sesuai dengan kelangsungan hidup dan klinis. Dan karakteristik laboratorium (jumlah trombosit, ukuran limpa, umur, dan persentase blas dalam sirkulasi). Skor prognostik serupa dikembangkan oleh Hasford dkk dengan menggunakan parameter umur, ukuran limpa, jumlah platelet perifer, eosinofil, basofil dan sel blas. Kedua skor ini tetap digunakan dan dapat diterima hingga saat ini sebagai model prognostik LGK fase kronis dan klasifikasi risiko secara lengkap disajikan pada Tabel 5⁹. Skor Hasford dan indeks Sokal mencakup beberapa variabel, yang secara rutin diukur dalam praktik klinis dan pengukurannya dapat diandalkan⁴.

Tabel 2.2: Skor risiko dan prognosis pada LGK⁹

Risiko	Sokal ^a	Median Survival (m)	Hasford ^b	Median Survival (m)
Rendah	< 0.8	60	≤ 780	98
Sedang	0.8 – 1.2	30	781 – 1480	65
Tinggi	> 1.2	24	> 1480	42

- a. Sokal dihitung dengan rumus: $\exp(0.0116 \times (\text{usia} [\text{dalam tahun}] - 43.4)) + (0.0345 \times (\text{ukuran limpa} [\text{cm di bawah lengkung iga}] - 7.51) + (0.188 \times ((\text{trombosit} [10^9/\text{L}]/700)^2 - 0.563)) + (0.0887 \times (\text{blas} [\%] - 2.10))$
- b. Hasford dihitung dengan rumus: $(0.6666 \times \text{usia}^a) + (0.0420 \times \text{ukuran limpa dalam cm di bawah lengkung iga}^b) + (0.0584 \times \text{blas}^c) + (0.0413 \times \text{eosinofil}^d) + (0.2039 \times \text{basofil}^e) + (1.0956 \times \text{hitung trombosit}^f) \times 1000$

(dikutip dari Bollmann PW et al, 2011, hal-237)

2.2 Skor Prognostik Hasford

2.2.1 Awal Mula Skor Hasford

Diagnosis LGK umumnya ditegakkan saat pasien berada pada fase kronis. Pengobatan LGK telah berkembang selama beberapa

dekade terakhir, mulai dari iradiasi tubuh total hingga penggunaan agen sitoreduksi (busulfan dan hidroksiurea) yang dapat mencapai kontrol hematologi. Interferon-alfa (IFN- α), baik digunakan secara tunggal maupun sebagai kombinasi dengan sitarabin, juga menunjukkan adanya respons hematologi dan sitogenetika. Sampai saat ini, hanya transplantasi sel induk alogenik sebagai satu-satunya terapi kuratif, meskipun perannya telah berkurang secara signifikan sejak ditemukan agen penghambat tirosin kinase yang disebutkan lebih efektif dan aman. Meskipun berpotensi kuratif, transplantasi sel induk alogenik berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas yang signifikan^{3,4}.

Sistem skor Hasford diterbitkan pertama kali pada tahun 1998. Sistem skor ini diformulasikan berdasarkan data kelangsungan hidup yang diperoleh dari data kohort terhadap 1303 pasien yang menerima regimen berbasis IFNa dan didiagnosis sebagai LGK di antara tahun 1985 dan 1991^{4,18}. Derivasi skor Hasford didorong oleh fakta bahwa formula Sokal gagal mendiskriminasikan kelompok risiko dengan memuaskan dalam kelompok ini. Skor Sokal dianggap gagal untuk membedakan antara pasien berisiko menengah dan berisiko tinggi, serta tidak dapat diperbaiki oleh mengubah *cut-off* dengan menggunakan pendekatan nilai P minimal. Dalam kelompok validasinya, Bei Hu et al (2014) mengamati bahwa skor Sokal gagal untuk membedakan secara tepat perbedaan kelangsungan hidup antara pasien risiko rendah dan risiko menengah selama 3,5 tahun pertama. Skor Hasford dihitung saat diagnosis ditegakkan (sebelum memulai terapi)¹⁸.

2.2.2 Variabel dan Klasifikasi pada Sistem Skor Hasford

Pada sistem skor Hasford, pasien diklasifikasikan sebagai risiko rendah, menengah, atau berisiko tinggi berdasarkan usia, ukuran limpa, jumlah blas, jumlah trombosit, hitungan eosinofil, dan jumlah basofil¹⁷. Risiko rendah didefinisikan jika skor Hasford adalah ≤ 780 . Risiko menengah didefinisikan jika skor Hasford adalah 781 – 1480. Sedangkan risiko tinggi didefinisikan jika skor Hasford adalah > 1480 ²⁰.

Skor Hasford dapat digunakan untuk mengidentifikasi pasien LGK dengan kromosom Philadelphia positif dengan risiko progresivitas penyakit yang lebih tinggi, yang mungkin memerlukan intervensi lebih agresif. Dengan kemungkinan pengecualian ukuran limpa, semua variabel dalam sistem penilaian ini telah secara rutin diukur dalam praktik klinis normal dan pengukurannya sangat dapat diandalkan¹⁹.

$$0,6666 \times \text{usia}^a + 0,0420 \times \text{ukuran splen}^b + 0,0584 \times \text{blast} [\%] \\ + 0,0413 \times \text{Eosinofil}^c [\%] + 0,2039 \times \text{Basofil}^d + 1,0956 \times \\ \text{trombosit}^e \times 1.000$$

Gambar 2. 7: Rumus Skor Hasford²⁰

Keterangan:

- a. 0 jika usia < 50 tahun; 1 jika ≥ 50 tahun.
- b. Dalam cm di bawah arcus costae.
- c. Dalam %
- d. 0 jika basofil < 3%; 1 jika $\geq 3\%$.
- e. 0 jika trombosit < $1.500 \times 10^3 /L$; 1 jika $\geq 1.500 \times 10^3 /L$.

Interpretasi:

Risiko rendah: ≤ 780
 Risiko menengah: 781 - 1480
 Risiko tinggi: > 1480

(Dikutip dari Khalil R et al, 2011, hal 15)

Skor Hasford dapat didapat dengan rumus pada Gambar, dan dengan mudah dihitung melalui situs ELN jika semua pengukuran yang diperlukan tersedia (http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score/index_eng.html)¹⁸

2.2.3 Validasi Keunggulan Skor Hasford

Perbedaan utama antara skor ini dengan pendahulunya, yaitu skor Sokal, adalah Hasford menilai dampak eosinofil dan basofil pada jumlah sel darah putih diferensial saat diagnosis ditegakkan²¹. Sebuah studi yang dilakukan oleh Bonifazi F et al (2011), dibandingkan formula Sokal dan Hasford dalam kohort 272 pasien LGK dengan Ph+ yang sebelumnya tidak diobati dan menerima IFNa, dengan tujuan untuk memvalidasi keunggulan secara relatif skor Hasford terhadap metrik Sokal. Peneliti menemukan bahwa metrik Sokal dan Hasford dapat memperkirakan responsivitas terhadap IFNa dan kelangsungan hidup rata-rata serupa di masing-masing kelompok risiko yang didefinisikan. Namun, analisis multivariat menjelaskan bahwa skor Hasford lebih kuat memprediksi waktu bertahan hidup (*survival rate*)^{16,17}.

Secara matematis, ditemukan bahwa skor Hasford memberi penekanan lebih besar pada usia pasien daripada skor Sokal, sedangkan ukuran limpa dan persentase mieloblas pada darah tepi lebih penting dalam perhitungan Sokal daripada formula Hasford. Perbedaan dari skor Sokal, Hasford memperhitungkan evolusi klonal dengan memperhitungkan persentase eosinofil dan basofil¹⁶. Bila diterapkan

pada pasien yang dirawat dengan IFN- α , sistem Hasford lebih baik daripada skor Sokal dalam memprediksi waktu bertahan hidup (*survival rate*). Secara keseluruhan, penulis menyimpulkan bahwa skor Hasford 'menandai perbaikan dalam evaluasi prognostik LGK yang diterapi dengan IFNa' dan 'lebih efektif' daripada skor Sokal^{16,18}.

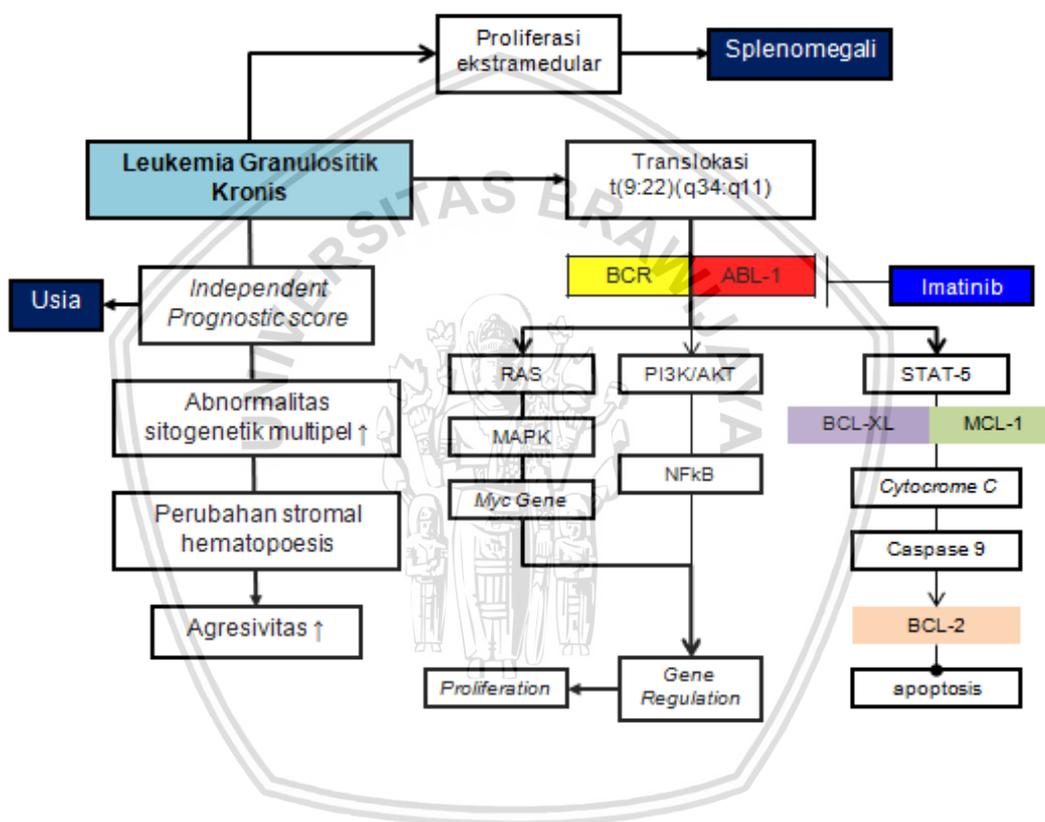
Berdasarkan penelitian yang dilakukan Dybko et al (2015), skor Hasford dapat membedakan pasien dengan risiko rendah dan menengah dan berkorelasi dengan respons molekuler dalam 18 bulan. Studi ini juga menyebutkan bahwa skor Hasford merupakan alat yang cukup valid dalam membedakan pasien dengan risiko rendah dan menengah serta respons molekuler terhadap TKI generasi kedua setelah kegagalan terapi menggunakan imatinib²².

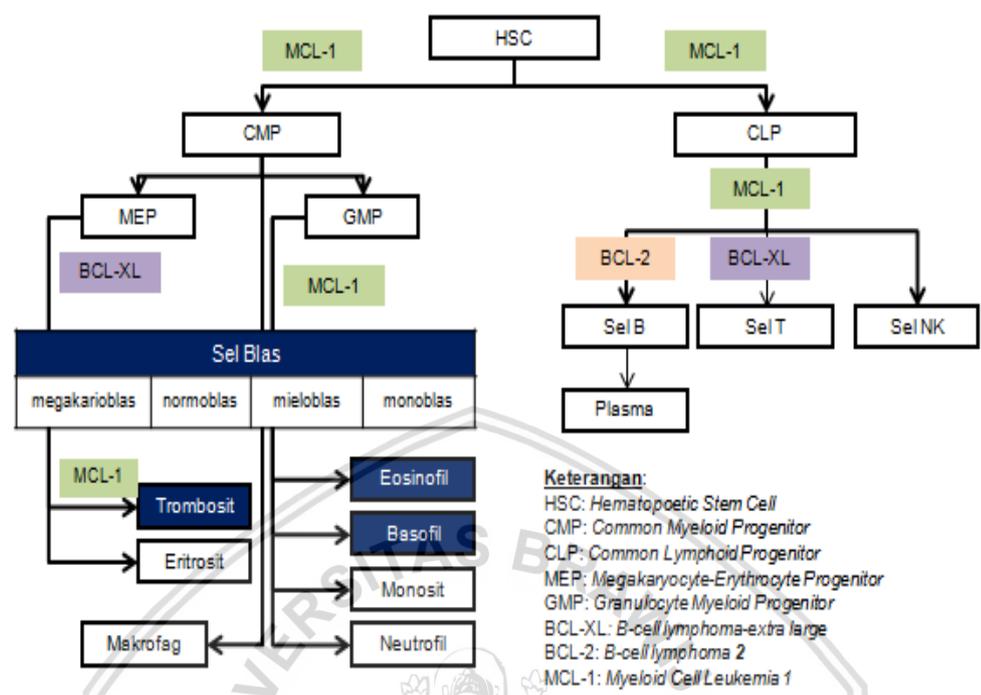
Dalam studi analisis retrospektif *single centre* yang dilakukan oleh Dybko et al (2014), didapatkan hasil bahwa skor Hasford berguna dalam memprediksi respons molekuler pada fase kronis pasien LGK. Pada penelitian tersebut, didapatkan hasil tercapainya respons molekuler mayor pada 18 bulan sebesar 100% pada kelompok risiko rendah dan 73% pada kelompok risiko menengah²³.

Bab III

Kerangka Teori dan Kerangka Konsep

3.1 Kerangka Teori

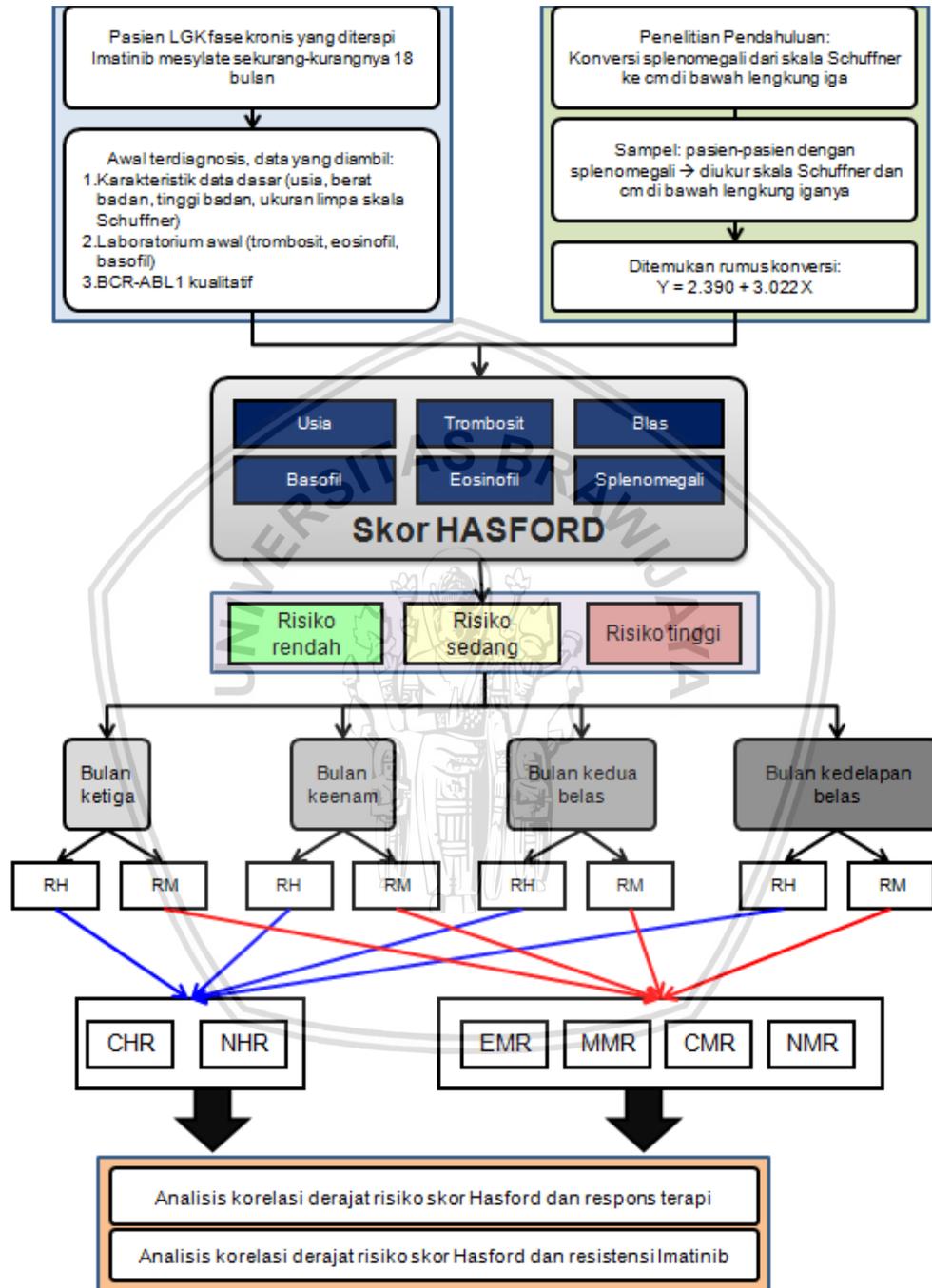




Keterangan:
 HSC: Hematopoetic Stem Cell
 CMP: Common Myeloid Progenitor
 CLP: Common Lymphoid Progenitor
 MEP: Megakaryocyte-Erythrocyte Progenitor
 GMP: Granulocyte Myeloid Progenitor
 BCL-XL: B-cell lymphoma-extra large
 BCL-2: B-cell lymphoma 2
 MCL-1: Myeloid Cell Leukemia 1



3.2 Kerangka Konsep



3.3 Hipotesis

- Derajat risiko berdasarkan skor Hasford berkorelasi terbalik dengan respons hematologi pada pasien LGK yang diberikan imatinib.
- Derajat risiko berdasarkan skor Hasford berkorelasi terbalik dengan respons molekuler pada pasien LGK yang diberikan imatinib mesylate.
- Skor Hasford berkorelasi lurus terhadap kejadian resistensi Imatinib mesylate..



BAB IV

Metode Penelitian

4.1. Jenis Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan metode survei. Data diambil secara retrospektif berdasarkan rekam medis. Hasil penelitian disajikan secara deskriptif serta dianalisis korelasi.

4.2. Populasi dan Sampel Penelitian

4.2.1. Populasi penelitian

Populasi target penelitian ini adalah semua pasien dewasa yang terdiagnosis LGK dengan BCR-ABL1 positif dan di dalam fase kronis serta menerima terapi *imatinib mesylate* sekurang-kurangnya 18 bulan di Poli Hemato Onkologi Medik Penyakit Dalam rumah sakit dr. Saiful Anwar Malang. Memenuhi kriteria inklusi dan tidak dieksklusi.

4.2.2. Sampel penelitian

Perhitungan besar sampel berdasarkan *rumus simple random sampling* sebagai berikut:

$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Keterangan:

n = besar sampel minimum

$Z_{1-\alpha/2}$	= nilai distribusi normal baku (tabel Z) pada α tertentu
$Z_{1-\beta}$	= nilai distribusi normal baku (tabel Z) pada β tertentu
P_1	= perkiraan probabilitas <i>outcome</i> (+) pada populasi 1
P_2	= perkiraan probabilitas <i>outcome</i> (+) pada populasi 2
\hat{P}	= $(P_1 + P_2)/2$

Dari hasil perhitungan rumus di atas, maka didapatkan hasil sampel yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah 50 pasien.

4.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

- Pasien yang terdiagnosis LGK dengan BCR-ABL1 yang positif dalam fase kronis.
- Menerima terapi *imatinib mesylate* di poli hemato onkologi medik penyakit dalam rumah sakit dr. Saiful Anwar Malang sekurang-kurangnya 18 bulan.

Sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien LGK yang tidak dapat menyelesaikan terapi *imatinib mesylate* dalam waktu 18 bulan dan pernah menjalani splenektomi.

4.4 Tempat dan Waktu

Penelitian ini dilakukan di Bagian Hematologi Ilmu Penyakit Dalam RSUD dr. Saiful Anwar, Malang. Data pasien diambil mulai November – Desember 2017 dengan menggunakan data sekunder.

4.5 Populasi Penelitian

- a. **Populasi target** adalah semua pasien leukemia granulositik kronis.
- b. **Populasi terjangkau** adalah semua pasien leukemia granulositik kronis sesuai dengan kriteria inklusi dan berobat ke poliklinik penyakit dalam sub bagian hematologi di rumah sakit dr. Saiful Anwar Malang.

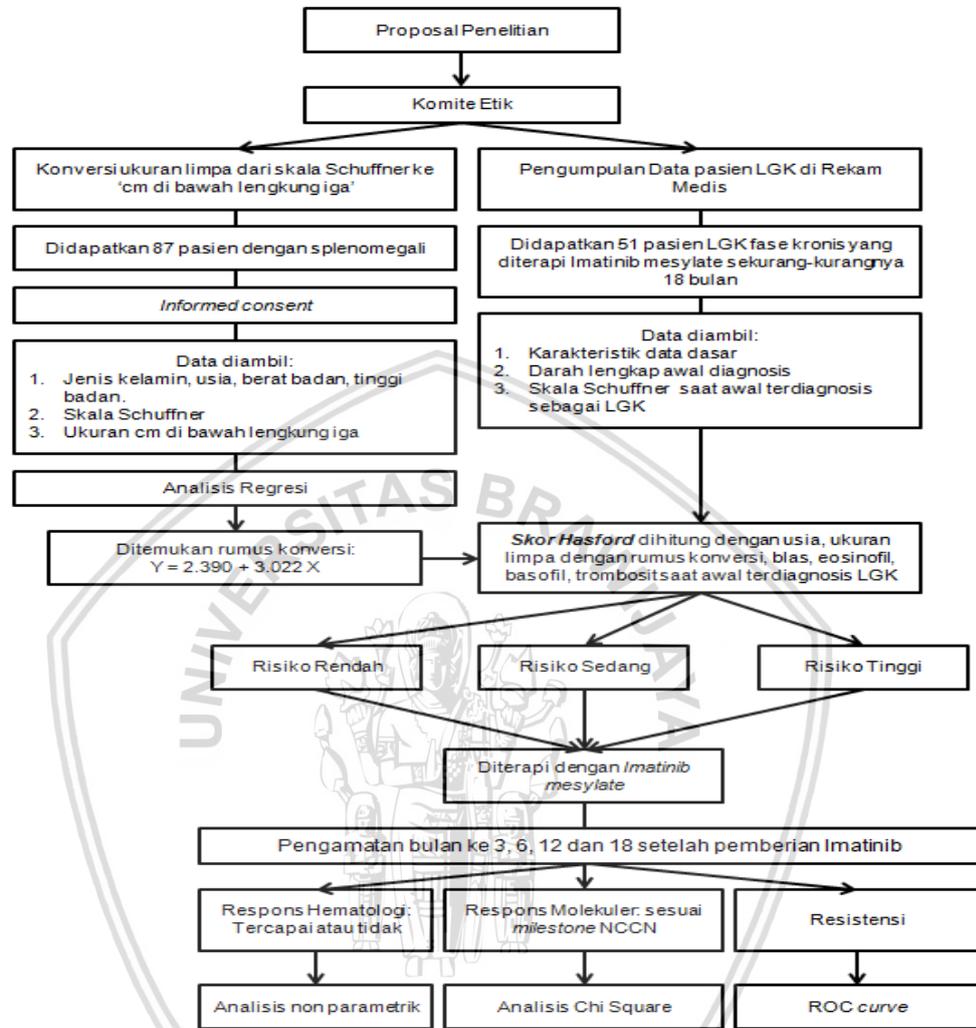
4.6 Teknik Pengumpulan Data dan Analisis Statistik

Data diambil secara retrospektif berdasarkan rekam medis. Variabel kategorik sampel disajikan dalam bentuk tabel frekuensi dan presentase. Untuk menguji korelasi variabel kategorik dilakukan dengan uji Chi Square, dan jika tidak terpenuhi maka menggunakan uji statistik non parametrik yaitu Kruskal Wallis. Hasil penelitian disajikan secara deskriptif serta dianalisis secara korelasi.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah skor Hasford. Sedangkan variabel tergantung adalah respons hematologi, respons molekuler dan resistensi Imatinib.

Uji hipotesis menggunakan uji *Chi Square* dan Kruskal Wallis. Analisis statistik dari data menggunakan program SPSS 16.0.

4.7 Alur Penelitian



Gambar 4.1: Alur Penelitian

4.8 Cara Kerja

1. Penelitian akan dikerjakan setelah mendapatkan persetujuan dari komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSUD Dr Saiful Anwar Malang.
2. Pasien dengan splenomegali didata (tinggi badan, berat badan, skala Schuffner dan cm di bawah lengkung iga), kemudian dilakukan uji regresi

untuk menentukan rumus konversi dari skala Schuffner ke satuan cm di bawah lengkung iga.

3. Pasien LGK fase kronis yang diterapi dengan *Imatinib mesylate* sekurang-kurangnya 18 bulan dan memenuhi kriteria inklusi didata.
4. Data pendukung awal saat pasien memulai terapi imatinib dicatat. Skor Hasford dihitung sesuai rumus dengan nilai limpa didapatkan melalui konversi Schuffner ke cm di bawah lengkung iga.
5. Kemudian setelah 12 – 18 bulan, pasien-pasien ini akan dievaluasi respons terapinya (hematologi dan molekuler).
6. Analisis statistik menggunakan uji Chi Square dan bila tidak memenuhi maka menggunakan uji alternatif (Kolmogorov Smirnov) dengan menggunakan SPSS 16.0

4.9 Definisi Operasional

1. Leukemia Granulositik Kronis: semua LGK yang terdiagnosis melalui hapusan darah tepi dan atau biopsi sumsum tulang, dengan BCR-ABL1 positif, dan berada dalam fase kronis dan telah menerima terapi Imatinib mesylate sekurang-kurangnya 18 bulan.
2. Usia: Usia pasien yang dinilai dalam penelitian ini adalah nilai 0 jika usia < 50 tahun dan nilai 1 jika ≥ 50 tahun.
3. Trombositosis: peningkatan kadar trombosit di atas $450.000/uL^2$. Trombosit dalam penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok, yaitu 0 jika trombosit $< 1.500 \times 10^3 /uL$; 1 jika $\geq 1.500 \times 10^3 /uL$.

4. Basofilia: peningkatan absolut dari nilai basofil dari sel darah putih, dengan nilai normal adalah $< 300/uL$ ($< 1 - 2\%$)². Nilai basofil yang digunakan dalam penelitian ini adalah 0 jika basofil $< 3\%$; 1 jika $\geq 3\%$.
5. Eosinofilia: peningkatan absolut dari nilai eosinofil dari sel darah putih, dengan nilai normal adalah $< 350/uL$ ($< 0 - 2\%$)². Nilai eosinofil yang digunakan dalam penelitian ini dinyatakan dalam persen (%).
6. Sel blas: sel imatur yang dikenal sebagai sel prekursor atau sel punca². Sel ini dihitung melalui hapusan darah tepi dan dinyatakan dalam persen (%).
7. Splenomegali: Pada penelitian ini, ukuran limpa dinyatakan dalam sentimeter di bawah *arcus costae* yang dikonversi berdasarkan penelitian pendahuluan dari skala Schuffner berdasarkan penelitian pendahuluan, yaitu dengan rumus di sesuai Gambar 4.2.

$$Y = 2.390 + 3.022 X$$

di mana :

Y : bawah lengkung iga (cm)

X : Skor Schuffner

Gambar 4.2: Rumus konversi ukuran limpa dari skala Schuffner ke satuan cm di bawah lengkung iga

8. BCR-ABL1: BCR-ABL1 dinilai secara kuantitatif dengan pemeriksaan *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) di mana sampel diambil dari darah tepi atau sumsum tulang dan dinyatakan dalam persen (%).
9. CHR: tidak ditemukan adanya sel blas atau sel muda atau tidak ditemukan gejala dari LGK atau splenomegali.

10. CMR: Tidak ditemukannya gen BCR-ABL1 transkriptase pada sirkulasi darah tepi dengan pemeriksaan menggunakan RT-PCR.
11. EMR: BCR-ABL1 masih terdeteksi dengan kadar $\leq 10\%$ dengan menggunakan metode RT-PCR pada bulan ke 3 atau ke 6.
12. MMR: BCR-ABL1 masih terdeteksi dengan kadar 0.1% dengan menggunakan metode RT-PCR atau sekurang-kurangnya penurunan 3-log dari kadar basal BCR-ABL1 transkriptase jika RT-PCR tidak tersedia.
13. Klasifikasi risiko pada skor Hasford

Skor Hasford dihitung dengan rumus di bawah ini:

$$0,6666 \times \text{usia}^a + 0,0420 \times \text{ukuran splen}^b + 0,0584 \times \text{blast} [\%] + 0,0413 \times \text{Eosinofil}^c [\%] + 0,2039 \times \text{Basofil}^d + 1,0956 \times \text{trombosit}^e \times 1.000$$

Keterangan:

- a. 0 jika usia < 50 tahun; 1 jika ≥ 50 tahun.
- b. Dalam cm di bawah *arcus costae* berdasarkan hasil konversi skala Schuffner ke cm di bawah lengkung iga
- c. Dalam %
- d. 0 jika basofil < 3%; 1 jika $\geq 3\%$.
- e. 0 jika trombosit < $1.500 \times 10^3 /L$; 1 jika $\geq 1.500 \times 10^3 /L$.

Interpretasinya adalah:

Ringan : ≤ 780

Menengah : 781 - 1480

Tinggi : >1480

14. Resistensi Imatinib: Adanya pencapaian terhadap target terapi (pernah mencapai respons hematologis dan atau sitogenetika) dan kemudian kehilangan respons (baik hematologis dan atau sitogenetika), atau tidak mencapai respons sama sekali.



Bab V

Hasil Penelitian

5.1 Konversi Splenomegali yang Diukur Dengan Metode Schuffner Menjadi Satuan Sentimeter di Bawah Lengkung Iga

5.1.1 Metode Penelitian

Studi ini dilakukan dengan metode potong lintang dan menggunakan data primer yang didapat saat memeriksa limpa pasien poli atau pasien rawat inap Rumah Sakit Saiful Anwar Malang, pada bulan 1 November 2017 hingga 31 Desember 2017.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah semua pasien yang pada pemeriksaan fisik didapatkan splenomegali dan tidak ada kriteria eksklusi. Pengukuran tinggi dan berat badan dilakukan dengan alat ukur SIMC ZT 150. Limpa diperiksa saat pasien dalam posisi telentang dengan lutut ditekuk 90°. Penilaian Schuffner dan Hackett dicatat, kemudian dilakukan pengukuran pembesaran limpa dengan menggunakan meteran kain merk Butterfly, dengan titik awal di titik perpotongan imajiner *midclavicular* line kiri dan sisi inferior *costae* ke sembilan kiri, kemudian di tarik ke bawah dengan sudut 90° hingga akhir dari pembesaran limpa, dan dicatat dengan satuan sentimeter.

Penelitian ini menggunakan uji regresi untuk melihat seberapa besar persentasi nilai konversi dari pembesaran limpa dengan menggunakan metode Schuffner ke satuan sentimeter di bawah lengkung iga.

Berdasarkan literatur, tidak disebutkan jumlah sampel minimal untuk metode regresi tersebut.

5.1.2 Hasil Penelitian

Tabel 5.1: Karakteristik data dasar penelitian

Karakteristik	Mean ± SD		
Usia (tahun)	44.59 ± 17.04		
Tinggi badan (cm)	160.5 ± 6.02		
Berat badan (kg)	51.2 ± 5.23		
Pembesaran limpa di bawah lengkung iga (cm)	12.98 ± 4.14		
Schuffner	N	%	
1	-	-	
2	23	26.4	
3	30	35.4	
4	10	11.5	
5	16	18.4	
6	7	8.0	
7	1	1.1	
8	-	-	
Penyakit Primer			
Kelainan Mieloproliferatif	30	34.5	
Kelainan Limfoproliferatif	6	6.9	
Sirosis Hati	26	29.9	
Tumor Padat (Ca mammae, Ca Recti, KNF)	5	5.7	
Kelainan Hematologi (AIHA, MDS, Thalassemia)	18	20.7	
Lain-Lain (CKD, HIV)	2	2.3	

Dari data yang telah dikumpulkan, terdapat terdapat 87 pasien sampel yang digunakan untuk penelitian ini, dengan karakteristik data dasar dapat dilihat pada Tabel 5.1.

Penentuan Rumus Penghitungan Bawah Lengkung Iga (BLI)

Untuk menentukan rumus penghitungan BLI, model regresi dapat dilakukan dengan menggunakan skor Schuffner dan tinggi badan pasien sebagai variabel bebas. Berdasarkan hasil analisis regresi, didapatkan hasil sebagaimana ditampilkan pada Tabel 5.2.

Nilai *R-square* yang didapatkan sebesar 0.953 yang mengandung pengertian bahwa keragaman data yang dapat dijelaskan oleh model tersebut adalah sebesar 0.953 atau 95.3%. Sisanya sebesar 4.7% dijelaskan oleh variabel lain yang tidak dilibatkan dalam analisis serta *error*. Dengan kata lain, tingkat akurasi model regresi di atas untuk memprediksi nilai BLI adalah sebesar 95.3%.

Tabel 5.2: Hasil analisis regresi korelasi skor Schuffner dan tinggi badan pasien dengan ukuran limpa dalam sentimeter di bawah lengkung iga

Variabel	Koefisien Regresi	<i>p-value</i>	<i>R-Square</i>
Konstanta	0.015	0.996	
Schuffner	3.010	0.000	0.953
Tinggi Badan	0.015	0.363	

Berdasarkan pada hasil analisis di atas, didapatkan model regresi sebagai berikut:

$$Y = 0.015 + 3.010 X_1 + 0.015 X_2$$

Keterangan :

Y : Bawah lengkung iga (BLI)

X1 : Skor Schuffner

X2 : Tinggi Badan (cm)

Tabel 5.3: Hasil analisis regresi korelasi skor Schuffner dengan ukuran limpa dalam sentimeter di bawah lengkung iga.

Variabel	Koefisien Regresi	<i>p-value</i>	<i>R-Square</i>
Konstanta	2.390	0.000	0.953
Schuffner	3.022	0.000	

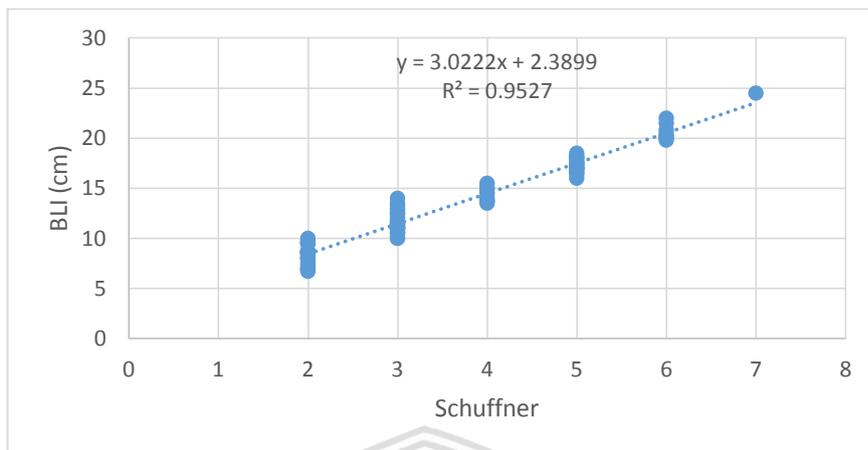
Berdasarkan pada hasil analisis regresi, dibuktikan bahwa variabel tinggi badan tidak berpengaruh signifikan terhadap BLI. Oleh karena itu, variabel tersebut dapat dieliminasi dan disajikan dengan Tabel 5.3. Berdasarkan pada hasil analisis di atas, didapatkan model regresi :

$$Y = 2.390 + 3.022 X$$

Di mana :

Y : BLI

X : Skor Schuffner



Keterangan:
BLI: Bawah Lengkung Iga

Gambar 5.1: Grafik konversi skor Schuffner ke ukuran limpa dalam sentimeter di bawah lengkung iga.

Tabel 5.4: Prediksi skor Schuffner dengan ukuran limpa dalam sentimeter di bawah lengkung iga tanpa menyertakan variabel tinggi badan pasien

Skor Schuffner	Prediksi BLI	Batas Bawah	Batas Atas
1	5.412	-	-
2	8.434	6.610	10.259
3	11.457	9.644	13.270
4	14.479	12.666	16.292
5	17.501	15.677	19.325
6	20.523	18.676	22.371
7	23.545	21.664	25.427
8	26.566	-	-

Keterangan:
BLI: Bawah Lengkung Iga

Nilai *R-square* yang didapatkan sebesar 0.953 yang mengandung pengertian bahwa keragaman data yang dapat dijelaskan oleh model tersebut adalah sebesar 0.953 atau 95.3%. Sisanya sebesar 4.7%

dijelaskan oleh variabel lain yang tidak dilibatkan dalam analisis serta *error*. Atau dengan kata lain, tingkat akurasi model regresi di atas untuk memprediksi nilai BLI adalah sebesar 95.3%.

5.2 Korelasi Skor Hasford Terhadap Respons Terapi Imatinib mesylate pada Pasien Leukemia Granulositik Kronis

Penelitian ini dilakukan dengan metode survei. Data diambil secara retrospektif berdasarkan rekam medis. Hasil penelitian disajikan secara deskriptif serta dianalisis secara korelasi. Semua pasien dewasa yang terdiagnosis LGK dengan BCR-ABL1 positif, dalam fase kronis serta menerima terapi *Imatinib mesylate* sekurang-kurangnya 18 bulan di Instalasi Rawat Jalan RSUD Saiful Anwar Malang diambil datanya, yaitu data usia, alamat, pekerjaan, nilai darah lengkap pada saat terdiagnosis, ukuran splenomegali dalam Schuffner, tinggi dan berat badan. Penghitungan skor Hasford dilakukan dengan menggunakan data saat pasien menerima Imatinib pertama kali. Ukuran spleen yang digunakan adalah hasil konversi dari Schuffner ke sentimeter di bawah lengkung iga sesuai rumus di atas.

Kelaikan etik penelitian telah disetujui Komite Medis RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Data diambil pada 01 November – 31 Desember 2018.

5.2.1 Karakteristik Sampel Penelitian

Skor Hasford dihitung ketika pasien memulai terapi *Imatinib mesylate*, kemudian respons hematologi dan molekuler dievaluasi pada bulan ketiga,

keenam, kedua belas dan kedelapan belas setelah terapi diberikan. Pada penelitian ini, didapatkan sampel sebanyak 51 pasien.

Tabel 5.5: Karakteristik Sampel Penelitian

Data	Skor Hasford (Mean \pm SD)			Koefisien Korelasi	p-value
	Ringan	Sedang	Berat		
	N=2 pasien	N=20 pasien	N=29 pasien		
Jenis Kelamin					
Laki-laki	2 (100%)	14 (70%)	15 (51.7%)	0.236	0.090
Perempuan	-	6 (30%)	14 (48.3%)		
Usia	33.5 \pm 1.3	37.85 \pm 9.76	48.45 \pm 1.26	0.463	0.010
Berat badan	53.5 \pm 3.53	53.85 \pm 3.29	51.9 \pm 5.51	-0.285	0.153
Tinggi badan	161 \pm 1.41	161.4 \pm 6.13	159.59 \pm 5.06	-0.178	0.211
Hemoglobin	6.85 \pm 4.59	9.67 \pm 1.44	8.84 \pm 2.41	-0.160	0.262
Leukosit	333685 \pm 102488	192905 \pm 136345	215975 \pm 136514	0.020	0.888
Trombosit	390505 \pm 474469	547005 \pm 348772	639075 \pm 424684	0.156	0.274
Eosinofil	1 \pm 1.41	2.09 \pm 1.40	3.34 \pm 2.33	0.313	0.025
Basofil	1 \pm 1.41	3.98 \pm 3.29	4.74 \pm 13.48	0.159	0.265
Ukuran limpa ^a (cm di bawah lengkung iga)	11.46 \pm 0.00	16.14 \pm 3.17	18.44 \pm 2.44	0.440	0.001
Blas	3.00 \pm 1.414	4.26 \pm 2.46	5.93 \pm 2.96	0.326	0.021

Sebagaimana yang telah disajikan pada Tabel 5.5, sebagian besar sampel adalah laki-laki (n=31; 60.78%) dan usia terbanyak berada pada rentang 46-65 tahun (n=25; 49.02%) dengan rata-rata usia pada laki-laki adalah 41.8 \pm 13.8 dan pada wanita 46.6 \pm 10.3. Sebagian besar sampel berasal dari Malang (n=27; 52.94) dan sebagian besar berprofesi sebagai

petani (n=15; 31.37%). Ada 2 pasien (3.92%) yang berada pada skor Hasford risiko rendah, 20 pasien (39.22%) berada pada skor Hasford risiko sedang, dan 29 pasien (56.86%) berada pada skor Hasford risiko tinggi. Pada penelitian ini, didapatkan perbedaan bermakna pada analisis regresi terhadap data usia, eosinofil, blas dan splenomegali (cm di bawah lengkung iga) dengan masing-masing p adalah 0.01, 0.025, 0.001 dan 0.021.

5.2.2 Korelasi Skor Hasford Terhadap Respons Hematologi Pasien LGK yang Diterapi Imatinib mesylate

Pada penelitian ini, didapatkan sampel sebanyak 51 pasien di mana 2 pasien (3.92%) berada pada skor Hasford risiko rendah, 20 pasien (39.22%) berada pada skor Hasford risiko sedang, dan 29 pasien (56.86%) berada pada skor Hasford risiko tinggi.

Berdasarkan hasil analisis menggunakan uji Chi Square (Tabel 5.6), didapatkan korelasi bermakna terhadap stratifikasi risiko berdasarkan skor Hasford pada pengamatan bulan ketiga dan keenam dengan nilai p berturut-turut adalah 0.044 dan 0.020. Sedangkan pada bulan kedua belas dan kedelapan belas, didapatkan hasil yang tidak bermakna, dengan masing-masing p adalah 0.199 dan 0.195.

Semua pasien dengan skor Hasford risiko rendah mengalami remisi hematologi komplik pada bulan keenam (n=2; 100%), dan dipertahankan hingga akhir pengamatan. Hingga akhir pengamatan, 60% pasien (n=12 pasien) dengan skor Hasford risiko sedang mengalami CHR, dan 40% pasien (n=8 pasien) tidak menunjukkan respons hematologi, di mana ada 1

pasien yang kehilangan respons hematologi pada bulan kedelapan belas. Sedangkan pada pasien dengan skor Hasford risiko tinggi, terdapat 62.07% pasien (n=18 pasien) yang tidak menunjukkan respons hematologi dan 37.93% pasien (n=11 pasien) mengalami CHR.

Tabel 5.6: Perbandingan Respon Hematologi Berdasarkan Skor Hasford

Skor Hasford	Respons Hematologi		Koefisien Kontingen	p-value	OR	CI 95%
	NHR	CHR				
Bulan Ketiga						
Risiko Rendah	1 (50%)	1 (50%)	0.153	0.357	1.444	0.253 – 77.967
Risiko Sedang	14 (70%)	6 (30%)	0.206	0.128	0.346	0.084 – 1.431
Risiko Tinggi	25 (89.2%)	4 (13.8%)	0.359	0.037	4.044	1.908 – 18.024
Bulan Keenam						
Risiko Rendah	-	2 (100%)	0.286	-	-	-
Risiko Sedang	12 (60%)	8 (40%)	0.148	0.286	0.522	0.157 – 1.738
Risiko Tinggi	23 (79.3%)	6 (20.7%)	0.356	0.039	3.194	1.934 – 10.923
Bulan Kedua belas						
Risiko Rendah	-	2 (100%)	0.218	0.198	-	-
Risiko Sedang	10 (50%)	10 (50%)	0.079	0.572	0.722	0.233 – 2.236
Risiko Tinggi	18 (62.1%)	11 (37.9%)	0.163	0.238	1.964	0.637 – 6.052
Bulan Kedelapan Belas						
Risiko Rendah	-	2 (100%)	0.228	0.181	-	-
Risiko Sedang	11 (55%)	9 (45%)	0.030	0.829	0.883	0.284 – 2.742
Risiko Tinggi	18 (62.1%)	11 (37.9%)	0.120	0.389	1.636	0.532 – 5.030

Keterangan:
 NHR: No Hematologic Response
 CHR: Complete Hematology Response

5.2.3 Korelasi Skor Hasford Terhadap Respons Molekuler Pasien LGK yang Diterapi Imatinib mesylate

Pada penelitian ini, respon molekuler diamati pada bulan ketiga, keenam, kedua belas dan kedelapan belas setelah pemberian *Imatinib mesylate*. Namun sayangnya, kontinuitas respons molekuler tidak rutin diperiksa sehingga tidak ada data molekuler yang lengkap pada evaluasi pasien LGK yang diterapi dengan *Imatinib mesylate*.

Tabel 5.7: Pencapaian Respon Molekuler Berdasarkan Skor Hasford

Hasford	Respons Molekuler				
	TDE	EMR	MMR	CMR	NMR
Respons Molekuler pada bulan ketiga					
Risiko Rendah	2 (100%)	-	-	-	-
Risiko Sedang	18 (90%)	-	1 (5%)	-	1 (5%)
Risiko Tinggi	26 (89.7%)	-	-	-	3 (10.3%)
Respons Molekuler pada bulan keenam					
Risiko Rendah	2 (100%)	-	-	-	-
Risiko Sedang	13 (65%)	3 (15%)	1 (5%)	1 (5%)	2 (10%)
Risiko Tinggi	19 (65.5%)	3 (10.3%)	-	-	7 (24.2%)
Respons Molekuler pada bulan kedua belas					
Risiko Rendah	-	-	-	2 (100%)	-
Risiko Sedang	13 (65%)	-	1 (5%)	4 (20%)	3 (15%)
Risiko Tinggi	26 (89.7%)	-	-	-	3 (10.3%)
Respons Molekuler pada bulan kedelapan belas					
Risiko Rendah	2 (100%)	-	-	-	-
Risiko Sedang	15 (75%)	3 (15%)	4 (20%)	1 (5%)	-
Risiko Tinggi	20 (69%)	3 (10.3%)	2 (6.9%)	1 (3.4%)	6 (20.7%)

Keterangan:

TDE: Tidak Dievaluasi

EMR: *Early Molecular Response*

MMR: *Major Molecular Response*

CMR: *Complete Molecular Response*

NMR: *No Molecular Response*

Pada penelitian ini, didapatkan 2 (dua) pasien (100%) dari kelompok Hasford risiko rendah, 8 (delapan) pasien (40%) dari kelompok skor Hasford risiko sedang dan 4 (empat) pasien (20%) skor Hasford risiko tinggi yang berada dalam zona hijau. Terdapat 2 (dua) pasien (10%) dari kelompok risiko sedang dan tidak ada kelompok risiko rendah maupun tinggi yang berada dalam zona kuning. Ada empat pasien (20%) dari kelompok risiko sedang dan 14 pasien (48.28%) dari kelompok risiko tinggi yang berada di zona merah (Tabel 5.7).

Tabel 5.8: Milestone Respons Molekular Pasien LGK yang Diterapi dengan Imatinib mesylate (n=51)

Respons Molekuler	Bulan Ketiga	Bulan Keenam	Bulan Kedua Belas	Bulan Kedelapan Belas
Skor Hasford Risiko Rendah (n=2 pasien)				
Unevaluated	-			
NMR	-	-	-	-
EMR	2 pasien (100%)		-	-
MMR	-		-	-
CMR	-			
Skor Hasford Risiko Sedang (n=20 pasien)				
Unevaluated	6 pasien (30%)			
NMR	-	-	4 pasien (20%)	
EMR	3 pasien (15%)		-	-
MMR	3 pasien (15%)		2 pasien (10%)	
CMR	2 pasien (10%)			
Skor Hasford Risiko Tinggi (n=29 pasien)				
Unevaluated	11 pasien (37.93%)			
NMR	-	-	14 pasien (48.28%)	
EMR	3 pasien (10.34%)		-	-
MMR	-		-	
CMR	1 pasien (3.45%)			

Keterangan:

EMR: *Early Molecular Response*

MMR: *Major Molecular Response*

CMR: *Complete Molecular Response*

NMR: *No Molecular Response*

Pada penelitian ini, didapatkan 2 (dua) pasien (100%) dari kelompok Hasford risiko rendah, 8 (delapan) pasien (40%) dari kelompok skor Hasford risiko sedang dan 4 (empat) pasien (20%) skor Hasford risiko tinggi yang berada dalam zona hijau. Terdapat 2 (dua) pasien (10%) dari kelompok risiko sedang dan tidak ada kelompok risiko rendah maupun tinggi yang berada dalam zona kuning. Ada empat pasien (20%) dari kelompok risiko sedang dan 14 pasien (48.28%) dari kelompok risiko tinggi yang berada di zona merah (Tabel 5.8). Bila diuji menggunakan Chi Square untuk menilai adanya perbedaan respons molekuler di tiap stratifikasi skor Hasford, maka didapatkan perbedaan respons molekuler sesuai milestone yang bermakna secara statistik antara kelompok risiko Hasford, di mana skor Hasford risiko tinggi memiliki risiko mengalami kegagalan terapi sebesar 10 kali dibandingkan kelompok risiko yang lain.

Tabel 5.9: Uji Korelasi Respons Molekuler berdasarkan Kelompok Skor Hasford

Skor Hasford	Respons Molekuler		Koefisien Kontingen	p-value	OR	CI 95%
	Failure	Succeed and/or suboptimal				
Rendah	-	2 (100%)	0.256	0.214	-	-
Sedang	4 (28.57%)	10 (71.43%)	0.378	0.017	0.171	0.038 – 0.771
Tinggi	14 (77.78%)	4 (22.22%)	0.467	0.002	10.500	2.150 – 51.281

Keterangan:

Failure: Zona Merah

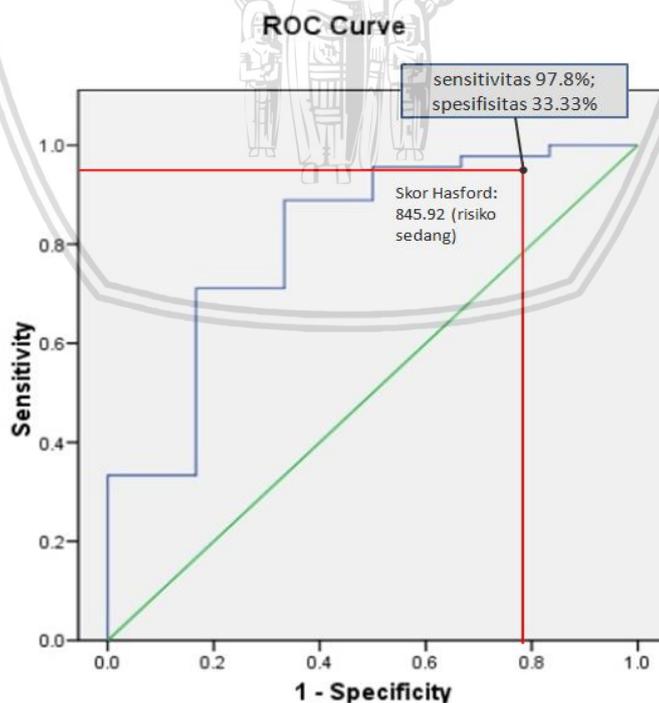
Succeed/suboptimal: Zona Hijau dan Kuning

5.2.4 Peran Skor Hasford Dalam Memprediksi Resistensi *Imatinib mesylate*

Proses analisis dengan menggunakan kurva ROC dilakukan untuk mengetahui sejauh mana skor Hasford mampu memprediksi terjadinya resistensi *Imatinib mesylate*. Analisis ini menggunakan nilai respons resisten dan non resisten. Respons terapi suboptimal dikategorikan sebagai resisten. Hasil analisis dengan kurva ROC disajikan pada Gambar 5.2.

Tabel 5.10: Presentase Terjadinya Resistensi *Imatinib mesylate*

Skor Hasford	Non Resisten	Resisten	Koefisien Kontingen	P-value	OR	CI 95%
Rendah (N=2 pasien)	N=1 pasien (50%)	N=1 pasien (50%)	0.233	0.224	1.800	0.474 – 163.500
Sedang (N=20 pasien)	N=4 pasien (20%)	N=16 pasien (80%)	0.201	0.143	0.276	0.045 – 1.675
Tinggi (N=29 pasien)	N=1 pasien (3.45%)	N=28 pasien (96.55%)	0.284	0.047	8.235	5.886 – 76.582

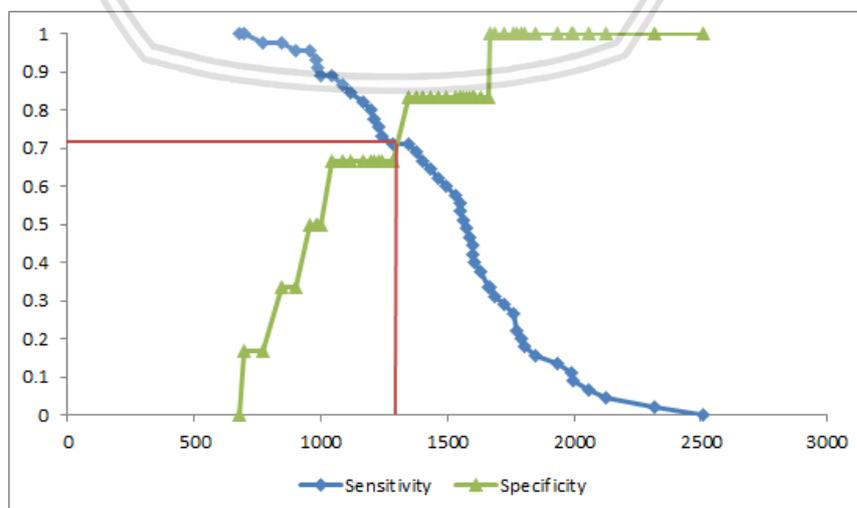


Gambar 5.2: Kurva ROC Skor Hasford

Berdasarkan analisis korelasi menggunakan Chi Square, didapatkan hasil bahwa skor Hasford risiko tinggi memiliki risiko 8 kali lebih tinggi terhadap kejadian resistensi Imatinib dibandingkan kelompok risiko yang lain (Tabel 5.10). Sedangkan berdasarkan luasan area yang berada di bawah kurva disajikan dalam Tabel 5.11, didapatkan nilai $p=0.014$ ($p<0.05$) dengan luas area sebesar 0.811 dan 95% CI sebesar 0.613 - 1.009, di mana hal ini menunjukkan bahwa skor Hasford cukup baik digunakan dalam memprediksi terjadinya resistensi terhadap *Imatinib mesylate*. Nilai sensitivitas 97.8% berada pada titik nilai skor Hasford 845.92 (spesifisitas 33.33%) dan spesifisitas tertinggi (100%) dimulai pada titik nilai skor Hasford 1670.05 (sensitivitas 33.3%).

Tabel 5.11: Luasan Kurva ROC Skor Hasford

Variabel	Luas Area	p-value	95% CI
Skor Hasford	0.811	0.014	0.613 - 1.009



Gambar 5.3: Plot Sensitivitas dan Spesifisitas Skor Hasford

Berdasarkan Gambar 5.3, terjadi perpotongan nilai sensitivitas dan spesifisitas. Perpotongan ini menunjukkan nilai optimum yang dapat digunakan sebagai *cut off value* atau batasan dalam penentuan respons terapi resisten atau non-resisten. *Cut of value* skor Hasford dalam menentukan apakah resisten atau non-resisten terhadap Imatinib adalah 1284.338, di mana skor Hasford < 1284.338 termasuk dalam kategori non-resisten dan skor Hasford ≥ 1284.338 termasuk dalam kategori resisten dengan nilai sensitivitas sebesar 71.1% dan spesifisitas sebesar 66.7%.



Bab VI

Pembahasan

6.1 Konversi Splenomegali yang Diukur Dengan Metode Schuffner Menjadi Satuan Sentimeter di Bawah Lengkung Iga

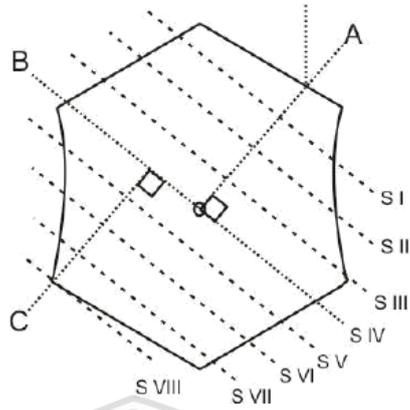
Limpa merupakan organ sistem retikuloendotelial intraperitoneal terbesar yang berada di posterolateral hipokondrium kiri di antara fundus gaster dan hemidiafragma kiri¹. Splenomegali umumnya dinilai menggunakan skor Hackett dan Schuffner (Tabel 6.1 dan Gambar 6.1). Leukemia granulositik kronis (LGK) merupakan gangguan mieloproliferatif yang paling umum menyebabkan splenomegali.

Tabel 6.1: Klasifikasi Splenomegali berdasarkan Hackett²²

Hackett	Definisi
Grade 0	Limpa tidak teraba bahkan pada inspirasi dalam.
Grade I	Limpa teraba di bawah batas kosta, biasanya pada inspirasi dalam.
Grade II	Limpa teraba, tapi tidak jauh dari garis horizontal di antara batas kosta dan umbilikus, diukur dengan garis membujur vertikal dari papila mammae kiri.
Grade III	Limpa teraba lebih dari setengah dengan jarak umbilikus, tapi tidak melewati di bawah garis horizontal.
Grade IV	Limpa teraba di bawah umbilikus tapi tidak di bawah garis horizontal separuh antara umbilikus dan simfisis pubis.
Grade V	Limpa teraba lebih rendah dari Grade IV.

(Diambil dari Ehimwenma et al, 2011, p 120)

Dari data yang diperoleh berdasarkan penelitian ini dapat dilihat bahwa konversi nilai pembesaran limpa dengan menggunakan metode Schuffner dapat digunakan sebagai acuan untuk menghitung skoring prognosis LGK dengan menggunakan skor prognosis pada pasien LGK dengan menggunakan Sokal maupun Hasford.



Gambar 6.1: Pembagian Klasifikasi Schuffner dalam Menilai Splenomegali²²
 (Diambil dari Ehimwenma et al, 2011, p 120)

Tabel 6.2: Klasifikasi Splenomegali berdasarkan Schuffner²²

Garis Imajiner	Definisi
i	Tarik garis imajiner (A) yang melalui perpotongan antara linea mid-klavikularis kiri dengan arkus kosta dengan umbilikus
ii	Dengan membagi 4 garis A tersebut maka didapatkan area yang membatasi Schuffner I-IV
iii	Kemudian tarik garis imajiner kedua (B) yang tegak lurus dengan A, yang melalui umbilikus, garis ini juga merupakan batas Schuffner VI
iv	Dari B tarik garis imajiner ketiga (C) yang tegak lurus dengan B sampai berpotongan dengan S IAS
v	Dengan membagi 4 garis C tersebut maka didapatkan area yang membatasi Schuffner V-VIII

(Diambil dari Ehimwenma et al, 2011, p 122)

Dari analisis data, didapatkan rumus konversi yang dapat digunakan sebagai standar untuk konversi pembesaran limpa dari metode Schuffner ke satuan sentimeter di bawah lengkung iga.

$$Y = 2.390 + 3.022 X$$

Di mana :

Y : BLI

X : Skor Schuffner



Berdasarkan rumus tersebut, maka diperoleh data estimasi ukuran pembesaran limpa di bawah lengkung iga sebagaimana yang ditampilkan pada Tabel 6.3. Hasil konversi ini digunakan sebagai acuan ukuran limpa pasien LGK yang dilibatkan dalam penelitian ini.

Tabel 6.3: Prediksi Ukuran Limpa di Bawah Lengkung Iga

Skor Schuffner	Prediksi BLI (cm)
1	5.412
2	8.434
3	11.457
4	14.479
5	17.501
6	20.523
7	23.545
8	26.566

Keterangan:
BLI: Bawah Lengkung Iga

6.2 Korelasi Skor Hasford Terhadap Respons Terapi Imatinib mesylate pada Pasien Leukemia Granulositik Kronis

Pada penelitian ini, didapatkan perbedaan bermakna pada data usia, eosinofil, blas dan ukuran limpa di bawah lengkung iga (berdasarkan konversi) di antara kelompok risiko Hasford. Dalam patofisiologi LGK, trombosit, eosinofil, basofil dan blas merupakan komponen diferensiasi sel yang dipengaruhi oleh aktivitas BCR-ABL1, di mana saat aktivitas BCR-ABL1 tidak ditekan, maka protein MCL-1 dan BCL-XL akan aktif dan memberikan sinyal terhadap terjadinya proliferasi *common myeloid progenitor*^{13,14}.

Sedangkan limpa merupakan organ ekstrasplinal yang menjadi tempat proliferasi saat aktivitas LGK di sumsum tulang sangat tinggi^{13,15,16}.

6.2.1 Korelasi Skor Hasford dengan Respons Hematologi

Respons terapi TKI ditentukan berdasarkan parameter hematologi (yang ditandai dengan normalisasi profil darah perifer), sitogenetika (penurunan jumlah metafase kromosom Philadelphia yang dilihat dengan sitogenetik aspirasi sumsum tulang) dan respons molekuler (penurunan jumlah BCR-ABL1 yang dihitung dengan RT-PCR kuantitatif^{12,17}).

Dalam penatalaksanaan LGK, CHR diharapkan muncul pada tiga bulan pertama. Jika respons hematologi terjadi setelah tiga bulan terapi, maka disebut sebagai respons suboptimal. Pada penelitian ini, hanya 7 pasien (13.73%) dari semua kelompok risiko yang mencapai CHR di pengamatan bulan ketiga, sedangkan sisanya (n=44 pasien, 86.27%) tidak mencapai CHR di bulan ketiga.

Pada penelitian ini, didapatkan korelasi yang bermakna pada stratifikasi skor Hasford terhadap respons hematologi di bulan ketiga dan keenam, sedangkan pada bulan kedua belas dan kedelapan belas, didapatkan hasil korelasi yang tidak bermakna. Pada 31% pasien LGK yang diterapi *Imatinib mesylate* oral dengan dosis 400-600 mg per hari akan dapat menginduksi respons hematologi mulai pada minggu keempat paska inisiasi terapi¹⁸. Sedangkan pada pasien-pasien yang berespons lebih lambat, respons hematologi akan muncul rata-rata setelah bulan kesepuluh^{19,20}. Pada penelitian ini, dapat dilihat bahwa perkembangan

tercapainya respons hematologi melambat sejak bulan kedua belas, baik pada skor Hasford risiko sedang maupun risiko tinggi (di mana seluruh pasien dengan skor risiko rendah telah mencapai CHR pada bulan keenam).

Pada pasien yang tidak mencapai CHR pada tiga bulan pertama, maka perlu dipikirkan penyebab-penyebabnya. Evaluasi kepatuhan pasien terhadap konsumsi obat sangat penting dilakukan, termasuk cara meminum obat, ketepatan waktunya serta apakah ada terapi penyerta lain yang dapat menurunkan bioavailabilitas obat (karena berhubungan dengan ekskresi Imatinib di liver melalui sitokrom P450)^{20,21}. Imatinib baik dikonsumsi bersama dengan makanan dan pada jam yang sama. Penyebab lain yang perlu digali adalah adanya kemungkinan resistensi hematologi, di mana menurut literatur dapat muncul pada 2-4% kasus^{21,22}. Pada penelitian ini didapatkan 1 pasien yang kehilangan respons hematologi, yaitu pada kelompok Hasford risiko sedang pada bulan kedelapan belas. Berdasarkan *The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* tahun 2017, bila dalam pengamatan bulan ketiga setelah pemberian *Imatinib mesylate* tidak didapatkan CHR atau mengalami kehilangan respons hematologi, maka sudah dapat dikategorikan sebagai kegagalan terapi dan perlu dipikirkan regimen lain sebagai terapi TKI¹².

6.2.2 Hubungan Skor Hasford dengan Respons Molekuler

Ada korelasi yang kuat antara hasil respons molekuler yang ditunjukkan terhadap progresi sumsum tulang dan darah perifer, sehingga

pemeriksaan BCR-ABL1 ini memungkinkan untuk dijadikan dasar evaluasi terapi bila aspirasi sumsum tulang tidak dapat dilakukan¹².

Pada penelitian ini korelasi yang bermakna antara skor Hasford terhadap pengamatan respons molekuler pada bulan kedua belas. BCR-ABL, yang merupakan parameter dalam respons molekuler, dapat mencerminkan progresivitas LGK melalui interaksi dengan beberapa *downstream signaling*, sehingga terjadi perubahan adesi seluler, aktivasi pensinyalan mitogenik, dan penghambatan apoptosis, yang menyebabkan transformasi sel induk hematopoietik²³. Bila terjadi mutasi pada BCR ABL, maka dapat terjadi hiperselularitas yang ditandai peningkatan aktivitas GMP (*granulocyte macrophage progenitor*) yang berkorelasi dengan ekspansi sel mieloid (eosinofil, neutrofil, basofil), di mana sel eosinofil dan basofil merupakan salah satu parameter dalam perhitungan skor Hasford. Respons molekuler (yang dinilai berdasarkan transkrip BCR-ABL) memiliki nilai signifikansi dalam menentukan prognosis pasien LGK^{24,25}. Pada studi IRIS yang dilakukan pada 1106 pasien yang terdiagnosis dengan LGK fase kronis dan diterapi secara acak dengan Imatinib 400 mg, didapatkan hasil peningkatan MMR dari pengamatan enam bulan pertama (24%) ke pengamatan bulan kedua belas (39%)^{12,24}.

Pada penelitian IRIS juga didapatkan hasil bahwa pasien yang telah mencapai MMR dalam dua belas bulan setelah inisiasi TKI tidak mengalami perburukan ke fase akselerasi atau fase krisis blas^{12,25}. Hal ini dikonfirmasi oleh hasil penelitian ini, di mana pasien yang telah mengalami MMR juga tetap mengalami CHR hingga akhir pengamatan. Pada penelitian yang dilakukan Iacobucci et al (2006) didapatkan bahwa pasien LGK yang

diterapi Imatinib 400 mg per hari secara oral mencapai MMR setelah 12 bulan inisiasi terapi TKI, dan didapatkan juga prediktor yang kuat terjadinya konsistensi remisi sitogenetik²⁶. Pasien LGK kronis yang mencapai *Early Molecular Response* diprediksi dapat mempertahankan respons sitogenetika yang lebih lama dan cenderung mengalami perbaikan dalam progresivitas penyakit. Meningkatnya transkrip BCR-ABL juga menunjukkan hilangnya respons molekuler, yang juga diduga sebagai salah satu penanda adanya mutasi BCR-ABL.²⁵

Teori yang dapat menjelaskan bahwa skor Hasfor dapat memprediksi respons molekuler pasien LGK masih belum banyak didiskusikan. Hal ini kemungkinan berhubungan dengan variabel-variabel dalam skor ini yang berhubungan dengan aktivitas BCR-ABL1 terhadap diferensiasi sel pada LGK. MCL1 dan BCL-XL. MCL-1 dan BCL-XL diekspresikan oleh STAT-5 yang diaktivasi oleh transkrip BCR-ABL1. MCL-1 dan BCL-XL akan memengaruhi *Megakaryocyte-Erythrocyte Progenitor* (MEP) dan *Granulocyte Myeloid Progenitor* (GMP) dalam mendiferensiasi sel blas dan trombosit. Sedangkan MCL-1 akan memengaruhi GMP dalam mendiferensiasi blas, eosinofil dan basofil, di mana komponen tersebut merupakan variabel dalam perhitungan skor Hasford^{20,21}.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Dybko et al (2015), skor Hasford merupakan alat yang cukup valid dalam membedakan pasien dengan risiko rendah dan menengah serta respons molekuler terhadap TKI generasi kedua setelah kegagalan terapi menggunakan imatinib²⁴. Dalam studi lain yang menganalisis secara retrospektif *single centre* yang dilakukan oleh Dybko et al (2016), didapatkan hasil bahwa Hasford dapat

memprediksi konsistensi MMR antara skor Hasford risiko rendah dan sedang selama 18 bulan, di mana semua pasien dengan skor Hasford risiko rendah mencapai MMR sedangkan hanya 73% pasien dengan skor Hasford risiko sedang mencapai MMR ($p=0.0002$). Setelah 85 bulan terapi Imatinib, didapatkan hasil semua pasien dengan skor Hasford risiko sedang kehilangan MMR, sedangkan hanya 62% pasien dengan skor Hasford risiko rendah kehilangan MMR dalam waktu pengamatan yang sama ($p=0.03$). Hasil yang bermakna ini tidak didapatkan pada sistem skor Sokal maupun EUTOS.²⁵

Evaluasi BCR-ABL1 dengan menggunakan RT-PCR kuantitatif (IS: *International Standard*) setiap tiga bulan sangat direkomendasikan untuk dilakukan pada semua pasien LGK yang diberikan terapi TKI, termasuk pasien yang sudah memenuhi lini masa respons terapi pada bulan ketiga, keenam dan kedua belas. Bila CCyR telah dicapai, pemantauan molekuler direkomendasikan untuk dikerjakan setiap tiga bulan selama 2 tahun dan kemudian dilakukan setiap 3-6 bulan¹². Sayangnya di RSSA, tidak semua pasien LGK yang diberikan *Imatinib mesylate* dilakukan pemantauan respons molekuler sehingga pemantauan terhadap *milestone* pencapaian respons terapi tidak dapat dilakukan dengan baik.

Berdasarkan *milestone* yang ditargetkan oleh NCCN (Gambar 4), pada penelitian ini didapatkan 2 (dua) pasien (100%) dari kelompok Hasford risiko rendah, 8 (delapan) pasien (40%) dari kelompok skor Hasford risiko sedang dan 4 (empat) pasien (20%) skor Hasford risiko tinggi yang berada dalam zona hijau, di mana didapatkan hasil uji statistik yang bermakna pada pencapaian respons molekuler berdasarkan *milestone* respons molekuler.

Jika dibandingkan dengan seluruh sampel, 23 pasien (45.09%) berada dalam zona hijau di mana dapat diartikan bahwa kelompok ini berespons baik dengan *Imatinib mesylate* dan terapi dapat dilanjutkan sesuai dengan NCCN 2017^{12,27}.

Terdapat 2 (dua) pasien (10%) dari kelompok risiko sedang dan tidak ada kelompok risiko rendah maupun tinggi yang berada dalam zona kuning. Berdasarkan NCCN 2017, zona warna kuning menunjukkan bahwa respons molekuler lebih lambat terjadi daripada yang diharapkan sehingga perlu mengevaluasi kepatuhan pasien serta apakah ada interaksi obat. Pada kondisi ini perlu juga dipikirkan apakah ada kemungkinan mutasi dari BCR-ABL1. NCCN 2017 merekomendasikan untuk meningkatkan dosis imatinib menjadi 800 mg per hari. Atau dapat pula dipertimbangkan penggantian terapi dengan menggunakan TKI lini kedua seperti Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib atau Ponatinib. NCCN juga merekomendasikan untuk mempertimbangkan transplantasi sumsum tulang^{12,28}.

Ada empat pasien (20%) dari kelompok risiko sedang dan 14 pasien (48.28%) dari kelompok risiko tinggi yang berada di zona merah. Jika dibandingkan dengan seluruh sampel, 35.29% (n=18 pasien) mengalami kegagalan respons molekuler. Hal ini meningkatkan kecurigaan adanya interaksi obat dan kemungkinan mutasi dari BCR-ABL1, NCCN 2017 merekomendasikan untuk mengganti terapi menggunakan TKI lini kedua dan transplantasi sumsum tulang. Pada zona ini, pasien LGK memiliki risiko lebih besar terjadinya fase akselerasi dan krisis blas¹².

Namun bagaimana pun, hasil penelitian ini tidak sepenuhnya valid dan *reliable* karena 33.33% (n=17 pasien) tidak pernah menjalani pemeriksaan BCR-ABL1 sejak pertama kali ditemukan BCL-ABL1 saat terdiagnosis sebagai LGK. Salah satu alasan tidak terevaluasinya respons molekuler pada pasien LGK di RSSA adalah bahwa asuransi kesehatan mencakup pemeriksaan BCR-ABL1 kuantitatif sejak awal tahun 2016. Namun perlu adanya pertimbangan sosialisasi untuk mengevaluasi respons molekuler pasien LGK yang diterapi dengan TKI agar tercapai target terapi yang diinginkan dan mempertimbangkan pemantauan sitogenetika jika diperlukan.

6.2.3 Peran Skor Hasford Dalam Memprediksi Resistensi *Imatinib mesylate*

Resistensi primer adalah kegagalan pasien mencapai atau bertahan dalam tahap respon hematologi, sumsum tulang atau gagal kembali ke fase kronik setidaknya 4 minggu dari 6 bulan terapi awal^{28,29}. Sedangkan resistensi sekunder adalah tercapainya respon hematologi dan sitogenetik yang kemudian diikuti dengan kembalinya LGK ke tahap lanjut (fase akselerasi atau fase krisis blas), hilangnya MMR atau CMR yang ditandai dengan peningkatan kadar BCR-ABL minimal 1 log^{30,31}. Pada penelitian ini, didapatkan 44 pasien yang diduga mengalami resistensi primer, yang ditandai dengan respons hematologi suboptimal (dicapai setelah bulan ketiga) dan 1 pasien mengalami resistensi sekunder (yaitu pada kelompok Hasford risiko sedang, yang mengalami kehilangan respons hematologi pada bulan kedelapan belas).

Pasien yang menerima imatinib rentan terhadap berbagai mutasi yang mengurangi ikatan imatinib. Mutasi BCR-ABL1 dapat menyebabkan sekitar 9-48% terjadinya resistensi primer dan 10-68% resistensi sekunder.²⁶ Pada penelitian ini, didapatkan bahwa skor Hasford bermakna dalam memprediksi terjadinya resistensi terhadap *Imatinib mesylate*, dengan luas AUC sebesar 81.1% ($p=0.014$, 95% CI sebesar 0.613 - 1.009).

Cut of value skor Hasford dalam memprediksi terjadinya resistensi terhadap *Imatinib mesylate* adalah 1284.338, di mana skor Hasford < 1284.338 termasuk dalam kategori non-resisten dan skor Hasford \geq 1284.338 termasuk dalam kategori resisten. Nilai sensitivitas 97.8% berada pada titik nilai skor Hasford 845.92, dengan spesifisitas 33.33% di mana nilai ini termasuk dalam skor Hasford risiko sedang. Nilai ini menunjukkan bahwa dalam rentang skor Hasford risiko sedang, didapatkan kelompok yang cukup tinggi tingkat resistensinya terhadap *Imatinib mesylate*.

Hal-hal yang dapat meningkatkan kejadian resistensi terhadap Imatinib adalah kepatuhan pasien dalam konsumsi obat, kadar Imatinib efektif dalam sirkulasi, penggunaan obat-obatan yang dapat berinteraksi melalui aktivitas sitokrom P450 di liver^{32,33}. Golongan obat antagonis H2, metformin dan levofloksasin merupakan agen yang menghambat hOCT1, yaitu *human organic cation transporter* tipe 1, sebuah sistem transporter di liver yang menghambat influks Imatinib. Administrasi agen ini bersamaan dengan Imatinib dapat secara paradoks meningkatkan konsentrasi Imatinib dalam sirkulasi namun menurunkan paparan intraseluler Imatinib terhadap sel target. Pemberian deksametason bersama-sama dengan Imatinib dapat menimbulkan kompetisi inhibisi terhadap CY3A4, yang umumnya

menghasilkan penurunan konsentrasi efektif Imatinib dalam plasma^{26,32}. Interaksi obat antara Imatinib dan Lansoprazol dapat meningkatkan kejadian efek samping dermatologi, sehingga pasien mungkin merasa tidak nyaman sehingga menghentikan salah satu atau kedua terapi tersebut³³.

Sedangkan mekanisme terjadinya resistensi imatinib dibagi menjadi 2 (dua), yaitu BCR-ABL1-*Independent* dan BCR-ABL1-*Related*. Pada BCR-ABL1-independent, evolusi klonal merupakan mekanisme resistensi imatinib yang paling sering, yaitu munculnya metafase Ph+ tambahan pada sitogenetika. Pada evolusi klonal didapatkan trisomi 8 (34%) dihubungkan dengan overekspresi gen Myc, isokromosom 17 (20%) dihubungkan dengan hilangnya 17p, dan duplikat kromosom Ph (38%) yang dihubungkan dengan overekspresi BCR-ABL1. Pada BCR-ABL-dependent, mutasi domain kinase BCR-ABL1 merupakan mekanisme paling sering, terutama pada *activation loop (A loop)*.^{29,30}

Penjelasan terhadap prediksi Hasford terhadap resistensi Imatinib masih belum jelas, dan sebelumnya belum pernah ada studi yang menganalisis tentang hal ini. Namun secara teori, keterlibatan usia, basofil, eosinofil, blas dan ukuran limpa dalam perhitungan skor Hasford merupakan variabel untuk menentukan prediksi terhadap risiko dan respons terapi^{24,28}.

6.3 Keterbatasan Penelitian:

Keterbatasan yang didapatkan pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

- Jumlah sampel yang kurang homogen pada masing-masing kelompok risiko.
- Penelitian dilakukan secara retrospektif dan menggunakan data sekunder.
- Evaluasi respons molekuler yang tidak rutin diperiksa.
- Nilai pembesaran limpa yang tidak diukur langsung, melainkan melalui konversi berdasarkan rumus.



BAB VII

Kesimpulan dan Saran

7.1 Kesimpulan

- Ada korelasi antara skor Hasford terhadap respons hematologi dan molekuler pada pasien LGK yang diberikan *Imatinib mesylate* di RSSA, di mana semakin berat derajat risikonya, maka pencapaian respons terapi, baik hematologi maupun molekuler, semakin tidak maksimal dan gagal mencapai target terapi.
- Skor Hasford memiliki nilai prediksi terhadap kejadian resistensi *Imatinib mesylate* pada pasien LGK di RSSA, di mana semakin tinggi risiko berdasarkan skor hasford, maka risiko terjadinya resistensi *Imatinib mesylate* semakin besar.

7.2 Saran

- Perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih homogen dengan metode kohort prospektif.
- Skor Hasford sebaiknya diaplikasikan dalam penilaian stratifikasi risiko pada saat pasien terdiagnosis LGK.
 - o Nilai pembesaran limpa diukur langsung dengan satuan di bawah lengkung iga saat pertama kali pasien terdiagnosis sebagai LGK untuk mengukur skor Hasford.

- Bila didapatkan skor Hasford risiko rendah, dapat diinisiasi dengan Imatinib
 - Bila didapatkan skor Hasford risiko sedang, maka perlu dipertimbangkan pemilihan regimen TKI Nilotinib atau Dasatinib sebagai lini pertama.
-
- Perlu dilakukan pemantauan adanya resistensi *Imatinib mesylate* pada pasien dengan skor Hasford risiko sedang dan tinggi.
 - Bila CHR tidak tercapai pada tiga bulan setelah inisiasi TKI, maka perlu dievaluasi perihal kepatuhan pasien serta kemungkinan resistensi Imatinib.
 - Evaluasi respons molekuler pada pasien LGK yang diterapi dengan *tyrosine kinase inhibitor* rutin diperiksa pada bulan ketiga, keenam, kedua belas dan kedelapan belas.
 - Perlu pertimbangan peningkatan dosis Imatinib mesilat atau penggantian regimen TKI atau persiapan transplantasi sumsum tulang jika pasien berada pada *milestone* respons molekuler zona kuning atau merah.
 - Perlu dilakukan pemeriksaan sitogenetika agar respons terapi TKI pada pasien LGK dapat dievaluasi dengan lebih baik lagi.

Daftar Pustaka

1. Payandeh M, Sadeghi M, Sadeghi E. *Treatment and Survival in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in a Chronic Phase in the West of Iran*. Asian Pac J Cancer Prev. 2015. 16 (17): p-7555-7559.
2. Schwartz A, McCance L, Rote NS. *Alterations of Hematologic Function*. In: Huether SE, McCance KL (ed). *Understanding Pathophysiology*. Missouri: Elsevier. 2017. p 513-553.
3. Banjar HR, Alsobhi E. *Consistency Test between Scoring Systems for Predicting Outcomes of Chronic Myeloid Leukemia in a Saudi Population Treated with Imatinib*. Hindawi International Scholarly Research Notion. 2017. Hal 1-6.
4. Sinha SK, Sinha S, Mandal PK, Bhattacharyya NK, Pandey A, Gupta P. *A comparative study of Hasford score and Sokal index in prognostication of the novo chronic myeloid leukemia patients and a search for new prognostic markers*. 2013. 56 (3): Hal 216-220.
5. Sessions J. *Chronic Myeloid Leukemia in 2007*. J Manag Care Pharm. 2007. 13(8)(Suppl S-a):S4-S7
6. Fadjar H, Sukrisman L. *Leukemia Granulositik Kronik*. In: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Setyohadi B, Syam AF, Simandibrata M (ed). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI*. Jakarta: Interna Publishing. Jakarta. 2014. p 2678-2682.

7. Buyukasik Y, Haznedaroglu IC, Ilhan O. *Chronic Myeloid Leukemia: Practical Issues in Diagnosis, Treatment and Follow-Up*. International Journal of Hematology and Oncology. 2010 (20) p 1-12.
8. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM. *Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy*. Ann Intern Med. 1999 Aug 3;131(3):207-19.
9. Bollmann PW, Giglio A. *Chronic myeloid leukemia: past, present, future*. Einstein. 2011; 9(2 Pt 1):236-43
10. Hoffbrand AV, Moss PAH. *Chronic Myeloid Leukaemia*. In: Hoffbrand AV, Moss PAH (Ed). Hoffbrand's Essential Haematology 7th Edition. Wiley Blackwell. 2015. p 156-162.
11. Sobecks RM, Theil K. *Chronic Leukemia*. (Online). 2014 September. <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/hematology-oncology/chronic-leukemias/> [accessed July 4th 2017]
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia*. (Online) 2017. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cml.pdf. [Accessed May 14, 2017]
13. Ganishwara SG, Setiabudy R, Suyatna FD, Purwatyatuti, Nafrialdi. *Farmakologi dan Terapi 5th ed*. Jakarta. Balai penerbit FK UI. 2007. p230 – 246
14. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM et al. *Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia*. N Engl J Med. 2001 Apr 5;344(14):1031-7.

15. Kantarjian H., Pasquini R., Hamerschlag N., Rousselot P., Holowiecki J., Jootar S., et al. *Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial*. *Journal of The American Society of Hematology* 2007;12: 5143-5150
16. Wetzler M, Marcucci G, Bloomfield CD. *Acute and Chronic Myeloid Leukemia*. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Loscalzo J, Hauser SL, Fauci AS (ed). *Harrison's Principles of Internal Medicine* 18th Edition. McGraw Hill Medical. 2012. p-905-918
17. Hochhaus A. *Chronic myelogenous leukemia (CML): resistance to tyrosine kinase inhibitors*. *Annals of Oncology* 17. 2006. (Supplement 10) x274–x279.
18. Hu B, Savani BN. *Impact of risk score calculations in choosing front-line tyrosine kinase inhibitors for patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in the chronic phase*. *European Journal of Haematology*. 2014. 93. p: 179–186.
19. Bonifazi F, De Vivo A, Rosti G, Tiribelli M, Russo D, Trabacchi E, Fiacchini M, Montefusco E, Baccarani M. *Testing Sokal's and the new prognostic score for chronic myeloid leukaemia treated with alpha-interferon*. Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukaemia. *Br J Haematol* 2000. Vol 111. p: 587–95.
20. Khalil R, Hassan K, Asif N. *Prognostic Scoring in Patients of Chronic Myeloid Leukemia: Correlation between Sokal and Hasford Scoring Systems*. *Journal of Islamabad Medical & Dental College (JIMDC)*. 2011. 1211(1). p 14-17.

21. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. *Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib*. Blood. 2011. Vol 117(8), p:e75 - e85.
22. Thomas MJ, Irving JAE, Lennard AL, Proctor SJ, Taylor PRA. *Validation of the Hasford score in a demographic study in chronic granulocytic leukaemia*. J Clin Pathol. 2001. 54. p 491–493
23. Ehimwenma, O. Tagbo, MT. *Determination of normal dimension of the spleen by ultrasound in an endemic tropical environment*. Niger Med J. 2011 Jul-Sep; 52(3): 198–203.
24. Dybko J, Haus O, Jazwiec B, Lonc T, Sawicki M, Kuliczowski K. *Hasford Score Is Correlated with 18 Month Molecular Response for Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated with Second Generation Tyrosine Kinase Inhibitors and It May be Useful to Differentiate Low and Intermediate Risk Patients: A Single Institution Experience*. Blood. 2015. (Abstract). 126:5163
25. Dybko J, Jaźwiec B, Haus O, Urbaniak-Kujda D, Kapelko-Słowik K, Wróbel T, et al. *The Hasford Score May Predict Molecular Response in Chronic Myeloid Leukemia Patients: A Single Institution Experience*. Disease Markers. 2016. p 1-5.
26. Iacobucci I, Saglio G, Rosti G, Testoni N, Pane F, Amabile M, et al. *Achieving a major molecular response at the time of a complete cytogenetic response (CCgR) predicts a better duration of CCgR in imatinib-treated chronic myeloid leukemia patients*. Clin Cancer Res. 2006. Vol 12(10), p:3037-42.

27. Jabbour E, Cortes JE, Kantarjian HM. *Molecular Monitoring in Chronic Myeloid Leukemia: Response to Tyrosine Kinase Inhibitors and Prognostic Implications*. Cancer. 2008. 112(10), p-2112–2118.
28. Hughes TP, Saglio G, Cardama AQ, Mauro MJ, Kim DW, Lipton JH, et al. *BCR-ABL1 mutation development during first-line treatment with dasatinib or imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase*. Leukemia. 2015. Volume 29, p: 1832–1838.
29. Narang NC, Kotru M, Sikka M, Rusia U. *Comparison of the applicability of Hasford score and European Treatment and Outcome Study score in Indian patients with chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib therapy*. South Asian Journal of Cancer. 2017. Vol 6(3). p: 117-138
30. Thomas MJ, Irving JAE, Lennard AL, Proctor SJ, Taylor PRA. *Validation of the Hasford score in a demographic study in chronic granulocytic leukaemia*. J Clin Pathol. 2001 (54). p: 491–493
31. Cardama AQ, Kantarjian HM, Cortes JE. *Mechanisms of Primary and Secondary Resistance to Imatinib in Chronic Myeloid Leukemia*. Cancer Control. 2009. Vol. 16(2). p: 122-131.
32. Assouline S, Lipton JH. *Monitoring response and resistance to treatment in chronic myeloid leukemia*. Current Oncology. 2011;18(2):e71-e83.
33. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG, et al. *Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study*. Blood. 2002. Vol 99 (10), p: 3530-3538

