
Luaran Terapi Pasien Leukemia Limfoblastik Akut dengan Leukosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$ di RSUP DR. Sardjito Februari 1999 - Februari 2009

Wahyu Budiyanto¹, Sri Mulatsih¹, Sutaryo¹

¹Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, RSUP DR. Sardjito, Yogyakarta, Indonesia

Latar belakang. Jumlah leukosit yang tinggi ($\geq 50000/\mu\text{L}$) merupakan salah satu faktor risiko terjadinya *tumor lysis syndrome* (TLS) yang meningkatkan morbiditas dan mortalitas. *Tumor lysis syndrome* merupakan salah satu kegawatan pada leukemia limfoblastik akut (LLA).

Tujuan. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui luaran (*outcome*) dan prognosis LLA dengan leukosit $\geq 50000/\mu\text{L}$.

Metode. Penelitian rancang bangun kohort retrospektif dilakukan di Instalasi Kesehatan Anak RSUP DR. Sardjito yang melibatkan semua pasien LLA dengan jumlah leukosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$ sejak Februari 1999 sampai Februari 2009. Luaran yang dinilai yaitu kriteria laboratorium TLS, klinik TLS, dan kematian.

Hasil. Pasien LLA dengan jumlah leukosit $\geq 50000/\mu\text{L}$ sebanyak 115 kasus diikuti dalam penelitian ini. Insiden laboratorium TLS 5,2% (6 pasien). Tidak didapatkan kasus klinis TLS. Kematian pasien dengan laboratorium TLS 66,7% (4 pasien). Pasien LLA dengan leukosit $\geq 50000/\mu\text{L}$ yang mengalami TLS mempunyai risiko kematian sebesar OR 2 (KI 95% 0,32-12,51). Persentasi kematian pasien LLA dengan leukosit $\geq 50000/\mu\text{L}$, 56,6% (65 pasien). Faktor prognosis terhadap kematian, leukosit $\geq 100000/\mu\text{L}$ OR 1,918 (IK 95% 0,778-4,730), asam urat ≥ 8 mg/dL OR 1,909 (IK 95% 0,431-8,463), fosfat $\geq 4,5$ mg/dL OR 1,5 (IK 95% 0,106-21,312) dan kreatinin $\geq 1,4$ mg/dL OR 1,362 (IK 95% 0,142-13,096).

Kesimpulan. Insidens TLS pada pasien LLA dengan leukosit $\geq 50000/\mu\text{L}$, 5,2% (6 pasien) dari 115 pasien. Mortalitas pasien LLA dengan leukosit $\geq 50000/\mu\text{L}$, 56,5%. Secara klinis ada kecenderungan kejadian kematian lebih tinggi pada pasien LLA dengan leukosit $\geq 100.000/\mu\text{L}$, asam urat ≥ 8 mg/dL, fosfat $\geq 4,5$ mg/dL dan kreatinin $>1,4$ mg/dL. (**Sari Pediatri** 2009;10(6):410-6).

Kata kunci: *tumor lysis syndrome*, leukemia limfoblastik akut, insiden

Alamat Korespondensi:

Dr. Sri Mulatsih, Sp.AK, Bagian Ilmu Kesehatan Anak, RSUP Dr. Sardjito/ FK UGM. Jl. Kesehatan No.1, Sekip utara, Yogyakarta. Tel: (0274) 553142, Fax: (0274) 583745, e-mail: smulat@gmail.com

Jumlah leukosit $\geq 50000/\mu\text{L}$ pada pasien LLA merupakan faktor risiko tinggi terjadi *tumor lysis syndrome* (TLS).^{1,2} *Tumor lysis syndrome* dikelompokkan dalam gangguan metabolik yang disebabkan komponen sel masuk secara besar-

besaran dan mendadak ke dalam darah akibat sel ganas lisis dengan cepat.³ Keadaan TLS merupakan kegawatan onkologi selama kemoterapi fase induksi pada pasien leukemia akut karena lisis sel kanker cepat ditandai dengan hiperurisemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipokalsemia, dan gagal ginjal akut.³⁻⁵ Leukemia yang disertai TLS bersifat fatal bila tidak diobati atau terapi tidak adekuat sehingga menyebabkan komplikasi metabolik dan kegagalan organ seperti ginjal, jantung, sistem saraf pusat, dan sistem muskuloskeletal.⁶

Tumor yang sering berhubungan dengan TLS adalah limfoma berdiferensiasi jelek seperti limfoma Burkitt, leukemia terutama leukemia limfoblastik akut, dan leukemia mieloblastik akut.⁷ Hande dan Garrow melaporkan insiden TLS berdasarkan hasil laboratorium serial 42%, insiden secara klinis hanya 6% dari populasi yang sama. Wossman dkk melaporkan insiden TLS 26.4% pada anak-anak dengan leukemia limfoblastik akut (LLA) sel-B. Insiden TLS pada leukemia mieloblastik akut (LMA) dilaporkan 17% berdasarkan penelitian yang ditegakkan secara laboratorium TLS 12% dan klinis TLS 5%.⁹

Faktor-faktor yang berhubungan dengan TLS adalah tipe dan besar tumor, kemoterapi yang digunakan dan kondisi klinis yang menyertai seperti penyakit ginjal atau dehidrasi saat awal kemoterapi.⁹⁻¹¹ Kejadian TLS umumnya terjadi pada tumor dengan kecepatan mitosis tinggi dan sangat berespon dengan terapi. Pada sebagian besar TLS berhubungan juga dengan keganasan hematologi dan nonhematologi, meskipun paling sering pada leukemia akut seperti LLA dan limfoma yang sangat agresif seperti limfoma Burkitt. Tidak semua keganasan darah berpotensi terjadi TLS, sangat jarang terjadi pada pasien limfoma folikular atau leukemia limfositik kronik kecuali mempunyai jumlah leukosit sangat tinggi dan mendapatkan terapi anti-CD20.¹² Pasien dengan sel limfoma besar berisiko tinggi terjadi TLS berhubungan dengan ukuran sel yang besar atau peningkatan kadar laktat dehidrogenase.⁶ Risiko saat terjadinya TLS paling besar selama fase induksi kemoterapi karena hancurnya tumor yang cepat dan berlebihan pada waktu bersamaan.^{14,15}

Tujuan penelitian untuk mengetahui luaran LLA yaitu insiden TLS dan risiko terhadap kematian, mengetahui korelasi antara jumlah leukosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$ dengan kematian dan korelasi TLS dengan kematian.

Metode

Subjek penelitian melibatkan semua pasien anak-anak yang dirawat inap dan pertama kali didiagnosis leukemia limfoblastik akut dengan jumlah leukosit $\geq 50000/\mu\text{L}$ sejak Februari 1999 sampai Februari 2009 di RSUP DR Sardjito Yogyakarta. Diagnosis dan klasifikasi leukemia limfoblastik akut berdasarkan kriteria *French-American-British* (FAB)¹⁶ dan pemeriksaan sitokimia.

Pengumpulan data

Data dasar berawal dari serum dan darah yang dikumpulkan terdiri dari jumlah leukosit, jumlah trombosit, kadar hemoglobin, kreatinin, urea, kalsium, fosfat, kalium, dan asam urat. Data pemeriksaan fisik pada saat masuk dikumpulkan yaitu berat badan, tinggi badan, tanda perdarahan, demam, ada tidaknya keadaan hepatomegali, splenomegali atau limfadenopati. Data didapat dari data registrasi kanker anak RSUP DR Sardjito.

Definisi operasional

Laboratorium TLS didefinisikan sebagai dua atau lebih kriteria yang terjadi dalam waktu 3 hari sebelum atau 7 hari setelah kemoterapi awal, 1) asam urat ≥ 8 mg/dL ($476 \mu\text{mol/L}$) atau meningkat 25% dari kadar awal, 2) fosfat ≥ 4.5 mg/dL ($\geq 2,1$ mmol/L) atau meningkat 25% dari kadar awal, 3) kalium ≥ 6 mmol/L atau meningkat 25% dari kadar awal, dan 4) kalsium ≤ 7 mg/dL ($\leq 1,75$ mmol/L) atau menurun 25% dari kadar awal.

Klinis TLS termasuk dalam laboratorium TLS ditambah satu atau lebih kriteria berikut, 1) peningkatan kreatinin serum $> 1,4$ mg/dL (1,5 kali dari batas atas nilai normal), 2) aritmia jantung atau kematian mendadak, dan kejang yang baru pertama kali dialami.¹⁰

Analisis data

Analisis *chi-square* digunakan untuk mengetahui perbedaan masing-masing karakteristik subjek. Untuk mengetahui pengaruh kejadian TLS pada pasien LLA dengan leukosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$ dan terhadap kematian digunakan uji *crosstabs* dengan interval kepercayaan 95%. Korelasi LLA dengan leukosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$ terhadap kematian dilakukan analisis regresi logistik.

Hasil

Karakteristik pasien

Kami meneliti 115 pasien anak-anak yang didiagnosis dengan LLA dengan jumlah leukosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$ yang dirawat inap di bangsal anak RSUP DR. Sardjito. Pasien terbanyak berumur 1-10 tahun 75(65,2%). Pasien LLA lebih banyak pada anak laki-laki sebesar 76 (66,1%). Berdasarkan kriteria FAB, 97(84,3%) pasien masuk kriteria L1. Karakteristik dasar pasien tertera pada Tabel 1.

Insiden

Tumor lysis syndrome didapatkan pada 6 pasien (5,2%) yang masuk dalam kriteria laboratorium TLS. Tidak ditemukan pasien yang masuk dalam kriteria klinis TLS. Nilai laboratorium abnormal paling banyak adalah hiperuresemia terjadi pada semua pasien TLS. Hiperfosfatemia terjadi pada 1 (16,7%) pasien, hiperkalemia 2 (33,3%), dan hipokalsemia 4 (66,7%) pasien TLS.

Pasien klinis TLS tidak didapatkan karena hanya ada 4 pasien dengan kadar kreatinin $>1,4$ mg/dL tanpa disertai laboratorium TLS dan tidak didapatkan adanya gejala klinis aritmia jantung/kematian mendadak ataupun kejang. Luaran Pasien LLA dengan leukosit $\geq 50000/\mu\text{L}$ di gambarkan dengan angka kematian 56,5% (65 pasien) dengan 32,2% (37 pasien) meninggal pada fase induksi (Tabel 2).

Hasil penelitian laboratorium TLS berdampak kematian yang tinggi. Pasien TLS yang didiagnosis berdasarkan pemeriksaan laboratorium 4 (66,7%) meninggal dan 3 (75%) pasien meninggal pada fase induksi. Satu pasien hilang dari pengawasan dan satu pasien masih menjalani kemoterapi fase induksi (Tabel 3 dan 4).

Tabel 1. Karakteristik pasien leukemia limfoblastik akut

Karakteristik	N (total 115)	(%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	76	66,1
Perempuan	39	33,1
Umur (tahun)		
<1	2	1,7
1– 10	77	67
>10	36	31,3
FAB		
1	97	84,3
2	18	15,7
3	0	0
Jumlah lekosit (μL)		
50000-99.999	55	47,8
100000-199.999	38	33,0
≥ 200.000	22	19,1
Asam urat (mg/dL)		
<8	53	46,1
≥ 8	27	23,5
Data tidak lengkap	35	30,4
Kreatinin (mg/dL)		
$\leq 1,4$	5	4,3
$>1,4$	80	69,6
Data tidak lengkap	30	26,1
Fosfat (mg/dL)		
<4,5	4	3,5
$\geq 4,5$	9	7,8
Data tidak lengkap	102	88,7
Kalium (mmol/L)		
<6	3	2,6
≥ 6	67	58,3
Data tidak lengkap	45	39,1
Kalsium (mmol/L)		
$\leq 1,75$	5	4,3
$>1,75$	58	50,4
Data tidak lengkap	52	45,2
<i>Imunofenotyping</i>		
B-cell	2	1,7
<i>B-precursor cell</i>	8	7,0
T-cell	4	3,5
Tidak ada data	101	87,8

Tabel 2. Luaran LLA dengan leukosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$ (n=115)

Luaran	Fase induksi (n=115)	Fase konsolidasi (n=57)	Fase reinduksi (n=46)	Fase <i>maintenance</i> (n=43)	Pasca kemoterapi (n=11)
Remisi (%)	47 (40,9)	-	-	-	-
Tidak remisi (%)	10 (8,7)	-	-	-	-
Relaps (%)	0	1 (1,75)	0	4 (9,3)*	0
<i>Drop out</i> (%)	15(13)	6 (10,5)	0	1 (2,3)**	1 (9,1)
Mati (%)	37 (32,2)	3 (5,3)	2 (4,4)	17 (39,5)	1 (9,1)
Hidup (%)	-	46(80,7)	43(95,5)	11(25,6)	9(81,8)
Belum selesai terapi(%)	7 (6,1)	1 (1,75)	1 (2,1)	10 (23,2)	-

*= meninggal saat menjalani kemoterapi ulang, **= meninggal setelah 1 minggu di rumah

Tabel 3. Luaran pasien TLS pada LLA dengan leukosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$ dalam fase induksi

Luaran	TLS (n=6)		Bukan TLS (n=32)		Total (n=38)	
	n	%	n	%	n	%
Remisi	3	50	12	37,5	15	39,5
Tidak remisi	0	0	6	18,75	6	15,8
Drop out	0	0	6	18,75	6	15,8
Meninggal	3	50	8	25	11	28,9

Tabel 4. Luaran pasien TLS pada ALL dengan leukosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$ dalam Post Induksi

Luaran	TLS (n=3)		Bukan TLS (n=18)		Total (n=21)	
	n	%	n	%	n	%
Hidup	1	33,3	10	55,6	11	52,4
Meninggal	1	33,3	7	38,8	8	38,1
Drop out	1	33,3	1	5,6	2	9,5
Relaps	0	0	0	0	0	0

Faktor prognosis pasien leukemia limfoblastik akut dengan leukosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$

Beberapa faktor yang berisiko yang memperberat keadaan pasien LLA dianalisis terhadap kematian. Tidak didapatkan faktor risiko terhadap kematian yang bermakna secara statistik (Tabel 5).

Prognosis pasien LLA dengan leukosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$ dan mengalami TLS

Pasien LLA dengan leukosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$ yang mengalami TLS mempunyai risiko kematian sebesar OR 2 (KI 95% 0,32-12,51) (Tabel 6).

Tabel 6. Prognosis TLS pada pasien LLA dengan leukosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$ terhadap kematian

Pasien LLA	Mati n (%)	Hidup n (%)	OR	IK 95%
TLS	4 (20)	2 (11,1)	2,0	0,32-12,51
Bukan TLS	16 (80)	16 (88,9)		

Tabel 5. Risiko kematian pasien LLA dengan leukosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$ berdasarkan klinis dan laboratorium

Laboratorium	Meninggal n (%)	Hidup n (%)	OR	IK 95%
Jenis kelamin				
Perempuan	22 (33,8)	7 (25)	1,535	0,566-4,163
Laki-laki	43 (66,2)	21 (75)		
Umur (tahun)				
1-10	46 (70,8)	19 (95)	1,147	0,441-2,984
<1 atau >10	19 (29,2)	1(5)		
Jumlah leukosit (μL)				
≥ 100000	36 (55,4)	11 (39,3)	1,918	0,778-4,730
50000-99999	29 (44,6)	17 (60,7)		
Asam urat (mg/dL)				
≥ 8	18 (45)	3 (30)	1,909	0,431-8,463
<8	22 (55)	7 (70)		
Fosfat (mg/dL)				
$\geq 4,5$	2 (50)	2 (40)	1,500	0,106-21,312
<4,5	2 (50)	3 (60)		
Kalium (mmol/L)				
≥ 6	1 (2,4)	1 (6,7)	0,683	0,057-8,122
<6	41 (97,6)	14 (93,3)		
Kalsium (mmol/L)				
$\leq 1,75$	3 (7,7)	1 (7,7)	1,000	0,095-10,544
>1,75	36 (92,3)	12 (92,3)		
Kreatinin (mg/dL)				
>1,4	4 (7,8)	1 (5,9)	1,362	0,142-13,096
$\leq 1,4$	47 (92,2)	16 (94,1)		

Diskusi

Penelitian kami menunjukkan insiden TLS pada pasien LLA 5,2% dengan leukosit $\geq 50000/\mu\text{L}$. Wossman dkk⁸ melaporkan insiden TLS 26,4% pada anak-anak dengan LLA sel-B. Terdapat perbedaan insiden TLS yang cukup besar dibanding hasil penelitian Wossman dkk, hal ini bisa terjadi karena dalam penelitian kami terdapat data laboratorium yang tidak lengkap. Data laboratorium yang tidak lengkap disebabkan reagen untuk pemeriksaan tidak tersedia pada saat ada kasus atau pada waktu itu tidak dilakukan pemeriksaan.

Pasien LLA dengan leukosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$ mempunyai prognosis jelek, angka kematian mencapai 56,5% (65 pasien) dan lebih dari separuhnya (37 pasien) mati pada fase induksi. Nowacki dkk¹⁷ mendapatkan bahwa hiperleukositosis menyebabkan kematian 20%-40% pada pasien LLA. Pada penelitian kami 50% pasien TLS meninggal pada fase induksi. Hal ini menunjukkan bahwa baik mengalami TLS atau tidak, pasien LLA dengan leukosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$ mempunyai prognosis jelek.

Pasien LLA dengan hiperleukositosis mempunyai risiko terjadinya gagal ginjal oleh karena hiperurisemia. Pada penelitian kami didapatkan hiperurisemia 22,6%

yang berpotensi terjadi gagal ginjal. Oleh karena itu pasien dengan hiperleukositosis perlu dimonitor kemungkinan terjadi TLS. Pemeriksaan laboratorium untuk deteksi TLS dan klinis TLS perlu dilakukan dengan ketat mulai 3 hari sebelum kemoterapi sampai 7 hari setelah kemoterapi diberikan.

Pada penelitian kami pasien LLA dengan leukosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$ yang mengalami TLS mempunyai risiko kematian sebesar OR 2 (KI 95% 0,32-12,51). Interval kepercayaan terlalu lebar dan melewati angka 1, hal ini mungkin terjadi karena jumlah sampel yang kurang banyak dan data laboratorium yang diperlukan untuk diagnosis TLS tidak lengkap.

Secara klinis jenis kelamin perempuan dan umur 1-10 tahun menunjukkan kecenderungan meningkatkan kematian pada pasien LLA dengan leukosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$, belum bisa disimpulkan sebagai faktor prognosis karena jumlah subjek sedikit dan secara statistik hubungan tersebut tidak bermakna. Faktor leukosit $\geq 100.000/\mu\text{L}$, asam urat ≥ 8 mg/dL, fosfat $\geq 4,5$ mg/dL, kalsium $\leq 1,75$ mmol/L, kreatinin $> 1,4$ mg/dL tidak bermakna secara statistik, namun secara klinis menunjukkan kecenderungan meningkatkan risiko kematian. Kalium ≥ 6 mmol/L secara klinis menunjukkan sebagai faktor proteksi

Tabel 7. Kriteria Cairo Bishop untuk diagnosis *tumor lysis syndrome*¹⁰

Laboratorium TLS
Dua atau lebih kriteria laboratorium yang terjadi dalam 3 hari sebelum atau 7 hari setelah dosis pertama kemoterapi
<ul style="list-style-type: none">Asam Urat ≥ 8mg/dL (476$\mu\text{mol/L}$) atau peningkatan 25% dari hasil awalFosfat $\geq 4,5$ mg/dL atau peningkatan 25% dari hasil awalKalium ≥ 6 mmol/L atau peningkatan 25% dari hasil awalKalsium ≤ 7mg/dL (1,75 mmol/L) atau penurunan 25% dari hasil awal
Klinis TLS
Diagnosis laboratorium TLS ditambah satu kriteria sebagai berikut,
<ul style="list-style-type: none">Kreatinin $\geq 1,4$ mg/dL (1,5 kali dari batas atas nilai normal)Aritmia jantung/ kematian mendadakKejang pertama

Tabel 8. Penanganan *tumor lysis syndrome*^{1,7,18}

-
- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">Hidrasi intravena 2-3 L/m²/hari, diberikan 24-48 jam sebelum terapiVolume urin keluar dipertahankan 100 ml/hari (2-3mL/kg/jam pasien anak) dan berat jenis urin $< 1,010$.Furosemid 0,5 mg/kg/kali atau manitol (0,5g/kg/dosis tiap 6-8 jam).Alkalinisasi urin, natrium bikarbonat 50-150 mEq/L melalui intravena atau peroralAllopurinol peroral 200-300mg/m²/hari (maksimum 800mg/hari) atau intravena 200-400 mg/m²/hari (maksimum 600mg/hari) atau rasburikase 0.15-0.2 mg/kg IV /hari selama 5 hari |
|---|
-

terhadap kematian, namun karena jumlah subjek yang sangat kecil dan secara statistik tidak bermakna.

Prognosis pasien LLA dengan leukosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$ jelek, maka harus dimonitor lebih ketat. Strategi manajemen paling efektif adalah mencegah TLS dan sekuele TLS. Diusahakan memperbaiki gangguan metabolik terutama yang sesuai dengan gejala dan tanda klinis atau menunda kemoterapi fase induksi sampai gangguan metabolik teratasi.

Usaha pencegahan TLS yang pertama yaitu hidrasi adekuat untuk 1) meningkatkan volume intravaskular, menurunkan konsentrasi asam urat, kalium, dan fosfat dan 2) meningkatkan aliran darah ginjal untuk mempertahankan laju filtrasi glomerulus dan diuresis. Idealnya, hidrasi agresif seharusnya dimulai paling sedikit 24–48 jam sebelum kemoterapi awal. Pemberian cairan intravena 2-3 L/m²/hari bertujuan mempertahankan diuresis 100mL/jam (2-3mL/kg/jam pada pasien anak-anak) dan berat jenis urin <1,010. Diuretik juga dipakai untuk mencegah kelebihan cairan pada pasien dan membantu ekskresi kalium. Furosemid dengan dosis 0,5 mg/kg/kali bisa digunakan, diuretik alternatif yang bisa diberikan adalah manitol (0,5g/kg/dosis tiap 6-8 jam) (Tabel 8).^{2,3,18}

Salah satu kriteria yang sering digunakan untuk mendiagnosis adanya TLS adalah kriteria dari Cairo Bishop (Tabel 7).

Kekacauan elektrolit berhubungan TLS seharusnya ditangani sesuai status klinis pasien. Beberapa gangguan elektrolit mungkin hanya perlu monitor, beberapa penyimpangan perlu intervensi untuk mencegah kesakitan serius dan atau kematian. Masing-masing gangguan memiliki intervensi sendiri yang bertujuan normalisasi kadar di serum dan perbaikan sekuele.

Penelitian kami mempunyai beberapa kelemahan antara lain penggunaan data sekunder, beberapa pemeriksaan laboratorium yang diperlukan untuk diagnosis dan monitor pasien tidak lengkap karena reagen yang diperlukan kadang tidak tersedia atau tidak ada permintaan pemeriksaan laboratorium yang diperlukan dalam monitor pasien.

Kesimpulan

Insiden TLS 5,2% dari 115 pasien LLA dengan leukosit $\geq 50000/\mu\text{L}$. Mortalitas pasien LLA dengan leukosit $\geq 50000/\mu\text{L}$, 56,5%. Secara klinis terdapat kecenderungan kejadian kematian lebih tinggi pada

pasien LLA dengan leukosit $\geq 100.000/\mu\text{L}$, asam urat ≥ 8 mg/dL, fosfat $\geq 4,5$ mg/dL dan kreatinin $>1,4$ mg/dL. Karakteristik jenis kelamin, usia, kadar kalium, dan kadar kalsium belum bisa disimpulkan sebagai faktor prognosis karena penelitian terlalu sedikit. Disarankan pasien LLA dengan leukosit $\geq 50000/\mu\text{L}$ perlu dimonitor ketat terutama 3 hari sebelum terapi sampai 7 hari terhitung dari kemoterapi pertama dan dilakukan pemeriksaan laboratorium asam urat, fosfat, kalium, kalsium dan kreatinin di samping pemeriksaan darah rutin. Penelitian mengenai faktor prognosis LLA dengan leukosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$ perlu dilakukan, misal hubungannya dengan status gizi, respon kemoterapi awal atau toksisitas kemoterapi pada fase induksi.

Ucapan terima kasih

Terima kasih kepada Ign Purwanto yang telah membantu menyediakan data.

Daftar Pustaka

1. Tosi T, Barosi G, Lazzaro C, Liso V, Marchetti M, Morra E, dkk. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica* 2008;93:1977-84.
2. Blum W dan Porcu P. Therapeutic apheresis in hiperleukocytosis and hyperviscosity syndrome. *Seminar in thrombosis and hemostasis* 2007;33:350-4
3. Koontz SE. A review of tumor lysis syndrome. *Upharm* 2008;33:21-8.
4. Przepiorka D, Gonzales-Chambers R. Acute tumor lysis syndrome in a patient with chronic myelogenous leukemia in blast crisis: role of high dose ara-C. *Bone Marrow Transplant* 1990;6:281-2.
5. Zusman J, Brow DM dan Nesbit MF. Hyperphosphatemia, hyperphosphaturia and hypocalcemia in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1973;289:1335-40.
6. Davidson M, Thakkar S, Hix JK. Pathophysiology, Clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med* 2004;116:546-54.
7. Hande KR dan Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993;94:133.
8. Wossman W, Schrappe M, Meyer U. Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's

- lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. *Ann Hematol* 2003;82:160-5.
9. Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, Sanz J, Pérez-Sirvent ML, Martínez D, dkk. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica* 2008;93:67-74.
 10. Cairo MS dan Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127:3-11.
 11. Arrambide K dan Toto RD. Tumor lysis syndrome. *Semin Nephrol* 1993;13:273-80.
 12. Altman A. Acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 2001;28(2 Suppl 5):3-8.
 13. Lin TS, Lucas MS dan Byrd JC. Rituximab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2003;30:483-92.
 14. Seki JT, Al-Omar HM, Amato D, Sutton DM. Acute tumor lysis syndrome secondary to hydroxyurea in acute myeloid leukemia. *Ann Pharmacother* 2003;37:675-8.
 15. Hagemester F dan Huen A. The status of allopurinol in the management of tumor lysis syndrome: a clinical review. *Cancer J* 2005;11 Suppl 1:S1-10.
 16. Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, Schiffer CA, Bennett JM, Bloomfield CD. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1990;8:813-9.
 17. Nowacki P, Zdziarska B, Fryze C dan Uasinski I. Co-existence of thrombocytopenia and hyperleukocytosis ('critical period') as a risk factor of haemorrhage into the central nervous system in patients with acute leukaemias. *Haematologia* 2001;31:347-55.
 18. Solh M dan Appel J. Tumor lysis syndrome. *Hospital Physician* 2008;9:25-9.