

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

**KARYA TULIS ILMIAH**

**STUDI EPIDEMIOLOGI PROFIL KLINIS DAN LABORATORIUM PASIEN**

**LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK DI RSUD DR SOETOMO**



Penulis:

Kezia Warokka Putri

NIM. 011511133075

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA**

**SURABAYA**

**2018**

ii

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

**STUDI EPIDEMIOLOGI PROFIL KLINIS DAN  
LABORATORIUM PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT  
ANAK DI RSUD DR SOETOMO**

Karya Tulis Ilmiah

Untuk memenuhi persyaratan Modul Penelitian

Program Studi Pendidikan Dokter

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Penulis

KeziaWarokkaPutri

NIM:011511133075

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA**

**2018**

**LEMBAR PERSETUJUAN**

Karya Tulis Ilmiah ini telah disetujui dan diujikan

Pembimbing I



(Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr, SpA(K))

NIP: 1956 1221 198502 1 001

Pembimbing II

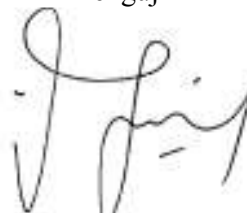


(Dr. Yetti Hernaningsih, dr, Sp.PK(K))

NIP: 19731220 200501 2 001

Karya tulis ilmiah ini telah diuji pada 25 Oktober 2018

Penguji



(M. Robiul Fuadi, dr, Sp.PK(K))

NIP: 19791226 201012 1 001

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA ILMIAH

Yang bertandatangan di bawah ini, saya :

Nama : Kezia Warokka Putri  
Tempat & Tanggal Lahir : Surabaya, 8 November 1997  
Alamat Tempat Tinggal : Jl. Sambangan 3/22 Surabaya  
Alamat e-mail : keziawarokkaputri@gmail.com  
IDP : 089647947212

Judul Karya Akhir : **STUDI EPIDEMIOLOGI PROFIL KLINIS DAN LABORATORIUM PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK DI RSUD DR SOETOMO**

Dengan ini saya menyatakan karya tulis ilmiah yang saya buat sebagai pemenuhan Modul Penelitian 2017/2018 adalah benar – benar hasil karya saya sendiri dan bukan plagiat, bukan jiplakan karya orang lain dan belum pernah dipublikasikan dalam segala bentuk jurnal di manapun. Apabila di kemudian hari tulisan naskah saya tidak sesuai dengan pernyataan ini, maka secara otomatis tulisan naskah karya akhir saya dianggap gugur. Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya.

Surabaya, 6 Desember 2018



Kezia Warokka Putri

NIM. 011511133075

LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui karya ilmiah saya, dengan judul:

**STUDI EPIDEMIOLOGI PROFIL KLINIS DAN LABORATORIUM PASIEN  
LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK DI RSUD DR SOETOMO**

Untuk dipublikasikan atau disampaikan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 6 Desember 2018

Hormat penulis,



Kezia Warokka Putri

NIM. 01151113075

**UCAPAN TERIMA KASIH**

Puji syukur saya panjatkan ke Tuhan YME atas penyertaan-Nya, sehingga peneliti dapat menyelesaikan penyusunan karya tulis ilmiah berjudul **“STUDI EPIDEMIOLOGI PROFIL KLINIS DAN LABORATORIUM PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK DI RSUD DR SOETOMO SURABAYA”**.

Ucapan terima kasih sedalam-dalamnya peneliti sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu, memberikan bimbingan, masukan, dukungan, dan motivasi kepada peneliti sehingga penyusunan karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan tepat pada waktunya. Ucapan terima kasih ini peneliti sampaikan kepada:

1. Tuhan YME atas kesempatan kasih penyertaan-Nya kepada saya dalam menyusun karya tulis ini
2. Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr, SpA(K), selaku dosen pembimbing I,
3. Dr. Yetti Hernaningsih, dr, Sp.PK(K), selaku dosen pembimbing II,
4. M. Robiul Fuadi, dr, Sp, PK(K) selaku dosen penguji,
5. Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga,
6. Dr. Pudji Lestari, dr., M.Kes selaku penanggung jawab Modul Penelitian,
7. Maftuchah Rochmanti, dr., M.Kes selaku koordinator program studi S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga,
8. Harsono, dr. selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya,
9. Dr. Cita Rosita S. P., dr., Sp.KK(K) selaku Kepala Bidang Litbang RSUD Dr. Soetomo Surabaya beserta staf,
10. Siti Rachmawati, drg., MARS selaku Kepala Bidang Pemasaran dan Rekam Medik RSUD Dr. Soetomo Surabaya beserta staf,

## IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

11. Staf rekam medis rawat jalan dan inap RSUD Dr. Soetomo Surabaya,
12. Staf IT RSUD Dr. Soetomo Surabaya,
13. Kedua orang tua dan anggota keluarga saya lainnya yang telah membantu dan selalu memberikan dukungan dalam segala hal,
14. Semua teman saya yang telah membantu dan memberikan dukungan dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.

Surabaya, 6 Desember 2018

Kezia Warokka Putri

NIM. 011511133075

**RINGKASAN**

**STUDI EPIDEMIOLOGI PROFIL KLINIS DAN LABORATORIUM PASIEN**

**LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK DI RSUD DR SOETOMO**

**SURABAYA**

Setiap tahun insiden penyakit leukemia limfoblastik akut anak meningkat secara signifikan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran epidemiologi profil klinis pasien LLA anak di RSUD Dr Soetomo pada tahun 2016.

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan menggunakan metode evaluasi deskriptif secara retrospektif untuk mengetahui data karakteristik profil dan gejala klinis pasien LLA di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr Soetomo pada tahun 2016. Data yang dipakai berupa data sekunder yaitu rekam medis dengan menggunakan teknik *total sampling*. Data yang dikumpulkan kemudian diolah secara deskriptif dan disajikan dalam bentuk diagram beserta uraian mengenai data yang didapat.

Jumlah pasien yang memenuhi kriteria inklusi adalah 50 orang. Rata-rata usia pasien LLA antara 1,5-10 tahun (62%) dan didominasi oleh anak laki (L:P 1,17 : 1). Asal daerah terbanyak berasal dari Surabaya (22%), Jawa Timur. Sebagian besar (84%) tidak didapatkan riwayat leukemia dalam keluarga. Status gizi saat didiagnosis LLA paling banyak anak dengan gizi kurang (42%). Gejala dan tanda klinis yang paling banyak ditemukan pada pasien adalah pucat (39 pasien), demam (32 pasien) dan lemah (14 pasien). Pada pemeriksaan fisik didapatkan hepatomegali (19 pasien), splenomegali (13 pasien) dan limfadenopati (14 pasien). Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan sebagian besar mengalami anemia (82%), leukositosis (38%) dan trombositopenia (54%). Gambaran morfologi sel didapatkan terbanyak sel tipe L1 (68%). Sebesar 54% pasien termasuk dalam *standard risk*. Hasil *outcome* pasien LLA remisi (82%). Penelitian ini menunjukkan gambaran profil, gejala dan tanda, pemeriksaan laboratorium awal, gambaran morfologi sel, dan hasil *outcome* dari pasien LLA dan diharapkan informasi yang diperoleh dari penelitian ini dapat menjadi data bagi peneliti selanjutnya.



ABSTRACT

EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF CLINICAL AND LABORATORY  
PROFILE OF PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA  
AT DR. SOETOMO HOSPITAL SURABAYA

Kezia Warokka Putri<sup>1</sup>  
I Dewa Gede Ugrasena<sup>2</sup>  
Yetti Hernaningsih<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medical Student of Airlangga University, Surabaya

<sup>2</sup>Departement of Pediatric, Faculty of Medicine of Airlangga University / RSUD  
Dr. Soetomo Surabaya

<sup>3</sup>Departement of Clinical Pathology, Faculty of Medicine of Airlangga  
University / RSUD Dr. Soetomo Surabaya

**Background** Every year the number of the incident of childhood acute lymphoblastic leukemia significantly increases. Considering the height number of ALL and it was seen to be the most death-causing cancer among the children, it was important to conduct a scientific research to find out how big the problem was, and to observe the spread of ALL.

**Aim** to find out the description of the epidemiologic profile of childhood acute lymphoblastic leukemia patients at Department of Pediatrics Dr. Soetomo Hospital Surabaya

**Methods** This research used the descriptive study to find out the description of the children with ALL at inpatient care facility and out patient care facility of Hemato Oncology at Department of Pediatrics RSUD Dr. Soetomo, retrospectively on January 1<sup>st</sup> – December 31<sup>st</sup> 2016. The inclusion criteria in this research was all the patients between 0 – 18 years old firstly diagnosed to be ALL.

**Results** It was known that 50 patients, 54 % of them were male aged 1,5 – 10 years old. 94% of them came from East Java, 22% of them were from Surabaya. 84% of the patients' family had no medical record related to leukemia. 42% of the patient were considered to be lacked of nutrition. Pale (78%), fever (64%), pain (32%), hepatomegaly (38%), lymphadenopathy (28%), splenomegaly (26%), patients with anemia (82%), leukocytosis (38%), thrombocytopenia (54%). The highest kind of ALL-L1 was (68%). SR-ALL was 54%, 82% of the patients were remission.

**Conclusion** The highest incident happened on male children, aged 1,5 – 10 years old. Most of them came from Surabaya, East Java. Most of the patients' family had no medical record related to leukemia. Most of them were considered to be lacked of nutrition at the first treatment. Symptoms and medical signs mostly appeared were pale, fever, and bone-joint., hepatomegaly, lymphadenopathy, and splenomegaly. The result of the laboratory first test showed the patients had anemia, leukocytosis, and thrombocytopenia. ALL-L1, SR-ALL was found at the most patients. The outcome result of the patients showed that they were remission.

**Keywords:** Acute Lymphoblastic Leukemia, Clinical Profile, Epidemiology.

**DAFTAR ISI**

|  |      |
|--|------|
| SAMPUL DEPAN.....                                | i    |
| SAMPUL DALAM .....                               | ii   |
| PRASYARAT GELAR .....                            | iii  |
| LEMBAR PERSETUJUAN .....                         | iv   |
| LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA ILMIAH..... | v    |
| LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....   | vi   |
| UCAPAN TERIMA KASIH.....                         | vii  |
| RINGKASAN .....                                  | ix   |
| ABSTRACT.....                                    | x    |
| DAFTAR ISI.....                                  | xi   |
| DAFTAR GAMBAR.....                               | xv   |
| DAFTAR SINGKATAN .....                           | xvi  |
| DAFTAR LAMPIRAN .....                            | xvii |
| BAB 1 PENDAHULUAN .....                          | 1    |
| 1.1 Latar Belakang.....                          | 1    |
| 1.2 Rumusan Masalah.....                         | 2    |
| 1.3 Tujuan Penelitian .....                      | 3    |
| 1.3.1 Tujuan Umum .....                          | 3    |
| 1.3.2 Tujuan Khusus.....                         | 3    |
| 1.4 Manfaat.....                                 | 4    |
| 1.4.1 Manfaat Teoritis .....                     | 4    |
| 1.4.2 Manfaat Praktis .....                      | 4    |
| BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....                     | 5    |
| 2.1 Leukemia Limfoblastik Akut.....              | 5    |

## IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

|  |           |
|--|-----------|
| 2.1.1 Definisi.....                                      | 5         |
| 2.1.2 Epidemiologi .....                                 | 6         |
| 2.1.3 Morfologi Sel LLA Berdasarkan FAB .....            | 8         |
| 2.2 Patofisiologi .....                                  | 8         |
| 2.3 Etiologi .....                                       | 9         |
| 2.4 Faktor risiko .....                                  | 11        |
| 2.4.1 Jenis Kelamin .....                                | 11        |
| 2.4.2 Usia.....  | 11        |
| 2.4.3 Paparan.....                                       | 12        |
| 2.4.4 Riwayat Leukemia dalam Keluarga.....               | 12        |
| 2.4.5 Suku .....   | 13        |
| 2.4.6 Status Gizi .....                                  | 13        |
| 2.5 Gejala dan Tanda Klinis .....                        | 14        |
| 2.6 Diagnosis .....                                      | 16        |
| 2.7 Diagnosis Banding .....                              | 17        |
| 2.8 Klasifikasi Risiko .....                             | 17        |
| 2.9 Terapi.....  | 18        |
| <b>BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL .....</b>                   | <b>19</b> |
| 3.1 Kerangka Konseptual .....                            | 19        |
| 3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual.....                  | 20        |
| <b>BAB 4 METODE PENELITIAN .....</b>                     | <b>22</b> |
| 4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....                  | 22        |
| 4.2 Populasi, Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel..... | 22        |
| 4.2.1 Populasi Penelitian.....                           | 22        |
| 4.2.2 Sampel Penelitian .....                            | 22        |

## IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

|  |           |
|--|-----------|
| 4.2.3 Teknik Pengambilan Sampel.....                           | 22        |
| 4.3 Variabel Penelitian.....                                   | 23        |
| 4.4 Definisi Operasional Variabel Penelitian.....              | 23        |
| 4.4 Bahan Penelitian.....                                      | 28        |
| 4.5 Instrumen Penelitian.....                                  | 28        |
| 4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian.....                           | 28        |
| 4.7 Prosedur Pengambilan atau Pengumpulan Data.....            | 29        |
| 4.8 Cara Pengolahan dan Analisis Data.....                     | 29        |
| 4.9 Kerangka Operasional.....                                  | 30        |
| 4.10 Jadwal Penelitian.....                                    | 31        |
| 4.11 Biaya Penelitian.....                                     | 31        |
| <b>BAB 5 HASIL PENELITIAN.....</b>                             | <b>32</b> |
| 5.1 Data Dasar Pasien LLA.....                                 | 32        |
| 5.2 Distribusi Asal Daerah Pasien LLA.....                     | 34        |
| 5.3 Gejala dan Tanda Klinis Pasien LLA.....                    | 35        |
| 5.4 Pemeriksaan Laboratorium Pasien LLA.....                   | 36        |
| <b>BAB 6 PEMBAHASAN.....</b>                                   | <b>37</b> |
| 6.1 Distribusi Jenis Kelamin Pasien LLA.....                   | 37        |
| 6.2 Distribusi Usia Pasien LLA.....                            | 38        |
| 6.3 Distribusi Asal Daerah Pasien LLA.....                     | 39        |
| 6.4 Distribusi Riwayat Leukemia dalam Keluarga Pasien LLA..... | 40        |
| 6.5 Distribusi Status Gizi Awal Pasien LLA.....                | 40        |
| 6.6 Distribusi Gejala dan Tanda Klinis Pasien LLA.....         | 41        |
| 6.7 Distribusi Pemeriksaan Laboratorium Pasien LLA.....        | 44        |
| 6.8 Distribusi Gambaran Morfologi Sel Pasien LLA.....          | 47        |

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

|   |    |
|---|----|
| 6.9 Distribusi Klasifikasi Risiko Pasien LLA .....    | 47 |
| 6.10 Distribusi Hasil <i>Outcome</i> Pasien LLA ..... | 48 |
| 6.11 Keterbatasan Penelitian .....                    | 49 |
| BAB 7 PENUTUP .....                                   | 50 |
| 7.1 Kesimpulan .....                                  | 50 |
| 7.2 Saran .....                                       | 51 |
| DAFTAR PUSTAKA .....                                  | 52 |
| LAMPIRAN .....  | 63 |

**DAFTAR GAMBAR**

|              |   |    |
|--------------|---|----|
| Gambar 2.1   | Tahap perkembangan sel darah normal .....   | 5  |
| Gambar 2.2   | Distribusi umur LLA pada anak yang disebabkan oleh imunologi dan subtipe molekuler.....   | 7  |
| Gambar 2.3   | Gambaran Morfologi L1 Leukemia Limfoblastik Akut.....   | 8  |
| Gambar 2.4   | Gambaran Morfologi L2 Leukemia Limfoblastik Akut.....   | 8  |
| Gambar 2.5   | Gambaran Morfologi L3 Leukemia Limfoblastik Akut.....   | 8  |
| Gambar 3.1   | Kerangka Konseptual .....   | 19 |
| Gambar 5.1   | Data dasar pasien LLA di Instalasi Rawat Inap dan Jalan Hematologi-Onkologi Anak Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2016.....                                      | 32 |
| Gambar 5.2.1 | Distribusi asal daerah pasien LLA di Instalasi Rawat Inap dan Jalan Hematologi-Onkologi Anak Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2016.....                          | 32 |
| Gambar 5.2.2 | Distribusi pasien LLA berasal dari Jawa Timur di Instalasi Rawat Inap dan Jalan Hematologi-Onkologi Anak Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2016 .....             | 33 |
| Gambar 5.3   | Gejala dan tanda klinis pasien LLA berasal dari Jawa Timur di Instalasi Rawat Inap dan Jalan Hematologi-Onkologi Anak Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2016..... | 35 |
| Gambar 5.4   | Pemeriksaan laboratorium pasien LLA di Instalasi Rawat Inap dan Jalan Hematologi-Onkologi Anak Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2016 .....                       | 36 |

DAFTAR SINGKATAN

|                           |   |
|---------------------------|---|
| ALL                       | : <i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i>   |
| AML                       | : Acute Myeloid Leukemia  |
| BB/T                      | : Berat Badan/ Tinggi   |
| BMA                       | : <i>Bone Marrow Aspiration</i>   |
| CNS                       | : Central Nervous System  |
| DNA                       | : <i>Deoxyribonucleic acid</i>  |
| <i>ETV6-RUNX/TEL-AML1</i> | : <i>Translocation-Ets-leukemia virus 6-Runt-related transcription factor 1</i> |
| FAB                       | : <i>French-American-British</i>  |
| Hb                        | : Hemoglobin  |
| <i>HeH</i>                | : <i>High-hyperdiploid</i>  |
| HFE                       | : <i>Human hemochromatosis protein</i>  |
| HLA-DR                    | : <i>Human Leukocyte Antigen – DR isotype</i>                                   |
| iAMP21                    | : <i>Intrachromosomal Amplification of chromosome 21</i>                        |
| NAD(P)H                   | : <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>                            |
| <i>rMLL</i>               | : <i>MLL gene rearrangements</i>  |
| RSUD                      | : Rumah Sakit Umum Daerah   |
| WBC                       | : <i>White Blood Cell</i>   |

**DAFTAR LAMPIRAN**

|   |    |
|---|----|
| Lampiran 1 Jadwal Kegiatan.....                       | 63 |
| Lampiran 2 Surat Permohonan Penelitian .....          | 64 |
| Lampiran 3 Surat Kelaikan Etik RSUD Dr. Soetomo ..... | 65 |



**BAB 1**

**PENDAHULUAN**

**1.1 Latar belakang**

Leukemia limfoblastik akut (LLA) adalah kanker paling banyak pada anak-anak dan remaja dengan lebih dari 3.000 kasus baru setiap tahun (Waed E *et al.*, 2014). *The American Cancer Society* (2017), memperkirakan terdapat 5.970 kasus baru LLA pada orang dewasa dan anak-anak yang terdiri dari 3.350 laki-laki dan 2.620 perempuan. Diperkirakan sekitar 1.440 kematian dari penyakit ini (800 pada laki-laki dan 640 pada perempuan). *National Cancer Institute* memperkirakan pada tahun 2018 sebanyak 60.300 orang hidup dengan LLA. Insiden LLA tertinggi yaitu pada anak berusia 2-5 tahun dengan insiden rata-rata 4-4,5 kasus/tahun/100.000 anak di bawah umur 15 tahun (Widiaskara *et al.*, 2010).

Leukemia limfoblastik akut adalah penyakit neoplastik sebagai hasil dari mutasi somatik beberapa tahap dalam sebuah sel progenitor lymphoid pada satu dari sebagian tahap perkembangan (Kaushansky and Williams., 2016). Anak laki-laki memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan perempuan (Hunger *et al.*, 2012). Hal ini kemungkinan karena relaps testis, namun dengan perkembangan teknologi buruknya prognosis pada laki-laki dipengaruhi beberapa hal seperti jenis leukemia sel T, index DNA yang lebih kecil, adanya kromosom abnormal pseudodiploid, kromosom philadelphia, *Rearrangement of The Mixed Lineage Leukemia (MLL-r)* serta perbedaan metabolik dan endokrin yang belum dapat dijelaskan secara pasti (Pui *et al.*, 2000; Silverman, 2000; Pollock *et al.*, 2007; Conter *et al.*, 2010).

Dalam studi *Academy of Sciences*, peningkatan risiko kanker sebesar lima kali lipat ditemukan pada anak-anak yang terpapar radiasi pada trimester pertama.

Pemaparan pada trimester kedua dan ketiga, risikonya 1,5 kali normal. Satu setengah dari kejadian kanker tersebut adalah leukemia (Pizzo *et al.*, 2001). Faktor lain yang diteliti yang menjadi kemungkinan penyebab LLA meliputi orangtua yang merokok, penggunaan herbisida dan pestisida, pengalaman militer orangtua di mana rentan terkena bahan kimia, penggunaan alkohol, kontrasepsi ibu, dan dietilstilbestrol, paparan radon rumah tangga, dan kontaminasi kimia air tanah (Pizzo *et al.*, 2001). Frekuensi leukemia lebih tinggi pada keluarga yang menderita leukemia. Saudara kandung dengan LLA memiliki kira-kira dua kali sampai empat kali lipat lebih besar mengembangkan penyakit dibanding populasi umum (Pizzo *et al.*, 2001). Beberapa penelitian menunjukkan kejadian malnutrisi pada anak yang menderita LLA cenderung meningkat tiga kali lipat dibandingkan dengan anak yang sehat/tidak memiliki riwayat penyakit kanker.

Angka kejadian LLA ini termasuk tinggi dan merupakan jenis kanker yang paling sering menyebabkan kematian pada anak. Namun sampai saat ini, penelitian mengenai gambaran epidemiologi LLA masih belum menjadi prioritas peneliti di Indonesia. Hal ini terlihat dari masih sedikitnya data yang ada termasuk di RSUD Dr Soetomo. Berdasarkan data diatas, maka penting dilakukan penelitian ilmiah untuk mengetahui besarnya masalah dan melihat gambaran persebaran LLA agar masyarakat dapat peduli terhadap tingginya angka leukemia pada anak.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana gambaran epidemiologi profil klinis dan laboratorium pasien leukemia limfoblastik akut anak di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya ?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui gambaran epidemiologi profil klinis dan laboratorium pasien leukemia limfoblastik akut anak di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui karakteristik penderita Leukemia Limfoblastik Akut anak di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya berdasarkan jenis kelamin.
2. Untuk mengetahui karakteristik penderita Leukemia Limfoblastik Akut anak di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya berdasarkan usia.
3. Untuk mengetahui karakteristik penderita Leukemia Limfoblastik Akut anak di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya berdasarkan asal daerah.
4. Untuk mengetahui karakteristik penderita Leukemia Limfoblastik Akut anak di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya berdasarkan riwayat leukemia dalam keluarga.
5. Untuk mengetahui karakteristik penderita Leukemia Limfoblastik Akut anak di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya berdasarkan status gizi.

7. Untuk mengetahui karakteristik penderita Leukemia Limfoblastik Akut anak di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya berdasarkan gejala dan tanda klinis.

8. Untuk mengetahui karakteristik penderita Leukemia Limfoblastik Akut anak di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya berdasarkan pemeriksaan laboratorium.

9. Untuk mengetahui karakteristik penderita Leukemia Limfoblastik Akut anak di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya berdasarkan gambaran morfologi sel berdasarkan FAB.

10. Untuk mengetahui karakteristik penderita Leukemia Limfoblastik Akut anak di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya berdasarkan faktor prognostik.

11. Untuk mengetahui karakteristik penderita Leukemia Limfoblastik Akut anak di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya berdasarkan hasil *outcome*.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Memberikan informasi tentang gambaran epidemiologi profil klinis leukemia limfoblastik akut pada anak di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

##### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Sebagai data bagi peneliti selanjutnya.

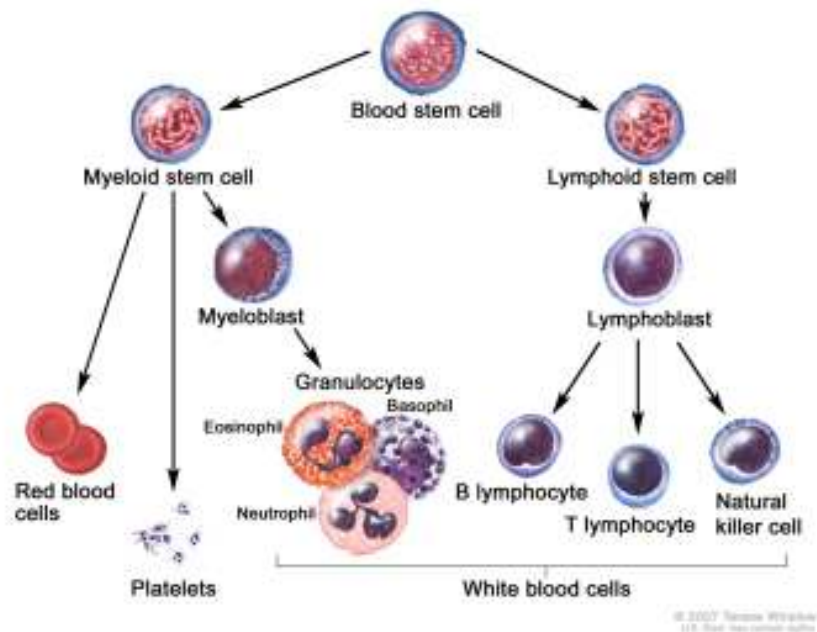
## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Leukemia Limfoblastik Akut

##### 2.1.1 Definisi

Leukemia limfoblastik akut pada anak (LLA) adalah penyakit neoplastik sebagai hasil dari mutasi somatik beberapa tahap dalam sebuah sel progenitor limfoid pada satu dari sebagian tahap perkembangan (Kaushansky and Williams, 2016). Leukemia limfoblastik akut adalah salah satu jenis keganasan yang terjadi pada sel darah dimana terjadi proliferasi berlebihan dari sel darah putih. Pada LLA, terjadi proliferasi dari sel prekursor limfoid dimana 80% kasus berasal dari sel limfosit B dan sisanya dari sel limfosit T. Keganasan ini bisa terjadi pada stase manapun pada saat proses diferensiasi sel leukosit (Howard & Hamilton, 2008).



**Gambar 2.1** Tahap perkembangan sel darah normal

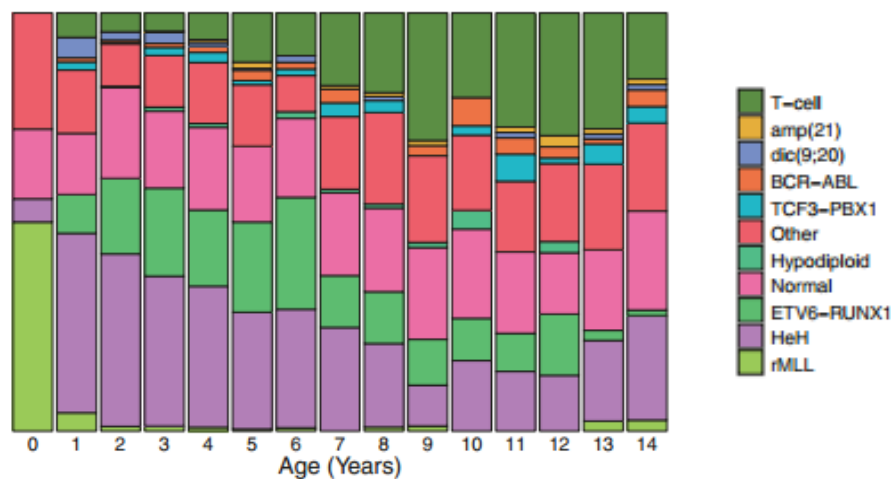
### 2.1.2 Epidemiologi

Insiden LLA bervariasi berdasarkan usia, etnis, wilayah geografis, imunologi dan sub tipe molekuler. LLA adalah penyakit kanker dengan prevalensi terbanyak pada anak dan remaja di United States, 20% dari seluruh kasus kanker didiagnosis pada usia < 20 tahun dengan lebih dari 3000 kasus baru setiap tahun. Insiden LLA pada anak selama 2001-2014 sebesar 34 kasus per 1 juta orang. Selama 2001-2014, total 38.136 pasien anak baru terdiagnosis LLA di United States. Usia terbanyak dengan kisaran 1-4 tahun (75,2 per 1 juta), insiden tinggi pada laki-laki dibanding perempuan (David A *et al.*, 2017).

Berdasarkan *Cancer Statistics Review*, tingkat kasus baru leukemia limfoblastik akut telah meningkat rata-rata 0,6% setiap tahun selama 10 tahun terakhir. Sedangkan, tingkat kematian telah turun rata-rata 1,0% setiap tahun selama 2006-2015. *The American Cancer Society* (2017) memperkirakan terdapat 5.970 kasus baru LLA pada orang dewasa dan anak-anak yang terdiri dari 3.350 laki-laki (56,1%) dan 2.620 perempuan (43,9%) dan leukemia akan menempati dua penyakit teratas kanker darah dengan 60.300 kasus baru (35%). Diperkirakan sekitar 1.440 kematian dari penyakit ini yang terdiri dari 800 laki-laki dan 640 perempuan.

Di Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya, leukemia akut menempati peringkat pertama pasien keganasan pada anak. Dalam kurun waktu 10 tahun (1991-2000) tercatat 524 kasus atau 59% dari seluruh keganasan pada anak. Dari jumlah tersebut 430 anak (82%) didiagnosis sebagai leukemia limfoblastik akut (Widiaskara *et al.*, 2010). Di tempat yang sama, pada tahun 2015 terdapat 106 kasus baru, sedangkan tahun 2016 meningkat menjadi 108 kasus baru (Ugrasena, 2017).

Kejadian tahunan di Amerika Serikat adalah 3,7-4,9 kasus per 100.000 anak-anak usia 0-14 tahun (Kanwar, 2017) dan lebih tinggi pada orang Hispanik Amerika dibandingkan di Afrika Amerika (Linabery A.M *et al.*, 2008) (Parkin D.M *et al.*, 1998). Umumnya, negara berpenghasilan rendah memiliki insiden yang lebih rendah dari LLA daripada negara berpenghasilan tinggi. Puncak kejadian LLA pada usia antara 2 dan 5 tahun (Hjalgrim LL *et al.*, 2003), tetapi usia dan risiko LLA berbeda oleh subtype sitogenetik (Gambar 1.1).

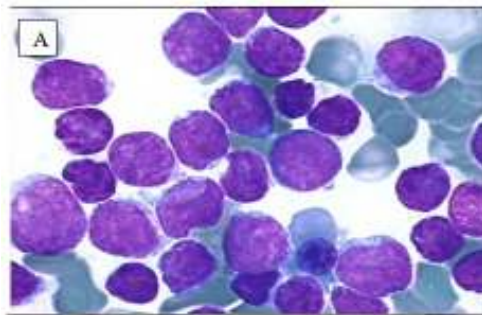


**Gambar 2.2** Distribusi umur LLA pada anak yang disebabkan oleh imunologi dan subtype molekuler di Denmark, Swedia, Norwegia, Finlandia, dan Islandia antara 1992-2007

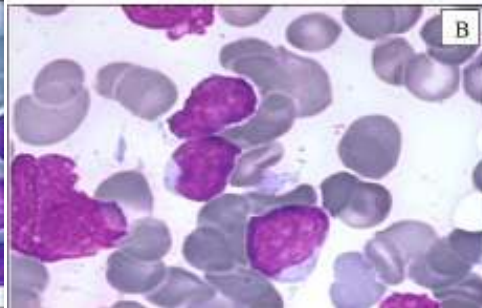
LLA pada bayi (<1 tahun) paling banyak ditandai dengan *MLL gene rearrangements* (*rMLL*), yang jarang terjadi pada usia lebih tua (Biondi A *et al.*, 2000) (Pieters R *et al.*, 2007) (Szczepanski T *et al.*, 2010). Antara usia 2 dan 5 tahun, LLA didominasi oleh *high-hyperdiploid* (*HeH*, modal chromosome number > 50) dan t (12; 21) [*ETV6-RUNX1*] kariotipe, sementara sel-T LLA memiliki puncak yang kurang terlihat pada usia sekitar 4-9 tahun. Di negara-negara berpenghasilan rendah, *T-ALL* lebih banyak ditemukan (Rajalekshmy KR *et al.*, 1997).

### 2.1.3 Morfologi Sel LLA Berdasarkan FAB

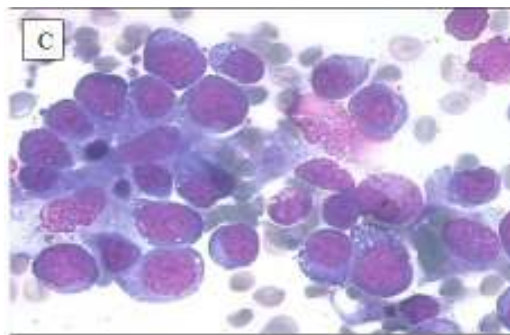
Sistem *FAB* (*French- British-America*) membedakan morfologi LLA menjadi sub tipe L1,L2, dan L3. Pada limfoblas L1 (86%) umumnya kecil dengan sedikit sitoplasma; pada sel L2 (13%) lebih besar dan pleomorfik dengan sitoplasma yang banyak, bentuk inti irregular, dan nuklei nyata; dan sel L3 (0,7%) mempunyai kromatin inti homogen berbintik halus, nuklei yang jelas, dan sitoplasma biru tua dengan vakuola yang nyata.



**Gambar 2.3** Subtipe LLA L1



**Gambar 2.4** Subtipe LLA-L2



**Gambar 2.5** Subtipe LLA-L3

(Howard & Hamilton, 2008)

## 2.2 Patofisiologi

Patogenesis leukemia secara genetik terjadi akibat tidak seimbangannya kerja proto onkogen dan gen supressor. Gen-gen berperan pada patogenesis terjadinya kanker melalui dua mekanisme umum. Mekanisme pertama adalah gangguan struktur gena yang normal (*proto-oncogene*) yang akan menghasilkan gena baru (sebagai



*oncogene*) menghasilkan protein yang berperan pada sel pejamunya untuk menginduksi terjadinya malignansi. Produk protein biasanya berperan pada proliferasi sel, diferensiasi, atau *survival*. Mekanisme kedua adalah hilang atau tidak aktif gen yang menyandi protein penekan kanker. Gen klas ini dikenal sebagai *tumor-suppressor genes* atau *anti-oncogenes* (Cline, M.J, 2004).

Pada leukemia anak gen yang banyak berperan salah satunya adalah gen *Translocation Ets Leukemia-Acute Myeloid Leukemia1(TEL-AML1)*. Fusi gen *TEL-AML1* menyebabkan peningkatan secara tidak terkendali kapasitas perbanyak diri (*self-renewel*), kegagalan kontrol proliferasi normal, terhalanginya diferensiasi dan terjadi resistensi terhadap sinyal apoptosis. Fusi gen *TEL-AML1* banyak ditemukan pada anak dengan LLA dan dapat dijadikan sebagai penilaian prognosis (Mulatsih, Set al., 2009).

Leukemia akut menyebabkan morbiditas dan mortalitas melalui defisiensi jumlah dan fungsi sel darah, invasi organ vital, gangguan sistemik oleh ketidakseimbangan metabolik. Pada LLA, sel progenitor limfoid berubah secara genetik kemudian mengalami proliferasi disregulasi dengan ekspansi klonal. Sel limfoid yang berubah mencerminkan perubahan ekspresi gen yang biasanya terlibat dalam perkembangan normal dari sel B dan sel T. Terdapat sel induk leukemia pada jenis LLA tertentu (Kanwar, 2017).

### **2.3 Etiologi**

Penyakit leukemia akut pada anak masih belum diketahui jelas penyebabnya, kemungkinan disebabkan oleh zat-zat kimiawi, fisis, infeksi virus dan atau bakteri. Ada beberapa faktor-faktor yang membantu meningkatkan angka kejadian LLA seperti faktor lingkungan, faktor genetik, dan faktor paparan terhadap radiasi pada

saat sedang dalam kandungan maupun pada saat kanak-kanak. Selain itu, infeksi virus *Epstein-barr* serta sel limfosit B juga berperan terhadap kejadian LLA pada negara berkembang (Tubergen dan Bleyer, 2007).

Paparan kronis dari bahan kimia seperti benzen telah dikaitkan dengan perkembangan AML pada orang dewasa. Walaupun belum ada bukti langsung yang menghubungkan paparan terhadap perkembangan LLA anak. Namun, riset terbaru NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1 merupakan salah satu enzim yang bertanggung jawab untuk benzena dan kuinon lainnya. Metabolismenya memiliki mutasi dengan penurunan aktivitas enzimatik yang telah dikaitkan dengan perkembangan *AML* dan *ALL* pada orang dewasa. Pada penderita yang rendah NAD (P) H, aktivitas quinone oxidoreductase 1 kurang mampu merespon stres oksidatif, mengalami peningkatan jumlah translokasi kromosom, dan memiliki peningkatan risiko terkena leukemia secara umum (Pizzo *et al.*, 2001).

Anak-anak dengan beberapa sindrom genetik lebih cenderung terkena LLA daripada anak-anak lain. Sindrom tersebut adalah *down syndrome*, *bloom syndrome*, dan anemia fanconi (Lanzkowsky, P, 2011). Kelainan kromosom lain seperti sindrom klinefelter atau sindrom trisomi G walaupun jarang tetapi juga dihubungkan dengan leukemia pada anak. Anak dengan neurofibromatosis dan sindrom schwachman juga dilaporkan memiliki risiko yang lebih tinggi terkena leukemia. Risiko lebih tinggi terjadinya leukemia anak juga dihubungkan dengan peningkatan usia kehamilan. Hal ini dapat mencerminkan peningkatan kejadian kelainan karyotipe pada bayi yang dilahirkan oleh ibu yang lebih tua (Pizzo *et al.*, 2001).

## 2.4 Faktor risiko

### 2.4.1 Jenis kelamin

Insiden LLA terjadi lebih tinggi pada anak laki-laki dibanding perempuan dan paling tinggi pada remaja. Anak laki-laki memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan perempuan (Hunger *et al.*, 2012). Hal ini kemungkinan karena relaps testis, namun dengan perkembangan teknologi buruknya prognosis pada laki-laki dipengaruhi beberapa hal seperti jenis leukemia sel T, index DNA yang lebih kecil, adanya kromosom abnormal pseudodiploid, kromosom philadelphia, *Rearrangement of The Mixed Lineage Leukemia (MLL-r)* serta perbedaan metabolik dan endokrin yang belum dapat dijelaskan secara pasti (Pollock *et al.*, 2007; Conter *et al.*, 2010; Pui *et al.*, 2000; Silverman, 2000).

### 2.4.2 Usia

Leukemia akut pada anak-anak mencakup 30%-40% dari keganasan pada anak yang dapat terjadi pada semua umur, dengan angka kejadian tertinggi pada usia 2-5 tahun (Widiaskara *et al.*, 2010). Ditemukan pula adanya hubungan antara umur pasien saat diagnosis dan hasil pengobatan yaitu pasien dengan umur dibawah 18 bulan atau diatas 10 tahun mempunyai prognosis lebih buruk daripada usia diantaranya. Khusus pasien < 1 tahun terutama < 6 bulan mempunyai prognosis paling buruk. Hal ini karena kelainan biomolekuler tertentu. Leukemia pada bayi berhubungan dengan gene *re-arrangement* pada kromosom 11q23 seperti t (4;11) atau t (11;19) dan jumlah leukosit yang tinggi (Lanzkowsky, 2011).

### 2.4.3 Paparan

Paparan sinar-x prenatal menyumbang sebagian kecil dari kasus LLA anak. Salah satu studi menunjukkan bahwa sekitar 1% dari semua kasus leukemia dewasa dapat diasumsikan sebagai hasil paparan radiografi diagnostik. Penyinaran terapeutik dikaitkan dengan risiko leukemia akut yang lebih tinggi pada pasien dengan ankylosing spondylitis yang diobati dengan radiasi dosis relatif tinggi dan pada neonatus yang diberikan iradiasi timus. Tingkat kematian leukemia meningkat juga diamati dalam satu penelitian untuk anak-anak yang menerima radiasi kulit kepala untuk pengobatan tinea capitis (Pizzo *et al.*, 2001).

Penduduk yang hidup di kota dan daerah industri umumnya terpapar benzena dalam kadar yang lebih tinggi daripada yang hidup di pedesaan. Hal ini disebabkan karena tinggal di dekat tempat pembuangan limbah yang mengandung benzena, cerobong asap pabrik, kilang minyak, pabrik petrokimia, atau pompa bensin. Paparan radiasi ionisasi dan bahan kimia beracun tertentu dapat mempermudah perkembangan leukemia akut (Khalade A., 2010).

### 2.4.4 Riwayat leukemia dalam keluarga

Frekuensi leukemia lebih tinggi pada keluarga yang menderita leukemia. Saudara kandung dengan LLA memiliki kira-kira dua kali sampai empat kali lipat lebih besar mengembangkan penyakit dibanding populasi umum. Pada anak kembar identik jika salah satu kembar mengalami leukemia pada usia dibawah 5 tahun, risiko kembar kedua mengalami leukemia adalah 20%. Kejadian leukemia pada saudara kandung dari pasien leukemia adalah 4x lebih besar dibandingkan dengan populasi umum mungkin karena klon leukemia atau preleukemikmenyebar ke saudara kembar melalui anastomosis vaskular plasenta (Greaves MF *et al.*, 2013).

#### 2.4.5 Suku

Terdapat perbedaan yang signifikan pada kejadian LLA antara ras kulit hitam dan kulit putih, dimana anak-anak kulit putih memiliki insiden hampir 2 kali lipat lebih besar (Robinson, 2011).

#### 2.4.6 Status gizi

Status gizi merupakan keseimbangan antara kebutuhan tubuh akan gizi untuk pertumbuhan, perkembangan, pemeliharaan fungsi normal tubuh, produksi energi dan intake zat gizi lain serta pemeliharaan kehidupan. Terdapat banyak faktor yang mempengaruhi status gizi pada balita misalnya kondisi sosial ekonomi, asupan makanan, serta penyakit yang sedang diderita (Rachmawati, 2014).

Kanker dan pengobatannya dapat memengaruhi asupan energi dan penggunaannya. Peningkatan kerusakan lipid yang mengakibatkan berkurangnya penyimpanan lipid, dan perubahan dalam metabolisme karbohidrat, sehingga menyebabkan kehilangan energi. Umumnya pada penderita kanker akan terjadi perubahan termasuk turunnya berat badan serta konsentrasi plasma protein tertentu seperti albumin dan transferin menjadi rendah abnormal. Perubahan ini terjadi karena asupan protein dan energi yang tidak adekuat yang merupakan efek samping dari kemoterapi dan/atau penyakit itu sendiri (Delbeque-Boussard *et al.*, 1997).

Pasien dengan penyakit keganasan seringkali menjadi rentan terhadap penyakit akibat penyakit yang mendasarinya ataupun akibat terapi yang diberikan. Beberapa keganasan berhubungan dengan defek imun spesifik yang mendasari infeksi oleh patogen tertentu. Pasien LLA mempunyai risiko tinggi terkena infeksi bacterial

Gram negatif karena neutropenia secara kuantitatif maupun fungsional (Bosnjak S, 2004).

## 2.5 Gejala dan Tanda Klinis

Leukemia limfoblastik akut biasanya dimulai perlahan-lahan sebelum menjadi parah karena jumlah sel darah putih yang belum matang meningkat dalam darah. Sebagian besar gejala tersebut disebabkan oleh kurangnya sel darah putih normal dalam darah (Lanzkowsky, 2011). Tanda dan gejala dari anak LLA menunjukkan kadar infiltrasi sumsum tulang oleh sel leukemia dan menyebar ke ekstraseluler. Gejala klinis yang paling sering ditemui adalah anemia (lelah, pucat, penurunan kesadaran), trombositopenia (memar, ptekie, dan perdarahan mukosa), dan leukopenia (demam, infeksi) yang menunjukkan kegagalan dari proses pembuatan darah (hematopoiesis) (Brix N *et al.*, 2014).

Kelelahan dan kelesuan adalah manifestasi umum anemia pada pasien dengan ALL. Pada pasien yang lebih tua, anemia terkait dyspnea (Kaushansky and Williams, 2016). Sekitar 50% pasien datang dengan demam, berasal dari infeksi yang disebabkan neutropenia atau sel leukemia yang melepaskan sitokin misal interleukin-1, interleukin-6, dan tumor nekrosis faktor (Kaushansky and Williams, 2016)..

Pada 40-50% pasien, terutama anak kecil pincang karena nyeri tulang atau artralgia, disebabkan oleh infiltrasi leukemia periosteum, tulang, atau sendi atau perluasan rongga sumsum oleh sel leukemia (Brix N *et al.*, 2014). Lokasi terutama di tulang panjang. Nyeri tulang yang signifikan dihubungkan dengan jumlah darah yang lebih normal dibanding pasien tanpa nyeri tulang (Jonsson OG *et al.*, 1990 ; Brix N *et al.*, 2015). Sakit punggung juga memperingatkan dokter untuk kemungkinan adanya massa intradural. Nyeri punggung harus diwaspadai dokter kemungkinan terjadi patah

tulang belakang. Enam belas persen anak yang memiliki fraktur vertebral saat diagnosis, 55% diantaranya memiliki nyeri punggung dan 35% pasien yang mengalami nyeri punggung akan mengalami fraktur vertebral (Halton J *et al.*, 2009).

Limfadenopati, hepatomegali, dan splenomegali adalah manifestasi leukemia pada ekstraintomedular. Hepatosplenomegali biasanya muncul pada dua pertiga pasien dan biasanya tidak disadari (asimtomatik). Limfadenopati biasanya tidak terasa sakit, bisa teraba secara lokal atau general (Pizzo *et al.*, 2001).

Tanda atau gejala dari keterlibatan CNS jarang diamati pada saat diagnosis awal, 8-10% pasien terdeteksi adanya blast pada cairan serebrospinal saat diagnosis (Pui CH *et al.*, 2008; Sirvent N *et al.*, 2011) tetapi kurang dari 5% datang dengan gejala neurologis. Sindrom meningeal ditemui dengan peningkatan tekanan intrakranial (sakit kepala, muntah, papiledema), kejang, mual dan muntah, penglihatan kabur dan diploopia. Pemeriksaan fundus dapat memperlihatkan adanya papilaedema dan kadang-kadang pendarahan. Manifestasi yang lebih jarang terjadi adalah pembengkakan testis atau tanda-tanda kompresi mediastinum di LLA-T. Infiltrasi lokal dapat menyebabkan kelumpuhan saraf kranial, paling sering saraf wajah yang dapat salah didiagnosis sebagai gejala Bell's Palsy atau gejala hipotalamus dan serebelum (Krishnamurthy S *et al.*, 2002).

Subtipe T-sel ALL sering mempengaruhi timus, yaitu organ kecil di bagian tengah dada di belakang tulang dada (tulang dada) dan di depan trakea (tenggorokan). Timus yang membesar bisa menekan trakea, menyebabkan batuk atau sulit bernafas. Secara umum gejala klinis LLA yaitu demam (61%), perdarahan (48%) misal petechiae atau purpura sakit tulang (23%), limfadenopati (50%), splenomegali (63%), dan hepatosplenomegali (68%) (Lanzkowsky, 2011).

## 2.6 Diagnosis

Untuk menegakkan diagnosis, *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* melaksanakan beberapa prosedur dan tes antara lain:

### a. Pemeriksaan *Complete Blood Count/ CBC*

- Penurunan hemoglobin
- Jumlah sel darah putih : rendah, normal, atau meningkat hingga  $200 \times 10^9/l$  atau lebih
- Trombositopenia : 92% pasien memiliki jumlah trombosit di bawah normal
- Perdarahan serius (GI atau intrakranial) terjadi pada jumlah trombosit kurang dari  $20.000 / \text{mm}^3$

b. Pemeriksaan sediaan hapusan darah ditemukan adanya sel blas dalam jumlah bervariasi. Sel-sel blas tersebut dicirikan oleh morfologi, uji imunologik, dan analisis sitogenik. Untuk memantau lebih lanjut, dilakukan analisis penyakit residual minimal dengan pencirian menggunakan analisis PCR, penataan klonal gen V, atau gen TCR pada pasien tersebut

c. Aspirasi *bone marrow* hiperseluler dengan blas leukemik  $> 30\%$

d. Pungsi lumbal untuk memeriksa cairan serebrospinal dan menunjukkan bahwa tekanan cairan serebrospinal meningkat dan mengandung sel leukemia

e. Pemeriksaan biokimia dapat memperlihatkan adanya kadar asam urat serum, laktat dehidrogenase serum yang meningkat, dan kadang hiperkalsemia

f. Uji fungsi hati dan ginjal dilakukan sebagai dasar sebelum memulai pengobatan



g. Pemeriksaan sinar X mungkin memperlihatkan adanya lesi litik tulang dan masa mediastinum yang disebabkan oleh pembesaran timus dan/atau kelenjar getah bening mediastinum yang khas pada LLA-T.

## 2.7 Diagnosis Banding

Gejala klinik leukemia akut sangat bervariasi dan tidak spesifik sehingga dapat terlihat seperti penyakit lainnya seperti infeksi mononucleosis, idiopathic trombositopenia purpura, infeksi limfositosis akut, pertussis dan parapertussis, dan penyakit viral lainnya yang memiliki gejala klinis yang mirip misalnya *EBV* atau *cytomegalovirus*. LLA pada anak harus dibedakan dari penyakit lain yang mungkin melibatkan kegagalan sumsum tulang, termasuk neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, retinoblastoma, dan non-Hodgkin's lymphoma (Pizzo *et al.*, 2001). Nyeri sendi dan *arthritis* pada awalnya dapat salah diagnosis sebagai *arthritis* reaktif, osteomyelitis, atau *Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)* (Sen ES I *et al.*, 2015).

## 2.8 Klasifikasi risiko

Berdasarkan faktor prognostik, pasien dapat digolongkan dalam kelompok risiko biasa dan risiko tinggi. Pasien digolongkan sebagai *standard risk* (SR) dengan usia 1–<10 tahun dan WBC <50.000/  $\mu$ L pada saat diagnosis, tidak ditemukan sel blast pada susunan saraf pusat, dan tidak ada keterlibatan dengan leukemia testis. Pasien *high risk* (HR) dengan usia <1 tahun atau  $\geq$ 10 tahun atau WBC  $\geq$  50.000/  $\mu$ L pada saat diagnosis, ditemukan sel blast pada susunan saraf pusat, jumlah total blast setelah 1 minggu diterapi lebih dari 1000/mm, ada masa di mediastinum, kelainan sitogenetika (hipodiploid, t (9; 22), 11q23, iAMP21), dan ada keterlibatan dengan leukemia testis (Cooper and Brown, 2015; Aboutkidshealth.ca, 2017).

## 2.9 Terapi

Menurut penelitian Cooper and Brown (2015) ada 4 komponen utama pengobatan pada Leukemia Limfoblastik Akut yaitu :

### 1. Induksi Remisi

Keadaan ini didefinisikan sebagai jumlah sel blas  $< 5\%$  dalam sumsum tulang, hitung darah tepi normal, dan tidak ada gejala lain. Tujuan terapi remisi-induksi adalah untuk membunuh sebagian besar sel tumor secara cepat dan mengembalikan hematopoiesis normal.

### 2. Terapi konsolidasi/ Intensifikasi

Tujuan dari terapi ini adalah memberantas sel-sel leukemia residu submikroskopis yang tersisa untuk mencegah terjadinya relaps dan timbulnya resisten terhadap obat dengan menggunakan kemoterapi multi-obat dosis tinggi. Terapi ini diberikan setelah memperoleh remisi lengkap. Terapi ini diberikan selama 6-9 bulan dengan rawat jalan.

### 3. Terapi pada Sistem Saraf Pusat (CNS)

Terapi ini diberikan pada pasien dengan diagnosis penyakit SSP klinis dan profilaksis pada pasien subklinis.

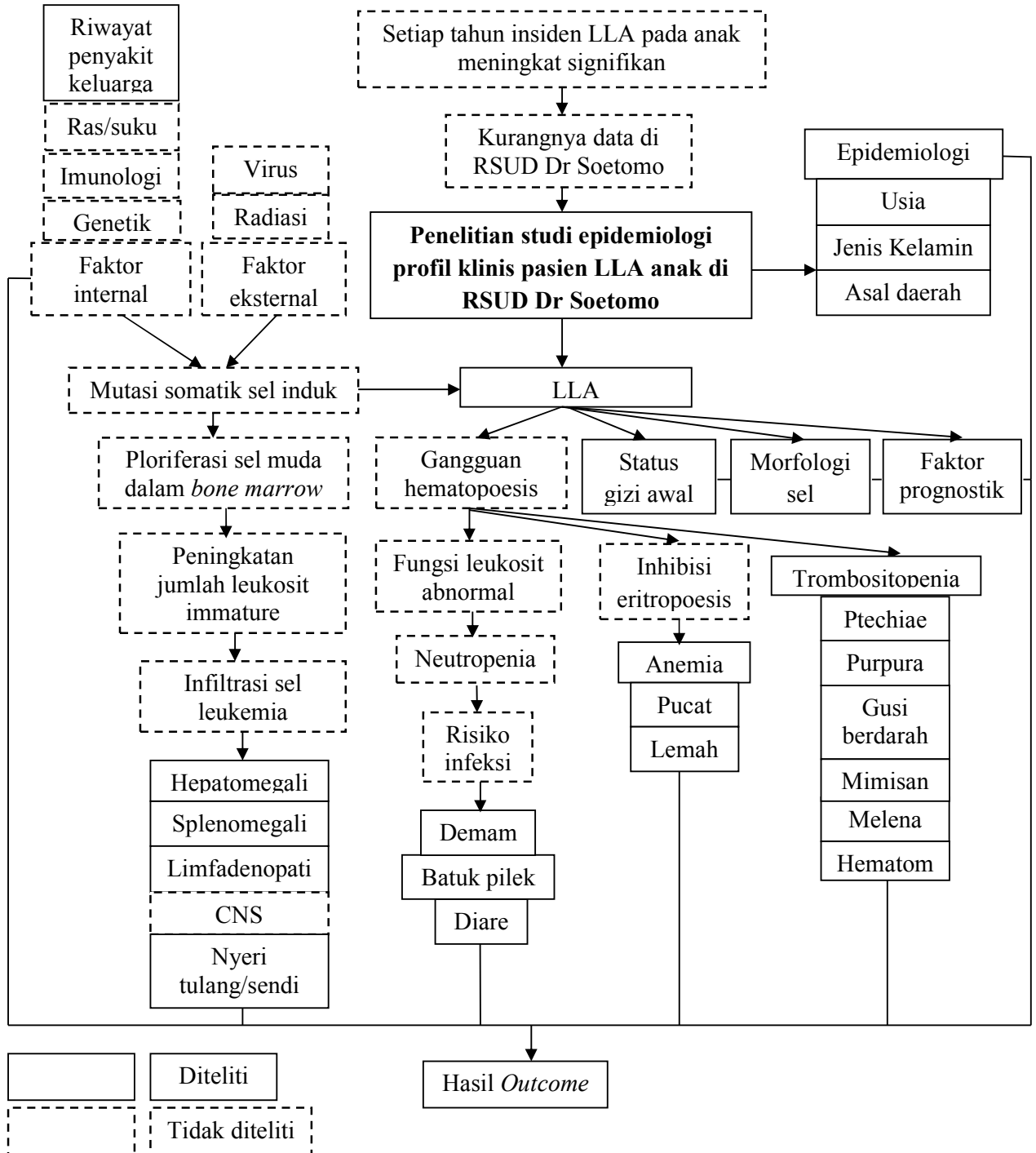
### 4. Maintenance/ pemeliharaan jangka panjang

Bisa dengan preparat 6-merkaptopurin tiap hari dan metotreksat setiap minggu selama 2-3 tahun. Vinkristin intravena dengan kortikosteroid oral singkat selama 5 hari ditambahkan dengan interval bulanan atau 3 bulan pada dewasa. Selama terapi ini anak yang tidak mempunyai imunitas terhadap virus-virus akan memiliki risiko tinggi menderita varisela atau campak.

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Kerangka Konseptual



### 3.2 Penjelasan kerangka konsep

Insiden penyakit leukemia limfoblastik akut anak meningkat signifikan dengan lebih dari 3.000 kasus baru setiap tahun (Waed E *et al.*, 2014). *National Cancer Institute* memperkirakan pada tahun 2018 sebanyak 60.300 orang yang hidup dengan LLA. Angka kejadian LLA ini termasuk tinggi dan merupakan jenis kanker yang paling sering menyebabkan kematian pada anak. Namun sampai saat ini, penelitian mengenai gambaran epidemiologi LLA masih belum menjadi prioritas peneliti di Indonesia. Hal ini terlihat dari masih sedikitnya data yang ada termasuk di RSUD Dr Soetomo. Berdasarkan data diatas, maka penting dilakukan penelitian ilmiah untuk mengetahui besarnya masalah dan melihat gambaran persebaran LLA.

Ada beberapa faktor-faktor yang membantu meningkatkan angka kejadian LLA seperti faktor internal (genetik, imunologi, ras/suku, atau riwayat penyakit keluarga) dan faktor eksternal (lingkungan, virus, atau faktor paparan terhadap radiasi pada saat sedang dalam kandungan maupun pada saat kanak-kanak) (Tubergen dan Bleyer, 2007). Frekuensi leukemia lebih tinggi pada keluarga yang menderita leukemia. Saudara kandung dengan LLA memiliki kira-kira dua kali sampai empat kali lipat lebih besar mengembangkan penyakit dibanding populasi umum (Greaves MF *et al.*, 2013).

Insiden LLA terjadi lebih tinggi pada anak laki-laki dibanding perempuan. Leukemia akut adalah keganasan yang dapat terjadi pada semua umur, dengan angka kejadian tertinggi pada usia 2-5 tahun (Widiaskara *et al.*, 2010). Gambaran epidemiologi pada penelitian ini melihat distribusi penyakit LLA berdasarkan usia, jenis kelamin, dan asal daerah. Leukemia limfoblastik akut pada anak (LLA) adalah penyakit neoplastik sebagai hasil dari mutasi somatik beberapa tahap dalam sebuah sel progenitor limfoid pada satu dari sebagian tahap perkembangan (Kaushansky and

Williams, 2016). Leukemia limfoblastik akut terjadi ketika leukosit immature berkembang tanpa batas yang kemudian mengakibatkan mekanisme imun terganggu, hematopoiesis terganggu, dan infiltrasi sel leukemia dalam tubuh. Infiltrasi sel leukemia dalam organ tubuh akan mengganggu fungsi kerja hati, tulang, sistem saraf pusat, dan limpa sehingga pada pemeriksaan fisik didapatkan hepatomegali, splenomegali, dan limfadenopati (Pizzo *et al.*, 2001). Sesuai dengan literatur yang menjelaskan bahwa salah satu konsekuensi utama dari LLA ialah ketidakmampuan sistem imun mempertahankan tubuh dari invasi benda asing, sehingga mudah mengalami infeksi salah satunya diare (Suraatmajaya, 2007). Sekitar 50% pasien datang dengan demam, berasal dari infeksi yang disebabkan neutropenia atau sel leukemia yang melepaskan sitokin misal *interleukin-1*, *interleukin-6*, dan tumor nekrosis faktor (Kaushansky and Williams, 2016). Hematopoiesis yang terganggu akan menyebabkan produksi eritrosit terganggu dan trombositopenia. Gejala klinis yang paling sering ditemui adalah anemia (lelah, pucat, penurunan kesadaran), trombositopenia (petekie, purpura, gusi berdarah, mimisan, melena, dan hematoma) (Brix N *et al.*, 2014).

Beberapa penelitian menunjukkan kejadian malnutrisi pada anak yang menderita LLA cenderung meningkat tiga kali lipat dibandingkan dengan anak yang sehat/tidak memiliki riwayat penyakit kanker (Rachmawati *et al.*, 2014). Sistem *FAB (French- British-America)* membedakan morfologi LLA menjadi subtype L1,L2, dan L3 yang mempunyai arti tertentu. Berdasarkan klasifikasi risiko, pasien dapat digolongkan dalam kelompok *standard risk* dan *high risk* terutama dilihat menurut usia dan jumlah leukosit. Selain itu, melihat hasil *outcome* pasien sebagai indikator tingkat keberhasilan terapi dan penyakit lain yang menyebabkan pasien meninggal.

## BAB 4

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Jenis dan rancangan penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah studi deskriptif untuk mengetahui gambaran epidemiologi profil klinis dan laboratorium pada penderita anak dengan leukemia limfoblastik akut di Instalasi Rawat Inap dan Jalan Hemato Onkologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo, secara retrospektif periode 1 Januari – 31 Desember 2016.

#### 4.2 Populasi, besar sampel, dan teknik pengambilan sampel

##### 4.2.1 Populasi

Rekam medik dengan leukemia limfoblastik akut yang menjalani rawat inap dan jalan di Hemato Onkologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo.

##### 4.2.2 Sampel

Semua rekam medik penderita anak yang baru terdiagnosis leukemia limfoblastik akut di Instalasi Rawat Inap dan Jalan Hemato Onkologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo dalam jangka waktu 1 Januari – 31 Desember 2016 dengan penderita yang memenuhi kriteria inklusi.

##### 4.2.3 Teknik pengambilan sampel

Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah *total sampling*. Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah:

1. Semua pasien yang berumur 0-18 tahun yang pertama kali didiagnosis sebagai LLA
2. Data rekam medis yang lengkap yaitu data yang tertulis lengkap sesuai dengan variabel penelitian yang dibutuhkan.

Sedangkan kriteria eksklusi ini adalah :

1. Data rekam medik yang tidak lengkap

### **4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional**

#### **4.3.1 Variabel Penelitian**

Penderita leukemia limfoblastik akut adalah penderita anak yang pertama kali terdiagnosis LLA melalui pemeriksaan *Bone Marrow Aspiration*, dibedakan menjadi L1,L2,L3 berdasarkan morfologi sel.

1. Jenis kelamin
2. Usia
3. Asal daerah
4. Riwayat leukemia dalam keluarga
5. Status gizi awal
6. Gejala dan tanda klinis
7. Pemeriksaan laboratorium
8. Gambaran morfologi sel berdasarkan *FAB*
9. Klasifikasi risiko
10. Hasil *outcome*

#### **4.3.2 Definisi Operasional**

1. Jenis kelamin adalah atribut-atribut fisiologis dan anatomis yang dibedakan menjadi laki-laki dan perempuan (Wade dan Tavris, 2007).

2. Usia adalah rentang waktu yang diukur dengan tahun sejak dilahirkan hingga terdiagnosis leukemia limfoblastik akut sesuai data rekam medik. Dibagi dengan rentang usia < 1,5 tahun, 1,5-10 tahun, dan > 10 tahun (Edi Setiawan, 2011).
3. Asal daerah adalah tempat dimana penderita LLA tinggal sesuai yang tercatat pada rekam medik, dibedakan berdasarkan provinsi Jawa Timur dan luar Jawa Timur.
4. Riwayat leukemia dalam keluarga adalah ada tidaknya anggota keluarga yang memiliki riwayat leukemia sesuai yang tercatat pada saat anamnesis.
5. Status gizi awal adalah status kesehatan yang dihasilkan oleh keseimbangan antara kebutuhan dan masukan nutrient (Beck, 2000). Penentuan status gizi dilakukan berdasarkan usia 0-5 tahun menggunakan kurva WHO 2005 (BB/TB) dibedakan sesuai tabel Z-Score dan usia lebih dari 5 tahun menggunakan kurva CDC 2000 menurut berat badan ideal.
  - Gizi kurang yaitu penderita dengan Z-Score < -2 SD atau  $(\frac{BB}{BBI} \times 100\%) < 90\%$
  - Gizi cukup yaitu Z-Score -2 SD sampai dengan 2 SD atau  $(\frac{BB}{BBI} \times 100\%) \geq 90\%$ -110%
  - Gizi lebih pada Z-Score > 2 SD atau  $(\frac{BB}{BBI} \times 100\%) \geq 110\%$
6. Gejala dan tanda klinis
  - a. Pucat atau *pallor* adalah keadaan kulit lebih putih dari biasanya, terlihat pada muka, konjungtiva, bagian dalam mulut disebabkan menurunnya kadar hemoglobin dalam eritrosit (Nissenson AR *et al.*, 2003). Dibedakan menjadi pucat dan tidak.
  - b. Lemah adalah suatu sinyal alamiah yang diberikan tubuh karena adanya penurunan fungsi tubuh akibat suatu proses yang membutuhkan keterpaduan



pada seluruh sistem didalam tubuh (Ariani DN, 2009). Dibedakan menjadi lemah dan tidak.

c. Mual adalah kecenderungan untuk muntah atau sebagai perasaan di tenggorokan atau daerah epigastrium yang memperingatkan seorang individu bahwa muntah akan segera terjadi. Muntah didefinisikan sebagai ejsi atau pengeluaran isi lambung melalui mulut, seringkali membutuhkan dorongan yang kuat (Dipiro *et al.*, 2015).

d. Demam adalah keadaan suhu tubuh diatas suhu normal, yaitu suhu tubuh di atas 38° Celsius. Kerusakan jaringan akan terjadi bila suhu tubuh lebih tinggi dari 41° C, terutama pada jaringan otak dan otot yang bersifat permanen (Kliegman RM *et al.*, 1992; Henretig FM, 1993). Dibedakan ada tidaknya demam, dengan rentang 38– < 41° C dan ≥ 41° C.

e. Batuk merupakan simptom umum bagi penyakit respiratori dan non-respiratori (Haque, 2005). Pilek adalah infeksi ringan pada hidung, saluran sinus, tenggorokan, dan saluran pernapasan bagian atas. Batuk pilek dipengaruhi banyak faktor, sebagian besar penyebabnya adalah virus (Danarti, 2010). Dibedakan ada tidaknya batuk pilek.

f. Mimisan atau epistaksis adalah perdarahan dari hidung dapat berasal dari bagian anterior atau bagian posterior rongga hidung sebagai tanda adanya trombotopenia (Abelson TI, 1998). Dibedakan ada atau tidaknya mimisan.

g. Perdarahan gusi adalah perdarahan pada bagian mukosa di dalam rongga mulut yang mengelilingi gigi. Perdarahan ini disebabkan oleh trombotopenia (Manson & Eley, 1993). Dibedakan ada tidaknya perdarahan gusi.

h. Diare merupakan suatu penyakit yang di tandai dengan perubahan bentuk dan konsistensi tinja yang lembek sampai mencair dan bertambahnya

frekuensi buang air besar yang dari biasa, yaitu 3 kali atau lebih dalam sehari yang mungkin dapat disertai dengan muntah dan tinja berdarah (WHO, 2011).

Dibedakan menjadi ada tidaknya diare.

i. Hematoma adalah kumpulan dari darah diluar pembuluh darah yang terjadi karena dinding pembuluh darah rusak dan darah keluar ke dalam jaringan-jaringan dimana tidak pada tempatnya (Pemayun dkk.,2009). Dibedakan ada atau tidaknya hematoma.

j. Melena diambil dari bahasa Yunani, melas = hitam seperti tar dengan karakteristik perubahan bau darah yang khas (Murray *et al.*, 2007). Dibedakan ada tidaknya melena.

k. Petekie/purpura. Purpura merupakan kondisi di mana terjadi perubahan warna pada kulit atau selaput lendir karena adanya perdarahan dari pembuluh darah kecil. Bercak merah atau petekie merupakan purpura dengan ukuran diameter lebih kecil dari 2 mm. Apabila jumlah trombosit turun bermakna, petekie akan muncul lebih dahulu pada area-area bertekanan vena lebih tinggi, di pergelangan kaki dan kaki (Longo DL, 2010). Dibedakan ada atau tidaknya petekie/purpura.

l. Nyeri tulang/sendai adalah nyeri yang dirasakan pada anak merupakan manifestasi dari adanya infiltrasi (penyebaran) sel-sel kanker yang masuk ke dalam permukaan tulang maupun sendi (Brix N *et al.*, 2014). Dibedakan ada atau tidaknya nyeri tulang/sendai.

m. Limfadenopati merupakan pembesaran kelenjar getah bening dengan ukuran lebih besar dari 1 cm. Kepustakaan lain mendefinisikan limfadenopati sebagai abnormalitas ukuran atau karakter kelenjar getah bening Penyebab limfadenopati disebabkan karena keganasan, infeksi, kelainan autoimun,

*miscellaneous*, dan sebab-sebab iatrogenik (Ferrer R, 1998). Dibedakan ada atau tidaknya limfadenopati.

n. Hepatomegali adalah pembesaran organ hati yang disebabkan oleh berbagai jenis penyebab seperti infeksi virus hepatitis, demam tifoid, amoeba, penimbunan lemak, penyakit keganasan seperti leukemia, kanker hati (hepatoma) dan penyebaran dari keganasan (metastasis) (Brunner & Suddarth, 2000). Dibedakan menjadi ada tidaknya hepatomegali dengan ukuran  $\leq 2$  cm dan  $> 2$ cm dibawah arcus costae.

o. Splenomegali

Splenomegali adalah pembesaran organ limpa, dibedakan menjadi  $\leq$  *Schuffner* II dan  $\geq$  *Schuffner* III (Brunner & Suddarth, 2000).

#### 7. Pemeriksaan laboratorium

a. Kadar Hemoglobin adalah kadar pigmen merah pembawa oksigen pada eritrosit dan dibentuk oleh eritrosit yang berkembang dalam sum-sum tulang (Price & Wilson, 2006). Dibedakan antara kadar Hb  $< 5$  g/dl, 5-10 g/dl dan  $> 10$  g/dl (Widiaskara dkk., 2010).

b. Jumlah leukosit adalah jumlah sel darah yang mengandung inti yang berfungsi sebagai pertahanan seluler dan humoral organisme terhadap zat-zat asing. Dibedakan antara gambaran  $< 4.000 /\text{mm}^3$ , 4.000-15.000/ $\text{mm}^3$ , 15.000-50.000/ $\text{mm}^3$  dan  $> 50.000 /\text{mm}^3$  (Athifah A, 2016).

c. Jumlah trombosit adalah jumlah sel darah tak berinti yang berasal dari sitoplasma megakariosit. Dibedakan antara gambaran  $< 50.000 /\text{mm}^3$ , 50.000-150.000 / $\text{mm}^3$  dan  $> 150.000 /\text{mm}^3$  (Bernbeck *et al.*, 2009).

8. Gambaran morfologi sel berdasarkan *FAB* adalah klasifikasi jenis LLA secara morfologi menurut sistem *FAB (French- British-America)*. Dibedakan antara gambaran L1, L2 dan L3.
9. Klasifikasi risiko adalah faktor-faktor yang mempengaruhi seperti usia, jumlah leukosit awal, status system saraf pusat, dan respon terhadap fase pertama kemoterapi. Dibedakan menjadi *standard risk* dan *high risk* (Cooper and Brown, 2015).
10. Hasil *outcome* adalah hasil akhir dari tindakan tenaga kesehatan profesional terhadap pasien dibedakan menjadi remisi, *drop out*, atau meninggal dunia.

#### **4.4 Bahan penelitian**

Bahan penelitian yang digunakan adalah rekam medis pasien leukemia limfoblastik akut di Instalasi Rawat Inap dan Jalan Hematologi-Onkologi Anak Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr Soetomo periode 1 Januari – 31 Desember 2016 yang tercatat di dalam sistem informasi manajemen RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

#### **4.5 Instrumen Penelitian**

Instrumen yang digunakan adalah rekam medis penderita anak dengan leukemia limfoblastik akut di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada periode 1 Januari – 31 Desember 2016.

#### **4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di ruangan rekam medis pusat dan ruang status hematologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang dimulai dari bulan Juli hingga September 2018.

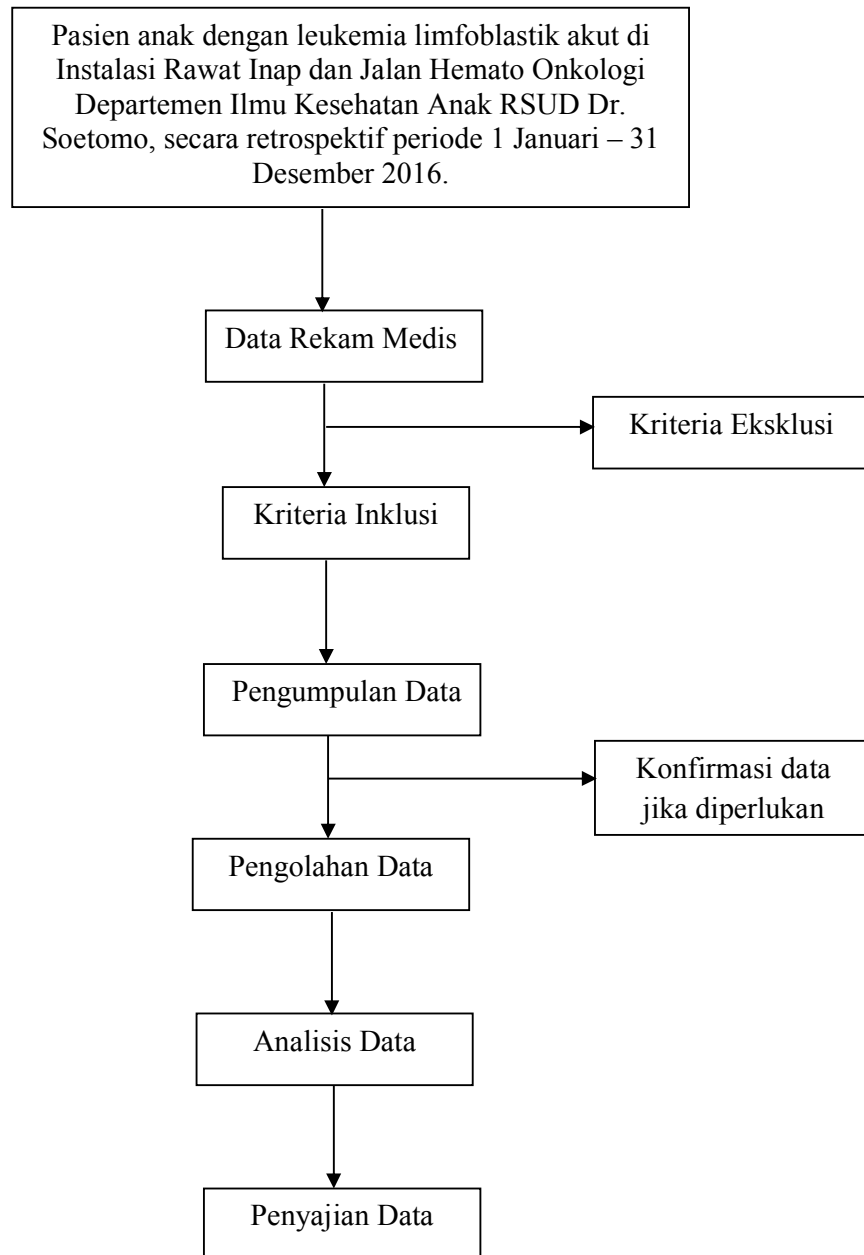
#### **4.7 Prosedur Pengambilan Data**

Pengumpulan data dalam penelitian ini dilakukan dengan mengambil rekam medis RSUD Dr. Soetomo Surabaya dari periode 1 Januari 2016 hingga 31 Desember 2016, kemudian dipilih berdasarkan kriteria.

#### **4.8 Cara Pengolahan dan Analisis Data**

Data yang diperoleh diolah secara deskriptif dan disajikan dalam bentuk diagram dengan menggunakan *software* Excel.

#### 4.9 Kerangka Operasional



**4.10 Jadwal Penelitian**

| No | Waktu<br>Kegiatan                     | 2017 |   |   |   |   |    |    |    | 2018 |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |
|----|---------------------------------------|------|---|---|---|---|----|----|----|------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|--|
|    |                                       | 5    | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 1    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |  |
| 1. | Penyusunan Proposal                   | V    |   |   |   |   |    |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |
| 2. | Konsultasi Pembimbing                 | V    | V |   |   |   |    |    |    |      |   |   |   |   |   |   | V | V | V  |  |
| 3. | Pengumpulan Proposal                  |      | V |   |   |   |    |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |
| 4. | Pengurusan Administrasi dan Perizinan |      |   | V | V | V | V  | V  | V  | V    | V | V | V | V | V |   |   |   |    |  |
| 5. | Penelitian                            |      |   |   |   |   |    |    |    |      |   |   |   |   |   | V | V | V |    |  |
| 6. | Penyusunan Laporan Penelitian         |      |   |   |   |   |    |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   | V | V  |  |
| 7. | Konsultasi Penelitian                 |      |   |   |   |   |    |    |    |      |   |   |   |   |   |   | V | V |    |  |
| 8. | Pengumpulan Laporan Penelitian        |      |   |   |   |   |    |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   | V  |  |

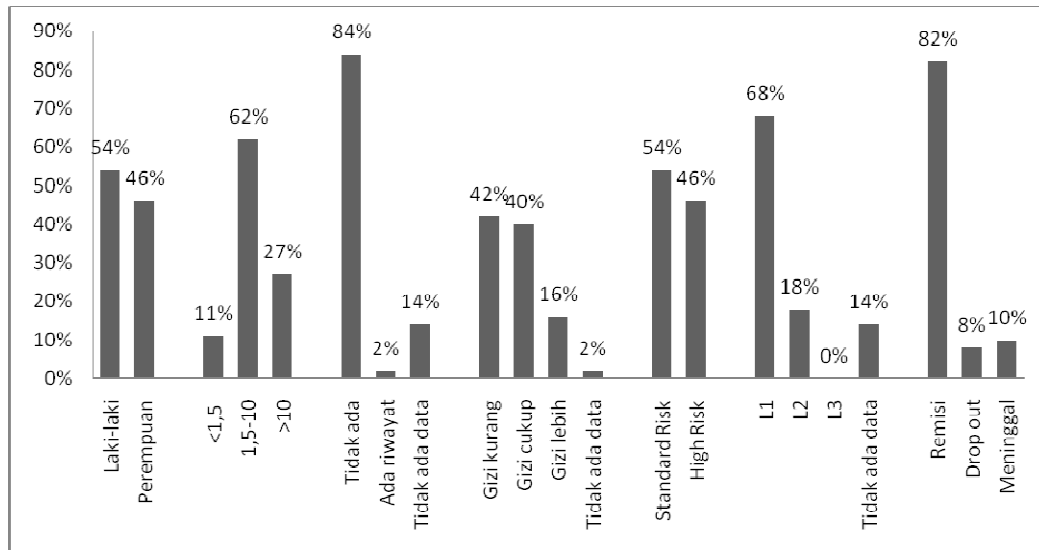
**4.11 Biaya Penelitian**

| No.   | Kegiatan                                    | Anggaran      |
|-------|---|---------------|
| 1.    | Pembuatan Proposal & Laporan                | RP 200.000,00 |
| 2.    | Perizinan dan Peminjaman Berkas Rekam Medis | Rp 677.000,00 |
| 3.    | Lain-lain                                   | Rp 100.000,00 |
| Total |   | Rp 977.000,00 |

## BAB 5

## HASIL PENELITIAN

## 5.1 Data Dasar Pasien LLA



**Gambar 5.1** Data dasar pasien LLA di Instalasi Rawat Inap dan Jalan Hematologi-Onkologi Anak Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2016

Berdasarkan hasil penelitian, 50 pasien anak dengan diagnosa awal LLA, 27 orang (54%) diantaranya laki-laki dan sisanya 23 orang (46%) perempuan, dengan rasio 1,17. Usia 1,5-10 tahun menempati jumlah tertinggi yaitu sebanyak 62%. Rata-rata usia pasien saat awal diagnosis adalah umur 6,5 tahun, dengan usia termuda 1 tahun sedangkan usia tertua 17 tahun. Sebagian besar (84%) keluarga penderita tidak mempunyai riwayat leukemia. Namun, satu data (2%) menunjukkan ada riwayat leukemia pada saudara kembarnya.

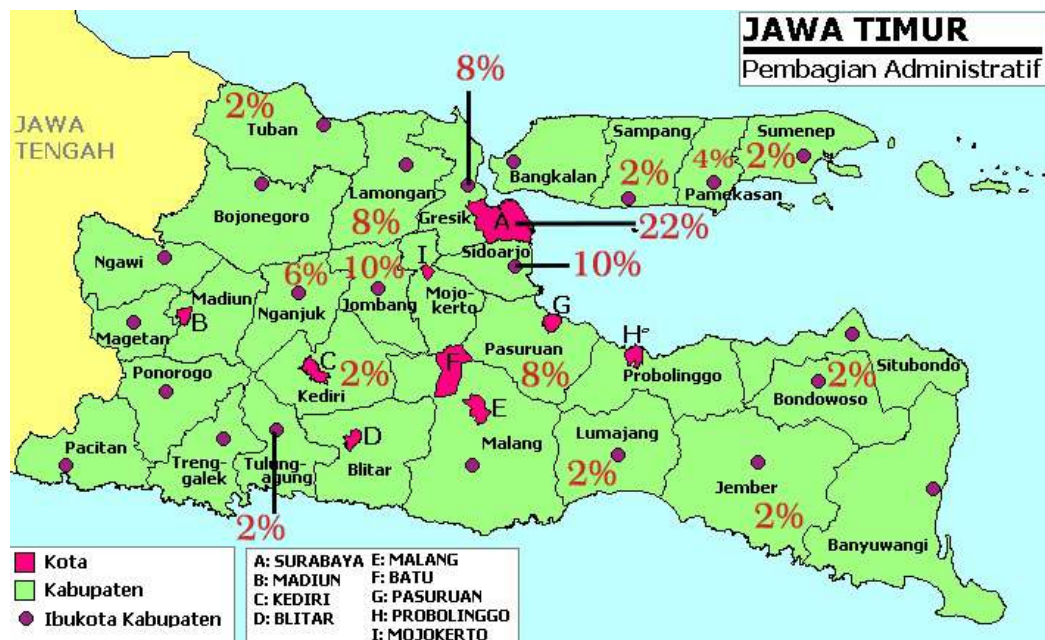


Anak dengan gizi kurang sebanyak 21 orang (42%) paling banyak ditemukan saat awal diagnosis. Sedangkan sisanya 20 penderita (40%) dengan gizi cukup, 8 penderita (16%) dengan gizi lebih, dan 1 pasien (2%) tidak ada data. Berdasarkan klasifikasi risiko, rata-rata pasien termasuk dalam *standard risk* sebanyak 27 orang (54%) sedangkan sisanya *high risk* 23 orang (46%). Gambaran morfologi sel berdasarkan FAB didapatkan, limfoblas L1 (68%) ukuran kecil dengan sedikit sitoplasma; pada sel L2 (18%) lebih besar dan pleomorfik dengan sitoplasma yang banyak, bentuk inti irregular, dan nuklei nyata; dan sel L3 (0%) mempunyai kromatin inti homogen berbintik halus, nuklei yang jelas, dan sitoplasma biru tua dengan vakuola yang nyata. Hasil *outcome* pasien dalam kondisi remisi 41 orang (82%), *drop out* 4 orang (8%), dan meninggal 5 orang (10%) karena infeksi 1 orang (2%), perdarahan 1 orang (2%), pneumonia 1 orang (2%), dan edema otak 1 orang (2%).

## 5.2 Distribusi Asal Daerah Pasien LLA



**Gambar 5.2.1** Distribusi asal daerah pasien LLA di Instalasi Rawat Inap dan Jalan Hematologi-Onkologi Anak Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2016

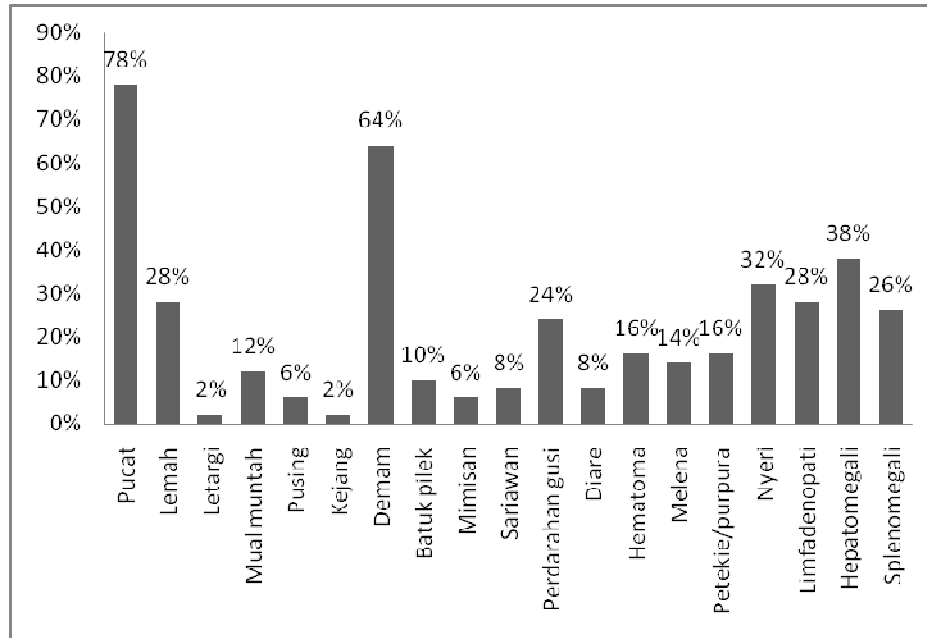


**Gambar 5.2.2** Distribusi pasien LLA berasal dari Jawa Timur di Instalasi Rawat Inap dan Jalan Hematologi-Onkologi Anak Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2016

Berdasarkan daerah asal, Provinsi Jawa Timur memiliki proporsi penderita terbanyak yaitu sebesar 47 orang (94%) dengan jumlah pasien terbanyak berasal dari Kota Surabaya sebesar 11 orang (22%), Sidoarjo dan Jombang (10%), Gresik, Lamongan, Pasuruan masing-masing (8%), Nganjuk (6%), Pamekasan dan

Tulungagung (4%), dan Bondowoso, Jember, Kediri, Lumajang, Sampag, Sumenep, Tuban masing-masing 2%. Sedangkan, dari luar Pulau Jawa 3 orang (6%) berasal dari Balikpapan (2%), Tanjung Pinang (2%), dan Samarinda (2%).

### 5.3 Gejala dan Tanda Klinis Pasien LLA

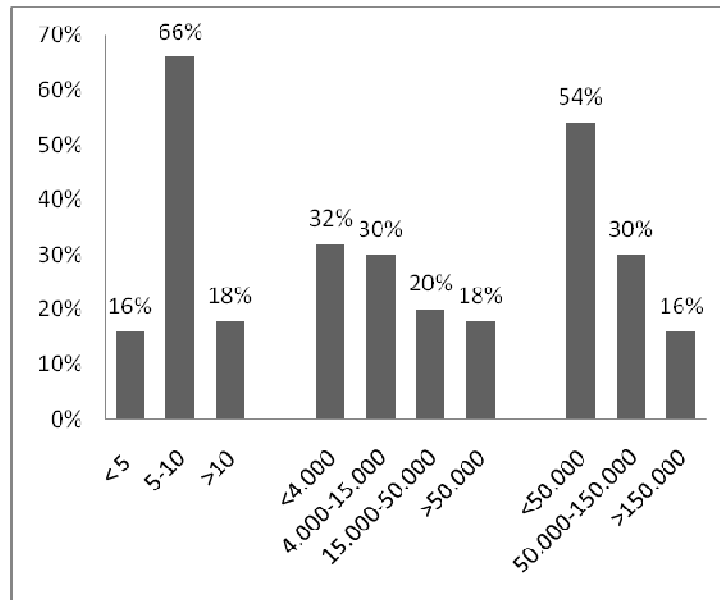


**Gambar 5.3** Gejala dan tanda klinis pasien LLA di Instalasi Rawat Inap dan Jalan Hematologi-Onkologi Anak Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2016 saat awal diagnosis

Berdasarkan hasil penelitian, keluhan terbanyak yang dialami pasien LLA adalah anak terlihat pucat (78%), demam (64%) dengan suhu 38 - 40° C (60%), suhu > 40° C (4%), tidak ada data (20%) , nyeri (32%) diantaranya nyeri tulang/sendi (28%), nyeri perut (4%), lemah (28%), perdarahan gusi (24%), pembesaran organ seperti hepatomegali (38%) dengan ukuran  $\leq 2$  cm (12%) dan  $> 2$ cm (26%), limfadenopati (28%), dan splenomegali (26%) dengan ukuran  $\leq$  S II (16%) dan  $\geq$  S III (10%). Selain itu, penderita juga mengalami gejala dan tanda lain seperti

petekie/purpura (16%), hematoma (16%), melena (14%), mual muntah (12%), batuk pilek (10%), diare (8%), dan mimisan (6%).

#### 5.4 Pemeriksaan Laboratorium Pasien LLA



**Gambar 5.4** Pemeriksaan laboratorium pasien LLA di Instalasi Rawat Inap dan Jalan Hematologi-Onkologi Anak Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2016 saat awal diagnosis

Berdasarkan hasil penelitian, kejadian anemia (82%) pada pasien LLA terbanyak dengan kadar Hb 5-10 gr/dL (66%), sedangkan Hb < 5 gr/dl (16%), dan Hb > 10 g/dl (18%). Distribusi gambaran jumlah leukosit didapatkan WBC < 4.000/mm<sup>3</sup> sebanyak 16 orang (32%), WBC 4.000-15.000/mm<sup>3</sup> sebanyak 15 orang (30%), WBC 15.000-50.000/mm<sup>3</sup> sebanyak 9 orang (18%), dan WBC > 50.000/mm<sup>3</sup> sebanyak 9 orang (18%). Berdasarkan jumlah trombosit, trombosit < 50.000 sebanyak 27 orang (54%), trombosit 50.000-150.000 sebanyak 15 orang (30%), dan trombosit > 150.000 sebanyak 8 orang (16%).

## BAB 6

### PEMBAHASAN

Jumlah pasien leukemia limfoblastik akut yang tercatat dalam catatan rekam medik di Instalasi Rawat Inap dan Jalan Hemato Onkologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 1 Januari – 31 Desember 2016 adalah sejumlah 216 penderita. Dari data tersebut hanya dapat diambil 164 rekam medis dengan 50 data yang memenuhi kriteria inklusi sedangkan sisanya termasuk kriteria eksklusi. Kriteria eksklusi yaitu penderita yang sedang menjalani terapi pengobatan 132 orang (80,5%), *ALL relaps* 11 orang (67%), terdiagnosa dengan penyakit selain LLA 4 orang (2,4%), dan sisanya data rekam medis yang tidak lengkap (10,3%).

#### 6.1 Distribusi Jenis Kelamin Pasien LLA

Berdasarkan hasil penelitian, dari 50 pasien anak LLA didapatkan 54% diantaranya laki-laki dan sisanya (46%) perempuan, dengan rasio laki banding perempuan 1,17. Hasil ini sesuai dengan beberapa penelitian yang melaporkan bahwa rasio pasien laki-laki lebih besar dibandingkan perempuan sebesar 1,15 (Widiaskara *et al.*, 2010). Penelitian di RSUD Arifin Achmad tahun 2013-2014, ditemukan anak laki-laki lebih banyak menderita leukemia dibandingkan anak perempuan dengan rasio 1,7. Studi Jatav *et al* pada tahun 2015, LLA juga banyak ditemukan pada anak laki-laki (67,57%) dibanding perempuan (32,43%).

Pendapat Pizzo *et al* (2001) dominasi anak laki-laki pada LLA dikarenakan peran hormon seks dalam leukemogenesis, tetapi masih belum ada bukti yang kuat. Penelitian lain menunjukkan peningkatan risiko pada anak-anak dengan *Glutathione S-Transferase (GTS)* dan sitokrom P450 alel, dimana anak perempuan

memiliki perlindungan dengan adanya alel P-450 spesifik. Penelitian lain menyatakan adanya hubungan antara HLA-DR haplotipe (HLA-DRB4\*01) dan mutasi (C282Y) pada gen HFE (Kleinerman RA *et al.*, 2000).

Tidak ada hubungan antara jenis kelamin anak dengan kejadian leukemia anak di Yayasan Hematologi Yasmia Semarang. Namun, hasil-hasil tersebut perlu dikonfirmasi pada penelitian yang lebih luas dan dengan gen yang bervariasi. Selain itu, lingkungan yang lebih kompleks dan interaksi genetik juga berpengaruh pada kasus LLA.

## 6.2 Distribusi Usia Pasien Leukemia Limfoblastik Akut

Berdasarkan hasil penelitian, insiden LLA tertinggi pada anak usia 1,5-10 tahun (62%), diikuti usia >10 tahun (27%), dan <1,5 tahun (11%). Hasil ini sesuai dengan penelitian Shalal (2017), dari 55 pasien LLA insiden tertinggi pada usia 1-10 tahun (81,8%). Selain itu, penelitian Wahyu Budiyanto, dkk (2009) di RSUP Dr. Sardjito, 115 penderita terdiagnosis LLA dengan usia < 1 tahun (1,7%), usia 1-10 tahun (67%), dan > 10 tahun (31,1%). Berdasarkan data diatas, dapat disimpulkan insiden tertinggi LLA pada anak usia 1- 10 tahun.

Umur merupakan faktor prognostik yang signifikan pada pasien LLA. Pada pasien umur 2 – 5 tahun *survival rate* dua kali lebih besar dibandingkan pasien umur kurang dari 2 tahun atau lebih dari 10 tahun (Widiaskara *et al.*, 2010). Pada pasien dengan usia dibawah 1 tahun dan lebih besar dari 10 tahun memiliki prognosis yang lebih buruk dibanding dengan usia diantaranya. Bayi dibawah usia 1 tahun memiliki prognosis terburuk. (Pizzo *et al.*, 2001). LLA pada bayi memiliki tingkat mortalitas tinggi. Berdasarkan statistik, bayi usia 6 bulan signifikan terhadap kematian (Ibagy *et al.*, 2013). Leukemia limfoblastik akut (LLA) pada anak usia di bawah satu tahun

sangat jarang terjadi. Translokasi gen *MLL* pada kromosom pita 11q23 yang muncul pada masa in utero adalah inti patogenesis LLA pada anak di bawah usia 1 tahun. Gen *MLL* pada kromosom pita 11q23 adalah gen yang berperan penting pada perkembangan dan defrensi sel hematopoetik. Translokasi gen *MLL* dipercaya menyebabkan leukemia dengan mekanisme fusi gen. Bayi dengan *MLL/11q23* leukemia *rearrangement* memiliki faktor prognosis yang buruk (Gurgey A, 2004).

### 6.3 Distribusi Asal Daerah Pasien LLA

Berdasarkan hasil penelitian, distribusi asal daerah pasien LLA di Instalasi Rawat Inap dan Jalan Hematologi-Onkologi Anak Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2016 bermacam-macam, rata-rata pasien berasal dari Provinsi Jawa Timur sebanyak 47 dari 50 pasien, pasien terbanyak berasal dari Kota Surabaya 11 orang (22%), Sidoarjo dan Jombang (10%), dan Gresik, Lamongan, Pasuruan masing-masing (8%).

Penelitian yang dilakukan di Spanyol menunjukkan bahwa anak yang tinggal dengan jarak < 2,5 km dari kawasan industri dapat meningkatkan risiko terjadinya leukemia pada anak. Hal tersebut dikaitkan dengan adanya paparan polutan yang dihasilkan dari sisa industri (García-Pérez *et al.*, 2015). Daerah industri di Riau salah satunya adalah Siak dan Pelalawan. Angka kejadian leukemia anak di Siak dan Pelalawan sepanjang tahun 2013-2014 adalah sebanyak 5 kasus (10,4%) dan merupakan peringkat tiga terbanyak. Asal daerah anak terbanyak kedua adalah berasal dari Kampar yaitu sebesar 12,5%. Kampar secara demografi merupakan daerah yang berbatasan langsung dengan Pekanbaru. Pada daerah tersebut tidak terdapat pabrik-pabrik industri skala besar. Dari hasil ini, masih diperlukan penelitian dalam skala

yang lebih besar untuk mengetahui risiko paparan pabrik atau industri pada kasus LLA.

#### **6.4 Distribusi Riwayat Leukemia dalam Keluarga**

Pada penelitian ini didapatkan 84% (n=42) keluarga pasien tidak memiliki riwayat leukemia dalam keluarga. Namun, ada 1 pasien mempunyai saudara kembar dengan leukemia. Meskipun kemunculan leukemia pada anak kembar identik telah dipakai untuk mendukung faktor genetik pada penyakit leukemia, namun penjelasan hubungan tersebut masih belum jelas. Leukemia akut pada monozigot kembar diperkirakan sebesar 25%. Risiko paling tinggi dari anak kembar baik mono ataupun heterozigot adalah pada masa anak-anak dan setelah usia 7 tahun (Pizzo *et al.*, 2001). Pada penelitian Carceller (2017) dipercaya bahwa risiko tinggi yang ditemukan pada bayi kembar LLA dihasilkan dari sirkulasi darah yang terbagi saat prenatal.

#### **6.5 Distribusi Status Gizi Awal Pasien LLA**

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan 21 orang (42%) dengan gizi kurang, 20 orang (40%) dengan gizi cukup, dan 8 orang (16%) dengan gizi lebih. Hasil ini sesuai dengan penelitian di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandau Manado selama periode 2006-2013, didapatkan frekuensi sampel dengan status gizi kurang sebanyak 17 anak (54,8%), normal sebanyak 10 anak (32,3%), gizi obesitas sebanyak 3 anak (9,7%), overweight sebanyak 1 anak (3,2%), dan untuk gizi buruk tidak ditemukan (0%). Hasil berbeda didapatkan di RS. Dr. Sardjito Yogyakarta periode Januari 2000 – Agustus 2004, bahwa status gizi baik 29 (69%) terdapat pada sebagian besar subjek sedangkan status gizi tidak baik (malnutrisi) terdapat pada 13 (31%).

Anak-anak dengan kanker akan memiliki tanda dan gejala malnutrisi pada beberapa fase perjalanan penyakitnya hingga 50-60% kasus (Alejandra Maldonado-



Alcázar *et al.*, 2013). Banyak penelitian menunjukkan bahwa kurang gizi berdampak negatif terhadap hasil pengobatan dan kemungkinan bertahan hidup. Namun, hasilnya masih kontroversial (Yazbeck *et al.*, 2014). Komorbiditas seperti hepatitis, malaria, dan gizi kurang juga dianggap mempengaruhi kemampuan pasien untuk mentoleransi pengobatan (Trehan, Prabhu and Bansal, 2015). Berkurangnya cadangan sumsum tulang pada anak-anak ini dapat mengakibatkan dosis yang lebih rendah dari dosis optimal. Selain itu, menipisnya simpanan lemak, perubahan metabolisme karbohidrat, dan peningkatan pergantian protein juga berpengaruh. Gizi kurang juga membuat imunitas pasien berkurang (Pizzo *et al.*, 2001). Status gizi pada awal diagnosis ini penting, karena berpengaruh pada perkembangan pasien sebelum pengobatan dimulai (Alejandra Maldonado-Alcázar *et al.*, 2013).

Sebuah studi meta-analisis lain mendapatkan hubungan berat badan lebih dan obesitas pada meningkatnya risiko relatif beberapa keganasan. Penggunaan kortikosteroid jangka panjang telah menunjukkan efek peningkatan asupan energi dan persentase lemak tubuh pada anak dengan LLA (Sari *et al.*, 2010). Penelitian lain didapatkan peningkatan status gizi yang bermakna pada anak dengan leukemia limfoblastik akut selama pengobatan (Wolley, 2016). Anak dengan LLA memiliki risiko kegemukan atau obesitas di awal pengobatan dan kemungkinan terus meningkat selama pengobatan sampai seterusnya (Tehuteru, 2011). Dapat disimpulkan status gizi awal anak saat awal terdiagnosis LLA tidak selalu bergizi kurang dan prognosis anak LLA dengan gizi kurang masih kontroversial.

## **6.6 Distribusi Gejala dan Tanda Klinis Pasien LLA**

Durasi gejala anak yang terkena LLA bervariasi dari hari hingga bulan. Anak dengan LLA biasanya menunjukkan gejala-gejala yang tidak spesifik sehingga LLA

dapat terlihat seperti penyakit lainnya (Pizzo *et al.*, 2001). Berdasarkan hasil penelitian, keluhan utama yang dirasakan pasien adalah pucat 78% (n=39), demam 64% (n=32), dan lemah 28% (n=14). Hasil ini sesuai dengan penelitian di RSUD Dr Soetomo pada tahun 2006, ditemukan keluhan utama paling banyak yaitu demam 70,7% dan pucat 50%. Pada tahun 2016-2017 di *Oncology Center of Al-Batool Teaching Hospital Iraq*, sebanyak 55 pasien juga mendapatkan gejala dominan demam (81,8%) dan pucat (67,3%) (Shalal *et al.*, 2017).

Pucat dan lemah berhubungan dengan derajat anemia yang menunjukkan kegagalan dari proses pembuatan darah (hematopoiesis). Pucat ditemukan bila kadar hemoglobin kurang dari 10 g/dl, dan perdarahan timbul bila trombosit <50.000/mm<sup>3</sup>, walaupun perdarahan dapat pula timbul pada trombosit >50.000/mm<sup>3</sup> (pada 2 pasien) (Widiaskara dkk., 2010). Sekitar 50% pasien datang dengan demam, berasal dari infeksi yang disebabkan neutropenia atau sel leukemia yang melepaskan sitokin misal interleukin-1, interleukin-6, dan tumor nekrosis faktor (Kaushansky and Williams, 2016).

Selain itu, pada penelitian ini ditemukan keluhan lain seperti 14 pasien nyeri sendi. Pada penelitian di RSUD Dr Moewardi Surakarta tahun 2017, dari 31 pasien ditemukan keluhan nyeri tulang sebanyak 18 pasien. Nyeri tulang terutama pada tulang panjang menunjukkan adanya keterlibatan leukemia periosteum dan tulang. Gejala seperti nyeri pada sendi (arthralgia) biasanya tampak seperti penyakit *nonmalignant (Juvenile rheumatoid arthritis* atau *osteomyelitis*) (Pizzo *et al.*, 2001). Penelitian Widiaskara *et al.* (2010) didapatkan delapan belas pasien mengeluh nyeri pada tulang namun karena pemeriksaan radiologis tidak rutin dilakukan, adanya infiltrasi di periosteum tidak dapat dibuktikan. Pada pasien penderita LLA terdapat nyeri tulang pada tanda awal mereka terdiagnosis, disebabkan karena adanya infiltrasi

sumsum tulang oleh sel-sel dari leukemia. Dalam penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar tidak mengalami nyeri tulang. Salah satu faktor yang menyebabkan tidak terjadinya nyeri tulang pada pasien salah satunya adalah pada masa awal kejadian LLA sel-sel pada sumsum tulang masih normal.

Tanda dan gejala lain yang ditemukan pada penelitian ini yaitu perdarahan gusi, melena, petekie, lebam, mimisan, hematoma, dan purpura pada kurang dari 15% pasien. Gambaran gejala awal di RSUD Dr Moewardi Surakarta, kejadian perdarahan dan timbulnya bintik merah pada kulit relatif rendah. Penelitian di RSUD Dr. Soetomo tahun 2006, keluhan lain yang ditemukan yaitu petekie/purpura (34,1%) dan perdarahan lain (28%). Pada kasus penyakit LLA sering ditemukan perdarahan pada bagian tertentu yakni, perdarahan pada gusi, perdarahan saluran cerna, perdarahan otak, terjadi pula bintik merah atau petekiae dimana perdarahan ini terjadi dikarenakan kurangnya jumlah trombosit pada penderita LLA.

Adanya keluhan lain seperti diare dan mual muntah. Penelitian di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou pada tahun 2011-2015 menunjukkan bahwa pasien LLA yang tidak mengalami diare (72%) lebih banyak daripada pasien yang mengalami diare (28%) diantaranya 94% pasien dengan tinja yang tidak disertai dengan darah dan 6% lainnya memiliki tinja yang disertai dengan darah. Sesuai dengan literatur yang menjelaskan bahwa salah satu konsekuensi utama dari LLA ialah ketidakmampuan sistem imun mempertahankan tubuh dari invasi benda asing, sehingga mudah mengalami infeksi salah satunya diare. Dalam literatur diare yang disertai darah dapat menyebabkan anoreksia, penurunan berat badan dengan cepat, dan kemungkinan terjadi komplikasi pada mukosa (Suraatmajaya, 2007). Tanda atau gejala dari keterlibatan CNS jarang diamati pada saat diagnosis awal. Pasien dengan *T-cell* leukemia dilaporkan memiliki insiden CNS leukemia yang lebih tinggi. (Pizzo *et al.*, 2001). Dalam kasus LLA ini

muntah dapat diakibatkan abnormalitas dari Nervus vagus yang menandakan adanya leukemia pada SSP (Robbins, 2007).

Pada hasil pemeriksaan fisik ditemukan hepatomegali 38% (n=19), limfadenopati 28% (n=14), dan splenomegali 26% (n=13). Di tempat yang sama pada tahun 2006, ditemukan pasien LLA dengan hepatomegali 60,9%, splenomegali 52,4%, dan limfadenopati 19,5%. Penelitian Shalal *et al* (2017), ditemukan tanda invasi ekstramedular yaitu hepatomegali 7 dari 55 pasien (12,7%), splenomegali 3 dari 55 pasien (5,5%), dan limfadenopati 27 dari 55 pasien (49,1%).

Hepatosplenomegali biasanya muncul pada dua pertiga pasien dan biasanya tidak disadari (asimtomatik) (Pizzo *et al.*, 2001). Limfadenopati dan hepatosplenomegali muncul karena invasi ekstramedular dari sel leukemia (Widiaskara, 2010). Variasi infiltrasi sel leukemia ke organ-organ berhubungandengan waktu diagnosis (Shalal *et al.*, 2017). Hepatomegali seringkali terjadi pada pasien dengan hemoglobin <10 g/dl. Pada penyakit yang timbul lebih perlahan hepatomegali diikuti dengan splenomegali, limfadenopati, dan hiperleukositosis (Widiaskara *et al.*, 2010). Namun, pada hasil penelitian lima pasien dengan hepatomegali dapat ditemukan dengan Hb > 10 gr/dl. Sehingga dari data diatas, didapatkan dominasi organomegali pada pasien LLA.

### **6.7 Distribusi Pemeriksaan Laboratorium Pasien LLA**

Gambaran laboratorium pada pasien leukemia bervariasi mulai ringan sampai berat. Pada penelitian ini, didapatkan hemoglobin bervariasi antara 2,5 g/dl sampai 13,8 g/dl, dengan dominasi tertinggi Hb 5-10 g/dl 66% (n=33). Delapan pasien mengalami anemia berat dengan kadar hemoglobin < 5 g/dl. Sembilan orang sisanya dengan Hb > 10 g/dl. Di RSUD Dr. Soetomo pada tahun 2006, didapatkan 51 (62,2%)

kasus mempunyai kadar hemoglobin antara 5–10 gr/dl, 21 (25,6%) kasus mempunyai kadar hemoglobin > 10 gr/dl, dan 10 (12,2%) kasus mempunyai kadar hemoglobin < 5 gr/dl. Penelitian Bernbeck *et al.* (2009) ditemukan 148/189 pasien dengan Hb 5 - <10 gr/dl, 41/189 pasien tidak mempunyai tanda anemia, dan 19/189 pasien anemia berat dengan Hb < 5 gr/dl. Hb awal terendah pada saat diagnosis adalah 1,9 gr/dl. Kejadian anemia pada penderita LLA di RSUD Dr. Hi. Abdoel Moeloek Provinsi Lampung tahun 2012-2013 sangat tinggi, yaitu anemia ringan 11 penderita (32,4%), anemia sedang sebanyak 10 penderita (29,4%), dan anemia berat sebanyak 13 penderita (38,2%). Secara statistik dapat dinyatakan signifikan adanya kejadian anemia pada penderita LLA.

Berhman. (2000) berpendapat bahwa timbulnya anemia pada penderita LLA ini disebabkan sumsum tulang kehilangan fungsinya untuk membuat sel darah merah. Hilangnya fungsi sumsum tulang karena terjadi infiltrasi secara progresif sel-sel darah putih kedalam sumsum tulang, sehingga sumsum tulang tidak dapat memproduksi dengan baik. Anemia dengan Hb < 10 g/dL muncul pada sekitar 80% pasien pada saat diagnosis. Bahkan pada anemia yang berat, eritrosit menunjukkan gambaran normositik, normokromik, dan jumlah retikulosit yang sedikit (Pizzo *et al.*, 2001).

Pada hasil penelitian, didapatkan 16 pasien dengan leukopenia (WBC < 4.000/mm<sup>3</sup>), 15 pasien dengan leukosit normal, 19 pasien dengan leukositosis dimana 10 pasien dengan WBC 15.000-50.000/mm<sup>3</sup> dan 9 pasien dengan WBC >50.000/mm<sup>3</sup>. Kadar leukosit pada penelitian ini bervariasi berkisar antara 1.300 sampai 352.000/mm<sup>3</sup>. Delapan pasien mengalami hiperleukositosis dengan leukosit > 150.000/mm<sup>3</sup>. Hasil yang sama didapatkan di RSUD Dr. Hi. Abdul Moeloek Provinsi Lampung, penderita LLA dengan leukosit normal 2,9 % dan leukosit tinggi (leukositosis) 97,1 %. Pada penelitian Bernbeck *et al* (2009) ditemukan 33/189 pasien

leukopenia (leukosit  $< 4.000/ \text{mm}^3$ ), 77/189 pasien (leukosit  $4.000-20.000/ \text{mm}^3$ ), 31/189 pasien menunjukkan leukositosis ringan (leukosit  $20.000-50.000/ \text{mm}^3$ ), dan 48/189 pasien menunjukkan leukositosis berat (leukosit  $> 50.000/ \text{mm}^3$ ). Leukemia aleukemik adalah keadaan dimana jumlah leukosit cenderung normal ataupun menurun yang biasa ditemukan pada  $\pm 25\%$  kasus leukemia anak. Berdasarkan hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan darah tepi saja tidak dapat dijadikan diagnosis pasti dalam kasus leukemia. Ketika hasil pemeriksaan darah tepi mengarah kepada leukemia, maka pemeriksaan sumsum tulang, imunofenotip dan sitogenetika harus segera dilakukan untuk menegakkan diagnosis (Bakta IM., 2007). Hasil ini menunjukkan jumlah leukosit pasien LLA pada saat awal diagnosis bervariasi namun dominan didapatkan leukositosis.

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan 42 pasien dengan trombositopenia, 27 diantaranya dengan jumlah trombosit  $< 50.000/ \text{mm}^3$  dan 15 pasien dengan jumlah trombosit  $50.000-150.000/ \text{mm}^3$ . Delapan pasien sisanya dengan jumlah trombosit normal ( $> 150.000/ \text{mm}^3$ ). Penderita LLA di RSUD Dr. Hi. Abdul Moeloek dengan trombosit normal sebanyak 8,8 % dan dengan trombosit rendah (trombositopenia) 91,2 %. Hasil ini sejalan dengan penelitian Bernbeck *et al* (2009), didapatkan 101/189 pasien dengan trombositopenia berat ( $< 50.000/ \text{mm}^3$ ), 61/189 pasien trombositopenia ringan ( $50.000-150.000/ \text{mm}^3$ ), dan 27 pasien dengan jumlah trombosit  $> 150.000/ \text{mm}^3$ . Dari data diatas, dapat disimpulkan rata-rata pasien LLA pada awal diagnosis mempunyai jumlah trombosit rendah yang menunjukkan kegagalan dari proses pembuatan darah (hematopoiesis).

### 6.8 Distribusi Gambaran Morfologi Sel berdasarkan *FAB*

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan pemeriksaan subklasifikasi LLA berdasarkan *FAB* berjumlah 43 dari 50 pasien, sedangkan tujuh data tidak tertulis pada rekam medik. Dari hasil penelitian, ditemukan sub tipe L1 68% (n=34), L2 18% (n=9), dan L3 0%. Sub tipe L1 lebih banyak ditemukan dibanding sub tipe L2 LLA (Jatav *et al.*, 2015). Begitu juga dengan Ramyar dkk yang mencatat dominasi morfologi L1 dalam penelitian mereka. Berbeda dengan penelitian di RSUD Arifin Achmad tahun 2013-2014, ditemukan L1 36,8%, L2 63,2%, dan L3 0%. Penelitian Siddaiahgari dkk juga mendapatkan dominasi sel L2 (69,9%).

Studi Khalifa dkk menunjukkan tingkat remisi terbaik pada sub tipe L2-LLA. Penelitian lain menghubungkan morfologi L2-LLA dengan prognosis yang buruk, namun hal ini masih kontroversial. Berdasarkan klasifikasi *FAB*, pasien LLA dengan imunofenotipe sel B matur atau LLA-L3 memiliki risiko tinggi mengalami keterlibatan SSP, dimana 12-42% pasien telah mengalaminya pada saat terdiagnosis LLA (Alvarez RH *et al.*, 2008). Virus Epstein-Barr (*EBV*) dikaitkan dengan limfoma Burkitt atau sub tipe L3, dan beberapa kasus Limfoma Hodgkin. *HTLV I dan II* adalah retrovirus yang terlibat dalam beberapa kasus sel T dan *hairy cell leukemia*. Kasus keganasan pada anak-anak dikaitkan dengan infeksi HIV. Tidak ada perbedaan status remisiyang bermakna antara morfologi L1 dan L2 (Siddaiahgari *et al.*, 2015).

### 6.9 Distribusi Klasifikasi Risiko Pasien LLA

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan 54% (n=27) pasien anak LLA dengan risiko standar dan 46% (n=23) pasien dengan risiko tinggi. Penelitian yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2006 juga mendapatkan bahwa pasien dengan risiko standar lebih banyak dari risiko tinggi.

Usia, jenis kelamin, dan jumlah leukosit awal merupakan hal yang penting dalam faktor prognosis (Pui *et al.*, 2000). Literatur telah mencatat prognostik yang buruk pada anak usia >10 tahun, jumlah WBC > 50.000 / mm<sup>3</sup>, limfadenopati mediastinum dan leukemia CNS yang secara signifikan lebih sering pada T-LLA (Pui *et al.*, 2008). Pasien LLA dengan risiko tinggi yang meninggal dua kali lebih besar dari pasien risiko standar (Widiaskara *et al.*, 2010)

### 6.10 Distribusi Hasil *Outcome* Pasien LLA

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan 41 pasien remisi, 4 pasien *drop out*, dan sisanya meninggal. Lima pasien meninggal karena infeksi, perdarahan, pneumonia, pankreatitis akut, dan edema otak. Hasil *outcome* pasien LLA ini kurang signifikan, karena data pasien meninggal di Rawat Jalan sudah tidak ada. Di RS Dr. Sardjito sampai dengan tahun 2001, pasien anak dengan LLA yang mengalami komplikasi mencapai 20% dengan komplikasi terbanyak adalah infeksi. Penelitian yang sama juga mendapatkan hasil bahwa infeksi (sepsis) merupakan penyebab kematian terbanyak, yaitu mencapai 94,88% dari 39 anak (Supriyadi, 2001). Penyebab kematian tersering adalah infeksi (76%) (Widiaskara *et al.*, 2010). Lima dari 189 pasien meninggal saat pengobatan dan dihubungkan dengan komplikasi (infeksi sepsis, atau mycosis) (Bernbeck *et al.*, 2009).

Kemoterapi fase intensif, neutropenia, *Down syndrome*, dan anak perempuan berhubungan dengan risiko kematian tinggi akibat infeksi (O'Connor *et al.*, 2014). Febril neutropenia adalah komplikasi tersering terkait infeksi (n = 1107 episode), diikuti infeksi saluran pernapasan atas (n = 389), telinga (n = 151), aliran darah (n = 147), dan saluran gastrointestinal (n = 145). Pneumonia sering terlihat pada fase reinduksi II (minggu ke 17-20). Selama fase induksi, anak usia 1-<10 tahun pada saat



diagnosis signifikan terhadap febrile neutropenia. Frekuensi infeksi di aliran darah tinggi pada perempuan. Pasien risiko tinggi berhubungan dengan insiden tinggi febrile neutropenia. Satu dari empat pasien dengan Down syndrome memiliki episode infeksi yang fatal. Risiko komplikasi meningkat pada pasien *Down syndrome* dengan infeksi (Inaba *et al.*, 2016).

### **6.11 Keterbatasan Penelitian**

Keterbatasan penelitian ini adalah data rekam medik yang tidak lengkap, terbatasnya akses data, ketidakpastian waktu dan jumlah data yang bisa diambilkan oleh petugas.

**BAB 7**

**PENUTUP**

**7.1. Kesimpulan**

Dalam penelitian ini, didapatkan 50 rekam medis penderita Leukemia Limfoblastik Akut di Ruang Rawat Inap dan Jalan Hematologi-Onkologi Anak Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr Soetomo periode 1 Januari 2016 sampai dengan 31 Desember 2016 yang memenuhi kriteria inklusi penelitian.

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh dapat disimpulkan tentang epidemiologi profil klinis dan laboratorium pasien leukemia limfoblastik akut anak di RSUD Dr Soetomo Surabaya berdasarkan jenis kelamin, usia, asal daerah, riwayat leukemia dalam keluarga, status gizi, gejala dan tanda klinis, pemeriksaan laboratorium, subtype LLA, klasifikasi risiko, dan hasil *outcome* pasien yaitu sebagai berikut:

Berdasarkan data yang diolah dalam penelitian ini, dapat diambil kesimpulan:

- 7.1.1 Jenis kelamin pasien leukemia limfoblastik akut pada anak di RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2016 terbanyak adalah anak laki-laki.
- 7.1.2 Usia pasien leukemia limfoblastik akut pada anak di RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2016 paling banyak adalah usia 1,5-10 tahun.
- 7.1.3 Asal daerah pasien leukemia limfoblastik akut pada anak di RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2016 paling banyak berasal dari Surabaya, Jawa Timur.
- 7.1.4 Sebagian besar keluarga pasien leukemia limfoblastik akut pada anak di RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2016 tidak memiliki riwayat leukemia.
- 7.1.5 Status gizi pasien leukemia limfoblastik akut pada anak di RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2016 paling banyak anak dengan gizi kurang.

- 7.1.6 Gejala dan tanda klinis pasien leukemia limfoblastik akut pada anak di RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2016 paling banyak pucat, demam, lemah, dan perdarahan gusi. Pada pemeriksaan fisik ditemukan hepatomegali, splenomegali, dan limfadenopati pada 20-40% pasien.
- 7.1.7 Pemeriksaan laboratorium pasien leukemia limfoblastik akut pada anak di RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2016 ditemukan terbanyak dengan anemia, leukositosis, dan trombositopenia.
- 7.1.8 Gambaran morfologi sel pasien leukemia limfoblastik akut pada anak di RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2016 terbanyak yaitu subtype L1.
- 7.1.9 Klasifikasi risiko pasien leukemia limfoblastik akut pada anak di RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2016 paling banyak anak dengan *standard risk*.
- 7.1.10 Hasil *outcome* pasien leukemia limfoblastik akut pada anak di RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2016 paling banyak didapatkan anak pulang dengan kondisi remisi.

## 7.2 Saran

- 7.2.1 Melengkapi dan menuliskan dengan jelas data rekam medik di RSUD Dr Soetomo sesuai dengan format yang ada
- 7.2.2 Mempermudah akses untuk mendapatkan data rekam medik misalnya melalui data di IT.

DAFTAR PUSTAKA

- Abelson TI. Epistaksis Dalam: Scaefter, SD, 1998, 'Rhinology and sinus disease a problem-oriented approach', *St. Louis Mosby Inc*, pp 43 – 9.
- Aboutkidshealth.ca 2017, ALL risk categories – About Kids Health, Retrieved: June 12,2017,from<http://www.aboutkidshealth.ca/En/ResourceCentres/Leukemia/TreatingLeukemia/TreatingAcuteLymphoblasticLeukemia/Pages/ALLRiskCategories.aspx>
- Alejandra Maldonado-Alcázar, Arturo Fajardo-Gutierrez, Carlos Alberto García-Ruiz, Juan Carlos Núñez-Enríquez and Juan Manuel Mejía-Arangure, 2013, '*Alterations of Nutritional Status in Childhood Acute Leukemia*'. *INTECH Open Access Publisher*, pp 277-296.
- Alvarez RH, Cortes JE, 2008, 'Central nervous system involvement in adult acute lymphocytic leukemia' *Acute Leukemias*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp 263-274.
- Bakta, IM 2007, *Hematologi Klinik Ringkas*. Jakarta: EGC, pp 120-42.
- Behrman, R.E 2000, *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16<sup>th</sup>ed, Philadelphia, Saunders An Imprint of Elsevier.
- Bernbeck, B., Wüller, D., Janßen, G., Wessalowski, R., Göbel, U. and Schneider, D, 2009, 'Symptoms of childhood acute lymphoblastic leukemia: red flags to recognize leukemia in daily practice', *Klinische Pädiatrie*, vol 221(06), pp69-373.

- Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui C, 2000, 'Biological and therapeutic aspects of infant leukaemia', *Blood*, vol 96(1), pp24–33.
- Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP., 2008, 'Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study', *Blood*, vol 111, pp 5477-5485.
- Bosnjak S, 2004, 'Treatment of a febrile neutropenic patient', *Arch Oncol*. Vol 12, pp 179-81.
- Brix N, Rosthoj S, 2014, 'Bone marrow involvement is not manifest in the early stages of childhood acute lymphoblastic leukaemia', *Dan Med J*, vol 61(8) pp A4883.
- Brix N, Rosthoj S, Herlin T, Hasle H, 2015, 'Arthritis as presenting manifestation of acute lymphoblastic leukaemia in children', *Arch Dis Child*, vol 100(9), pp821–5.
- Budiyanto, W., Mulatsih, S. and Sutaryo, S, 2009, 'Luaran terapi pasien leukemia limfoblastik akut dengan leukosit  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  di RSUP Dr. Sardjito Februari 1999 - Februari 2009', *Sari Pediatri*, vol 10(6), pp 410.
- Cancer.org 2017, What Are the Key Statistics About Acute Lymphocytic Leukemia?, Retrieved: June 9, 2017, from <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/about/key-statistics.html>
- Carceller, E., Ruano, D., Madero López, L. and Lassaletta, Á, 2017, 'Two siblings with acute lymphoblastic leukaemia: Chance or genetics?', *Anales de Pediatría (English Edition)*, vol 87(3), pp170-171.

- Cline, M.J., 2004, 'The molecular basis of leukemia (review article)', *NEJM*, vol 330, pp 328-36.
- Cooper, S. and Brown, P, 2015, 'Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia', *Pediatric Clinics of North America*, vol62(1), pp61-73.
- CureSearch for Children's Cancer, 2017, Acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children - just diagnosed, Retrieved: June 10, 2017, from <https://curesearch.org/Acute-Lymphoblastic-Leukemia-Just-Diagnosed>
- Ferrer R. Lymphadenopathy, 1998, 'Differential diagnosis and evaluation', *Am Fam Physician*, vol 58, pp 1315.
- García-Pérez, J., López-Abente, G., Gómez-Barroso, D., Morales-Piga, A., Pardo Romaguera, E., Tamayo, I., Fernández-Navarro, P. and Ramis, R, 2015, 'Childhood leukemia and residential proximity to industrial and urban sites', *Environmental Research*, vol 140, pp542-553.
- Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, Ford AM, 2013, 'Leukemia in twins: lessons in natural history', *Blood*, vol 102(7), pp2321-33.
- Gurgey A, Yetgin S, CetinM, GumrukF, Tuncer AM, Turclibek E, dkk, 2004, 'Acute lymphoblastic leukemia in infants', *Turkish J Pediatrics*, vol 46, pp115-119.
- Halton J, Gaboury I, Grant R, Alos N, Cummings EA, Matzinger M, *et al.*, 2009, 'Advanced vertebral fracture among newly diagnosed children with acute lymphoblastic leukemia: results of the Canadian Steroid-Associated Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) research program', *J Bone Miner Res*, vol 24(7), pp 1326-34.

- Han. X and Bueso-Ramos. CE, 2005, 'Advances in the pathological diagnosis and biology of acute lymphoblastic leukemia', *Ann Diagn Pathol*, vol 9 (4), pp 239-257.
- Henretig FM. Fever. Dalam: Fleisher GR, Ludwig S, penyunting. Textbook of pediatric emergency medicine 1993, 3<sup>rd</sup> ed, Baltimore: Williams dan Wilkins, pp 202-10.
- Hjalgrim LL, Rostgaard K, Schmiegelow K, Soderhall S, Kolmannskog S, Vettenranta K, *et al*, 2003, 'Age- and sex-specific incidence of childhood leukemia by immunophenotype in the nordic countries', *JNCI J Natl Cancer Inst*, vol 95(20), pp1539-44.
- Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PA 2005, Kapita Selekt Hematologi. 4<sup>th</sup> ed, Jakarta, pp:134-81.
- Hoffbrand, A., Moss, P. and Pettit, J, 2011, Essential haematology, Chichester: Wiley-Blackwell, 6<sup>th</sup> ed, pp. 223-34.
- Hunger. *et al*, 2012, 'Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children`s oncology group', *Journal of Clinical Oncology*, vol 30, no 14.
- Ibagy, A., Silva, D., Seiben, J., Winneshoffer, A., Costa, T., Dacoregio, J., Costa, I. and Faraco, D, 2013, 'Acute lymphoblastic leukemia in infants: 20 years of experience', *Jornal de Pediatria*, vol 89(1), pp 64-69.
- Inaba, H., Pei, D., Wolf, J., Hayden, R., Go, M., Varchtchouk, O., Hahn, T., Buaboonnam, J., Metzger, M., Rubnitz, J., Ribeiro, R., Sandlund, J., Jeha, S., Cheng, C., Evans, W., Relling, M. and Pui, C, 2016, 'Infection-related

complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia', *Annals of Oncology*, pp557.

Isnaini, S. and Tuntun, M, 2016, 'Kejadian anemia pada penderita leukemia limfoblastik akut di RSUD Dr. Hi. Abdul Moeloek Provinsi Lampung', *Jurnal Analisa sKesehatan*, vol 5(1), pp522-526.

J S Lilleyman, S, 1986, 'French American British (FAB) morphological classification of childhood lymphoblastic leukaemia and its clinical importance', *Journal of Clinical Pathology*, vol 39(9), pp 998–1002.

Jatav, J., Jain, B. and Niranjana, A, 2015, 'Clinicopathological study of acute lymphoblastic leukemia - a multiparameter study', *Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare*, vol 2(51), pp 8582-8585.

Jonsson OG, Sartain P, Ducore JM, Buchanan GR, 1990, 'Bone pain as an initial symptom of child-hood acute lymphoblastic leukemia: association with nearly normal hematologic indexes', *J Pediatr*, vol 117(2 Pt 1), pp 233–7.

Kanwar, V. S., 2017, Pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment & management, Retrieved: June 11, 2017, from <http://emedicine.medscape.com/article/990113-treatment>

Kaushansky, Kenneth, and William J. Williams, 2016, Williams hematology, 9<sup>th</sup> ed, New York: McGraw-Hill Medical, pp1505-1525.

Khalade A<sup>1</sup>, Jaakkola MS, Pukkala E, Jaakkola JJ, 2010, 'Exposure to benzene at work and the risk of leukemia: a systematic review and meta-analysis', *Environ Health*, vol 9:31.



- Felix CA, Lange BJ, Chessells JM, 2000, 'Pediatric acute lymphoblastic leukemia: challenges and controversies in 2000', *Hematology*, pp 285-302.
- Kleinerman RA, Kaune WT, Hatch EE, et al., 2000, 'Are children living near high-voltage power lines at increased risk of acute lymphoblastic leukemia?', *Am J Epidemiol*, vol 151, pp 512-515.
- Kliegman RM, Behrman RE. Fever. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughn VC, 1992, *Nelson textbook of pediatrics*, 14<sup>th</sup> ed, Philadelphia: WB Saunders, pp 647-56.
- Krishnamurthy S, Weinstock AL, Smith SH, Duffner PK., 2002, 'Facial palsy, an unusual presenting feature of childhood leukemia', *Pediatr Neurol*. Vol 27(1), pp 68-70.
- Lanzkowsky, P 2011, *Manual Pediatric Hematology & Oncology*, 5<sup>th</sup> ed, London: Elsevier Inc, pp 518-549.
- Linabery AM, Ross JA, 2008, 'Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004)', *Cancer*, vol 112(2), pp416-32.
- Longo DL, 2010, *Harrison's hematology and oncology* [monograph online]. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; Available from: Elibrary
- Manola, K, 2009, 'Cytogenetics of pediatric acute myeloid leukemia', *European Journal of Haematology*, vol 83(5), pp391-405.
- Mazloumi SH, Kumari P, Madhumathi DS, Appaji L, 2012, 'Rare and recurrent chromosomal abnormalities and their clinical relevance in pediatric acute

leukemia of south Indian population', *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, vol 33(3), pp 166.

Mostert. et al, 2006, 'Influence of socioeconomic status on childhood acute lymphoblastic leukemia treatment in Indonesia', *American Academy of Pediatrics*, vol 118(6), pp 1600-6.

Mulatsih, S. and Meiliana, S, 2009, 'Leukemia limfoblastik akut pada anak usia di bawah satu tahun', *Sari Pediatri*, vol 11(3), pp 219.

Mulatsih, S., Sunarto, S. and Sutaryo, S., 2009, 'Fusi gen Translocation Ets Leukemia-Acute Myeloid Leukemia 1 (Tel-Aml1) sebagai faktor prognosis pada leukemia limfoblastik akut anak', *Sari Pediatri*, vol 10(6), pp 404.

Nhs.uk, 2016, Acute lymphoblastic leukaemia - NHS Choices, Retrieved: June 12, 2017, from <http://www.nhs.uk/Conditions/Leukaemia-acute-lymphoblastic/Pages/Introduction.aspx#symptoms>

Nissenson AR, Goodnough LT, Dubois RB, 2003, 'Anemia', *Arch Intern Med*, vol 163, pp 1400-05.

O'Connor, D., Bate, J., Wade, R., Clack, R., Dhir, S., Hough, R., Vora, A., Goulden, N. and Samarasinghe, S, 2014, 'Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003', *Blood*, vol 124(7), pp 1056-1061.

Parkin DM, Kramárová E, Draper GJ, Masuyer E, et al., 1998, International incidence of childhood cancer, *Lyon: IARC Scientific Publications*.

- Pieters R, Schrappe M, De Paola L, Hann I, De Giulio R, Felice M, et al, 2007, 'A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia (Interfant-99): an observational study and a multicenter randomized trial', *Lancet*, vol 370(9583), pp 240–50.
- Pizzo, P., Poplack, D., Adamson, P., Blaney, S. and Helman, L., 2001, Principles and practice of pediatric oncology, 4<sup>th</sup>ed, Philadelphia: Wolters Kluwer, pp. 315-340.
- Pollock B., DeBaun M., & Camitta B., 2007, 'Racial differences in the survival of childhood b-precursor acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study', *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol 18, pp 813-823.
- Pui CH, Howard SC, 2008, 'Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia', *Lancet Oncol*, vol 9(3), pp 257–68.
- Pui, C., Boyett, J., Rivera, G., Hancock, M., Sandlund, J., Ribeiro, R., Rubnitz, J., Behm, F., Raimondi, S., Gajjar, A., Razzouk, B., Campana, D., Kun, L., Relling, M. and Evans, W., 2000, 'Long-term results of total therapy studies 11, 12 and 13a for childhood acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital', *Leukemia*, vol 14(12), pp 2286-2294.
- Pui, C., Robison, L. and Look, A, 2008, 'Acute lymphoblastic leukaemia', *The Lancet*, vol 371(9617), pp 1030-1043.
- Rajalekshmy KR, Abitha AR, Pramila R, Gnanasagar T, Shanta V, 1997, 'Immunophenotypic analysis of T-cell acute lymphoblastic leukaemia in Madras, India', *Leuk Res*, vol 21(2), pp 119–24.

- Robinson, L.L., 2011, 'Late effects of acute lymphoblastic leukemia therapy in patients diagnosed at 0-20 years of age', *American Society of Hematology*, pp 238-242.
- Sari, T., Windiastuti, E., Cempako, G. and Devaera, Y, 2010, 'Prognosis leukemia limfoblastik akut pada anak obes', *Sari Pediatri*, vol12(1), pp58.
- Sen ES, Moppett JP, Ramanan AV, 2015, 'Are you missing leukaemia? Arch Dis Child', *England*, vol 100, pp811-2.
- Shalal, H., Mahmood, N. and Alchalabi, M, 2017, 'Clinical, hematological, and laboratory presentation of acute lymphoblastic leukemia of children in Diyala province/Eastern Iraq', *International Journal of Research in Medical Sciences*, vol 5(10), pp 4227.
- Siddaiahgari, S., Awaghad, M. and Latha, M, 2015, 'Clinical, immunophenotype and cytogenetic profile of acute lymphoblastic leukemia in children at tertiary health care centre in India', *Muller Journal of Medical Sciences and Research*, vol 6(2), pp112.
- Sirvent N, Suci S, Riolland X, Millot F, Benoit Y, Plantaz D, et al, 2011, 'Prognostic significance of the initial cerebro-spinal fluid (CSF) involvement of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated without cranial irradiation: results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Children Leukemia Group study 58881', *Eur J Cancer*, vol 47(2), pp 239-47.
- Supriyadi, Eddy., 2001, 'Status gizi sebagai faktor prognostik pada leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. Sardjito', Dissertation, UGM. Yogyakarta.

- Suraatmaja S 2007, *Kapita Selekta Gastroenterologi Anak*. Jakarta: Sagung Seto, pp 1-7.
- Szczepanski T, Harrison CJ, van Dongen JJM, 2010, 'Genetic aberrations in paediatric acute leukaemias and implications for management of patients', *Lancet Oncol Elsevier Ltd*, vol 11(9), pp880–889.
- Tehuteru, E., 2011, 'Gambaran tingkat remisi pada leukemia limfoblastik akut setelah fase induksi di bangsal kanker anak RS Kanker Dharmais', *Indonesian journal of cancer*, vol 5(4), pp 159-162.
- Trehan, A., Prabhu, V. and Bansal, D, 2015, 'The impact of weight for age on survival in acute lymphoblastic leukemia: Report from a tertiary care center in North India', *Indian Journal of Cancer*, vol 52(2), pp 203.
- Tubergen, David G., dan Bleyer, Archie. *The Leukemias*. Dalam : Kliegman, Robert M., Behrman, Richard E., Jenson, Hal B., and Stanton, Bonita F 2007, *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18<sup>th</sup> ed. USA: Saunders Elsevier.
- US Cancer Statistics Working Group; CDC; National Cancer Institute. United States cancer statistics: 1999–2014 incidence and mortality web-based report. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2017. <https://www.cdc.gov/uscs>
- Vora, A. 2017, *Childhood acute lymphoblastic leukemia*, *Springer international pu*.
- Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A., 2014, 'Childhood and adolescent cancer statistics', *CA Cancer J Clin*, vol 64:83–103.

- Widiaskara, IM., Permono, B., Ugrasena, IGN., dan Ratwita, M., 2010, 'Luaran pengobatan fase induksi pasien leukemia limfoblastik akut pada anak di Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya', *Sari Pediatri*, vol 12(2), pp 128.
- Wolley, N., Gunawan, S. and Warouw, S., 2016, 'Perubahan status gizi pada anak dengan leukemia limfoblastik akut selama pengobatan', *Jurnal e-Clinic*, vol 4(1), pp 1-8.
- Yazbeck, N., Samia, L., Saab, R., Abboud, M. and Muwakkit, S., 2014, 'PS-092 Nutritional status of children diagnosed with acute lymphoblastic leukaemia at the children cancer centre', *Arch Dis Child*, vol 99, pp 143.

## Lampiran 1

## JADWAL KEGIATAN

| No | Waktu<br>Kegiatan                     | 2017 |   |   |   |   |    |    |    |   |   | 2018 |   |   |   |   |   |   |    |  |  |
|----|---------------------------------------|------|---|---|---|---|----|----|----|---|---|------|---|---|---|---|---|---|----|--|--|
|    |                                       | 5    | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 1 | 2 | 3    | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |  |  |
| 1. | Penyusunan Proposal                   | V    |   |   |   |   |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |   |    |  |  |
| 2. | Konsultasi Pembimbing                 | V    | V |   |   |   |    |    |    |   |   |      |   |   |   | V | V | V |    |  |  |
| 3. | Pengumpulan Proposal                  |      | V |   |   |   |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |   |    |  |  |
| 4. | Pengurusan Administrasi dan Perizinan |      |   | V | V | V | V  | V  | V  | V | V | V    | V | V |   |   |   |   |    |  |  |
| 5. | Penelitian                            |      |   |   |   |   |    |    |    |   |   |      |   |   | V | V | V |   |    |  |  |
| 6. | Penyusunan Laporan Penelitian         |      |   |   |   |   |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   | V | V |    |  |  |
| 7. | Konsultasi Penelitian                 |      |   |   |   |   |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   | V | V |    |  |  |
| 8. | Pengumpulan Laporan Penelitian        |      |   |   |   |   |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   | V |    |  |  |

Lampiran 2

## SURAT PERMOHONAN MELAKUKAN PENELITIAN



No. : 3232/UN3.1.1/PPd.10/2017  
 Lamp. : ---  
 Hal. : Permohonan Ijin Penelitian

25 Agustus 2017

Kepada Yth  
 Direktur RSUD Dr. Soetomo  
 di  
 Surabaya

Sehubungan dengan dimulainya penyusunan Proposal Penelitian mahasiswa S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga seperti tersebut di bawah ini :

Nama : Kezia Warokka Putri  
 NIM : 011511133075

dengan ini mohon perkenan Saudara memberikan ijin kepada mahasiswa tersebut diatas untuk melakukan penelitian di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dengan judul penelitian "Studi Epidemiologi Profil Klinis Pasien Leokimia Limfoblastic Akut Anak di RSUD Dr. Soetomo".

Atas perhatian Saudara kami sampaikan terima kasih.



Prof. Dr. David S. Ferdinakusuma, dr., SpBP-RE(K)  
 NIP. 196303041989011002


Tembusan Yth :  
 -Kepala Bidang Litbang RSUD Dr. Soetomo  
 -PJMK Modul Penelitian  
 -Komite Etik RSUD Dr. Soetomo  
 -Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak  
 -Prof. Dr. I Dewa Gde Ugrasena, dr., SpA(K)  
 -Dr. Yetti Hernaningsih, dr., SpPK  
 -Kezia Warokka Putri  
 Mahasiswa Fakultas Kedokteran Unair



Lampiran 3

**SURAT KETERANGAN KELAIKAN ETIK  
RSUD DR SOETOMO**

F.LITR.003

**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA**

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK  
(\* ETHICAL CLEARANCE \*)**

763 / Panke.KKE / 1 / 2018

**KOMITE ETIK RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN JUDUL :**

\* Studi Epidemiologi Profil Klinis Pasien Leukemia Limfoblastik Akut Anak di RSUD Dr. Soetomo \*

**PENELITI UTAMA : Prof. Dr. I Dewa Gede Ugрасena, dr., Sp.A (K)**

**PENELITI LAIN : 1. Dr. Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK  
2. Kezia Warokka Putri**


**UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN : RSUD Dr. Soetomo Surabaya**

**DINYATAKAN LAIK ETIK**

Berlaku dari : 04 JAN 2018 s.d 04 JAN 2019

SURABAYA, 04 JAN 2018

KETUA



**Dr. Yetti Hernaningsih, dr., Sp.An, KIC,KAP**  
NIP. 195110071979031002

## Lampiran 4

**DATA REKAM MEDIS RAWAT INAP HEMATOLOGI-ONKOLOGI ANAK DEPARTEMEN/SMF ILMU KESEHATAN ANAK RSUD DR SOETOMO SURABAYA TAHUN 2016**

| No | Data Umum |     |                |                   |             |              | Ax                                       |  |
|----|-----------|-----|----------------|-------------------|-------------|--------------|--|--|
|    | Usia      | Sex | Asal           | Riw. leukemia klg | Status gizi | Kel. Genetik | K.U                                      | Kel. Lain/tamb   |
| 1  | <1,5      | P   | Jombang        | TA                | lebih       | TA           | pucat, demam 38, naik turun selama 2 mgg | gusi berdarah, BAB cair, perut kembung dan bertambah besar sejak 4 mgg yll                                 |
| 2  | 1,5-10    | P   | Nganjuk        | TA                | Buruk       | TA           | pucat                                    | riw demam, kontak TB dengan ortu   |
| 3  | 1,5-10    | L   | Jember         | TAD               | obes        | TA           | pucat, lemah                             | demam 40,8 naik turun 3 minggu ini, nyeri sendi  |
| 4  | >10       | P   | Surabaya       | TA                | Kurang      | TA           | demam 38,1 sudah 3 hari, pucat           | -  |
| 5  | 1,5-10    | P   | Kepulauan Riau | TA                | Baik        | TA           | pucat                                    | panas 38,6 naik turun 1 minggu, nyeri perut, badan terasa sakit hilang timbul sejak 1 minggu, batuk, pilek |

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

| Pem. Fisik        | Hb   | Leu    | Tr     | BMA       | Liquor | Dx        | Risiko | Outcome |
|-------------------|------|--------|--------|-----------|--------|-----------|--------|---------|
| Anemia            | 2,8  | 245000 | 15000  | ALL<br>L2 | TAD    | ALL<br>HR | HR     | Membaik |
| Anemia            | 11,5 | 7000   | cukup  | ALL<br>L1 | TAD    | ALL<br>L1 | HR     | Membaik |
| Anemia            | 3,9  | 2700   | 46000  | ALL<br>L2 | TAD    | ALL       | HR     | Membaik |
| Anemia            | 8    | 3700   | 250000 | ALL<br>L1 | TAD    | ALL<br>L1 | HR     | Membaik |
| Anemia, Lien S1H1 | 11,3 | 5130   | 25000  | ALL<br>L1 | TAD    | ALL<br>SR | SR     | Membaik |

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

|    |        |   |          |     |        |    |  |  |
|----|--------|---|----------|-----|--------|----|--|--|
| 6  | >10    | P | Lumajang | TA  | Baik   | TA | pucat  | sering mual2<br>sejak 4 bln yll,<br>muntah, nyeri<br>sendi skala 2, gusi<br>berdarah |
| 7  | 1,5-10 | L | Sidoarjo | TAD | Baik   | TA | pucat, demam 40,<br>dyspnea                        | lemah  |
| 8  | 1,5-10 | L | Pasuruan | TAD | baik   | TA | letargi, kejang,<br>pucat                          | hematoma di<br>mata, telinga, riw<br>trauma -, gusi<br>berdarah, BAB<br>hitam 1x     |
| 9  | 1,5-10 | P | Lamongan | TA  | baik   | TA | perut makin<br>membesar sejak 1<br>mgg SMRS        | demam sumer<br>37,7 1 minggu,<br>pucat   |
| 10 | <1,5   | L | Lamongan | TA  | Kurang | TA | pucat, demam 38<br>sejak 2 hari SMRS<br>naik turun | diare 7x sejak tadi<br>malam warna<br>kehitaman, lendir<br>+, pneumonia,<br>batuk    |
| 11 | >10    | P | Nganjuk  | TA  | Kurang | TA | pucat,   | sariawan, BAB<br>cair +, lendir +,<br>darah -, 5x ampas<br>+, demam +                |

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

|   |     |       |       |           |     |           |    |                              |
|---|-----|-------|-------|-----------|-----|-----------|----|------------------------------|
| conjungtiva anemis<br>+/, thorax rhonki<br>+/- wh -, kulit<br>tampak luka a/s<br>frontal Sx | 6,3 | 2800  | 16000 | ALL<br>L1 | TAD | ALL<br>L1 | SR | Membaik                      |
| Anemia, GCS 124<br>PB 3/3 mm  | 4,7 | 4960  | 4000  | ALL<br>L1 | TAD | ALL<br>L1 | SR | Meninggal<br>(edema<br>otak) |
| Anemia, PKGB+<br>stabil +, PKGB<br>inguinal +, hepar<br>7x6x4 Lien S3                       | 4,7 | 29400 | 40000 | ALL<br>L1 | TAD | ALL<br>L1 | SR | Membaik                      |
| Anemia, thorax sim<br>+ ret + intercostalis,<br>hepar 4x4x3 tepi<br>tumpul, lien ttb        | 8,4 | 62400 | 7000  | ALL<br>L2 | TAD | ALL<br>HR | HR | Meninggal<br>(Pneumonia)     |
| Anemia  | 8,8 | 5200  | 63000 | ALL<br>L1 | TAD | ALL<br>L1 | HR | Membaik                      |

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

|    |        |   |          |                                       |        |    |  |  |
|----|--------|---|----------|---------------------------------------|--------|----|--|--|
| 12 | 1,5-10 | P | Pasuruan | TA                                    | Buruk  | TA | lemah                                  | demam sejak 1 bln<br>yll mendadak<br>tinggi, riw BAB<br>berdarah segar<br>bercampur warna<br>hitam 1x, riw gusi<br>bengkak 1 bln<br>SMRS, gusi<br>berdarah |
| 13 | 1,5-10 | P | Nganjuk  | TA                                    | Lebih  | TA | bengkak di mata,<br>demam sumer 37     | riw pucat  |
| 14 | 1,5-10 | L | Surabaya | TA                                    | kurang | TA | pucat, demam 39,<br>batuk, pilek       | BAB cair +   |
| 15 | 1,5-10 | P | Jombang  | TA                                    | baik   | TA | pucat, lemah                           | perdarahan bibir,<br>kulit mudah biru<br>jika terbentur<br>benda padat   |
| 16 | 1,5-10 | P | Kediri   | Ada,<br>saudara<br>kembar<br>leukemia | baik   | TA | demam 37,4 sejak 5<br>hari SMRS, pucat | benjolan pada<br>leher D dan S 1 bln<br>SMRS, perdarahan<br>spontan, mual,<br>muntah   |
| 17 | 1,5-10 | L | Sidoarjo | TA                                    | Baik   | TA | lemah                                  | nyeri sendi hilang<br>timbul, demam 37<br>naik turun 1 bulan<br>ini  |

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

|   |      |        |        |              |     |              |    |                                     |
|---|------|--------|--------|--------------|-----|--------------|----|-------------------------------------|
| Anemia  | 2,5  | 243000 | 12250  | ALL<br>L1    | TAD | ALL<br>HR    | HR | Meninggal<br>(pankreatitis<br>akut) |
| edema palpebra,<br>tulang blkg &<br>anggota tubuh<br>PKGB+, hepar<br>5x4x2 tepi tajam<br>lien ttb | 11,7 | 5100   | 11000  | -            | TAD | ALL<br>HR    | HR | Meninggal<br>(infeksi)              |
| Anemia  | 5,9  | 28000  | 80000  | ALL<br>L2    | TAD | ALL<br>L2    | SR | DO                                  |
| Anemia, hepar<br>5x5x4 tepi tajam,<br>lien S2H2   | 14   | 3680   | 17000  | -            | TAD | ALL<br>SR    | SR | Membaik                             |
| Anemia, hepar<br>6x5x4 padat kenyal,<br>lien S2   | 6,1  | 352000 | 12000  | ALL<br>L1    | TAD | ALL<br>HR    | HR | Membaik                             |
| Anemia  | 8    | 9500   | 144000 | ALL<br>L1 SR | TAD | ALL<br>L1 SR | SR | Membaik                             |

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

|    |        |   |             |    |        |    |  |  |
|----|--------|---|-------------|----|--------|----|--|--|
| 18 | >10    | L | Jombang     | TA | Kurang | TA | pucat, pusing, perdarahan dari mulut, sariawan                                 | ptechiae di tangan 3 mgg lalu, gusi berdarah, panas 3 hari SMRS  |
| 19 | 1,5-10 | L | Samarinda   | TA | Kurang | TA | pucat sejak 3 bln yll  | demam 37,8 +- 3 bln, nyeri sendi, gusi berdarah  |
| 20 | 1,5-10 | L | Gresik      | TA | baik   | TA | pucat, ptechiaie di lengan dan kaki sejak 1 minggu yll. Bengkak sejak 2 hr yll | -  |
| 21 | 1,5-10 | L | Tulungagung | TA | Kurang | TA | pucat, lemah   | nyeri sendi sejak 2 bulan skala 2 RPD S.TB tulang  |
| 22 | >10    | L | Jombang     | TA | Baik   | TA | lemah, pucat   | -  |
| 23 | >10    | P | Surabaya    | TA | Baik   | TA | px kontrol rutin tidak ada keluhan   | -  |
| 24 | 1,5-10 | P | Surabaya    | TA | Kurang | TA | pucat,lebam daerah mata sejak 1 minggu. BAB hitam sejak 1 mgg yll              | ODS subconjungtiva bleed, ODH hematom palpebra, benjolan di kepala sejak 1 bln. Ptechiaie di tangan dan kaki sejak 1 mgg |



IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

|                                 |     |       |        |           |     |           |    |          |
|---------------------------------|-----|-------|--------|-----------|-----|-----------|----|----------|
| Anemia, hepar<br>4x3x2, lien S1 | 9,1 | 1300  | 16000  | ALL<br>L2 | TAD | ALL<br>L2 | HR | Membaik  |
| Anemia                          | 6,3 | 3100  | 22000  | ALL<br>L1 | TAD | ALL<br>L1 | SR | Drop out |
| Anemia                          | 7,1 | 9200  | 34000  | -         | TAD | -         | SR | Membaik  |
| Anemia                          | 8,4 | 5100  | 111000 | ALL       | TAD | ALL       | SR | Membaik  |
| Anemia                          | 10  | 20090 | 15000  | ALL<br>L1 | TAD | ALL<br>L1 | HR | Membaik  |
| Anemia                          | 9,8 | 4300  | 1000   | ALL<br>L1 | TAD | ALL<br>L1 | HR | Membaik  |
| Anemia, hepar<br>2x1x1          | 4,2 | 71130 | 6000   | ALL<br>L1 | TAD | ALL<br>L1 | HR | Membaik  |

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

|    |        |   |            |     |        |    |  |  |
|----|--------|---|------------|-----|--------|----|--|--|
| 25 | >10    | P | Sampang    | TA  | Lebih  | TA | pucat                                  | -  |
| 26 | >10    | P | Sumenep    | TA  | Kurang | TA | pucat                                  | merah diseluruh tubuh, sakit punggung 1,5 bln yll, demam sumer 1 mgg kmd nyeri berpindah ke pnggang, pantat, 1 mgg kmd nyeri berpindah ke kedua lengan, nyeri di atas lutut, 1 mgg kmd nyeri di perut, berdebar2, mimisan, gusi berdarah, mual muntah, lemas |
| 27 | 1,5-10 | L | Surabaya   | TAD | Kurang | TA | pucat, demam 1 bulan ini naik turun 40 | gusi berdarah, makan minum sedikit, sariawan, kulit lebam setelah diurut, nyeri sendi  |
| 28 | 1,5-10 | L | Lamongan   | TA  | baik   | TA | pucat, demam 39,1                      | purpura, ptechaie  |
| 29 | 1,5-10 | L | Balikpapan | TA  | kurang | TA | pucat                                  | -  |

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

|  |      |       |        |           |     |           |    |         |
|--|------|-------|--------|-----------|-----|-----------|----|---------|
| hematoma palpebra<br>D, conjungtiva<br>Anemis, kulit pucar | 4,7  | 1700  | 114000 | ALL<br>L1 | TAD | ALL<br>L1 | HR | Membaik |
| Anemia, PKGB +<br>multiple, hepar<br>2x2x1, lien S1        | 6,3  | 25660 | 11000  | ALL<br>L2 | TAD | ALL<br>L2 | HR | Membaik |
| Anemia, PKGB +/-,<br>Hepar 3x3x4 Lien<br>ttb               | 5,6  | 21660 | 50000  | ALL<br>L1 | TAD | ALL<br>L1 | SR | Membaik |
| Anemia, kulit pucat,<br>hepar 2x2x1 lien ttb               | 10,1 | 17290 | 206000 | ALL<br>L1 | TAD | ALL<br>L1 | SR | Membaik |
| Anemia   | 6,5  | 20100 | 68000  | ALL<br>L1 | TAD | ALL<br>L1 | SR | Membaik |

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

|    |        |   |           |    |        |               |  |  |
|----|--------|---|-----------|----|--------|---------------|--|--|
| 30 | 1,5-10 | L | Pamekasan | TA | kurang | TA            | pucat, lemah   | panas 37,9naik turun sejak 2 bulan, nyeri sendi hilang timbul, riw lebam, gusi berdarah, BAB hitam |
| 31 | <1,5   | P | Gresik    | TA | obes   | TA            | perut membesar, panas naik turun 38/37,5             | limfadenopati  |
| 32 | >10    | L | Pasuruan  | TA | TAD    | TA            | nyeri diseluruh badan, demam, pucat, lemah, ptechiae | -  |
| 33 | 1,5-10 | L | Surabaya  | TA | baik   | Down Syndrome | pucat  | mimisan 2 jam SMRS   |

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

|   |      |        |       |           |     |           |    |   |
|---|------|--------|-------|-----------|-----|-----------|----|---|
| Anemia, hepar<br>5x5x10 lien S2H2   | 7    | 4670   | 4000  | ALL<br>L1 | TAD | ALL<br>L1 | SR | DO  |
| Anemia, benjolan<br>di R. coli S<br>m.SCM kenyal<br>mobile; inguinal +<br>benjolan mobile,<br>kenyal, kiri +. Abd<br>-> penonjolan +,<br>distended+ met - | 6,6  | 9260   | 53000 | -         | TAD | ALL       | SR | DO  |
| Anemia  | 10,3 | 186800 | 64000 | ALL<br>L1 | TAD | ALL<br>L1 | HR | Membaik                                   |
| Anemia, hepar<br>3x3x2  | 10,7 | 4040   | 23000 | -         | TAD | ALL<br>SR | SR | Meninggal<br>(Intraabdominal<br>bleeding) |

## Lampiran 5

**DATA REKAM MEDIS RAWAT JALAN POLI HEMATOLOGI-ONKOLOGI ANAK DEPARTEMEN/SMF ILMU  
KESEHATAN ANAK RSUD DR SOETOMO SURABAYA TAHUN 2016**

| No | Data Umum |     |             |             |              | Ax   |
|----|-----------|-----|-------------|-------------|--------------|--|
|    | Usia      | Sex | Asal        | Riw. Px klg | Status gizi  | K.U  |
| 1  | 3         | P   | Sidoarjo    | tidak ada   | cukup        | benjolan di dagu, di kedua telinga sejak 2 bulan SMRS, nyeri saat ditekan  |
| 2  | 10        | L   | Bondowoso   | tidak ada   | kurang       | pucat, batuk +/- 1 bulan, dahak +/-, demam +/- 1 minggu naik turun, sesak +/-, nyeri kepala hilang timbul, penurunan BB dalam 1 bulan terakhir |
| 3  | 4th 11bl  | L   | Pasuruan    | tad         | cukup        | pucat sejak 1 minggu, panas 3 hari, muntah sering, BAB hitam   |
| 4  | 17        | L   | Surabaya    | tidak ada   | kurang       | BB menurun sejak 2 mgg yll, lemas 2 mgg lalu,  |
| 5  | 3,5       | P   | Tulungagung | tidak ada   | cukup        | pucat 3 hari, panas 3 hari (38-39)   |
| 6  | 7         | P   | Surabaya    | tad         | buruk        | panas tinggi sejak 7 hari naik turun 41 jadi 38, mimisan, gusi berdarah, benjolan di leher dan selangkangan ka/ki sejak 2 bln yl, mobile       |
| 7  | 4         | P   | Tuban       | tad         | sangat kurus | pucat sejak 1 bln yll, riw lebam2 ditubuh, perut makin besar, ptechieae di tubuh dan wajah 3 hari SMRS   |

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

| Fisik  | Lab  |       |        |        |        | Dx     |
|--|------|-------|--------|--------|--------|--------|
|  | Hb   | Leu   | Tr     | BMA    | Liquor |        |
| anemia, febris, pembesaran KGB submandibula, preaurikular d 1,5-2 cm padat, nyeri+ | 5,9  | 1700  | 97000  | ALL L1 | -      | ALL L1 |
| anemia, febris 38, H 6x4x3   | 5,2  | 96080 | 541000 | ALL L1 | -      | ALL L1 |
| -  | 12,1 | 3700  | 158000 | ALL L1 | -      | ALL L1 |
| anemia, L S4H3   | 6    | 7700  | 230000 | ALL L2 | -      | ALL L2 |
| anemia   | 9    | 7000  | cukup  | ALL L1 | -      | ALL L1 |
| anemia, PKGB r.coli D/S d 1-2 cm. H 2x2x1 L S1H1. PKGB inguinal ka/ki d 3-4 cm     | 6,9  | 2480  | 11000  | ALL L1 | -      | ALL L1 |
| anemia, H 4x4x3, L S4H4  | 7,3  | 20400 | 12000  | ALL L1 | -      | ALL L1 |

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

|    |            |   |           |           |            |  |
|----|------------|---|-----------|-----------|------------|--|
| 8  | 5          | L | Sidoarjo  | tidak ada | normal     | sering pucat, nyeri tulang seluruh tubuh, lemah lesu, nafsu makan menurun sejak 1 bln        |
| 9  | 5          | L | Jember    | tidak ada | cukup      | mual, ptechiae   |
| 10 | 4 th 4 bln | L | Lamongan  | tidak ada | lebih      | perut membesar 1 mgg, panas sumer naik turun 1 minggu  |
| 11 | 5          | L | Surabaya  | tidak ada | kurus      | pucat 1 bln yll, demam 40, sariawan, lebam, nyeri sendi                                      |
| 12 | 4 th 8 bl  | P | Jember    | tidak ada | kurus      | lemah, pucat sejak 1 mgg, demam naik turun, perut membesar 1 mgg                             |
| 13 | 13         | L | Jombang   | tidak ada | normal     | sumer 1 mgg, nyeri tulang 10 hr  |
| 14 | 12         | L | Sidoarjo  | tidak ada | overweight | pucat sejak 2 mgg lalu, riw panas sejak 4 mgg yll  |
| 15 | 14         | P | Surabaya  | tidak ada | overweight | lebam di kaki 2 mgg SMRS, nyeri sendi hilang timbul sejak 1 mgg yll                          |
| 16 | 13         | P | Surabaya  | tidak ada | normal     | pucat sejak 3 mgg yll, pusing, lemas, demam, riw perdarahan                                  |
| 17 | 2          | L | Pamekasan | tidak ada | kurus      | muntah, BAB hitam, demam sejak 2 mgg SMRS, batuk pilek, kedua kaki lemas tidak bisa berjalan |



IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

|                                |      |        |        |        |        |    |
|--------------------------------|------|--------|--------|--------|--------|----|
| anemia, H 2x2x2                | 6,88 | 2960   | 265000 | ALL L1 | ALL L1 | SR |
| anemia, febris                 | 8,6  | 2600   | 40000  | ALL L1 | ALL L1 | SR |
| anemia, H 7x6x4 L S3           | 9,6  | 3300   | 12000  | ALL    | ALL    | SR |
| anemia, febris                 | 6,7  | 28000  | 120000 | ALL L1 | ALL L1 | SR |
| anemia                         | 7,4  | 17000  | 1000   | ALL L1 | ALL L1 | SR |
| anemia. L S6H3, PKGB +/-       | 8,4  | 108800 | 113000 | ALL L1 | ALL L1 | HR |
| anemia, febris                 | 7,7  | 1730   | cukup  | ALL L1 | ALL L1 | HR |
| anemia, H 2x2x1                | 13,8 | 6830   | 205000 | ALL L2 | ALL L2 | HR |
| anemia, febris, H 4x4x3 L S2H2 | 3,9  | 117200 | 37000  | ALL L2 | ALL L2 | HR |
| anemia, febris                 | 6,5  | 2700   | 27000  | ALL L1 | ALL L1 | SR |