

**KARAKTERISTIK PENDERITA LEUKEMIA PADA  
ANAK DI BEBERAPA RUMAH SAKIT DI INDONESIA  
PERIODE TAHUN 2007 SAMPAI DENGAN TAHUN  
2017**

**JAYANTI RETNO AYUNINGSIH  
4516111005**



**TEMA : PENYAKIT KELAINAN DARAH PADA ANAK**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS BOSOWA  
MAKASSAR**

**2020**

**KARAKTERISTIK PENDERITA LEUKEMIA PADA ANAK DI  
BEBERAPA RUMAH SAKIT DI INDONESIA PERIODE  
TAHUN 2007 SAMPAI DENGAN TAHUN 2017**

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran

Program Studi  
Pendidikan Dokter

Disusun dan diajukan oleh  
**JAYANTI RETNO AYUNINGSIH**

Kepada

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS BOSOWA  
MAKASSAR

2020

# SKRIPSI

## Karakteristik Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia Periode Tahun 2007 sampai dengan Tahun 2017

Disusun dan diajukan oleh

Jayanti Retno Ayuningsih

45 16 111 005

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Skripsi

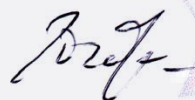
Pada Tanggal 15 Juni 2020

Menyetujui

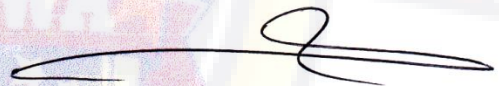
Tim Pembimbing

Pembimbing 1,

Pembimbing 2,



Dr. Ika Azdah Murnita, Sp. OG, M. Kes  
Tanggal : 13 Juni 2020



Dr. M. Rio Andita  
Tanggal : 13 Juni 2020

**Fakultas Kedokteran Universitas Bosowa**

Mengetahui

Ketua Program Studi,



Dr. Ruth Norika Amin, Sp. PA, M. Kes  
Tanggal : 13 Juni 2020

Dekan,



DR. Dr. Ithamjaya Patellongi, M. Kes  
Tanggal : 13 Juni 2020

## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Jayanti Retno Ayuningsih

Nomor Induk : 4516111005

Program studi : Pendidikan Dokter

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan mengambil alih tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat di buktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 13 Juni 2020



Yang menyatakan

Jayanti Retno Ayuningsih

## PRAKATA

Puji syukur penulis ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul “Karakteristik Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia Periode Tahun 2007 sampai dengan 2017”.

Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam memperoleh gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Bosowa Makassar.

Penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, untuk itu pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. DR.Dr.Ilhamjaya Patellongi,M.Kes. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Bosowa Makassar.
2. Dr. Ika Azdah Murnita, Sp.OG, M.Kes.selaku Dosen Pembimbing I yang telah meluangkan waktu dan pikirannya dalam memberikan petunjuk dan bimbingannya kepada penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
3. Dr. M. Rio Andita selaku Dosen Pembimbing II yang telah banyak meluangkan waktu dan pikirannya dalam memberikan petunjuk dan bimbingannya kepada penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
4. Dr.Nooryasni Muchlis,M.BioMed.Selaku Dosen Pembimbing Akademik penulis dan pernah menjadi Dosen Pembimbing I yang telah banyak

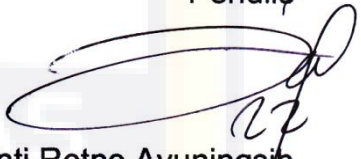
meluangkan waktu dan pikirannya dalam memberikan petunjuk dan bimbingannya kepada penulis.

5. Kepada DR.Dr. Ilhamjaya Patellongi, M.Kes. dan Dr. Baedah Madjid, Sp. MK selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan masukan dalam penyelesaian skripsi ini.
6. Seluruh dosen dan staf Fakultas Kedokteran Universitas Bosowa Makassar.
7. Orang tua tercinta ayahanda Yohanes Palangda, SKM,.M.Adm.Kes dan ibunda Supartiningsih, S.AP yang selalu mendoakan dan memberikan dukungan yang sangat luar biasa kepada penulis.
8. Adik-adik tersayang Yahya Santoso Wijaya dan Eko Suryanto Malaleo yang selalu mendoakan, memberikan motivasi serta semangat kepada penulis saat menyelesaikan skripsi ini.
9. Keluarga besar yang tidak henti-hentinya memberikan dukungan doa dan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
10. Sahabat-sahabat tercinta serta rekan-rekan di Fakultas Kedokteran angkatan 2016, terimakasih atas kebersamaan dan semangat yang telah diberikan kepada penulis.
11. Orang-orang yang tidak bisa disebutkan namanya satu-persatu, terimakasih karena telah menemani, memberikan semangat serta sangat membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki kekurangan, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang demi perbaikan dan kesempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi para pembaca.

Makassar, 13 Juni 2020

Penulis

  
Jayanti Retno Ayuningsih

**BOSOWA**

## **ABSTRAK**

Leukemia adalah suatu penyakit keganasan sel darah yang berasal dari sumsum tulang, ditandai proliferasi pada sel-sel darah putih (leukosit) secara progresif dengan manifestasi sel-sel muda dalam darah tepi disebabkan karena adanya gen pada sel hematopoetik yang abnormal sehingga menyebabkan proliferasi klonal dari sel-sel yang tidak terkendali.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik penderita leukemia pada anak dengan menggunakan metode meta-analisis yang merupakan penelitian deskriptif berdasarkan studi literatur. Penelitian yang digunakan adalah sepuluh penelitian dari berbagai tempat penelitian di Indonesia.

Hasil penelitian menunjukkan dari 10 penelitian didapatkan jenis leukemia yang paling sering pada anak yaitu Leukemia Limfoblastik Akut (92,6%), usia terbanyak antara 5 tahun sampai <6 tahun (52,3%) yang merupakan kelompok usia prasekolah, laki-laki lebih sering menderita leukemia pada anak yaitu sebanyak (59,68%), gejala khas (51,72%).

Kesimpulan prevalensi leukemia pada anak dengan karakteristik distribusi lebih sering jenis Leukemia Limfoblastik Akut, lebih banyak menyerang balita, lebih banyak pada laki-laki, dan perdarahan, nyeri, splenomegali, hepatomegali serta terdapat massa di mediastinum tersering.

**Kata kunci : Leukemia pada Anak, Jenis Leukemia, Usia, Jenis Kelamin, Gejala klinis**



Jayanti Retno Ayuningsih. *Characteristics of Leukemia Patients in Children* (Guidance by Dr. Ika Azdah Murnita, Sp. OG, .M, Kes, and Dr. M.Rio Andita)

## **ABSTRACT**

*Leukemia is a malignant disease of blood cells originating from the bone marrow, characterized by the progressive proliferation of white blood cells (leukocytes) with the manifestation of young cells in peripheral blood caused by abnormal genes in hematopoietic cells causing clonal proliferation of cells. - uncontrolled cells.*

*This study aims to determine the characteristics of leukemia sufferers in children by using a meta-analysis method which is a descriptive study based on literature studies. The research used was ten studies from various research sites in Indonesia.*

*The results showed that from 10 studies, it was found that the most common type of leukemia in children was Acute Lymphoblastic Leukemia (92.6%). often suffer from leukemia in children as much (59.68%), typical symptoms (51.72%).*

*Conclusion, the prevalence of leukemia in children with the characteristics of the distribution of more frequent types of acute lymphoblastic leukemia, attacking children under five, more in boys, and bleeding, pain, splenomegaly, hepatomegaly and the most common mediastinal mass.*

**Keywords: Leukemia in Children, Type of Leukemia, Age, Gender, Clinical Symptoms.**

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGAJUAN</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN</b>	<b>iii</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI</b>	<b>iv</b>
<b>PRAKATA</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRAK</b>	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR TABEL</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b>	<b>xvi</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>xvii</b>
<b>Bab I. PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	2
C. Pertanyaan Penelitian	3
D. Tujuan Penelitian	4
1. Tujuan Umum	4
2. Tujuan Khusus	4
E. Manfaat Penelitian	5
F. Ruang Lingkup Penelitian	5
G. Sistematika dan Organisasi Penulisan	6
1. Sistematika Penulisan	6
2. Organisasi Penulisan	6
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>7</b>
A. Landasan Teori	7
1. Hematologi	7
a. Pembentukan sel darah	7
b. Sel darah putih	9
2. Leukemia	10
a. Definisi	10
b. Klasifikasi leukemia	11
c. Epidemiologi	12
d. Faktor risiko	14
e. Etiologi	18
f. Patogenesis	18
g. Gejala	24
h. Gambaran laboratorium	27
i. Penatalaksanaan	30
j. Komplikasi	39

## ***Lanjutan Daftar Isi***

	<b>Halaman</b>
k. Prognosis	41
l. Pengendalian	44
3. Karakteristik Penderita Leukemia pada Anak	45
a. Klasifikasi	45
b. Gambaran individu	45
c. Gambaran klinis	46
B. Kerangka Teori	47
<b>BAB III. KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL</b>	<b>48</b>
A. Kerangka Konsep	48
B. Definisi Operasional	49
<b>BAB IV. METODE PENELITIAN</b>	<b>51</b>
A. Jenis penelitian	51
B. Tempat dan waktu penelitian	51
1. Tempat Penelitian	51
2. Waktu Penelitian	52
C. Populasi dan sampel penelitian	53
1. Populasi penelitian	53
2. Sampel penelitian	54
D. Kriteria Jurnal Penelitian	54
E. Teknik Pengambilan Sampel	56
F. Alur Penelitian	57
G. Prosedur Penelitian	58
H. Teknik Pengumpulan Data	60
I. Teknik Analisis Data	61
J. Aspek Etika Penelitian	61
<b>BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>63</b>
A. Hasil	63
B. Pembahasan	85
<b>BAB VI. PENUTUP</b>	<b>89</b>
A. Kesimpulan	89
B. Saran	90
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>91</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Judul Tabel</b>	<b>Halaman</b>
Tabel 1	Leukosit : Sel darah normal	10
Tabel 2	Jurnal Penelitian tentang Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Lokasi di Wilayah Indonesia periode Tahun 2007 sampai dengan 2017, yang Digunakan Sebagai Sumber Data	54
Tabel 3	Rangkuman Data Hasil Penelitian tentang Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia periode Tahun 2007 sampai dengan 2017	64
Tabel 4	Distribusi Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia periode Tahun 2007 sampai dengan 2017, Berdasarkan Jenis Leukemia pada Penderita	67
Tabel 5	Distribusi Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia periode Tahun 2007 sampai dengan 2017, Berdasarkan Kelompok Usia Penderita	72
Tabel 6	Distribusi Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia periode Tahun 2007 sampai dengan 2017, Berdasarkan Jenis Kelamin Penderita	77
Tabel 7	Distribusi Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia periode Tahun 2007 sampai dengan 2017, Berdasarkan Gejala Klinis pada Penderita	81

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Judul Gambar</b>	<b>Halaman</b>
Gambar 1	Tempat terjadinya hemopoesis	8
Gambar 2	Jenis sel darah putih	10
Gambar 3	Kasus kejadian leukemia	13
Gambar 4	Kerangka Teori	47
Gambar 5	Kerangka Konsep	48
Gambar 6	Alur penelitian	57
Gambar 7	Diagram Bar Distribusi Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, Berdasarkan Jenis Leukemia pada Penderita	70
Gambar 8	Diagram Pie Distribusi Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, Berdasarkan Jenis Leukemia pada Penderita	71
Gambar 9	Diagram Bar Distribusi Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, Berdasarkan Kelompok Usia Penderita	75
Gambar 10	Diagram Pie Distribusi Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, Berdasarkan Kelompok Usia Penderita	76
Gambar 11	Diagram Bar Distribusi Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, Berdasarkan Jenis Kelamin Penderita	79

## Lanjutan Daftar Gambar

- |           |  |    |
|-----------|--|----|
| Gambar 12 | Diagram Pie Distribusi Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, Berdasarkan Jenis Kelamin Penderita      | 80 |
| Gambar 13 | Diagram Bar Distribusi Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, Berdasarkan Gejala Klinis pada Penderita | 83 |
| Gambar 14 | Diagram Pie Distribusi Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, Berdasarkan Gejala Klinis pada Penderita | 84 |

**BUSUWA**



## DAFTAR SINGKATAN

1. LLA Leukemia Limfoblastik Akut
2. LMA Leukemia Mieloid Akut
3. LLK Leukemia Limfoblastik Kronik
4. LMK Leukemia Mieloid Kronik
5. SPBU Stasiun Pengisian Bahan Bakar Umum
6. DNA *Deoxyribo Nucleic Acid*
7. SIRS Sistem Informasi Rumah Sakit
8. WHO *World Health Organization*
9. RSUD Rumah Sakit Umum Daerah
10. RSUP Rumah Sakit Umum Pusat
11. IgM Immunoglobulin M
12. IgD Immunoglobulin D
13. IGV<sub>H</sub> *Imunoglobullin Variable Heavy Chain*
14. FISH *Fluorescent In Situ Hybridization*
15. PCR *Polymerase Chain Reaction*
16. MRD *Minimal Residual Disease*
17. CSS Cairan Serebro Spinal
18. SSP Sistem Saraf Pusat
19. DIC *Disseminated Intravascular Coagulation*

## LAMPIRAN

Lampiran	Judul Lampiran	Halaman
Lampiran 1	Jadwal Penelitian	93
Lampiran 2	Daftar Tim Peneliti dan Biodata Peneliti Utama	95
Lampiran 3	Rincian Biaya Penelitian dan Sumber Dana	98
Lampiran 4	Rekomendasi Etik	99
Lampiran 5	Sertifikat Bebas Plagiarisme	100

UNIVERSITAS

**BOSOWA**





# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Leukemia adalah suatu penyakit keganasan sel darah yang berasal dari sumsum tulang, ditandai proliferasi pada sel-sel darah putih (leukosit) secara progresif dengan manifestasi sel-sel muda dalam darah tepi<sup>1</sup> disebabkan karena adanya gen pada sel hematopoetik yang abnormal sehingga menyebabkan proliferasi klonal dari sel-sel yang tidak terkendali<sup>2</sup>.

Berdasarkan data pada tahun 2012 yang diperoleh dari IARC (International Agency for Research on Cancer) WHO, jumlah penderita leukemia di dunia sebanyak 351.965 kasus<sup>3</sup>. Leukemia menyumbang angka sebesar 30% dari seluruh jenis kanker yang terdiagnosis pada anak-anak pada usia kurang dari 15 tahun<sup>4</sup>. Di Amerika Serikat pada tahun 2016, sebanyak 60.140 orang didiagnosis leukemia. Dari angka tersebut, 24.400 orang meninggal<sup>5</sup>. WHO menyebutkan prevalensi leukemia di Indonesia dari tahun 2013-2018 mencapai 35.870 kasus<sup>6</sup>. Berdasarkan data Instalasi Deteksi Dini dan Promosi Kesehatan RS Kanker Dharmais dijelaskan terjadi peningkatan penderita leukemia pada anak sejak tahun 2011 hingga tahun 2014. Tahun 2010 jumlah anak yang menderita leukemia adalah sebanyak 19 orang, tahun 2011 sebanyak 19

orang, tahun 2012 sebanyak 23 orang dan tahun 2013 sebanyak 30 orang, dan tahun 2014 sebanyak 46 orang<sup>5</sup>.

American Cancer Society, Surveillance Research (2014) menyebutkan bahwa di Amerika kejadian leukemia pada anak jenis LLA 3.080 (34%) kasus dan LMA 730 (9%) kasus. Insiden rate (IR) leukemia berdasarkan usia tertinggi pada usia 2-4 tahun<sup>3</sup> Di RSUD Dr. Sardjito tahun 2011 didapatkan persentase, LLA (73%), LMA (24%) dan sisanya leukemia kronik<sup>1</sup>.

Salah satu manifestasi klinis dari leukemia yaitu perdarahan. Kulit, mata, ginggiva, membran mukosa hidung, dan saluran cerna merupakan lokasi yang paling sering mengalami perdarahan. Perdarahan yang berpotensi menyebabkan kematian biasanya terjadi pada sistem saraf pusat dan saluran cerna, selain itu juga terjadi pada paru-paru, ovarium dan uterus. Perdarahan menjadi penyebab utama morbiditas dan mengakibatkan mortalitas sebesar 7–10% pada leukemia akut<sup>7</sup> selain itu, penderita leukemia juga rentan terkena infeksi<sup>8</sup>.

Permasalahan leukemia menjadi persoalan yang menjadi perhatian di Indonesia dikarenakan menjadi salah satu kanker yang termasuk dalam sepuluh besar penyebab kematian pada anak<sup>2</sup>.

## **B. Rumusan masalah**

Leukemia adalah kanker sel darah putih atau leukosit yang menyerang sumsum tulang, kurangnya pengetahuan tentang gejala penyakit ini

sehingga biasanya penderita datang terlambat atau sudah dalam kondisi stadium lanjut, hal ini mengakibatkan tingginya risiko kematian pada penderita leukemia.

Berdasarkan hal tersebut diatas, maka rumusan masalah penelitian ini adalah “Bagaimanakah karakteristik penderita leukemia pada anak di beberapa rumah sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan tahun 2017?”.

### **C. Pertanyaan penelitian**

1. Bagaimanakah distribusi penderita leukemia pada anak di beberapa rumah sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, berdasarkan jenis leukemia pada penderita?
2. Bagaimanakah distribusi penderita leukemia pada anak di beberapa rumah sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, berdasarkan kelompok usia penderita?
3. Bagaimanakah distribusi penderita leukemia pada anak di beberapa rumah sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, berdasarkan jenis kelamin penderita?
4. Bagaimanakah distribusi penderita leukemia pada anak di beberapa rumah sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, berdasarkan gejala klinis pada penderita?

## **D. Tujuan penelitian**

### **1. Tujuan umum**

Untuk mengetahui karakteristik penderita leukemia pada anak di beberapa rumah sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan 2017 yang telah disintesis dari berbagai sumber artikel-artikel penelitian.

### **2. Tujuan khusus**

- a. Untuk mengetahui distribusi penderita leukemia pada anak di beberapa rumah sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, berdasarkan jenis leukemia pada penderita.
- b. Untuk mengetahui distribusi penderita leukemia pada anak di beberapa rumah sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, berdasarkan kelompok usia penderita.
- c. Untuk mengetahui distribusi penderita leukemia pada anak di beberapa rumah sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, berdasarkan jenis kelamin penderita.
- d. Untuk mengetahui distribusi penderita leukemia pada anak di beberapa rumah sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, berdasarkan gejala klinis pada penderita.

## **E. Manfaat penelitian**

### **1. Manfaat bagi Tenaga Kesehatan**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dipakai sebagai bahan untuk promosi kesehatan untuk pengendalian leukemia.

### **2. Manfaat bagi Institusi Pendidikan Kedokteran/Kesehatan**

- a. Sebagai bahan rujukan untuk civitas akademika di institusi pendidikan kesehatan.
- b. Diharapkan hasil penelitian dapat memperkaya ilmu pengetahuan dan menambah informasi tentang penyakit leukemia.

### **3. Manfaat bagi Peneliti**

- a. Menambah pengetahuan tentang penyakit leukemia.
- b. Mengembangkan wawasan, minat dan kemampuan dalam bidang penelitian.

## **F. Ruang Lingkup Penelitian**

Ruang lingkup penelitian ini adalah penelitian di bidang penyakit kelainan darah pada anak khususnya leukemia.

## G. Sistematika dan Organisasi Penulisan

### 1. Sistematika Penulisan

- a. Pertama penulis mencari dan mengumpulkan jurnal/artikel tentang karakteristik penderita leukemia pada anak yang diteliti di berbagai rumah sakit di Indonesia.
- b. Kemudian penulis memilah artikel yang memenuhi kriteria jurnal penelitian.
- c. Setelah itu mengumpulkan data dengan memasukkan ke *computer* dengan menggunakan program *microsoft excel*.
- d. Penulis kemudian membuat tabel rangkuman semua data yang ditemukan pada jurnal terpilih.
- e. Lalu penulis mencari jurnal rujukan untuk bahan teori tentang demografi dan karakteristik pada penderita leukemia.
- f. Setelah itu melakukan analisa sintesis masing masing data.
- g. Lalu membuat hasil dan pembahasan.
- h. Dan ditutup dengan ringkasan dan saran.

### 2. Organisasi Penulisan

- a. Penulisan proposal.
- b. Revisi proposal sesuai masukan yang didapatkan pada seminar proposal dan ujian proposal.
- c. Pengumpulan dan analisa data.

- d. Penulisan hasil.
- e. Seminar hasil.
- f. Revisi skripsi sesuai masukan saat seminar hasil.
- g. Ujian skripsi.



## BAB II

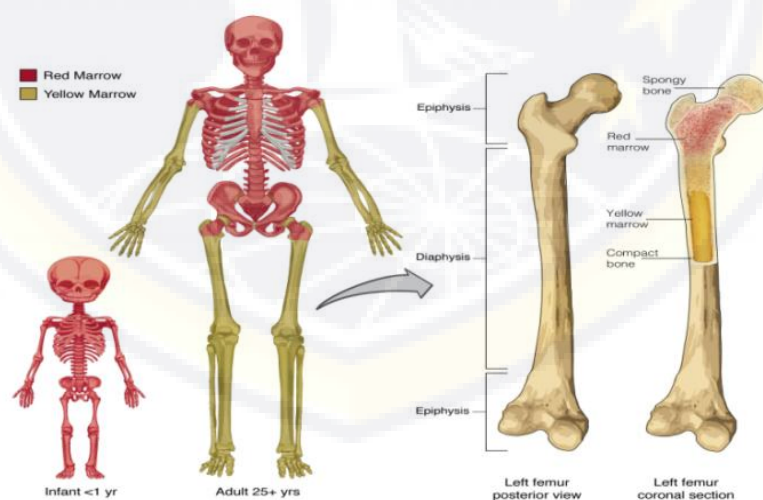
### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Landasan Teori

##### 1. Hematologi

###### a. Pembentukan sel darah

Hematopoiesis adalah suatu proses produksi, perkembangan dan maturasi elemen seluler darah<sup>1</sup>. Pembentukan sel darah berasal dari sel punca pluripoten dalam sumsum tulang. Sel punca membentuk sel-sel progenitor yang, setelah pembelahan dan diferensiasi sel, membentuk sel darah merah, granulosit (neutrofil, basofil dan eosinofil), monosit, trombosit dan limfosit T dan B<sup>10</sup>.



**Gambar 1. Tempat Terjadinya Hemopoiesis**

(Lindsay M,2019)



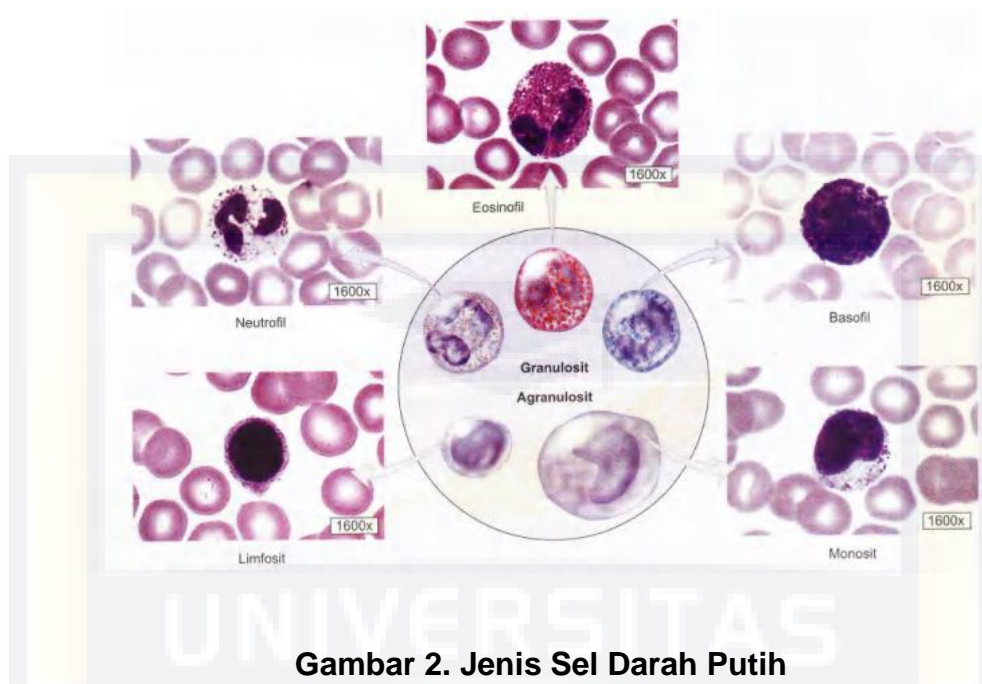
Jaringan hemopoetik menempati sekitar 50% rongga sumsum tulang pada sumsum tulang orang dewasa. Hemopoiesis pada orang dewasa terbatas pada tulang rangka pusat tetapi pada bayi dan anak kecil jaringan hemopoetik terletak sepanjang tulang-tulang panjang pada lengan dan tungkai<sup>10</sup>.

#### **b. Sel darah putih**

Sel darah putih (leukosit) adalah unit yang berperan pada sistem pertahanan kekebalan tubuh (imun). Imunitas adalah kemampuan tubuh untuk menahan atau menyingkirkan benda asing atau sel abnormal yang berpotensi merugikan<sup>11</sup>. Sel darah putih terdiri dari dua jenis sel utama sel mieloid (neutrofil, monosit, basofil, eosinofil) dan limfosit<sup>12</sup>.

Sel darah putih (leukosit) dapat dibagi menjadi dua kelompok besar: fagosit dan imunosit. Granulosit, yang mencakup tiga jenis sel – neutrofil (polimorf), basofil dan eosinofil bersama dengan monosit merupakan fagosit. Perkembangan dan fungsi normal serta kelainan jinaknya. Hanya sel fagosit matur dan limfosit yang ditemukan dalam darah tepi normal. Limfosit, sel-sel prekursornya serta sel plasma, yang membentuk populasi imunosit<sup>10</sup>.

Fungsi fagosit dan imunosit dalam melindungi tubuh terhadap infeksi berkaitan erat dengan dua sistem protein yang larut dalam tubuh: komplemen dan immunoglobulin<sup>10</sup>.



**Gambar 2. Jenis Sel Darah Putih**

(Anthony L,2011)

**Tabel 1. Leukosit : Sel darah normal**

Dewasa	Hitung sel darah	Anak	Hitung sel darah
Leukosit total	4,00-11,0 x 10 <sup>9</sup> /L	Leukosit total	-
Neutrofil	2,5-7,5 x 10 <sup>9</sup> /L	Neonatus	10,0-25,0 x10 <sup>9</sup> /L
Eosinofil	0,04-0,4 x 10 <sup>9</sup> /L	1 tahun	6,0-18,0 x 10 <sup>9</sup> /L
Monosit	0,2-0,8 x 10 <sup>9</sup> / L	4-7 tahun	6,0-15,0 x 10 <sup>9</sup> /L
Basofil	0,01-0,1 x 10 <sup>9</sup> /L	8-12 tahun	4,5-13,5 x 10 <sup>9</sup> /L
Limfosit	1,5-3,5 x 10 <sup>9</sup> /L		

(Hoffbrand,2013)

## 2. Leukemia

### a. Definisi

Leukemia adalah suatu penyakit keganasan sel darah yang berasal dari sumsum tulang, ditandai oleh proliferasi sel-sel darah putih (leukosit)

secara progresif dengan manifestasi adanya sel-sel muda dalam darah tepi<sup>1</sup> disebabkan karena adanya gen pada sel hematopoetik yang abnormal sehingga menyebabkan proliferasi klonal dari sel-sel yang tidak terkendali<sup>2</sup>.

## **b. Klasifikasi leukemia**

Secara garis besar leukemia dibagi menjadi empat jenis: leukemia akut dan kronis, yang masing-masing dibagi lagi menjadi limfoid dan mieloid<sup>9</sup> :

### **1) Leukemia Limfoblastik Akut (LLA)**

Leukemia limfoblastik akut adalah keganasan klonal dari sel-sel prekursor limfoid. Lebih dari 80% kasus, sel-sel ganas berasal dari limfosit B, dan sisanya merupakan leukemia sel T<sup>9</sup>.

### **2) Leukemia Mieloid Akut (LMA)**

Leukemia mieloid akut adalah suatu penyakit yang ditandai dengan transformasi neoplastik dan gangguan diferensiasi sel-sel progenitor dari seri mieloid<sup>9</sup>.

### **3) Leukemia Limfoid Kronik (LLK)**

Leukemia limfoid kronik adalah suatu keganasan hematologik yang ditandai oleh proliferasi klonal dan penumpukan limfosit B neoplastik dalam darah, sumsum tulang, limfonodi, limfa, hati dan organ lain<sup>9</sup>.

#### 4) Leukemia Mieloid Kronik (LMK)

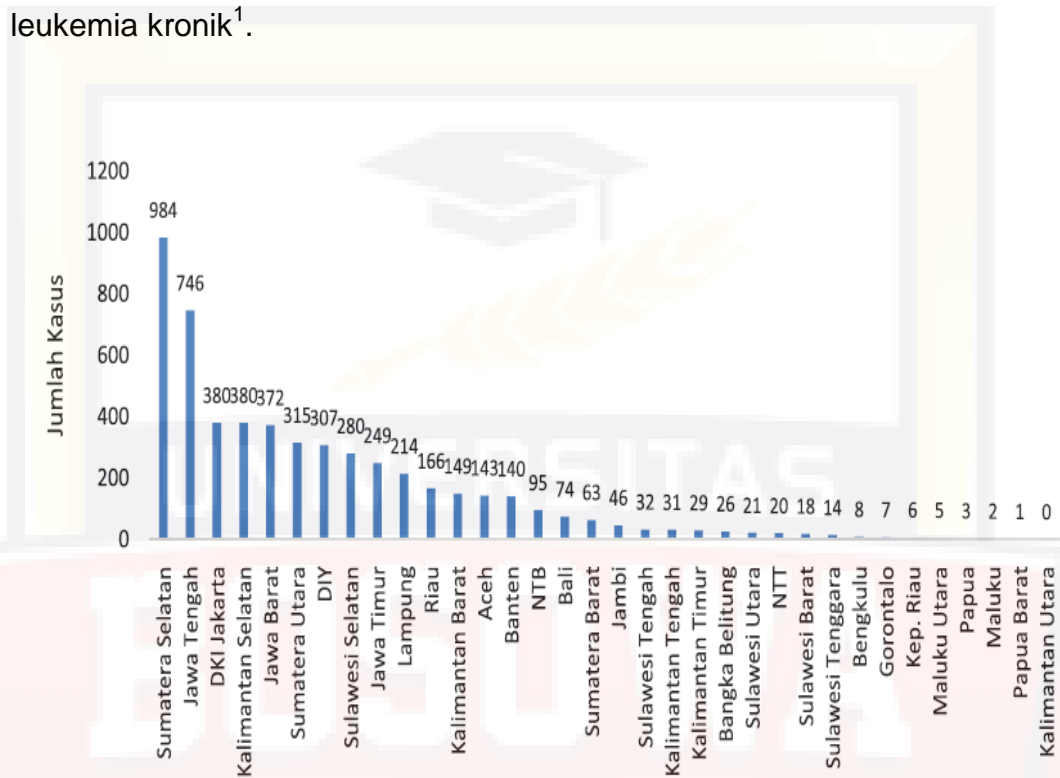
Leukemia mieloid kronik merupakan kelainan kromosom 22q atau hilangnya sebagian lengan panjang dari kromosom 22, yang dikenal sebagai kromosom Philadelphia (Ph). Kromosom Ph terbentuk akibat adanya translokasi resiprokal antara lengan panjang kromosom 9 dan 22 lazimnya di tulis  $t(9;22)(q34;q11)$ <sup>9</sup>.

##### c. Epidemiologi

Berdasarkan data pada tahun 2012 yang diperoleh dari *International Agency for Research on Cancer (IARC) WHO*, jumlah penderita leukemia di seluruh dunia sebanyak 351.965 kasus<sup>3</sup>. Di Amerika Serikat pada tahun 2016, sebanyak 60.140 orang didiagnosis leukemia. Dari angka tersebut, 24.400 orang meninggal.<sup>5</sup> Di Indonesia angka kejadian leukemia terus meningkat setiap tahunnya. WHO menyebutkan prevalensi leukemia di Indonesia dari tahun 2013-2018 mencapai 35.870 kasus<sup>6</sup>.

American Cancer Society, Surveillance Research (2014) menyebutkan bahwa di Amerika kejadian leukemia pada anak jenis LLA 3.080 (34%) kasus dan MLA 730 (9%) kasus. Insiden rate (IR) leukemia berdasarkan usia tertinggi pada usia 2-4 tahun, berdasarkan jenis kelamin lebih tinggi pada laki-laki (196,7 per 1.000.000 penduduk) dibandingkan perempuan (182,3 per 1000.000 penduduk), dan berdasarkan ras Leukemia sering terjadi pada ras kulit putih (201,7 per 1.000.000 penduduk) daripada ras kulit gelap (146,1 per 1.000.000 penduduk). LLA merupakan jenis

leukemia yang paling sering terjadi pada anak-anak<sup>4</sup>. Di RSUD Dr. Sardjito tahun 2011 didapatkan presentase, LLA (73%), LMA (24%) dan sisanya leukemia kronik<sup>1</sup>.



**Gambar 3. Kasus Kejadian Leukemia Menurut Provinsi**  
(Kemenkes RI, 2016)

Gambar 3 menunjukkan angka kasus leukemia menurut provinsi di Indonesia pada tahun 2016. Provinsi yang menunjukkan angka kasus tertinggi adalah Sumatera Selatan yaitu 984 kasus, Jawa Tengah yaitu 746 Kasus, DKI Jakarta dan Kalimantan Selatan yaitu 380 kasus sedangkan provinsi yang menunjukkan angka kasus terendah adalah Papua Barat yaitu 1 kasus. Sulawesi Selatan yaitu 280 kasus menduduki urutan ke-8 setelah DIY<sup>12</sup>.

#### **d. Faktor risiko**

Faktor risiko yang menyebabkan leukemia antara lain:

##### **1) Paparan bahan kimia**

Benzena adalah salah satu jenis senyawa kimia. Paparan benzena dalam jangka waktu yang lama merupakan penyebab mielodisplasia atau LMA. Benzena diketahui bersifat karsinogen. Sifat karsinogeniknya dapat menyebabkan leukemia. Paparan benzena dalam kadar yang tinggi mengakibatkan aplasia sumsum tulang dan kerusakan kromosom. Kandungan benzena terdapat dalam asap knalpot kendaraan bermotor, rokok, limbah industri, pengharum ruangan, dan pembersih kuteks<sup>14</sup>.

Paparan benzena paling tinggi terjadi pada pekerja yang bekerja di SPBU, serta pabrik pembuatan benzena. Benzena digunakan sebagai salah satu bahan mentah dalam produksi senyawa aromatik lainnya, seperti: stirena, fenol, sikloheksana, nitrobenzena. Karena sifatnya yang cepat kering, maka benzena digunakan secara luas dalam industri perekat dan pernis, juga sebagai bahan obat-obatan, pestisida, dan deterjen. Kadang-kadang benzena juga digunakan sebagai pelarut ekstraksi. Bahan ini terdapat dalam pelarut untuk lilin, lem, cat, plastik, sirlak, karet, resin, dan lain – lain<sup>14</sup>.

Cara absorpsi benzene yaitu:

1) Inhalasi (pernafasan)

Benzena masuk ke dalam tubuh dalam melalui inhalasi dalam bentuk uap, absorpsi terutama melalui paru-paru, jumlah yang diinhalasi sekitar 40-50% dari keseluruhan jumlah benzene yang masuk ke dalam tubuh<sup>1</sup>.

2) Dermal (kontak kulit)

Diperkirakan dari studi *in vitro* yang dilakukan pada kulit manusia, bahwa absorpsi gas benzene melalui kulit, lebih kecil dibandingkan dengan total absorpsi, tetapi absorpsi dari gas benzene melalui kulit merupakan rute paparan yang signifikan<sup>14</sup>.

3) Gastrointestinal (pencernaan)

Absorpsi benzene yang efektif melalui pencernaan dapat mengakibatkan intoksikasi akut, walaupun data kuantitatif pada manusia masih kurang. Efek toksik yang paling berbahaya pada paparan benzene adalah kerusakan sumsum tulang yang terjadi secara laten dan sering ireversibel. Sebagai akibatnya menimbulkan kerusakan genetik dari DNA pada perkembangan tunas-tunas sel dalam tulang rawan, meningkatkan pertumbuhan mieloblast (prekursor sel-sel darah putih) dan penurunan jumlah hitung sel darah merah dan platelet. Paparan benzene dalam waktu lama dapat menyebabkan kanker pada organ pembuat darah. Kondisi ini

disebut leukemia. Paparan terhadap benzena juga berhubungan dengan berkembangnya leukemia jenis LMA<sup>14</sup>.

## 2) Radiasi

Paparan radiasi yang berlebihan (misalnya tindakan radioterapi dan korban bom atom) terhadap sumsum tulang dapat menjadi leukemogenik. Pada jaringan normal tingkat sel lebih terorganisir dan mempunyai kemampuan memperbaiki kerusakan dari radiasi, sedangkan sel kanker memiliki cacat pada sistem regulasi sel. Pada umumnya mengakibatkan gangguan *repair*, dan mengakumulasi kerusakan tersebut. DNA merupakan salah satu target utama dari radiasi. Pada inti selnya, kemungkinan terjadi berupa *single strand brake* atau *double strand brake*. Kerusakan DNA memicu aktivasi mekanisme tertentu dari siklus sel. Salah satunya adalah aktivasi p-53, yang kemudian menginduksi mekanisme tertahannya siklus sel atau mekanisme apoptosis. Secara umum, sel dianggap mati oleh radiasi jika sel kehilangan kemampuan reproduksinya. Kematian sel dapat berupa apoptosis, nekrosis, *mitotic catastrophe*, atau *senescence*<sup>15</sup>.

Efek radiasi pada tingkat sel ini, menjadi dasar dari pengobatan kanker pada radioterapi, dengan tujuan akhir mengurangi jumlah sel kanker sampai sekecil mungkin, dengan mempertahankan jumlah sel normal sebanyak mungkin. Radiasi yang mengenai sumsum tulang akan menyebabkan depresi jumlah sel darah karena destruksi sel punca



hematopoetik dan sel progenitor yang sangat sensitif radiasi. Dengan meningkatnya dosis radiasi yang diabsorpsi, semakin banyak sel punca dan sel prekursor hematopoetik yang mati, dan semakin sedikit atau bahkan tidak ada lagi pembentukan sel matur fungsional<sup>15</sup>.

Trombosit yang bersirkulasi, dengan waktu hidup sekitar 10 hari menghilang secara progresif dari darah dalam periode waktu ini dan kemudian digantikan dalam derajat bervariasi tergantung pada tingkat kerusakan sel punca. Anemia tanpa adanya perdarahan akut sangat jarang ditemukan karena usia sel darah merah yang matur relatif panjang sekitar 4 bulan. Leukosit terbagi menjadi limfosit dan non-limfosit. Karena sangat radiosensitif, limfositopenia akibat apoptosis terinduksi radiasi timbul sebelum terjadinya sitopenia lain, dalam waktu 6-24 jam setelah paparan radiasi. Limfosit B lebih radiosensitif dibandingkan limfosit T<sup>15</sup>.

### **3) Faktor keturunan**

Berdasarkan genetika seseorang, ada beberapa faktor yang diduga mempengaruhi:

- a) Pada kasus kembar identik apabila anak kembar yang pertama didiagnosa leukemia pada 5 tahun pertama, maka risiko untuk anak kembar kedua meningkat menjadi 20% didiagnosa leukemia<sup>16</sup>.
- b) Kejadian leukemia pada saudara yang didiagnosa leukemia akan meningkat sebanyak 4 kali lipat dibandingkan pada populasi umum<sup>16</sup>.
- c) Gangguan pada kromosom:

- (1) Penderita sindrom Down dengan trisomi kromosom 21 memiliki risiko 95% untuk mengalami leukemia<sup>16</sup>.
- (2) Sindrom Bloom memiliki risiko 8% untuk mengalami leukemia<sup>16</sup>.
- (3) Anemia fanconi memiliki risiko 12% untuk mengalami leukemia<sup>16</sup>.

#### **e. Etiologi**

Faktor-faktor yang diduga dapat berperan dalam kejadian leukemia adalah: genetika, radiasi, kimia dan obat-obatan, infeksi, status imunologis dan status sosial ekonomi. Di negara-negara berpenghasilan rendah, faktor lingkungan diduga memiliki peran dalam kejadian LLA pada anak<sup>1</sup>.

Leukemia adalah penyakit yang berasal dari sumsum tulang. Populasi sel darah normal digantikan oleh sel leukemia yaitu sel darah putih yang masih muda, yang tumbuh tak terkendali. Perubahan pada tingkat DNA, baik terjadinya delesi, mutasi atau perubahan kimia akan menyebabkan teraktifasinya onkogen sekaligus menonaktifkan *tumor suppressor gene* (gena yang menghambat tumbuhnya tumor). Proses apoptosis normal bisa terhambat, sehingga proliferasi sel (limfoid dan/atau mieloid) akan sangat meningkat dibarengi dengan proses apoptosis yang menurun<sup>1</sup>.

#### **f. Patogenesis**

##### **1) Leukemia Limfoblastik Akut (LLA)**

Kelainan sitogenetik yang paling sering ditemukan pada LLA dewasa adalah t(9;22)/BCR-ABL (20-30%) dan t(4;11)/ALL-AF4 (6%). Kedua kelainan sitogenetik ini berhubungan dengan prognosis yang buruk. Fusi

gen BCR-ABL merupakan hasil dari translokasi kromosom 9 dan 22 [t(9;22)(q34;q11)] yang dapat dideteksi hanya dengan *pulse-field gel electrophoresis* atau *reverse-transcriptase polymerase chain reaction*. ABL adalah *nonreceptor tyrosine protein kinase* yang secara enzimatik mentransfer molekul fosfat ke substrat protein, sehingga terjadi aktivasi jalur transduksi sinyal yang penting dalam regulasi proliferasi dan pertumbuhan sel<sup>8</sup>.

Kelainan yang lain yaitu -7,+8, dan karyotipe hipodiploid berhubungan dengan prognosis yang buruk; sedangkan t(10;14) dan karyotipe hiperdiploid tinggi berhubungan dengan prognosis yang baik. Mekanisme umum lain dari pembentukan kanker adalah hilangnya atau inaktivasi gen supresor tumor yang mempunyai peranan penting dalam mengontrol progresi siklus sel, misalnya *p16(INK4A)* dan *p15(INK4B)*. kejadian yang sering adalah delesi, mikrodelesi, dan penyusunan kembali gen (*gene rearrangement*) yang melibatkan *p16(INK4A)* dan *p15(INK4B)*. kelainan ekspresi dari gen supresor tumor *Rb* dan *p53* ternyata lebih sering terjadi. Kelainan yang melibatkan dua atau lebih gen-gen ini ditemukan pada sepertiga pasien LLA dewasa<sup>8</sup>.

## **2) Leukemia Mieloblastik Akut (LMA)**

Patogenesis utama adalah adanya *blockade* maturitas yang menyebabkan proses diferensiasi sel-sel seri mieloid terhenti pada sel-sel muda (*blast*) akibatnya terjadi akumulasi *blast* di sumsum tulang. Akumulasi blast di dalam sumsum tulang akan menyebabkan gangguan

hematopoiesis normal dan pada gilirannya akan mengakibatkan sindrom kegagalan sumsum tulang (*bone marrow failure syndrome*) yang ditandai dengan adanya sitopenia (anemia, lekopenia dan trombositopenia). Adanya anemia akan menyebabkan pasien mudah lelah dan pada kasus yang lebih berat sesak napas, adanya trombositopenia akan menyebabkan tanda-tanda perdarahan, sedang adanya leucopenia akan menyebabkan pasien rentan terhadap infeksi, termasuk infeksi oportunistik dari flora bakteri normal yang ada di dalam tubuh manusia. Selain itu sel-sel *blast* yang terbentuk juga punya kemampuan untuk migrasi keluar sumsum tulang dan berinfiltrasi ke organ-organ lain seperti kulit, tulang, jaringan lunak dan sistem syaraf pusat dan merusak organ-organ tersebut<sup>9</sup>.

### 3) Leukemia Limfositik Kronik (LLK)

Sumber sel pada kebanyakan pasien LLK adalah sel B klonal yang tertahan pada jalur diferensiasi sel B, *intermediate* antara pe-sel B dan sel B matur. Secara morfologis dalam darah tepi, sel-sel ini mirip dengan limfosit matur. Limfosit sel-B secara khusus memperlihatkan antigen permukaan sel-B yang ditunjukkan oleh antibodi monoklonal CD-19, CD20<sup>dim</sup>, CD 21 dan CD 23. Selain itu, sel-sel ini mengekspresikan CD15 yang lebih khusus ditemukan pada sel T. Karena sel CD5<sup>+</sup> terdapat pada zone lapisan/ *mantle zone* folikel limfoid, sel B LLK paling mungkin merupakan keganasan zone lapisan subpopulasi anergik sel reaktif yang memproduksi auto antibodi alamiah polireaktif. Limfosit B-LLK

mengekspresikan sangat rendah kadar imunoglobulin membran permukaan, paling sering adalah imunoglobulin M (IgM) atau IgM/IgD dan IgD. Selain itu, limfosit-B LLK ini juga mengekspresikan sangat rendah kadar imunoglobulin tunggal rantai pendek ( $\kappa$  atau  $\lambda$ )<sup>9</sup>.

Kariotipe abnormal dapat diamati pada sebagian besar pasien LLK. Abnormalitas yang paling sering ditemukan adalah hilangnya 13q, yang terjadi pada lebih dari 50% pasien. Individual yang menunjukkan abnormalitas 13q14 mempunyai penyakit relatif jinak yang biasanya bermanifestasi sebagai limfositosis terisolasi progresif yang stabil atau lambat. Adanya trisomi 12 yang diamati pada 15% pasien LLK, berhubungan dengan penyakit dengan morfologi atipikal dan progresif. Hilangnya kromosom 17 pada cabang pendek berhubungan dengan progresivitas cepat, remisi pendek, dan penurunan keseluruhan *survival*. Hilangnya 17p13 berhubungan dengan hilangnya fungsi tumor supresor gene *p5*. Hilangnya ikatan 11q22q23 diamati 195 pasien, berhubungan dengan keterlibatan ekstensif kelenjar limfe, penyakit agresif dan *survival* yang lebih pendek. Teknik yang lebih sensitif adalah adanya abnormalitas kromosom 12. Empat puluh sampai 50% pasien menunjukkan tidak ada abnormalitas kromosom pada studi sitogenik konvensional. Namun, 80% pasien akan mempunyai abnormalitas yang dapat dideteksi oleh FISH<sup>9</sup>.

Kira-kira 2-5% pasien LLK menunjukkan fenotipe sel T. Studi-studi menunjukkan bahwa proto-onkogen *bcl2* diekspresikan secara berlebihan pada sel B CLL. Proto-onkogen *bcl2* dikenal sebagai supresor apoptosis

(diprogram oleh kematian sel), yang menyebabkan hidup yang lebih lama dari sel yang terlibat. Walaupun ekspresi berlebihan protein bcl-2 sering terjadi, translokasi genetik yang diketahui menyebabkan ekspresi berlebihan bcl2 seperti t(14;18), tidak ditemukan pada pasien LLK. Studi-studi telah menunjukkan *upregulasi* ini pada bcl-2 yang berhubungan dengan hilangnya ikatan 13q14. Dua gen yaitu *miRNA15a* dan *miRNA16-1*, berlokasi di 13q14 dan memberi kode bukan untuk protein namun lebih untuk regulator RNA yang disebut sebagai microRNA (miRNA). Gen miRNA ini milik famili dari gen non-koding yang dipertahankan pada seluruh genom yang transkripsinya menghambat ekspresi gen dengan menyebabkan degradasi mRNA atau dengan menghambat transkripsi mRNA. Hilangnya *miRNA15a* dan *miRNA16-1* menyebabkan ekspresi bcl2 yang berlebihan melalui kehilangan down regulasi miRNA. Analisis genetik menunjukkan hilangnya atau down regulasi gen miRNA ini pada 70% kasus LLK<sup>9</sup>.

Penelitian juga telah mengidentifikasi sejumlah ciri-ciri dan marker genetik risiko tinggi termasuk sebagai berikut *Germline* IGV<sub>H</sub>, penggunaan gen IgV<sub>H</sub>V3-21, peningkatan ekspresi CD38, peningkatan ekspresi Zap70, peningkatan kadar serum beta-2-mikroglobulin, peningkatan aktivitas serum thymidine kinase, waktu penggandaan limfosit yang pendek (< 6 bulan), peningkatan kadar serum CD23 yang larut. Ciri-ciri ini berhubungan dengan progresivitas yang cepat, remisi pendek, resistensi terhadap terapi dan memperpendek keseluruhan *survival* pasien LLK<sup>9</sup>.

#### 4) Leukemia Mieloid Kronis (LMK)

Kromosom Philadelphia merupakan translokasi t(9; 22) (q34; q11) antara kromosom 9 dan 22 sebagai akibat bagian dari onkogen *ABL1* berpindah ke gen *BCR* pada kromosom 22 dan bagian kromosom 22 berpindah ke kromosom 9. Kromosom 22 abnormal merupakan kromosom Philadelphia (Ph). Pada Ph translokasi ekson 5' dan *BCR* bergabung dengan ekson 3' dari *ABL1*. Hal ini menyebabkan gen *chimeric BCR-ABL1* yang mengkode suatu protein gabungan berukuran 210kDa (p210). Protein ini memiliki aktivitas tirosin kinase yang berlebihan dari produk normal 145kDa *ABL1*. Translokasi Ph juga tampak pada sedikit kasus leukemia limfoblastik akut (LLA) dan beberapa di antaranya kesalahan pada *BCR* terjadi pada region yang sama seperti pada LMK. Namun, pada beberapa kasus lain kesalahan pada *BCR* terjadi lebih ke hulu, yaitu pada intron antara ekson pertama dan kedua, menyisakan hanya ekson *BCR* pertama yang utuh. Gen *chimeric BCR-ABL* ini mengekspresikan protein p190, seperti p210, protein ini juga memiliki aktivitas tirosin kinase<sup>9</sup>.

Pada sebagian besar pasien kromosom Ph terlihat dengan pemeriksaan kariotip sel tumor tetapi pada sebagian kecil kasus abnormalitas Ph tidak tampak dengan mikroskop, namun dengan pemeriksaan molekular kromosom ini dapat tampak dengan teknik yang lebih sensitif yaitu FISH atau PCR. LMK dengan LMK Ph-positif. Karena kromosom Ph merupakan kelainan yang didapat pada sel punca hematopoietik, kelainan dapat terlihat pada kedua galur baik mieloid

(granulositik, eritroid dan megakariositik) dan limfoid (sel B dan sel T). Leukemia mieloid kronik-BCR-ABL1, Ph diklasifikasikan sebagai sindrom mielodisplastik/ mieloproliferatif<sup>9</sup>.

## **g. Gejala**

### **1) Leukemia Limfoblastik Akut (LLA)**

Presentasi klinis LLA sangat bervariasi. Pada umumnya gejala klinis menggambarkan kegagalan sumsum tulang atau keterlibatan ekstramedular oleh sel leukemia. Akumulasi sel-sel limfoblas ganas di sumsum tulang menyebabkan kurangnya sel-sel normal di darah perifer dan gejala klinis dapat berhubungan dengan anemia, infeksi, dan perdarahan. Demam atau infeksi yang jelas dapat ditemukan pada separuh pasien LLA, sedangkan gejala perdarahan pada sepertiga pasien yang baru didiagnosis LLA. Perdarahan yang berat jarang terjadi<sup>9</sup>.

Gejala-gejala dan tanda-tanda klinis yang dapat ditemukan:

- a) Anemia : mudah lelah, letargi, pusing, sesak, nyeri dada<sup>9</sup>.
- b) Anoreksia<sup>9</sup>.
- c) Nyeri tulang dan sendi (karena infiltrasi sumsum tulang oleh sel-sel leukemia)<sup>9</sup>.
- d) Demam, banyak berkeringat (gejala hipermetabolisme)<sup>9</sup>.
- e) Infeksi mulut, saluran napas atas dan bawah, selulitis, atau sepsis. Penyebab yang paling sering adalah stafilokokus, streptokokus, dan bakteri gram negatif usus, serta berbagai spesies jamur<sup>9</sup>.



- f) Perdarahan kulit (petekie dan ekimosis), perdarahan gusi, hematuria, perdarahan saluran cerna, perdarahan otak<sup>9</sup>.
- g) Limfadenopati<sup>9</sup>.
- h) Splenomegali<sup>9</sup>.
- i) Hepatomegal<sup>9</sup>.
- j) Massa di mediastinum (sering pada LLA sel T)<sup>9</sup>.
- k) Leukemia sistem saraf pusat: nyeri kepala, muntah (gejala tekanan intrakranial yang tinggi), perubahan dalam status mental, kelumpuhan saraf otak terutama saraf VI dan VII, kelainan neurologik fokal<sup>9</sup>.
- l) Keterlibatan organ lain: testis, retina, kulit, pleura, perikardium, tonsil<sup>9</sup>.

## **2) Leukemia Mieloid Akut (LMA)**

Tanda dan gejala utama LMA adalah adanya rasa lelah, perdarahan dan infeksi yang disebabkan oleh sindrom kegagalan sumsum tulang. Perdarahan biasanya terjadi dalam bentuk purpura atau peteki yang sering dijumpai di ekstremitas bawah atau berupa epistaksis, perdarahan gusi dan retina. Perdarahan yang lebih berat jarang terjadi kecuali pada kasus yang disertai dengan DIC. Infeksi sering terjadi di tenggorokan, paru-paru, kulit dan daerah peri rektal, sehingga organ-organ tersebut harus diperiksa secara teliti pada pasien LMA dengan demam. Pada pasien dengan angka leukosit yang sangat tinggi (lebih dari 100 ribu/mm<sup>3</sup>), sering terjadi leukostasis, yaitu terjadinya gumpalan leukosit yang menyumbat aliran pembuluh darah vena maupun arteri. Gejala

leukostasis sangat bervariasi, tergantung lokasi sumbatannya. Gejala yang sering dijumpai adalah gangguan kesadaran, sesak napas, nyeri dada dan priapismus. Angka leukosit yang sangat tinggi juga sering menimbulkan gangguan metabolisme berupa hiperurisemia dan hipoglikemia. Hiperurisemia terjadi akibat sel-sel leukosit yang berproliferasi secara cepat dalam jumlah yang besar. Hipoglikemia terjadi karena konsumsi gula *in vitro* dari sampel darah yang akan diperiksa, sehingga akan dijumpai hipoglikemia yang asimtomatik karena hipoglikemia tersebut hanya terjadi *in vitro* tetapi tidak *in vivo* pada tubuh pasien<sup>9</sup>.

### 3) Leukemia Limfositik Kronik (LLK)

Pada awal diagnosis, kebanyakan pasien LLK tidak menunjukkan gejala (asimtomatik). Pada pasien dengan gejala, paling sering ditemukan limfadenopati generalisata, penurunan berat badan, dan kelelahan. Gejala lain meliputi hilangnya nafsu makan dan penurunan kemampuan latihan/olahraga. Demam, keringat malam, dan infeksi jarang terjadi pada awal penyakit tetapi semakin nampak sejalan dengan perjalanan penyakitnya. Akibat penumpukan sel B neoplastik, pasien yang asimtomatik pada saat diagnosis pada akhirnya akan mengalami limfadenopati, splenomegali dan hepatomegali<sup>9</sup>.

#### 4) Leukemia Mieloid Kronis (LMK)

Gambaran klinis yang terjadi adalah :

- a) Gejala berkaitan dengan hipermetabolisme (misalnya: kehilangan berat badan, lesu, anoreksia, atau keringat malam)<sup>9</sup>.
- b) Splenomegali hampir selalu terjadi dan sering kali massif. Pada beberapa pasien splenomegali berkaitan dengan rasa tidak nyaman, nyeri atau gangguan pencernaan<sup>9</sup>.
- c) Gambaran anemia dapat meliputi pucat, sesak dan takikardia<sup>9</sup>.
- d) Memar, epistaksis, menorhagia atau perdarahan dari berbagai tempat karena fungsi trombosit abnormal<sup>9</sup>.
- e) Gout atau gangguan ginjal karena hiperurikemia dari kelebihan pemecahan purin dapat menjadi masalah<sup>9</sup>.
- f) Gejala yang jarang adalah gangguan penglihatan dan priapismus<sup>9</sup>.
- g) Pada lebih dari 50% kasus diagnosis ditegakkan kebetulan saat melakukan pemeriksaan darah rutin<sup>9</sup>.

#### h. Gambaran laboratorium

##### 1) Leukemia Limfoblastik Akut (LLA)

Pemeriksaan hematologi memperlihatkan adanya anemia normokromik normositik dengan trombositopenia pada sebagian besar kasus. Hitung leukosit total mungkin menurun, normal, atau meningkat menjadi  $200 \times 10^9/L$  atau lebih. Apusan darah biasanya memperlihatkan sel-sel blas dalam jumlah bervariasi. Sumsum tulang hiperseluler dengan

blas leukemik >20%. Sel-sel blas ditandai dari morfologi, sitokimia, tes imunologis, dan analisis sitogenetiknya. Identifikasi tata-ulang gen (*gene rearrangement*) immunoglobulin atau reseptor sel T (TCR), imunofenotipe (menyimpang), dan genetika molekular sel-sel tumor penting untuk menentukan terapi serta mendeteksi MRD sewaktu pemantauan<sup>9</sup>.

Pungsi lumbal untuk memeriksa CSS tidak secara umum dilakukan karena dapat mendorong penyebaran sel tumor ke SSP. Tes biokimia mungkin memperlihatkan peningkatan asam urat serum, laktat dehidrogenase serum, atau, yang lebih jarang, hiperkalsemia. Tes fungsi hati dan ginjal dilakukan untuk mengetahui data dasar sebelum pengobatan dimulai. Radiografi mungkin memperlihatkan lesi-lesi litik di tulang dan massa di mediastinum akibat pembesaran timus dan/atau kelenjar limfe mediastinum yang khas untuk T-ALL<sup>9</sup>.

## **2) Leukemia Mieloid Akut (LMA)**

Pemeriksaan hematologi menunjukkan terdapat anemia normositik normokrom dengan trombositopenia pada banyak kasus. Jumlah leukosit biasanya meningkat dan pemeriksaan darah tepi secara khas menunjukkan sejumlah sel blast. Sumsum tulang hiperseluler dan secara khas terdapat banyak blast leukemik. Sel blast diketahui berdasarkan morfologi, sitokimia, imunologi (*flow cytometric*) dan analisis sitogenetik. Seperti dijelaskan di atas, sitogenetik dan analisis molekular sangat penting untuk menentukan prognosis dan perkembangan rencana pengobatan<sup>9</sup>.

Pemeriksaan untuk DIC sering kali positif pada pasien dengan jenis LMA promielositik. Pemeriksaan biokimia diperlukan sebagai dasar sebelum pengobatan dimulai dan dapat mengungkapkan peningkatan asam urat atau laktat dehidrogenase<sup>9</sup>.

### 3) Leukemia Limfositik Kronik (LLK)

- a) Limfositosis. Jumlah absolut limfosit B klonal adalah  $>5 \times 10^9/L$  dan mungkin dapat sampai  $300 \times 10^9/L$  atau lebih. Antara 70 dan 99% dari leukosit dalam apusan darah tepi adalah limfosit kecil. Juga terdapat *smudge/smear cells*<sup>9</sup>.
- b) Pemeriksaan imunofenotipe limfosit memperlihatkan bahwa sel-sel ini adalah sel B ( $CD19^+$  di permukaan sel), yang secara lemah mengekspresikan immunoglobulin (IgM atau IgD) di permukaannya. Ini dibuktikan bersifat monoklonal karena sel mengekspresikan hanya satu bentuk rantai ringan ( $K$  atau  $\lambda$ ). Biasanya sel juga  $CD5^+$  dan  $CD23^+$  tetapi  $CD79b^-$  dan  $FMC7^-$  di permukaannya<sup>9</sup>.
- c) Anemia normositik normokromik terjadi pada tahap lanjut penyakit akibat infiltrasi sumsum tulang atau hipersplenisme. Juga dapat terjadi hemolisis autoimun. Pada banyak pasien terjadi trombositopenia<sup>9</sup>.
- d) Aspirasi sumsum tulang memperlihatkan elemen-elemen normal sumsum tulang digantikan oleh limfosit. Limfosit membentuk 25-95% dari semua sel. Biopsi trefin menunjukkan keterlibatan limfosit secara nodular, difus, atau interstisial<sup>9</sup>.

- e) Terjadi penurunan konsentrasi immunoglobulin serum dan hal ini menjadi semakin nyata pada penyakit tahap lanjut. Meskipun jarang, dapat ditemukan *paraprotein*<sup>9</sup>.
- f) Sering terjadi autoimunitas yang ditujukan kepada sistem hematopoietik. Anemia hemolitik autoimun adalah yang tersering tetapi trombositopenia imun, neutropenia, dan aplasia eritrosit juga terjadi<sup>9</sup>.

#### **4) Leukemia Mieloid Kronik (LMK)**

- a) Leukositosis biasanya  $>50 \times 10^9$  dan terkadang  $>500 \times 10^9$  /L suatu gambaran lengkap dari sel mieloid terlihat pada darah tepi. Jumlah neutrofil dan mielosit melebihi sel blast dan promielosit<sup>9</sup>.
- b) Peningkatan basofil yang bersirkulasi<sup>9</sup>.
- c) Anemia normositik normokrom sering ditemui<sup>9</sup>.
- d) Jumlah trombosit dapat meningkat (paling sering), normal, atau menurun<sup>9</sup>.
- e) Sumsum tulang hiperseluler dengan dominasi granulopoietik<sup>9</sup>.
- f) Terdapat gen gabungan BCR-ABL1 pada pemeriksaan PCR dan pada 98% kasus pada pemeriksaan sitogenetik ditemukan kromosom Philadelphia<sup>9</sup>.
- g) Asam urat serum biasanya meningkat<sup>9</sup>.

#### **i. Penatalaksanaan**

Penatalaksanaan leukemia meliputi kuratif dan suportif. Penanganan suportif meliputi pengobatan penyakit lain yang menyertai leukemia dan

pengobatan komplikasi antara lain berupa pemberian transfusi darah/trombosit, pemberian antibiotik, pemberian obat untuk meningkatkan granulosit, obat anti jamur, pemberian nutrisi yang baik, dan pendekatan aspek psikososial<sup>1</sup>.

## **1) Leukemia Limfoblastik Akut (LLA)**

### **a) Minimal residual disease**

#### **(1) Induksi remisi**

Tujuan induksi remisi adalah mematikan sebagian besar sel tumor dan membawa pasien ke dalam remisi secara cepat. Deksametason, vinkristin, dan asparaginase adalah obat-obat yang biasanya digunakan dan ketiganya sangat efektif-mencapai remisi pada lebih dari 90% anak dan 80-90% dewasa (yang biasanya juga ditambahkan daunorubisin). Namun, perlu diingat bahwa remisi tidak sama dengan kesembuhan. Dalam remisi, pasien mungkin masih mengandung sejumlah besar sel tumor dan tanpa kemoterapi lebih lanjut maka hampir semua pasien akan kembali kambuh. Protokol yang lebih intensif diperlukan untuk pasien yang gagal mencapai remisi<sup>9</sup>.

#### **(2) Intensifikasi (konsolidasi)**

Terapi ini menggunakan beragam obat kemoterapi dosis tinggi untuk mengeliminasi penyakit atau mengurangi beban tumor ke tingkat yang sangat rendah. Dosis kemoterapi mendekati batas toleransi pasien dan selama intensifikasi pasien mungkin memerlukan bantuan yang cukup

banyak. Potokol tipikal berisi vinkristin, siklofosamid, sitosin arabinosid, daunoubisin, etoposid, atau merkaptopurin yang diberikan sebagai blok dalam berbagai kombinasi. Biasanya diberikan tiga blok intensifikasi untuk anak, dengan jumlah yang lebih banyak kadang digunakan untuk dewasa<sup>9</sup>.

### (3) Terapi yang ditujukan untuk susunan saraf pusat

Beberapa obat yang diberikan secara sistemik mampu mencapai CSS dan untuk mencegah atau mengobati penyakit di SSP diperlukan terapi spesifik. Pilihannya adalah metotreksat dosis tinggi yang diberikan secara intravena, metotreksat atau sitosin arabinosid intratekal, atau iradiasi kranial. Iradiasi kranial kini dihindari sebisa mungkin pada anak karena efek samping yang substansial. Kekambuhan di SSP masih tetap terjadi dan bermanifestasi sebagai nyeri kepala, muntah, papiledema, dan sel blas di CSS. Terapi dengan metotreksat intratekal, sitosin arabinosid, dan hidrokortison, dengan atau tanpa iradiasi kranial dan reinduksi sistemik karena biasanya juga masih terdapat penyakit di sumsum tulang<sup>9</sup>.

### **b) Pemeliharaan**

Pengobatan ini diberikan selama 2 tahun pada anak perempuan dan dewasa serta 3 tahun pada anak laki-laki, dengan merkaptopurin oral perhari dan metotreksat oral seminggu sekali. Vinkristin intravena disertai pemberian singkat selama 5 hari deksametason oral per bulan atau per tiga bulan pada dewasa. Manfaat pemeriksaan untuk MRD pada akhir induksi atau selama konsolidasi kini tengah diteliti dalam uji-uji klinis yang



intensitas terapi konsolidasi atau pemeliharaan dikurangi pada mereka yang cepat menjadi negatif-MRD, sementara terapi yang lebih intensif, atau bahkan transplantasi sel punca, diberikan kepada mereka dengan MRD persisten. Selama terapi pemeliharaan terdapat risiko tinggi varisela atau campak pada anak yang belum memiliki kekebalan terhadap virus-virus ini. Jika pasien terpajan ke berbagai infeksi ini maka mereka perlu diberi immunoglobulin profilaksis. Selain itu, kotrimoksazol oral diberikan untuk mengurangi risiko infeksi *Pneumocystis carinii*<sup>9</sup>.

### **c) Terapi kekambuhan**

Jika terjadi kekambuhan selama atau segera setelah kemoterapi pemeliharaan maka prognosisnya buruk. Reinduksi dengan kemoterapi kombinasi mencakup obat-obat baru seperti klofarabin mungkin membantu. Kemoterapi biasanya diikuti, oleh transplantasi sel punca alogenik. Jika kekambuhan terjadi beberapa tahun setelah semua terapi dihentikan maka prognosis lebih baik dan pasien diberi terapi reinduksi, konsolidasi, dan pemeliharaan. Juga diindikasikan transplantasi sel punca alogenik<sup>9</sup>.

## **2) Leukemia Mieloid Akut (LMA)**

### **a) Terapi pendukung umum**

Untuk kegagalan sumsum tulang meliputi pemasangan kanul vena sentral, pemberian produk darah dan pencegahan sindrom lisis tumor.

Jumlah trombosit dipertahankan di atas  $10 \times 10^9$  g/L dan hemoglobin di atas 8 g/dL<sup>9</sup>.

#### **b) Tujuan pengobatan**

Pada leukemia akut adalah memicu perbaikan sempurna (blast di sumsum tulang <5%, hitung sel darah normal dan status klinis) dan kemudian digabungkan dengan pengobatan intensif<sup>9</sup>.

#### **c) Pengobatan khusus LMA**

Pengobatan khusus LMA ditentukan oleh usia dan keadaan umum pasien juga lesi genetik pada tumor. Pengobatan pada pasien muda terutama dengan kemoterapi intensif. Terapi ini diberikan dalam empat tahap masing-masing sekitar 1 minggu dan obat yang biasa digunakan adalah sitosin arabinosa dan dadaunorubisin (keduanya dengan dosis konvensional atau tinggi) Idarubisin, mitoxantrone dan etoposid juga digunakan dalam regimen berbeda<sup>9</sup>.

### **3) Leukemia Limfositik Kronik (LLK)**

Kesembuhan jarang dapat dicapai pada LLK. Sehingga pendekatan terapeutik bersifat konservatif, lebih ditujukan untuk mengatasi gejala daripada mencapai hitung darah yang normal. Meskipun, kemoterapi yang diberikan terlalu dini malah dapat mempersingkat usia harapan hidup bukannya memperlama. Banyak pasien tidak pernah membutuhkan pengobatan. Terapi diberikan untuk organomegali yang mengganggu,

serangan hemolitik, dan supresi sumsum tulang. Hitung limfosit saja bukan merupakan petunjuk pengobatan yang baik . Biasanya, pasien dengan stadium C biner akan memerlukan pengobatan demikian juga sebagian dari pasien dengan stadium B<sup>9</sup>.

#### **a) Kemoterapi**

Terapi optimal untuk pasien dengan LLK adalah terapi kombinasi yang dikenal sebagai R-FC yang menggabungkan antibodi rituksimab dengan fludarabin dan siklofosamid. Obat-obat ini diberikan bersama-sama setiap 4 minggu dan mampu mengontrol hitung sel darah putih, dan mengurangi organ membengkak, pada sebagian besar kasus. Biasanya diberikan 4 sampai siklus dan terapi dapat dihentikan setelah tercapai respon yang memuaskan. Terapi biasanya diperlukan kembali ketika penyakit kembali berkembang. “waktu untuk penyakit berkembang” rata-rata setelah pengobatan dengan R-FC adalah sekitar 36 bulan<sup>9</sup>.

Rejimen ini memiliki sejumlah efek samping potensial termasuk mielosupresi dan imunosupresi. Analog purin misalnya fludarabin menyebabkan penurunan berkepanjangan limfosit T CD4 (*helper*) dan pasien biasanya diberi kotrimoksazol selama, dan untuk 6 bulan setelah pengobatan sebagai profilaksis terhadap infeksi *Pneumocystis carinii*. Asiklovir juga diberikan untuk profilaksis terhadap infeksi herpes<sup>9</sup>.

**b) Klorambusil**

Obat pengalkil per oral ini sering digunakan untuk pasien lanjut usia dan dapat di berikan setiap hari (mis. 4-6 mg/hari) atau dalam suatu siklus bulanan (mis. 10 mg/m<sup>2</sup>/hari selama 7 hari). Obat biasanya perlu diberi selama beberapa bulan setelah remisi akan tercapai dengan waktu bervariasi. Klorambusil tidak efektif pada pasien yang resisten terhadap R-FC. Terapi kombinasi dengan rituksimab kini tengah diteliti<sup>9</sup>.

**c) Antibodi monoklonal**

Rituksimab (anti-CD20) berguna jika dikombinasi dengan kemoterapi serta untuk mengobati sitopenia autoimun. Alemtuzumab merupakan suatu antibodi monoklonal yang sangat efektif untuk mematikan limfosit B dan T melalui fiksasi komplemen. Pemberian obat ini secara intravena atau subkutis selama beberapa minggu baik tersendiri atau bersama kortikosteroid serta berguna untuk penyakit yang resisten atau kambuhan. Obat ini juga sedang diteliti untuk membasmi leukemia residual setelah terapi R-FC selesai. Obat ini sangat immunosupresif sehingga diperlukan profilaksis antibakteri dan antivirus. Antibodi monoklonal lainnya, atamumab (anti-CD20) dan lumiliximab (anti-CD23), kini sedang dalam penelitian<sup>9</sup>.

**d) Kortikosteroid**

Pasien dengan kerusakan sumsum tulang pada tahap permulaan dapat diterapi dengan prednisolon sampai terjadi pemulihan secara

signifikan terhadap kadar trombosit, neutrofil, dan hemoglobin. Hitung limfosit perifer pada mulanya meningkat karena organ-organ yang terinfiltrasi mengecil, tetapi jumlah ini kemudian menurun. Steroid dosis tinggi berguna untuk pasien dengan delesi kromosom 17q dan dapat diberikan bersama dengan alemtuzumab sehingga terapi ini dapat efektif mengurangi splenomegali dan mengatasi limfadenopati<sup>9</sup>.

Kortikosteroid juga diindikasikan pada anemia hemolitik autoimun, trombositopenia, dan aplasia eritrosit<sup>9</sup>.

*Lenalidomide* adalah suatu turunan talidomid dan memiliki aktivitas terapeutik pada LLK . Terapi awal kadang berkaitan dengan “kekambuhan penyakit di jaringan-jaringan yang terkena dan mekanisme kerjanya belum diketahui. *Bendamustine* yang berkaitan dengan obat pengalkil dan antipurin juga kini tengah diteliti<sup>9</sup>.

#### **4) Leukemia Mieloid Kronis (LMK)**

##### **a) Pengobatan fase kronis**

###### **(1) Penghambat tirosin kinase**

Imanitib (*glivec*<sup>®</sup>) dibuat sebagai inhibitor spesifik dari protein gabungan BCR-ABL1 dan menghambat kerja tirosin kinase dengan cara bersaing pada ikatan adenosine triphosphat (ATP). Imanitib merupakan obat lini pertama dalam pelaksanaan penyakit fase kronis. Dosis 400mg/hari dapat memberikan respons sempurna pada seluruh pasien. Efek samping meliputi kemerahan pada kulit, retensi cairan, kram otot

dan mual. Neutropenia dan Trombositopenia dapat terjadi pada beberapa kasus, mungkin diperlukan penurunan atau penghentian dosis<sup>9</sup>.

#### (2) Pemantauan respon imatinib

Imatinib sangat efektif dalam menurunkan jumlah sel tumor di sumsum tulang dan harus dipantau dengan pemeriksaan kariotip sumsum tulang bersama dengan pemeriksaan PCR terhadap adanya transkripsi *BCR-ABL1* di sumsum tulang atau darah tepi. Penilaian terhadap respon diawali dengan penilaian sumsum tulang secara teratur (3-6 bulan) untuk menilai sitogenetik metafase<sup>9</sup>.

#### (3) Pemeriksaan mutasi BCR-ABL1

Mekanisme resistensi penyakit terhadap pengobatan imatinib adalah terjadi mutasi dalam protein gabungan *BCR-ABL1*. Mutasi ini dapat dideteksi dengan mengurutkan gen *BCR-ABL1* dan pemeriksaan ini dilakukan pada banyak rumah sakit terhadap pasien yang gagal berespon baik terhadap pengobatan imatinib,. Pola mutasi dapat digunakan untuk menentukan arah pengobatan untuk memilih terapi lini kedua<sup>9</sup>.

#### **b) Generasi kedua penghambat tirosin kinase**

Dasatinib merupakan penghambat multikinase luas yang efektif pada banyak kasus *BCR-ABL1* yang telah mengalami mutasi menyebabkan resisten terhadap imatinib. Obat ini secara luas digunakan pada kasus tersebut meskipun resistensi cairan dapat menjadi efek samping yang bermasalah<sup>9</sup>.

Nilotinib memiliki mekanisme kerja mirip dengan imatinib namun memiliki afinitas tinggi terhadap BCR-ABL1 kinase dan dapat efektif untuk kasus dengan mutasi resisten imatinib. Baik nilotinib maupun imatinib sekarang telah diuji banding dengan imatinib sebagai lini pertama pengobatan LMK dan hasilnya ternyata obat ini lebih unggul<sup>9</sup>.

### **c) Transplantasi sel punca**

Transplantasi sel punca alogenik merupakan terapi kuratif untuk LMK, tetapi karena risikonya, biasa ditujukan pada pasien dengan kegagalan imatinib. Transplantasi sumsum tulang alogenik hanya diberikan kepada sebagian pasien<sup>9</sup>.

### **j. Komplikasi**

Salah satu manifestasi klinis dari leukemia adalah perdarahan. Manifestasi perdarahan yang paling sering ditemukan berupa petekie, purpura atau ekimosis, yang terjadi pada 40 – 70% penderita leukemia akut pada saat didiagnosis. Lokasi perdarahan yang paling sering adalah pada kulit, mata, membran mukosa hidung, ginggiva dan saluran cerna. Perdarahan yang mengancam jiwa biasanya terjadi pada sistem saraf pusat dan saluran cerna, selain itu juga pada paru, uterus dan ovarium<sup>7</sup>.

Manifestasi perdarahan ini muncul sebagai akibat dari berbagai kelainan. Perdarahan menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada leukemia akut terutama pada leukemia mielositik akut dengan diferensiasi monositik dan leukemia promielositik akut. Komplikasi

perdarahan mengakibatkan mortalitas sebesar 7 – 10% pada pasien leukemia akut yang terjadi dalam beberapa hari atau minggu pertama setelah diagnosis. Leukemia yang paling sering dihubungkan dengan perdarahan yang mengancam jiwa adalah Leukemia Promielositik Akut (AML-M3 atau APL) yaitu suatu subtipe leukemia mielositik akut yang ditandai dengan translokasi resiprokal kromosom 15 dan 17. Pada Leukemia Promielositik Akut, hampir 30% kematian dini diakibatkan oleh komplikasi perdarahan. Perdarahan yang terjadi pada Leukemia Promielositik Akut tersebut dihubungkan dengan koagulasi intravaskuler diseminata, hiperfibrinolisis dan aktifitas protease non-spesifik. Penyebab tersering perdarahan pada leukemia adalah trombositopenia. Berkurangnya jumlah trombosit pada leukemia biasanya merupakan akibat dari infiltrasi ke sumsum tulang atau kemoterapi, namun bisa juga karena koagulasi intravaskuler diseminata, proses imunologis dan hipersplenisme sekunder terhadap pembesaran limpa. Selain trombositopenia, perdarahan dapat juga akibat disfungsi trombosit, kelainan hepar dan fibrinolisis<sup>7</sup>.

Kelainan hemostasis lain yang juga dapat terjadi pada leukemia adalah trombosis ataupun tromboemboli. Trombosis dapat merupakan salah satu gejala yang ditemukan saat diagnosis yaitu pada leukemia promielositik akut (AML-M3) 9,6%; pada AML non-M3 3,2% dan pada ALL 1,4%.<sup>15</sup> Patogenesis keadaan protrombotik pada leukemia sangat kompleks dan melibatkan berbagai mekanisme seperti aktivasi koagulasi



oleh substansi prokoagulan yang dilepaskan sel leukemik, kegagalan jalur fibrinolitik dan perubahan endotel<sup>7</sup>.

## **k. Prognosis**

### **1) Leukemia Limfoblastik Akut (LLA)**

Terdapat variasi yang besar dalam kemungkinan masing-masing pasien memperoleh kesembuhan jangka panjang berdasarkan sejumlah variabel biologik. Sekitar 25% anak mengalami kekambuhan setelah terapi lini pertama dan memerlukan terapi lebih lanjut tetapi secara keseluruhan 85% anak diharapkan dapat disembuhkan. Angka kesembuhan pada dewasa turun signifikan menjadi kurang dari 5% pada usia lebih dari 70 tahun<sup>9</sup>.

### **2) Leukemia Mieloid Akut (LMA)**

Hasil akhir pada pasien LMA tergantung pada sejumlah faktor seperti usia dan hitung jumlah leukosit saat pemeriksaan. Bagaimanapun, kelainan genetik tumor merupakan suatu penentuan yang penting<sup>9</sup>.

Konsep penting dalam perkembangan terapi LMA adalah bermula pada jadwal pengobatan pada seorang pasien berdasarkan kelompok risiko mereka. Sitogenetik yang membaik dan perbaikan setelah satu tahap kemoterapi, keduanya menandakan prognosis baik. Sebaliknya, abnormalitas monosomi 5 atau 7, sel blast dengan kelainan *internals tandem duplication FLT3* atau kelainan dengan respon buruk

menempatkan pasien kelompok risiko buruk yang membutuhkan terapi intensif<sup>9</sup>.

Pemantauan dari sisa penyakit minimal selama dan setelah kemoterapi perlu diamati sebagai panduan utama pengobatan. Pemantauan dapat dilakukan dengan pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR) atau analisa flow sitometri dari “imunofenotip berkaitan leukemia” abnormal yang terlihat pada lebih 90% kasus<sup>9</sup>.

Prognosis pasien dengan LMA telah disempurnakan terus-menerus, terutama untuk usia di bawah 60 tahun, dan sekitar sepertiga dari kelompok ini dapat menjalani terapi dalam jangka waktu lama. Kelainan sitogenetik dan respon awal terhadap pengobatan merupakan faktor penentu utama dari perbaikan, menengah atau perburukan prognosis. Melacak sisa penyakit minimal memakai petanda sitogenetik molekular atau penyimpangan fenotip dapat membantu memperkirakan pebaikan atau kekambuhan jangka panjang. Untuk usia lanjut, keadaan menjadi lebih buruk dan kurang dari 10% dari penderita berusia diatas 70 tahun yang dapat menerima pebaikan jangka panjang<sup>9</sup>.

### **3) Leukemia Limfositik Kronik (LLK)**

ZAP-70 adalah suatu protein tirosin kinase yang berperan dalam penghantaran sinyal sel setelah antigen dikenali oleh reseptor antigen pada limfosit. Dalam keadaan normal, ekspresi enzim ini terbatas di sel T tetapi pada kasus-kasus LLK protein ini juga terekspresikan secara

menyimpang dengan prognosis klinis kurang baik. Ekspresi kuat CD38 juga memberi prognosis yang buruk<sup>9</sup>.

#### **4) Leukemia Mieloid Kronik (LMK)**

Transformasi akut ( 20% atau lebih blast di sumsum tulang) dapat terjadi cepat dalam beberapa hari atau minggu. Pada umumnya, pasien mempunyai fase akselerasi bersama dengan anemia, trombositopenia, dan peningkatan basofil, eosinofil atau sel blast di darah tepi dan sumsum tulang. Limpa dapat membesar meskipun hitung darah tepi terkontrol dan sumsum tulang dapat menjadi fibrosis. Pasien dapat berada pada fase ini selama beberapa bulan, fase penyakit yang lebih mudah dikontrol daripada saat fase kronik. Pada kedua fase, akselerasi maupun fase akut, abnormalitas kromosom baru sering muncul. Pada sekitar seperlima kasus, transformasi akut menjadi limfoblastik dan pasien dapat diobati sama seperti LLA dengan sejumlah pasien kembali ke fase kronik setelah berbulan-bulan atau bahkan setahun atau dua tahun. Pada sebagian besar kasus, transformasi yang terjadi menjadi LMA atau tipe campuran. Tipe tersebut lebih sulit untuk diobati dan ketahanan hidup jarang melebihi beberapa bulan. Imatinib sangat berguna dalam penatalaksanaan transformasi blastik tetapi resistensi terhadap pengobatan biasa terjadi dalam beberapa minggu. Penghambat tirosin kinase yang baru ditujukan untuk menangani resisten terhadap imatinib termasuk dasatinib dan nilotinib. Transplantasi sel punca alogenik dapat dicobakan pada pasien muda dengan donor HLA yang sesuai<sup>9</sup>.

## **I. Pengendalian**

### **1) Pengendalian Terhadap Pemaparan Sinar Radioaktif**

Pencegahan ini ditujukan kepada petugas medis yang bekerja di bagian radiologi dan pasien yang menerima pengobatan menggunakan radiasi. Pada petugas yang bekerja di bagian radiologi dilakukan dengan cara menggunakan alat pelindung berupa baju pelindung khusus anti radiasi, mengurangi jumlah paparan terhadap radiasi, dan melakukan pergantian atau rotasi kerja. Pada pasien dilakukan dengan memberikan pelayanan diagnostik radiologi yang berintensitas rendah sesuai dengan kebutuhan klinis<sup>5</sup>.

### **2) Pengendalian Pemaparan Lingkungan Kimia**

Pencegahan dilakukan untuk para pekerja yang sering terpapar dengan benzena dan zat aditif serta senyawa-senyawa kimia lainnya. Hal ini dilakukan dengan memberikan pengetahuan atau informasi tentang bahan-bahan karsinogen agar pekerja bisa bekerja dengan hati-hati. Hindari terpapar langsung dengan zat-zat kimia tersebut, dianjurkan pada saat bekerja harus menggunakan APD (Alat Pelindung Diri)<sup>5</sup>.

### **3) Mengurangi Frekuensi Merokok**

Pencegahan ini ditujukan kepada kelompok perokok berat/perokok aktif agar bisa berhenti atau mengurangi intensitas merokok. Satu dari empat kasus LMA disebabkan oleh rokok. Hal ini dilakukan dengan memberikan penyuluhan tentang bahaya merokok yang dapat

menyebabkan kanker termasuk leukemia (LMA). Karena didalam rokok mengandung zat pemicu kanker bersifat leukemogenik<sup>5</sup>.

#### **4) Pemeriksaan Kesehatan Pranikah**

Pencegahan ini ditujukan bagi pasangan yang akan berencana menikah. Pemeriksaan ini bertujuan untuk memastikan status kesehatan dari masing-masing calon mempelai. Jika masing-masing pasangan atau salah satu dari pasangan tersebut memiliki riwayat keluarga yang menderita sindrom Down atau kelainan gen lainnya, disarankan untuk berkonsultasi dengan dokter atau ahli di bidang hematologi<sup>5</sup>.

### **3. Karakteristik Penderita Leukemia pada Anak**

#### **a. Klasifikasi**

Klasifikasi berdasarkan jenis leukemia, yaitu :

- 1) Leukemia Limfoblastik Akut (LLA)<sup>9</sup>.
- 2) Leukemia Mieloid Akut (LMA)<sup>9</sup>.
- 3) Leukemia Limfoid Kronik (LLK)<sup>9</sup>.
- 4) Leukemia Mieloid Kronik (LMK)<sup>9</sup>.

#### **b. Gambaran individu**

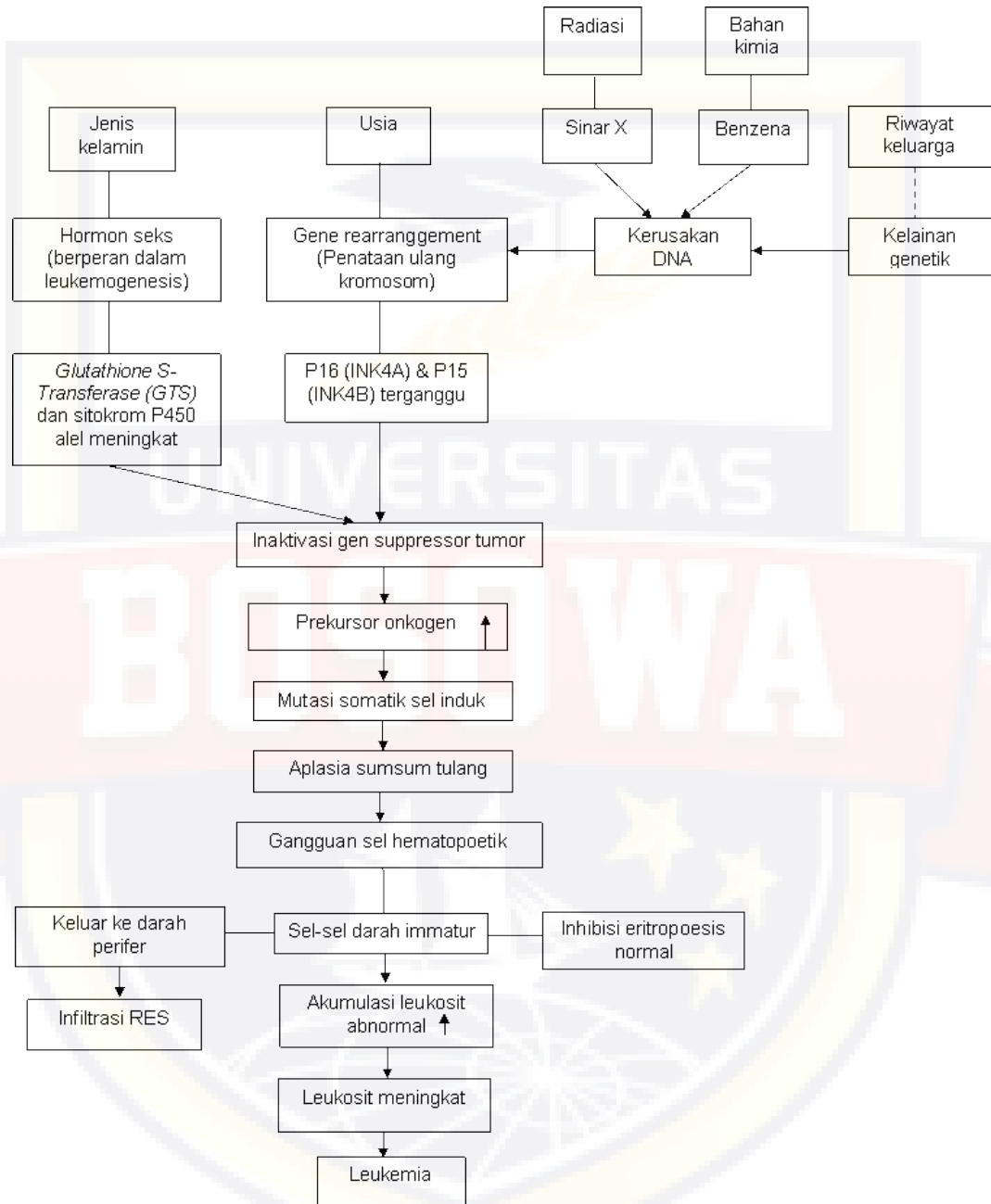
- 1) Kelompok usia<sup>1</sup>.
- 2) Jenis kelamin<sup>1</sup>.
- 3) Riwayat keluarga menderita leukemia<sup>1</sup>.

### c. Gambaran klinis

Gambaran klinis pada penderita leukemia, yaitu:

- 1) Anemia : mudah lelah, letargi, pusing, sesak, nyeri dada<sup>9</sup>.
- 2) Anoreksia<sup>9</sup>.
- 3) Nyeri tulang dan sendi (karena infiltrasi sumsum tulang oleh sel-sel leukemia)<sup>9</sup>.
- 4) Demam, banyak berkeringat (gejala hipermetabolisme)<sup>9</sup>.
- 5) Infeksi mulut, saluran napas atas dan bawah, selulitis, atau sepsis. Penyebab yang paling sering adalah stafilokokus, streptokokus, dan bakteri gram negatif usus, serta berbagai spesies jamur<sup>9</sup>.
- 6) Perdarahan kulit (petekie dan ekimosis), perdarahan gusi, hematuria, perdarahan saluran cerna, perdarahan otak<sup>9</sup>.
- 7) Limfadenopati<sup>9</sup>.
- 8) Splenomegali<sup>9</sup>.
- 9) Hepatomegali<sup>9</sup>.
- 10) Massa di mediastinum (sering pada LLA sel T)<sup>9</sup>.
- 11) Leukemia sistem saraf pusat: nyeri kepala, muntah (gejala tekanan intrakranial yang tinggi), perubahan dalam status mental, kelumpuhan saraf otak terutama saraf VI dan VII, kelainan neurologik fokal<sup>9</sup>.
- 12) Keterlibatan organ lain: testis, retina, kulit, pleura, perikardium, tonsil<sup>9</sup>.

## B. Kerangka Teori

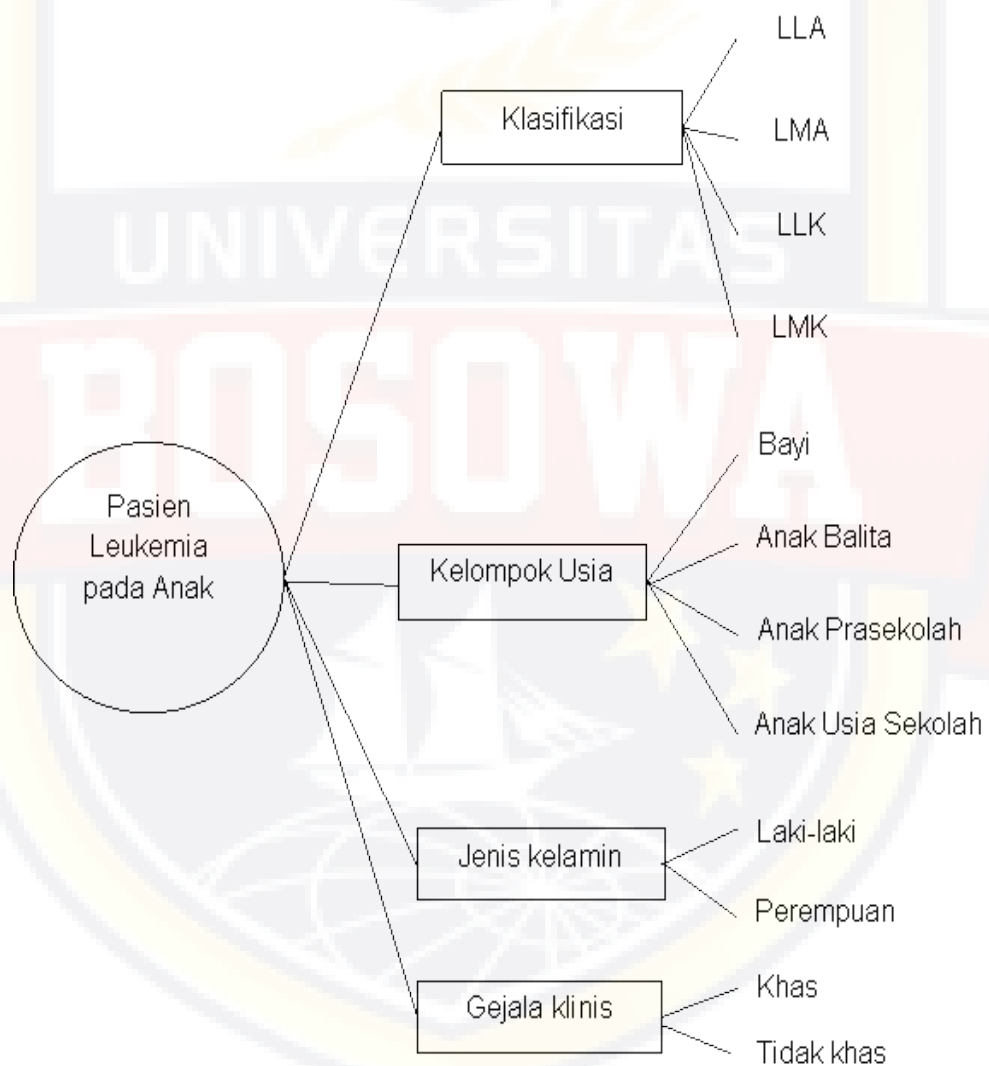


Gambar 4. Kerangka Teori

### BAB III

#### KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

##### A. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep



## **B. Definisi Operasional**

### **1. Penderita Leukemia**

Penderita leukemia pada penelitian ini adalah anak yang didiagnosa menderita leukemia di beberapa rumah sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, berdasarkan jenis leukemia.

Kriteria Objektif penderita leukemia berdasarkan klasifikasi:

- a. Penderita Leukemia Limfoblastik Akut : bila pada artikel terkait tercatat anak menderita leukemia limfoblastik akut.
- b. Penderita Leukemia Mieloid Akut : bila pada artikel terkait tercatat anak menderita leukemia mieloid akut.
- c. Penderita Leukemia Limfoid Kronik : bila pada artikel terkait tercatat anak menderita leukemia limfoid kronik.
- d. Penderita Leukemia Mieloid Kronik : bila pada artikel terkait tercatat anak menderita leukemia mieloid kronik.

### **2. Usia Penderita**

Usia pada penelitian ini adalah usia penderita yang didiagnosa menderita leukemia di berbagai penelitian di beberapa rumah sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan 2017 yang dinyatakan dalam kelompok usia penderita.

Kriteria objektif kelompok usia (Depkes RI,2009)

- a. Bayi : bila pada artikel terkait tercatat anak berusia <1 Tahun.
- b. Anak Balita : bila pada artikel terkait tercatat anak berusia antara 1 sampai <5 tahun.
- c. Anak Prasekolah : bila pada artikel terkait tercatat anak berusia antara 5 Sampai <6 tahun.
- d. Anak Usia Sekolah : bila pada artikel terkait tercatat anak berusia antara 6 sampai <18 tahun.

### **3. Jenis kelamin Penderita**

Jenis kelamin pada penelitian ini adalah jenis kelamin anak yang didiagnosa menderita leukemia di beberapa rumah sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan 2017.

Kriteria objektif jenis kelamin:

- a. Laki-laki : bila pada artikel terkait tercatat anak berjenis kelamin laki-laki.
- b. Perempuan : bila pada artikel terkait tercatat anak berjenis kelamin perempuan

### **4. Gejala klinis pada Penderita**

Gejala klinis pada penelitian ini adalah gejala klinis pada anak yang didiagnosa menderita leukemia di beberapa rumah sakit di Indonesia

periode tahun 2007 sampai dengan 2017, berdasar gejala klinis pada anak.

Kriteria objektif gejala klinis :

- a. Gejala Klinis Khas : bila pada artikel terkait tercatat anak mengalami perdarahan, nyeri, splenomegali, hepatomegali serta terdapat massa di mediastinum.
- b. Gejala Klinis Tidak Khas : bila pada artikel terkait tercatat anak mengalami demam, lemas, pucat, mual serta diare.



## **BAB IV**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. Jenis Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pendekatan sintesis artikel penelitian tentang penderita leukemia pada anak di beberapa rumah sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan 2017.

#### **B. Tempat dan Waktu Penelitian**

##### **1. Tempat penelitian**

Disesuaikan dengan tempat penelitian artikel-artikel penelitian yang dijadikan sebagai sumber data penelitian ini. Dari sepuluh artikel penelitian ini maka tempat penelitian di beberapa rumah sakit di Indonesia :

- a. RS Dr. Cipto Mangunkusumo
- b. RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta
- c. RSUP Sanglah Denpasar
- d. RSUP Sanglah Denpasar
- e. RSUP Prof.Dr. R.D Kandou
- f. RSUD Arifin Achmad
- g. RSUP H.Adam Malik
- h. RSUP H.Adam Malik
- i. RSUD Dr.Soetomo

- j. RS Al Islam Bandung

## **2. Waktu penelitian**

Disesuaikan dengan waktu penelitian artikel-artikel penelitian yang dijadikan sebagai sumber data penelitian ini. Dari sepuluh artikel penelitian ini maka waktu penelitian dari tahun 2007 sampai dengan tahun 2017 :

- a. RS Dr. Cipto Mangunkusumo pada tahun 2007-2009
- b. RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta pada tahun 2010-2016
- c. RSUP Sanglah Denpasar pada tahun 2011-2013
- d. RSUP Sanglah Denpasar pada tahun 2011-2015
- e. RSUP Prof. Dr. R.D Kandou pada tahun 2012-2013
- f. RSUD Arifin Achmad pada tahun 2013-2014
- g. RSUP H. Adam Malik pada tahun 2014-2016
- h. RSUP H. Adam Malik pada tahun 2016
- i. RSUD Dr. Soetomo pada tahun 2016
- j. RS Al Islam Bandung pada tahun 2017

## **C. Populasi dan Sampel Penelitian**

### **1. Populasi Penelitian**

Populasi penelitian ini adalah penderita pada seluruh artikel penelitian tentang anak yang didiagnosa menderita leukemia di beberapa rumah sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan tahun 2017.

## 2. Sampel Penelitian

Sampel penelitian ini adalah penderita pada seluruh artikel penelitian tentang anak yang didiagnosa menderita leukemia di beberapa rumah sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, yang memenuhi kriteria penelitian.

### D. Kriteria Jurnal Penelitian

#### Kriteria Inklusi Jurnal Penelitian

- a. Artikel penelitian tentang anak yang didiagnosa menderita leukemia di beberapa rumah sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan tahun 2017.
- b. Artikel penelitian memuat minimal dua variabel berupa jenis leukemia, usia, jenis kelamin, atau gejala klinis.
- c. Artikel tentang penelitian yang menggunakan metode deskriptif.

Berdasarkan kriteria penelitian ditemukan 10 artikel, seperti pada **tabel 2** dibawah ini.

**Tabel 2. Jurnal Penelitian tentang Anak yang Didiagnosa Menderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Wilayah Indonesia Periode Tahun 2007 sampai dengan 2017, yang Digunakan Sebagai Sumber Data**

No	Peneliti	Judul Penelitian	Tempat Penelitian	Jumlah Sampel
1.	Teny TS,dkk 2007-2009	Prognosis Leukemia Limfoblastik Akut pada Anak Obes	RS Dr. Cipto Mangunkusumo	12

---

**Lanjutan tabel 2**

2.	Din A,dkk 2010-2016	The Outcomes of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia with Hyperleuko-cytosis	RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta	111
3.	N.M.I.Pertiwi, dkk 2011-2013	Gangguan Hematologi Akibat Kemoterapi pada Anak dengan Leukemia Limfositik Akut	RSUP Sanglah Denpasar	17
4.	Ardanta DT T 2011-2015	Prevalensi dan Karakteristik Anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut	RSUP Sanglah Denpasar	84
5.	Fajrul F T, dkk 2012-2013	Analisis Kadar Kreatinin pada Anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut di Pusat Kanker Anak Estella BLU RSUP Pof Dr. RD Kandou	RSUP Prof.Dr. R.D Kandou	30
6.	Fridayenti, dkk 2013-2014	Profil Pasien Leukemia Anak di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau	RSUD Arifin Achmad	48
7.	Meilita V S 2014-2016	Karakteristik Penderita Leukemia yang Dirawat Inap di RSUP H.Adam Malik Medan Tahun 2014-2016	RSUP H.Adam Malik	176
8.	Radha L H S 2016	Gambaran pH Kulit Anak Penderita Leukemia yang Mendapat Kemoterapi di RSUP Haji Adam Malik Medan	RSUP H.Adam Malik	32
9.	Kezia W P 2016	Studi Epidemiologi Profil Klinis dan	RSUD Dr.Soetomo	50

---

**Lanjutan tabel 2**

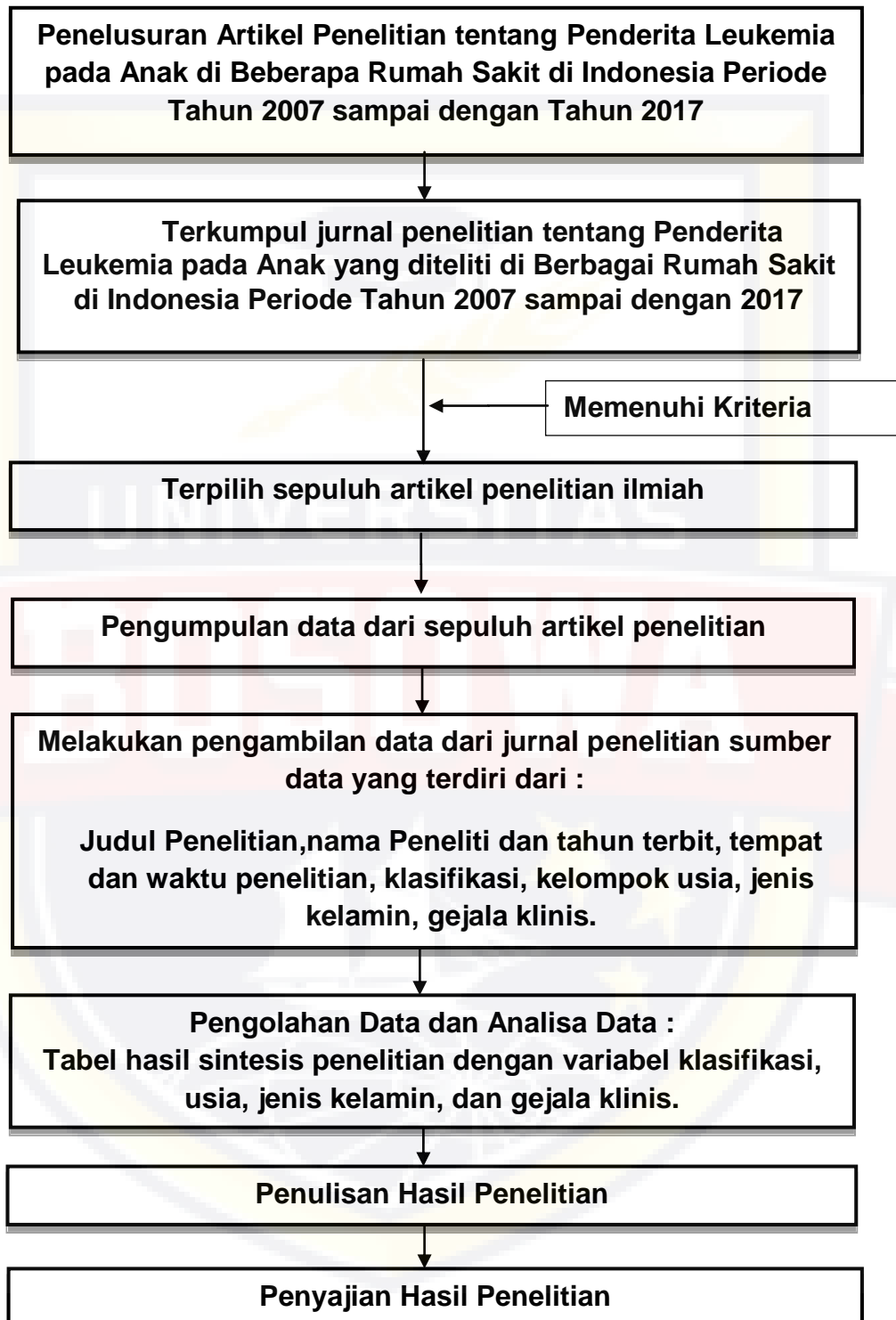
		Laboratorium Pasien Leukemia Limfoblastik Akut Anak di RSUD Dr. Soetomo		
10	Nadia S,dkk 2017	Karakteristik Pasien Leukemia Llmfoblastik Akut (LLA) di Rumah Sakit Al Islam Bandung Tahun 2017	RS Al Islam Bandung	92

**E. Cara Pengambilan Sampel**

Dari sepuluh artikel penelitian ilmiah yang berhasil dikumpulkan, pada umumnya menggunakan teknik pengambilan sampel secara *non-propability sampling*.



### F. Alur Penelitian



Gambar 6. Alur Penelitian

## G. Prosedur Penelitian

1. Peneliti telah melakukan penelusuran literatur penelitian ilmiah di berbagai tempat seperti : Google Scholar, situs web Perpustakaan Nasional Republik Indonesia (PNRI) dan situs repository setiap universitas di Indonesia.
2. Telah dilakukan pengumpulan semua jurnal penelitian tentang anak yang didiagnosa menderita leukemia di beberapa rumah sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan tahun 2017.
3. Jurnal penelitian kemudian telah dipilah menyesuaikan kriteria penelitian.
4. Telah dilakukan pengumpulan 10 jurnal penelitian tentang anak yang didiagnosa menderita leukemia di beberapa rumah sakit di Indonesia periode tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, yang memenuhi kriteria penelitian.
5. Telah dilakukan pengambilan data yang dari hasil penelitian masing-masing artikel menyangkut usia, jenis kelamin dan gejala klinis pada penderita.
6. Semua data telah dikumpulkan dengan meng-*input* ke dalam komputer dengan menggunakan program *microsoft excel*.
7. Data dari sepuluh jurnal penelitian tersebut telah dituangkan dalam tabel rangkuman hasil penelitian karakteristik penderita leukemia pada anak.

8. Telah dilakukan pengambilan data dari jurnal penelitian sumber data yang terdiri dari :

- a. Judul Penelitian
- b. Nama Peneliti
- c. Tempat dan Waktu Penelitian
- d. Penderita leukemia: telah diambil jenis leukemia yang diderita anak dari jurnal terkait kemudian dikelompokkan menjadi kelompok penderita leukemia limfoblastik akut bila pada artikel terkait tercatat anak menderita leukemia limfoblastik akut, kelompok penderita leukemia mieloid akut bila pada artikel terkait tercatat anak menderita leukemia mieloid akut, kelompok penderita leukemia limfoid kronik bila pada artikel terkait tercatat anak menderita leukemia limfoid kronik, atau kelompok penderita leukemia mieloid kronik bila pada artikel terkait tercatat anak menderita leukemia mieloid kronik.
- e. Kelompok usia : telah diambil usia penderita dari jurnal terkait kemudian dikelompokkan menjadi kelompok usia bayi bila pada artikel terkait tercatat anak berusia <1 tahun, kelompok usia balita bila pada artikel terkait tercatat anak berusia antara 1 sampai <5 tahun, kelompok usia prasekolah bila pada artikel terkait tercatat anak berusia antara 5 sampai <6 tahun, kelompok usia anak sekolah bila pada artikel terkait tercatat anak berusia antara 6 sampai <18 tahun.
- f. Jenis kelamin : telah diambil jenis kelamin dari jurnal terkait kemudian dikelompokkan menjadi kelompok laki-laki bila pada artikel terkait

tercatat jenis kelamin anak adalah laki-laki, atau kelompok perempuan bila pada artikel terkait tercatat jenis kelamin anak adalah perempuan.

- g. Gejala klinis : telah diambil gejala klinik yang paling sering ditemukan dari jurnal terkait, kemudian dilakukan pengelompokan menjadi kelompok gejala khas bila pada artikel terkait tercatat anak mengalami perdarahan, nyeri, splenomegali, hepatomegali serta terdapat massa di mediastinum, atau kelompok gejala klinis tidak khas. Bila pada artikel terkait tercatat anak mengalami demam, lelah, pucat, mual serta diare.
9. Selanjutnya telah dilakukan pengolahan dan analisa data dari artikel penelitian tentang usia, paritas, tingkat pendidikan dan pekerjaan penderita yang disintesa secara manual kemudian dibuat dalam bentuk tabel sintesis masing-masing variabel dengan menggunakan program *microsoft excel* yang disajikan dalam tabel sintesis, diagram bar, dan diagram pie serta dilakukan pembahasan sesuai dengan pustaka yang ada.
10. Setelah analisis data selesai, peneliti telah melakukan penulisan hasil penelitian sebagai penyusunan laporan tertulis dalam bentuk skripsi.
11. Hasil penelitian telah disajikan secara lisan dan tulisan.

#### **H. Teknik Pengumpulan Data**

Pengumpulan data pada penelitian ini telah dilakukan dengan memasukkan semua data dari penelitian-penelitian yang digunakan

sebagai sampel ke dalam komputer dengan menggunakan program *microsoft excel*. Data yang dimaksud dalam penelitian penelitian ini adalah hasil penelitian masing-masing artikel menyangkut klasifikasi, usia, jenis kelamin, dan gejala klinis.

### **I. Pengolahan dan Analisis Data**

Data yang telah dikumpulkan dari artikel penelitian tentang usia, jenis kelamin, dan gejala klinis penderita yang diolah dan disintesa secara manual kemudian dibuat dalam bentuk tabel sintesis masing-masing variabel lalu diolah menggunakan perangkat lunak komputer program *microsoft excel*. Adapun analisis statistik yang digunakan adalah dekskriptif dengan melakukan perhitungan statistik sederhana yang disajikan dalam bentuk grafik bar dan grafik pie. Untuk skala nominal dapat dihitung jumlah penderita, proporsi, persentase atau *rate*. Hasilnya berupa jumlah penderita dan persentasi (proporsi) yang disajikan dalam bentuk tabel distribusi serta telah dilakukan pembahasan sesuai dengan pustaka yang ada.

### **J. Aspek Etika Penelitian**

Tidak ada masalah etik yang timbul pada penelitian ini, karena:

1. Peneliti telah mencantumkan nama peneliti dan tahun terbit penelitian terkait pada semua data yang diambil dari artikel yang bersangkutan.

2. Diharapkan penelitian ini dapat memberi manfaat kepada semua pihak yang terkait sesuai dengan manfaat penelitian yang telah disebutkan sebelumnya.



## BAB V

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Hasil Penelitian

Hasil analisis univariat menunjukkan penelitian karakteristik penderita leukemia pada anak oleh mahasiswa kesehatan dilakukan oleh berbagai program studi, antara lain pendidikan dokter, farmasi dan kesehatan masyarakat. Penelitian yang dilakukan tersebar di beberapa rumah sakit di Indonesia. Dari 10 penelitian yang diperoleh, sebanyak 4 penelitian yang dilakukan di rumah sakit di Pulau Jawa sementara 6 penelitian dilakukan di rumah sakit di luar Pulau Jawa. Hasil penelitian-penelitian diatas dapat mewakili faktor etiologi penyakit dari karakteristik demografi pasien seperti klasifikasi, usia, jenis kelamin serta gejala klinis penderita leukemia pada anak.

Jumlah sampel yang diteliti bervariasi antara 12-176 sampel dan desain penelitian yang diterapkan secara deskriptif. Penggunaan metode *secara deskriptif* banyak digunakan pada penulisan skripsi. Metode tersebut banyak memberikan hasil penelitian yang esensial mengenai karakteristik leukemia pada anak.

**Tabel 3. Rangkuman Data Hasil Penelitian tentang Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia periode Tahun 2007 sampai dengan 2017**

Nama Peneliti	Periode Penelitian	Judul Penelitian	Tempat Penelitian	Jumlah Sampel	Klasifikasi	Kelompok Usia	Jenis kelamin	Gejala Klinis
Teny TS, dkk	2007-2009	Prognosis Leukemia Limfoblastik Akut pada Anak Obes	RSDCM	12	LLA : 12 LMA : 0 LLK : 0 LMK : 0	B : - AB : - AP : - AUS : -	L : 9 P : 3	K : 12 TK : 0
Din A, dkk	2010-2016	The Outcomes of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia with Hyperleuko-cytosis	RSUPDSY	111	LLA : 111 LMA : 0 LLK : 0 LMK : 0	B : 5 AB : 0 AP : 61 AUS : 45	L : 68 P : 43	K : 38 TK : 73
PertiwiNM, dkk	2011-2013	Gangguan Hematologi akibat Kemoterapi pada Anak dengan Leukemia Limfositik Akut	RSUPS	17	LLA : 17 LMA : 0 LLK : 0 LMK : 0	B : 0 AB : 0 AP : 15 AUS : 2	L : 10 P : 7	K : - TK : -
Ardanta DT, dkk	2011-2015	Prevalensi dan Karakteristik Anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut	RSUPS	84	LLA : 84 LMA : 0 LLK : 0 LMK : 0	B : 1 AB : 38 AP : 38 AUS : 7	L : 44 P : 40	K : - TK : -
Fajrul FT, dkk	2012-2013	Analisis Kadar Kreatinin pada Anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut di Pusat	RSUPPDRK	30	LLA : 30 LMA : 0	B : 0 AB : 9	L : 16	K : -

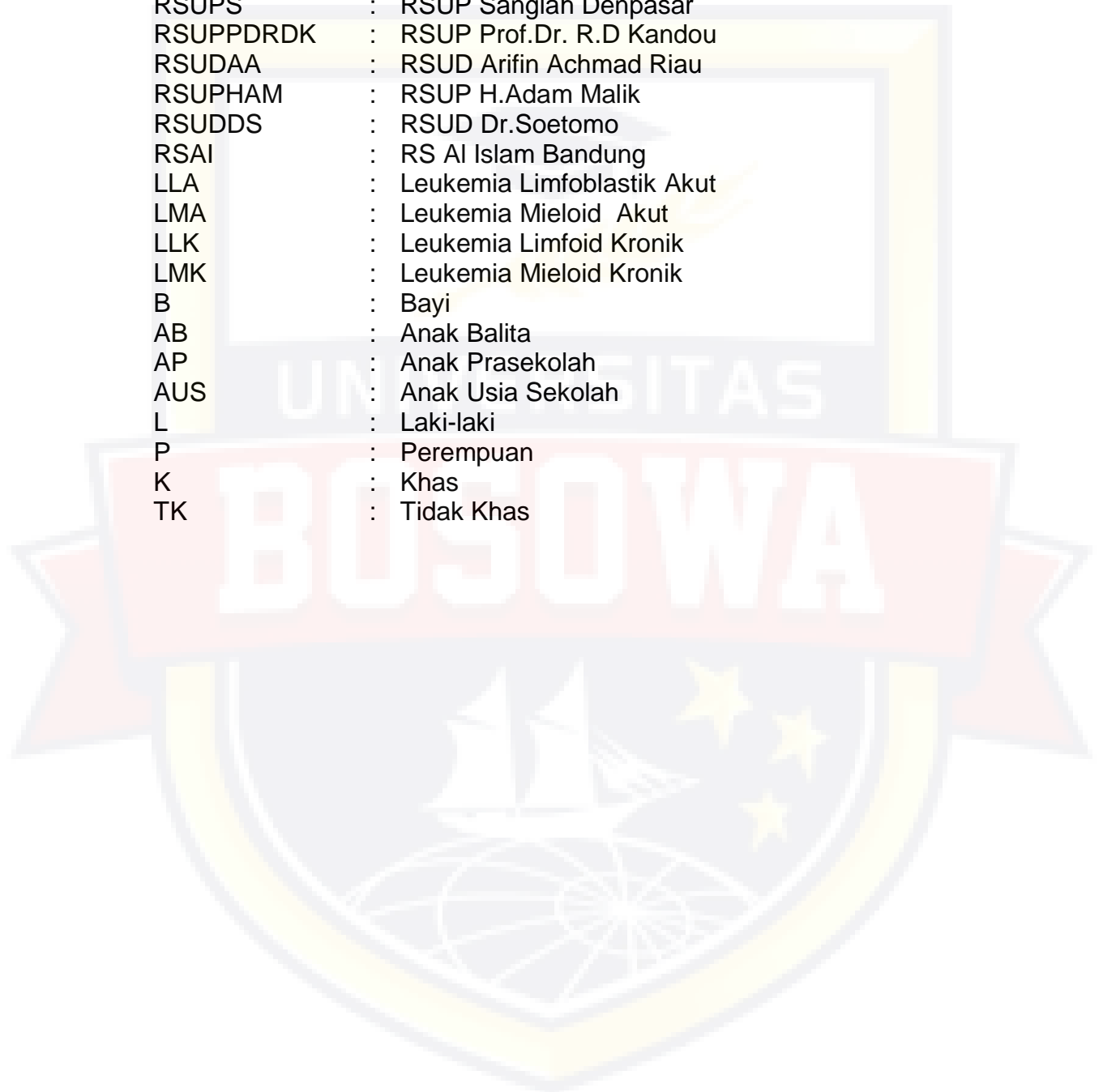


LanjutanTabel 3

		Kanker Anak Estella BLU RSUP Pof Dr. RD Kandou			LLK : 0 LMK : 0	AP : 17 AUS : 4	P : 14	TK : -
Fridayanti, dkk	2013- 2014	Profil Pasien Leukemia Anak di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau Periode Tahun 2013-2014	RSUDAA	48	LLA : 38 LMA : 5 LLK : 0 LMK : 4	B : 0 AB : 17 AP : 19 AUS : 12	L : 30 P : 18	K : - TK : -
Meilita VS	2014- 2016	Karakteristik Penderita Leukemia yang Dirawat Inap di RSUP H.Adam Malik Medan Tahun 2014-2016	RSUPHAM	176	LLA : 67 LMA : 62 LLK : 40 LMK : 7	B : 3 AB : 20 AP : 45 AUS : 25	L : 100 P : 76	K : 128 TK : 48
RadhaLH	2015- 2016	Gambaran pH Kulit Anak Penderita Leukemia yang Mendapat Kemoterapi di RSUP H.Adam Malik Medan	RSUPHAM	32	LLA : 27 LMA : 4 LLK : 0 LMK : 1	B : 0 AB : 8 AP : 11 AUS : 1	L : 20 P : 12	K : 7 TK : 25
Kezia WP	2016	Studi Epidemiologi Profil Klinis dan Laboratorium Pasien Leukemia Limfoblastik Akut Anak di RSUD Dr.Soetomo	RSUDDS	50	LLA : 50 LMA : 0 LLK : 0 LMK : 0	B : 5 AB : 16 AP : 15 AUS : 14	L : 27 P : 23	K : 25 TK : 25
Nadia S, dkk	2017	Karakteristik Pasien Leukemia Limfoblastik (LLA) di RumahSakit Al Islam Bandung Tahun 2017	RSAI	92	LLA : 92 LMA : 0 LLK : 0 LMK : 0	B : 0 AB : 27 AP : 49 AUS : 15	L : 56 P : 36	K : 29 TK : 63

## Keterangan :

RSDCM	:	RS Dr. Cipto Mangunkusumo
RSUPDSY	:	RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta
RSUPS	:	RSUP Sanglah Denpasar
RSUPPDRDK	:	RSUP Prof.Dr. R.D Kandou
RSUDAA	:	RSUD Arifin Achmad Riau
RSUPHAM	:	RSUP H.Adam Malik
RSUDDS	:	RSUD Dr.Soetomo
RSAI	:	RS Al Islam Bandung
LLA	:	Leukemia Limfoblastik Akut
LMA	:	Leukemia Mieloid Akut
LLK	:	Leukemia Limfoid Kronik
LMK	:	Leukemia Mieloid Kronik
B	:	Bayi
AB	:	Anak Balita
AP	:	Anak Prasekolah
AUS	:	Anak Usia Sekolah
L	:	Laki-laki
P	:	Perempuan
K	:	Khas
TK	:	Tidak Khas



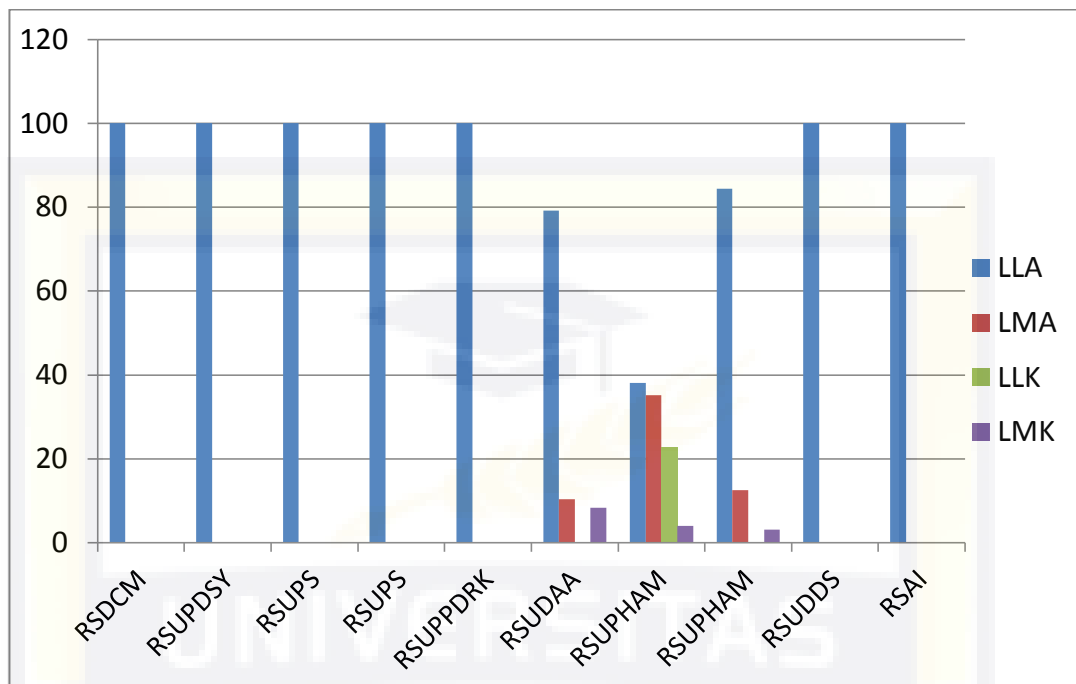
**Tabel 4. Distribusi Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia Periode Tahun 2007 sampai dengan 2017, Berdasarkan Jenis Leukemia pada Penderita.**

Sebaran Tempat	Tempat	Tahun	Penderita								K E T
			LLA		LMA		LLK		LMK		
			N	%	N	%	N	%	N	%	
Pulau Jawa	RSDCM	2007-2009	12	100	0	0	0	0	0	0	LLA =0-100% LMA =0 LLK =0 LMK =0
	RSUPDSY	2010-2016	111	100	0	0	0	0	0	0	
	RSUDDS	2016	50	100	0	0	0	0	0	0	
	RSUAI	2017	92	100	0	0	0	0	0	0	
Luar Pulau Jawa	RSUPS	2011-2013	17	100	0	0	0	0	0	0	LLA=38.1-100% LMA =0-35.2% LLK =0-22.7% LMK =0-8.3%
	RSUPS	2011-2015	84	100	0	0	0	0	0	0	
	RSUPPDRDK	2012-2013	30	100	0	0	0	0	0	0	
	RSUDAA	2013-2014	38	79.2	5	10.4	0	0	4	8.3	
	RSUPHAM	2014-2016	67	38.1	62	35.2	40	22.7	7	4.0	
RSUPHAM	2016	27	84.4	4	12.5	0	0	1	3.1		
		<b>Total</b>	<b>528</b>	<b>90.17</b>	<b>71</b>	<b>5.81</b>	<b>40</b>	<b>2.27</b>	<b>12</b>	<b>1.54</b>	LLA =90.17% LMA =5.81% LLK =2.27% LMK =1.54%

**Tabel 4** memperlihatkan distribusi penderita leukemia pada anak berdasarkan klasifikasi pada berbagai stratifikasi tempat, di Pulau Jawa tepatnya di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo didapatkan 12 (100%) kasus pada leukemia jenis Leukemia Limfoblastik Akut dan tidak terdapat data pada leukemia jenis yang lainnya yaitu Leukemia Mieloid Akut, Leukemia Limfositik Kronik serta Leukemia Mieloid Kronik. Kemudian di RSUP Dr.Sardjito Yogyakarta didapatkan kasus sebesar 111 (100%) jenis Leukemia Limfoblastik Akut dan tidak terdapat data pada Leukemia Mieloid Akut,Leukemia Limfositik Akut serta Leukemia Mieloid Kronik. Selanjutnya di RSUD Dr.Soetomo didapatkan data Leukemia Limfoblastik Akut sebanyak 50 (100%) dan tidak ada data pada Leukemia Mieloid Akut,Leukemia Limfositik Kronik serta Leukemia Mieloid Kronik. Di RS Al Islam Bandung tercatat 92 (100%) kasus Leukemia Limfoblastik Akut dan tidak terdapat data pada Leukemia Mieloid Akut, Leukemia Limfositik Kronik serta Leukemia Mieloid Kronik. Untuk kasus leukemia pada anak di luar Pulau Jawa yaitu di RSUP Sanglah Denpasar didapatkan 17 (100%) kasus Leukemia Limfoblastik Akut dan tidak terdapat data pada kasus leukemia jenis lainnya yaitu Leukemia Mieloid Akut,Leukemia Limfositik Kronik serta Leukemia Mieloid Kronik. Kemudian penelitian yang dilakukan masih di RSUP Sanglah Denpasar namun periode penelitian yang berbeda ditemukan hasil 84 (100%) kasus Leukemia Limfoblastik Akut dan tidak terdapat data pada Leukemia Mieloid Akut, Leukemia Limfositik Kronik serta Leukemia Mieloid Kronik. Di RSUP Prof.Dr. R.D Kandou

Manado tercatat 30 (100%) kasus Leukemia Limfoblastik Akut dan tidak ada data pada Leukemia Mieloid Akut, Leukemia Limfositik Kronik serta Leukemia Mieloid Kronik. Sedangkan penelitian yang dilakukan di RSUD Arifin Achmad Riau didapatkan 38 (79.2%) kasus Leukemia Limfositik Akut disusul 5 (10.4%) kasus Leukemia Mieloid Akut, pada leukemia jenis Leukemia Limfositik Kronik tidak terdapat data dan pada jenis Leukemia Mieloid Kronik terdapat 4 (8.3%) kasus. Kemudian di RSUD H. Adam Malik Medan tercatat 67 (38.1%) kasus Leukemia Limfoblastik Akut, pada kasus Leukemia Mieloid Akut terdapat 65 (35.2%) kasus, sebanyak 40 (22.7%) kasus Leukemia Limfositik Kronik dan pada Leukemia Mieloid Kronik tercatat 7 (4%) kasus. Penelitian yang dilakukan di RSUD H. Adam Malik Medan namun pada periode yang berbeda didapatkan bahwa leukemia jenis Leukemia Limfoblastik Akut sebanyak 27 (84.4%) kasus, leukemia jenis Leukemia Mieloid Akut terdapat 4 (12.5%) kasus, tidak ada data pada leukemia jenis Leukemia Limfositik Kronik dan terdapat 1 (3.1%) kasus pada Leukemia Mieloid Kronik.

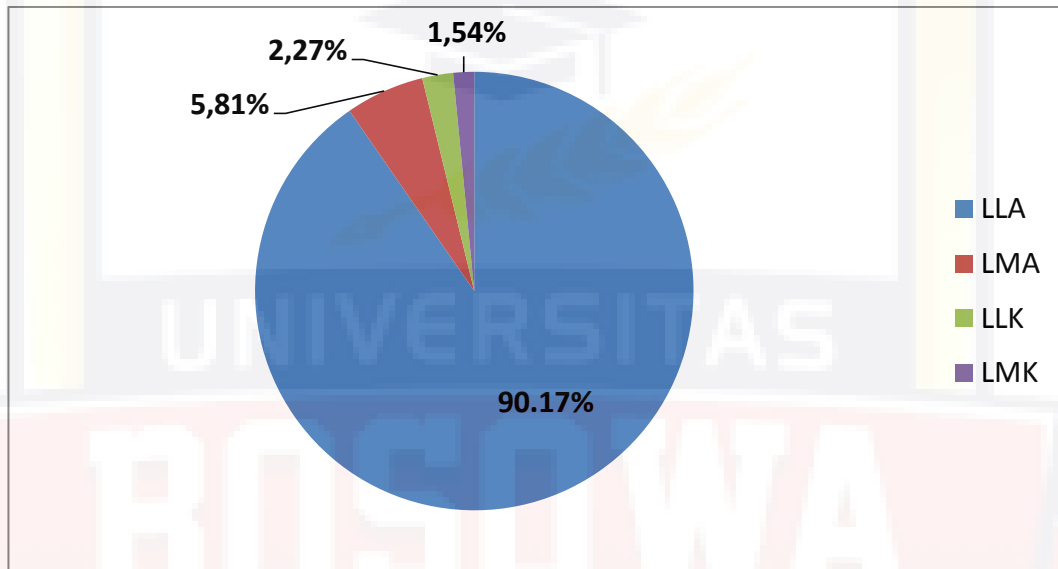
Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada grafik di bawah ini.



**Gambar 7. Diagram Bar Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia periode Tahun 2007 sampai dengan Tahun 2017, Berdasarkan Jenis Leukemia**

Pada **Gambar 7**, dapat dilihat bahwa persentase kasus leukemia pada anak berdasarkan klasifikasi dengan proporsi Leukemia Limfoblastik Akut tertinggi mencapai angka 79.2% terdapat di RSUD Arifin Achmad Riau dan proporsi Leukemia Limfoblastik Akut terendah sebesar 38.1% terdapat di RSUP H.Adam Malik Medan. Persentase kasus leukemia pada anak berdasarkan klasifikasi dengan proporsi mencapai angka 100% yaitu leukemia jenis Leukemia Limfoblastik Akut terdapat di beberapa tempat baik di Pulau Jawa maupun luar Pulau Jawa. Di Pulau Jawa yaitu di RS Dr. Cipto Mangunkusomo, RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, RSUD Dr. Soetomo dan RS Al Islam Bandung. Sedangkan di luar Pulau Jawa yaitu di RSUP Sanglah Denpasar serta di RSUP Prof.Dr. R.D Kandou

Manado. Hal ini disebabkan karena tidak didapatkan data leukemia jenis lain (Leukemia Mieloid Akut, Leukemia Limfositik Kronik dan Leukemia Mieloid Kronik) pada literatur.



**Gambar 8. Diagram Pie Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia periode Tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, Berdasarkan Jenis Leukemia**

Pada **Gambar 8** didapatkan bahwa dari 651 kasus distribusi penderita leukemia pada anak berdasarkan klasifikasi menunjukkan jenis terbanyak didominasi oleh jenis Leukemia Limfoblastik Akut sebanyak 528 kasus dengan persentase 90.17% disusul jenis Leukemia Mieloid Akut sebanyak 71 kasus dengan persentase 5.81% kemudian jenis Leukemia Limfositik Kronik sebanyak 40 kasus dengan persentase 2.27% dan jenis leukemia yang paling sedikit yaitu Leukemia Mieloid Kronik sebanyak 12 kasus dengan persentase 1.54%.

**Tabel 5. Distribusi Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa RumahSakit di Indonesia Periode Tahun 2007 sampai dengan 2017,Berdasarkan Kelompok Usia Penderita.**

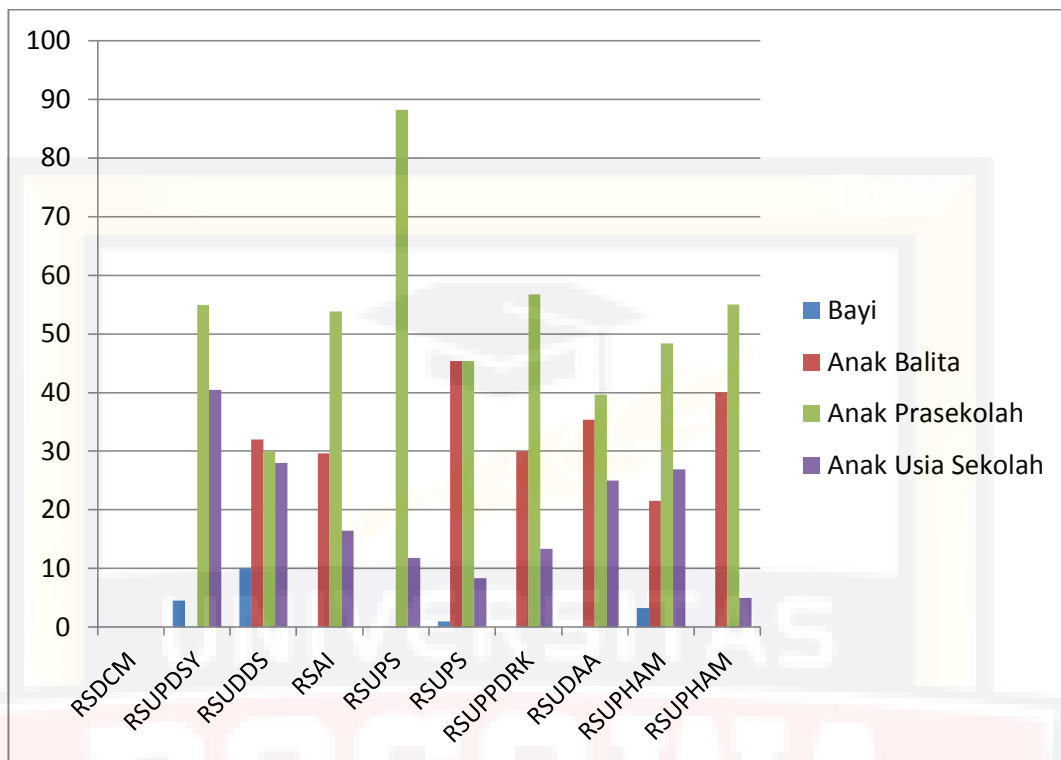
Sebaran Tempat	Tempat	Tahun	Kelompok Usia								K E T
			Bayi (B)		Anak Balita (AB)		Anak Prasekolah (AP)		Anak Usia Sekolah (AUS)		
			N	%	N	%	N	%	N	%	
Pulau Jawa	RSDCM	2007-2009	-	-	-	-	-	-	-	-	<b>B =0-10%</b> <b>AB =0-32%</b> <b>AP =30-54.95%</b> <b>AUS=16.48-40.5%</b>
	RSUPDSY	2010-2016	5	4.5	0	0	61	54.95	45	40.5	
	RSUDDS	2016	5	10	16	32	15	30	14	28	
	RSAI	2017	0	0	27	29.67	49	53.84	15	16.48	
Luar Pulau Jawa	RSUPS	2011-2013	0	0	0	0	15	88.2	2	11.5	<b>B =0-3.22%</b> <b>AB =0-45.35%</b> <b>AP =39.6-88.2%</b> <b>AUS=5-26.88%</b>
	RSUPS	2011-2015	1	1	38	45.35	38	45.35	7	8.3	
	RSUPPDRDK	2012-2013	0	0	9	30	17	56.7	4	13.3	
	RSUDAA	2013-2014	0	0	17	35.4	19	39.6	12	25	
	RSUPHAM	2014-2016	3	3.22	20	21.50	45	48.38	25	26.88	
	RSUPHAM	2016	0	0	8	40	11	55	1	5	
		<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>2.08</b>	<b>135</b>	<b>25.99</b>	<b>270</b>	<b>52.35</b>	<b>125</b>	<b>19.44</b>	<b>B = 2.08%</b> <b>AB =25.99%</b> <b>AP =52.35%</b> <b>AUS=19.44%</b>



**Tabel 5** memperlihatkan distribusi penderita leukemia pada anak berdasarkan kelompok usia pada berbagai stratifikasi tempat, di Pulau Jawa tepatnya di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo tidak didapatkan kasus kelompok usia bayi, anak balita, anak prasekolah serta anak usia sekolah. Sedangkan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta didapatkan kasus kelompok usia bayi yaitu 5 (4.5%) kasus, pada kelompok usia anak balita tidak ada data, sebanyak 61 (54.95%) kasus pada kelompok usia anak prasekolah dan 45 (40.5%) kasus pada kelompok usia anak usia sekolah, disusul oleh RSUD Dr. Soetomo didapatkan kasus sebesar 5 (10%) kasus pada kelompok usia bayi, kemudian sebanyak 16 (32%) kasus pada kelompok usia anak balita, pada kelompok usia anak prasekolah didapatkan 15 (30%) kasus pada kelompok usia anak prasekolah dan 14 (28%) kasus pada kelompok usia anak usia sekolah. Untuk kasus leukemia pada anak di luar Pulau Jawa, di RSUP Sanglah Denpasar tidak ada data pada kelompok usia bayi dan anak balita sedangkan pada kelompok usia anak prasekolah tercatat angka sebesar 15 (88.2%) kasus dan pada kelompok usia anak usia sekolah 2 (11.5%) kasus. Selanjutnya penelitian yang dilakukan masih di RSUP Sanglah Denpasar namun pada periode penelitian yang berbeda tercatat kelompok usia bayi 1 (1%) kasus, lalu pada kelompok usia anak balita dan kelompok usia anak prasekolah terdapat data dengan jumlah yang sama yaitu 38 (45.35%) kasus serta terdapat 7 (8.3%) kasus pada kelompok usia anak usia sekolah. Di RSUP Prof. Dr. R.D Kandou Manado, pada kelompok usia bayi tidak ada data,

pada kelompok usia anak balita tercatat 9 (30%) kasus selanjutnya pada kelompok usia anak prasekolah sebanyak 17 (56.7%) kasus dan pada kelompok usia anak usia sekolah tercatat 4 (13.3%) kasus. Di RSUD Arifin Achmad Riau tidak ada data pada kelompok usia bayi, pada kelompok usia anak balita terdapat 17 (35.4%) kasus, kelompok usia anak prasekolah 19 (39.6%) kasus dan pada kelompok usia anak usia sekolah sebanyak 12 (25%). Pada penelitian yang dilakukan di RSUP H. Adam Malik Medan tercatat pada kelompok usia bayi terdapat 3 (3.22%) kasus, kemudian terdapat 20 (21.50%) kasus pada kelompok usia anak balita, lalu pada kelompok usia anak prasekolah didapatkan 45 (48.38%) kasus, pada kelompok usia anak usia sekolah tercatat sebanyak 25 (26.88%) kasus. Sedangkan pada penelitian yang dilakukan di RSUP H. Adam Malik Medan pada periode penelitian yang berbeda untuk kelompok usia bayi tidak ada data, pada kelompok usia anak balita didapatkan sebanyak 8 (40%) kasus kemudian pada kelompok usia anak prasekolah sebanyak 11 (55%) kasus dan pada kelompok usia anak usia sekolah ada 1 (5%) kasus.

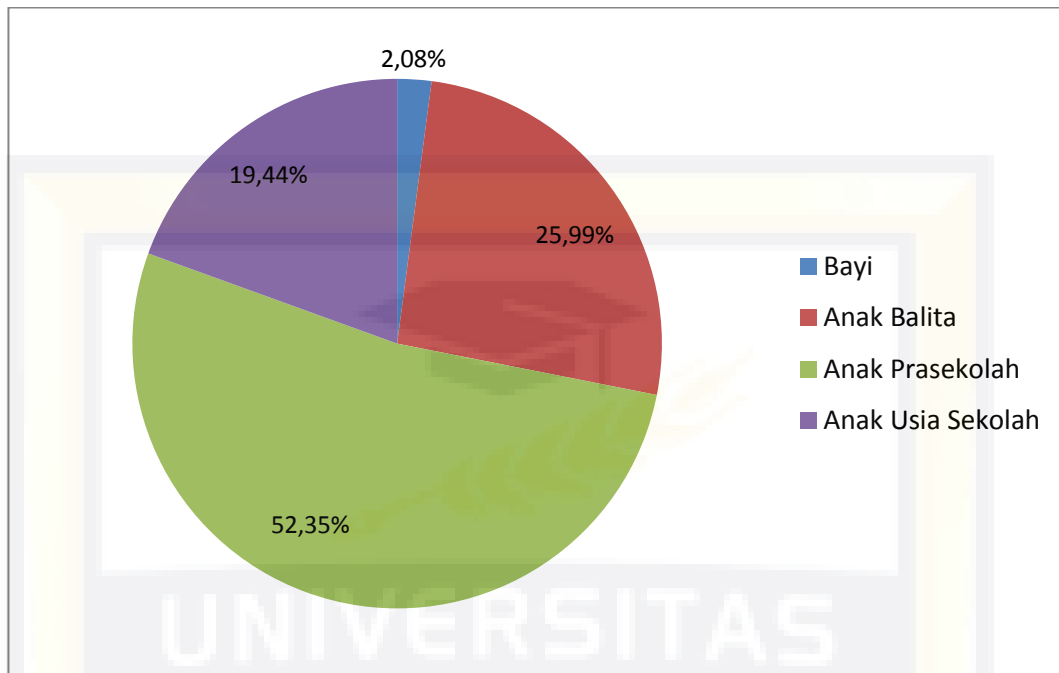
Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada grafik di bawah ini.



**Gambar 9. Diagram Bar Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia periode Tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, Berdasarkan Kelompok Usia Penderita**

Pada **Gambar 9** dapat dilihat bahwa persentase kasus leukemia pada anak berdasarkan kelompok usia dengan proporsi tertinggi terdapat di luar Pulau Jawa yaitu RSUP Sanglah Denpasar sebesar 88.2% yaitu usia prasekolah, setelah itu anak balita sebesar 45.32% kemudian anak usia sekolah sebesar 40.5% dan kelompok usia anak bayi sebesar 4.5%.

Proporsi penderita leukemia pada anak berdasarkan kelompok usia pada stratifikasi tempat dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



**Gambar 10. Diagram Pie Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia periode Tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, Berdasarkan Kelompok Usia Penderita**

Pada **Gambar 10** didapatkan bahwa dari 544 kasus distribusi pasien leukemia pada anak menunjukkan kelompok usia terbanyak didominasi oleh anak prasekolah sebanyak 270 kasus dengan persentase 52,35%, kelompok usia anak balita sebanyak 135 kasus dengan persentase 25.99%, setelah itu kelompok usia anak usia sekolah sebanyak 125 kasus sebesar 19.44% sedangkan kelompok usia bayi sebanyak 14 kasus dengan persentase 2.08%.

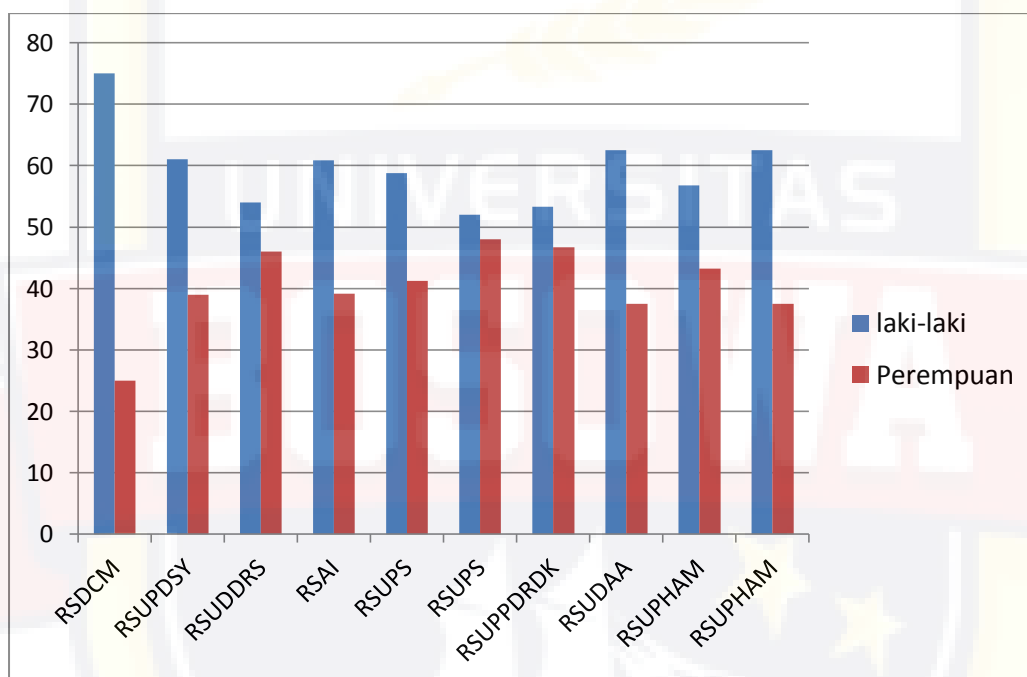
**Tabel 6. Distribusi Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia Periode Tahun 2007 sampai dengan 2017, Berdasarkan Jenis Kelamin Penderita.**

Sebaran Tempat	Tempat	Tahun	Jenis Kelamin				K E T
			Laki-laki (L)		Perempuan (P)		
			N	%	N	%	
Pulau Jawa	RSDCM	2007-2009	9	75	3	25	<b>L=54-75% P=25-46%</b>
	RSUPDSY	2010-2016	68	61	43	39	
	RSUDDS	2016	27	54	23	46	
	RSAI	2017	56	60,87	36	39,13	
Luar Pulau Jawa	RSUPS	2011-2013	10	58,8	7	41,2	<b>L=52-62,5% P=37,5-48%</b>
	RSUPS	2011-2015	44	52	40	48	
	RSUPPDRDK	2012-2013	16	53,3	14	46,7	
	RSUDAA	2013-2014	30	62,5	18	37,5	
	RSUPHAM	2014-2016	100	56,8	76	43,2	
	RSUPHAM	2016	20	62,5	12	37,5	
<b>Total</b>			<b>380</b>	<b>59,68</b>	<b>272</b>	<b>40,32</b>	<b>L = 59.68% P = 40.32%</b>

**Tabel 6** memperlihatkan distribusi penderita leukemia pada anak berdasarkan jenis kelamin pada berbagai stratifikasi tempat, di Pulau Jawa tepatnya penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo didapatkan 9 (75%) orang pada jenis kelamin laki-laki dan 3(25%) orang berjenis kelamin perempuan, disusul oleh RSUP Dr.Sardjito Yogyakarta didapatkan kasus sebanyak 68 (61%) orang pada jenis kelamin laki-laki dan 43 (39%) orang berjenis kelamin perempuan. Selanjutnya di RSUD Dr. Soetomo tercatat 27 (54%) orang berjenis kelamin laki-laki dan 23 (46%) orang berjenis kelamin perempuan. Kemudian di RS Al Islam Bandung sebanyak 56 (60.87%) orang berjenis kelamin laki-laki dan 36 (39.13%) orang jenis kelamin perempuan. Untuk kasus leukemia pada anak di luar Pulau Jawa, di RSUP Sanglah Denpasar terdapat 10 (58.8%) orang berjenis kelamin laki-laki dan pada jenis kelamin perempuan sebanyak 7 (41.2%) orang. Penelitian yang dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar pada periode penelitian yang berbeda didapatkan data yaitu jenis kelamin laki-laki sebanyak 44 (52%) orang dan pada jenis kelamin perempuan terdapat 40 (48%) orang. Di RSUP Prof.Dr. R.D Kandou Manado tercatat 16 (53.3%) orang berjenis kelamin laki-laki dan 14 (46.7%) berjenis kelamin perempuan. Kemudian pada penelitian di RSUD Arifin Achmad Riau terdapat 30 (62.5%) orang jenis kelamin laki-laki dan pada jenis kelamin perempuan 18 (37.5%) orang. Di RSUP H.Adam Malik Medan tercatat sebanyak 100 orang berjenis kelamin laki-laki yang menderita leukemia dengan persentase

sebesar 56.8% dan pada jenis kelamin wanita sebanyak 76 orang dengan persentase 43.2%. Penelitian yang dilakukan di RSUP H.Adam Malik Medan pada tahun 2016 didapatkan hasil sebanyak 20 (62.5%) orang penderita leukemia berjenis kelamin laki-laki dan 12 (37.5%) berjenis kelamin perempuan.

Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada grafik di bawah ini.

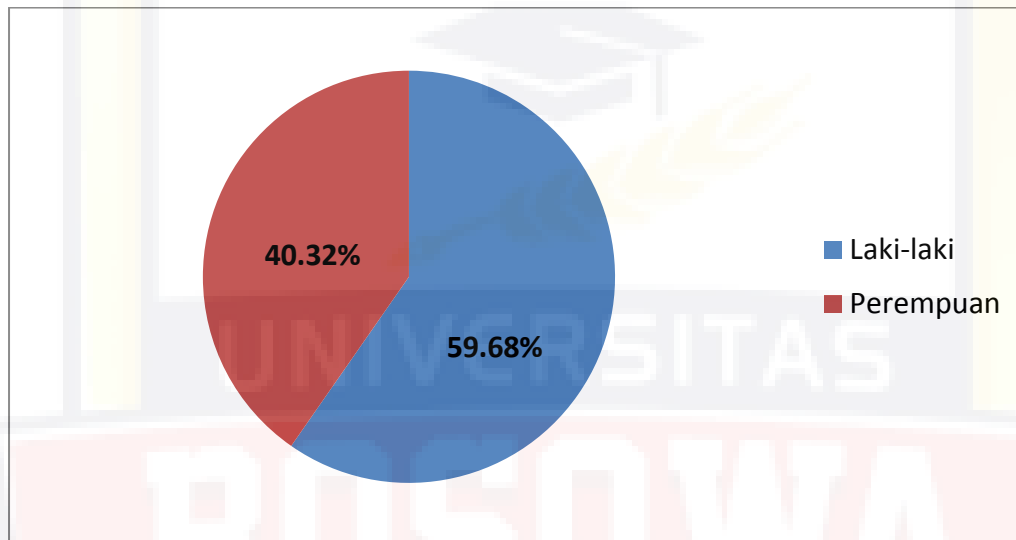


**Gambar 11. Diagram Bar Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia periode Tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, Berdasarkan Jenis Kelamin Penderita.**

Pada **Gambar 11** dapat dilihat bahwa persentase kasus leukemia pada anak berdasarkan jenis kelamin dengan proporsi tertinggi terdapat di Pulau Jawa yaitu RS DR. Cipto Mangunkusumo sebesar 75% laki-laki dan

proporsi jenis kelamin terendah terdapat di luar Pulau Jawa yaitu di RSUP Sanglah Denpasar sebesar 52%.

Proporsi penderita leukemia pada anak berdasarkan jenis kelamin pada stratifikasi tempat dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



**Gambar 12. Diagram Pie Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa RumahSakit di Indonesia periode Tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, Berdasarkan Jenis Kelamin Penderita**

Pada **Gambar 12** didapatkan bahwa dari 652 kasus distribusi gambaran penderita leukemia pada anak menunjukkan jenis kelamin terbanyak didominasi oleh laki-laki sebanyak 380 kasus dengan persentase 59.68% sedangkan jenis kelamin perempuan sebanyak 272 kasus dengan persentase 40.32%.

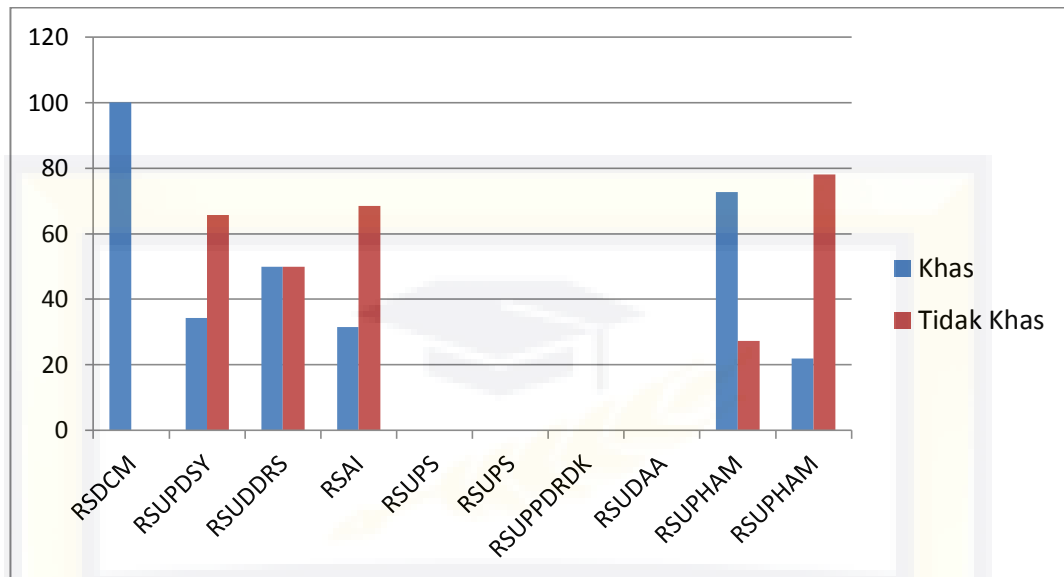


**Tabel 7. Distribusi Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia Periode Tahun 2007 sampai dengan 2017,Gejala Klinis pada Penderita.**

Sebaran Tempat	Tempat	Tahun	Gejala Klinis				KET
			Khas (K)		Tidak khas (TK)		
			N	%	N	%	
Pulau Jawa	RSDCM	2007-2009	12	100	0	0	K =31.52-100% TK=0-68.48%
	RSUPDSY	2010-2016	38	34.23	73	65.77	
	RSUDDS	2016	25	50	25	50	
	RS AI	2017	29	31.52	63	68.48	
Luar Pulau Jawa	RSUPS	2011-2013	-	-	-	-	K =21.88-72.72% TK =27.28-78.12%
	RSUPS	2011-2015	-	-	-	-	
	RSUPPDRDK	2012-2013	-	-	-	-	
	RSUDAA	2013-2014	-	-	-	-	
	RSUPHAM	2014-2016	128	72.72	48	27.28	
	RSUPHAM	2016	7	21.88	25	78.12	
	<b>Total</b>		<b>239</b>	<b>51.72</b>	<b>234</b>	<b>48.28</b>	<b>K =51.72% TK =48.28%</b>

**Tabel 7** memperlihatkan distribusi penderita leukemia pada anak berdasarkan gejala klinis pada berbagai stratifikasi tempat, di Pulau Jawa tepatnya penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Dr.Cipto Mangunkusumo didapatkan 12 kasus dengan persentase 100% gejala klinis khas dan tidak ada data pada gejala klinis tidak khas, disusul oleh RSUP Dr.Sardjito Yogyakarta didapatkan sebanyak 38 (34.23%) kasus pada gejala klinis khas dan 73 (65.77%) kasus gejala klinis tidak khas. Selanjutnya di RSUD Dr. Soetomo tercatat dengan angka yang sama yaitu 25 (50%) kasus pada gejala klinis khas dan tidak khas sedangkan di RS Al Islam Bandung tercatat 29 (31.52%) kasus dengan gejala klinis khas dan pada gejala klinis tidak khas sebanyak 63 (68.48%) kasus. Untuk kasus leukemia pada anak di luar Pulau Jawa, penelitian yang dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar baik itu periode penelitian tahun 2011-2013 maupun periode penelitian tahun 2011-2015 juga di RSUP Prof.Dr. R.D Kandou Manado sertadi RSUD Arifin Achmad Riau didapatkan tidak ada data. Sedangkan di RSUP H.Adam Malik Medan periode penelitian tahun 2014-2016 tercatat sebanyak 128 kasus gejala klinis khas dengan persentase 72.72% dan pada gejala klinis tidak khas sebanyak 48 kasus dengan persentase 27.28%. Penelitian yang di lakukan di RSUP H.Adam Malik Medan pada tahun 2016 didapatkan hasil 7 (21.88%) kasus dengan gejala klinis khas dan pada gejala klinis tidak khas sebanyak 25 (78.12%) kasus.

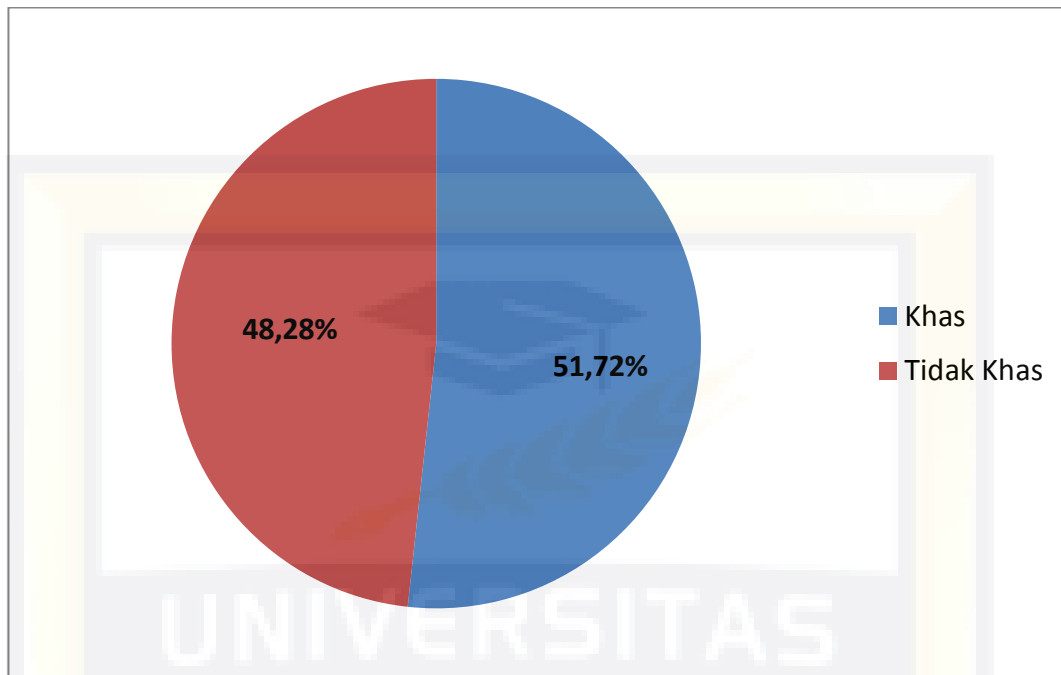
Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada grafik di bawah ini



**Gambar 13. Diagram Bar Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia periode Tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, Berdasarkan Gejala Klinis Penderita**

Pada **Gambar 13** dapat dilihat bahwa persentase kasus leukemia pada anak berdasarkan gejala klinis dengan proporsi tertinggi terdapat di Pulau Jawa yaitu RS DR. Cipto Mangunkusumo sebesar 100% gejala klinis khas dan proporsi gejala klinis terendah terdapat di luar Pulau Jawa yaitu di RSUP H. Adam Malik Medan sebesar 27.28%.

Proporsi penderita leukemia pada anak berdasarkan gejala klinis pada stratifikasi tempat dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



**Gambar 14. Diagram Bar Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia periode Tahun 2007 sampai dengan tahun 2017, Berdasarkan Gejala Klinis Penderita.**

Pada **Gambar 12**, didapatkan bahwa dari 473 kasus distribusi karakteristik penderita leukemia pada anak di berbagai stratifikasi tempat menunjukkan gejala klinis terbanyak yaitu gejala klinis khas yaitu perdarahan, nyeri, splenomegali, hepatomegali serta terdapat massa di mediastinum sebanyak 239 kasus dengan persentase 51.72% sedangkan gejala klinis tidak khas sebanyak 234 kasus dengan persentase sebesar 48.28%.

## **B. Pembahasan**

### **1. Distribusi Penderita Leukemia pada Anak Berdasarkan Jenis Leukemia**

Dari hasil penelitian penderita leukemia pada anak berdasarkan klasifikasi pada berbagai stratifikasi tempat menunjukkan bahwa jenis leukemia yang terbanyak diderita pada anak berdasarkan klasifikasi didominasi oleh jenis Leukemia Limfoblastik Akut sebanyak 528 kasus dengan persentase 90.17% .

Hal ini disebabkan karena anak-anak dengan beberapa sindrom genetik lebih cenderung terkena LLA daripada anak-anak lain. Sindrom tersebut adalah down syndrome, bloom syndrome, dan anemia fanconi. Kelainan kromosom lain seperti sindrom klinefelter atau sindrom trisomi G walaupun jarang tetapi juga dihubungkan dengan leukemia pada anak. Namun, demikian semua jenis leukemia dapat menyerang pada anak-anak tetapi paling jarang didapati kasus jenis Leukemia Mieloid Kronik<sup>16</sup>.

### **2. Distribusi Penderita Leukemia pada Anak Berdasarkan Kelompok Usia**

Dari hasil penelitian penderita leukemia pada anak berdasarkan kelompok usia pada berbagai stratifikasi tempat menunjukkan bahwa kelompok usia terbanyak didominasi usia berkisar antara 5 sampai 6 tahun yaitu pada kelompok usia prasekolah sebanyak 270 kasus dengan persentase 52,35%. Ini disebabkan karena pada usia tersebut terjadinya

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.

Hemopoesis pada orang dewasa terbatas pada tulang rangka pusat tetapi pada bayi dan anak kecil jaringan hemopoetik terletak sepanjang tulang-tulang panjang pada lengan dan tungkai sehingga jika terdapat kelainan pada organ hematopoiesis akan mengakibatkan terganggunya proses hematopoiesis. Kejadian yang sering terjadi adalah delesi, mikrodelesi, dan penyusunan kembali gen (*gene rearrangement*) yang melibatkan *p16*(INK4A) dan *p15*(INK4B). Kelainan ekspresi dari gen supresor tumor *Rb* dan *p53* ternyata lebih sering terjadi. Kelainan yang melibatkan dua atau lebih gen-gen ini yaitu hilangnya atau inaktivasi gen supresor tumor yang mempunyai peranan penting dalam mengontrol progresi siklus sel, misalnya *p16*(INK4A) dan *p15*(INK4B)<sup>8,10</sup>.

### **3. Distribusi penderita leukemia pada anak berdasarkan jenis kelamin**

Dari hasil penelitian penderita leukemia pada anak berdasarkan jenis kelamin pada berbagai stratifikasi tempat menunjukkan bahwa jenis kelamin terbanyak didominasi laki-laki sebanyak 380 kasus dengan persentase 59.68%. Anak laki-laki memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan perempuan. 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

Menurut literature dominasi anak laki-laki pada kejadian leukemia pada anak khususnya LLA dikarenakan peran hormon seks dalam leukemogenesis, tetapi masih belum ada bukti yang kuat. Penelitian lain mengatakan bahwa peningkatan risiko pada anak-anak dengan *Glutathione S-Transferase (GTS)* dan sitokrom P450 alel, dimana anak perempuan memiliki perlindungan dengan adanya alel P-450.

#### **4. Distribusi Penderita Leukemia pada Anak Berdasarkan Gejala Klinis**

Dari hasil penelitian penderita leukemia pada anak gejala klinis pada berbagai stratifikasi tempat menunjukkan bahwa gejala klinis terbanyak menunjukkan gejala klinis khas yaitu perdarahan, nyeri, splenomegali, hepatomegali serta terdapat massa di mediastinum sebanyak 239 kasus dengan persentase 51.72%.

Pada umumnya gejala klinis menggambarkan kegagalan sumsum tulang atau keterlibatan ekstramedular oleh sel leukemia. Akumulasi sel-sel limfoblas ganas di sumsum tulang menyebabkan kurangnya sel-sel normal di darah perifer dan gejala klinis dapat berhubungan dengan anemia, infeksi, dan perdarahan. Demam atau infeksi yang jelas dapat

ditemukan pada separuh penderita sedangkan gejala perdarahan pada sepertiga pasien yang baru didiagnosis leukemia. Perdarahan yang berat jarang terjadi<sup>9</sup>.





## BAB VI

### PENUTUP

#### A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dari sepuluh artikel yang mengkaji prevalensi penderita leukemia pada anak pada berbagai jenis stratifikasi tempat maka dari hasil meta-analisis tersebut dapat disimpulkan bahwa:

1. Penderita leukemia pada anak umumnya didominasi oleh Leukemia Limfoblastik Akut sebanyak 92,6%, disusul jenis Leukemia Mieloid Akut sebanyak 5.81% kemudian jenis Leukemia Limfositik Kronik sebanyak 2.27% dan jenis leukemia yang paling sedikit yaitu Leukemia Mieloid Kronik sebanyak 1.54%.
2. Penderita leukemia pada anak umumnya didominasi oleh anak prasekolah sebanyak 52,35%, usia anak balita sebanyak 25.99%, setelah itu anak usia sekolah sebanyak 19.44% sedangkan bayi sebanyak 2.08%.
3. Penderita leukemia pada anak umumnya didominasi oleh laki-laki sebanyak 59.68% daripada perempuan yaitu sebanyak 40.32%.
4. Penderita leukemia pada anak umumnya didominasi oleh gejala klinis khas sebanyak 51.72% dibandingkan gejala klinis tidak khas sebesar 48.28%.

## B. Saran

Adapun saran yang dapat direkomendasikan penulis dari hasil penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Edukasi melalui penyuluhan kesehatan juga dapat berkaitan tentang cara mengenal tanda dan gejala awal leukemia sehingga tidak terlambat dalam menangani, tidak mengganggu masa pertumbuhan anak, tidak menambah waktu perawatan, dan dapat meminimalisir komplikasi yang umumnya berbahaya.
2. Sampel pada penelitian ini hanya didapatkan dari sepuluh sumber referensi. Untuk penelitian selanjutnya diharapkan cakupan sampel penelitian dapat ditambahkan dengan faktor risiko leukemia pada anak yang lain atau bahkan juga dapat ditinjau berdasarkan stratifikasi waktu serta kepustakaan yang lebih banyak untuk tiap variabel penelitian seperti batasan kelompok usia untuk menghindari adanya bias terhadap hasil penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Permono B, et al. *Buku Ajar Hematologi-Onkologi Anak*. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2018.
2. Kiki WP., Dian, Nur.2018. *Gambaran Kualitas Hidup Dimensi Kesehatan Fisik Anak dengan Leukemia di RSUD DR.Moewardi* diakses dari <http://eprints.ums.ac.id> tanggal 14 Februari 2020.
3. Siska RR, et al. 2018.*Hubungan Fase Kemoterapi Status Gizi Anak Leukemia* diakses <https://jom.unri.ac.id> tanggal 14 Februari 2020.
4. Ellya M.2016.*Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Leukemia Anak di Kota Semarang* Diakses <https://lib.unnes.ac.id> tanggal 25 Maret 2019.
5. Meilita VS . 2017. *Karakteristik Penderita Leukemia yang Dirawat Inap di RSUP.H. Adam Malik Medan Tahun 2014-2016*. Diakses <http://repository.usu.ac.id/> tanggal 10 Maret 2020
6. Kanker Darah Merenggut Nyawa .2018. Diakses <https://databoks.katadata.co.id/> tanggal 14 Februari 2020
7. Chandrayani S. *Gambaran Distribusi Frekuensi Leukemia di RSK Dharmais dari Tahun 2004-2008*. Depok: Skripsi FKM UI. 2009.Diakses <http://lib.ui.ac.id/>tanggal 19 April 2019.
8. Zelly DS. 2012. *Kelainan Hemostasis pada Leukemia*. Diakses <http://jurnal.fk.unand.ac.id> tanggal 11 Maret 2020.
9. Setiati S, Alwi I, Sudoyo A W, Simadibrata M K, Setiyohadi B, Syam AF. *Ilmu Penyakit Dalam Jilid I Edisi VI*. Jakarta. Internal Publishing.
10. Hoffbrand, Petit JE, Moss PAH, *Kapita Selekta Hematologi Edisi 4*.Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta 2005: 221, 295
11. Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2012.*Mengenal Leukemia pada Anak* Diakses <http://www.idai.or.id> tanggal 23 Juni 2019.
12. Sherwood L. 2014. *Fisiologi Manusia : dari Sel ke Sistem*. Edisi 8. Jakarta: EGC.

13. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Profil Penyakit Tidak Menular*. 2018 Diakses <http://p2ptm.kemkes.go.id/> tanggal 14 Februari 2020.
14. Faisal I. *Hubungan Polutan Benzene terhadap Terjadinya Leukemia Akut*. Diakses dari <http://eprints.undip.ac.id> tanggal 09 Oktober 2019.
15. *Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society* Vol.5. Jakarta. 2014 diakses tanggal 10 Oktober 2019.
16. Stephanie. 2015. *Hubungan Status Hematologi sebagai Faktor Prognostik dengan Masa Remisi pada Pasien Anak Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) di RSUP H.Adam Malik*. Diakses <http://repository.usu.ac.id/> tanggal 15 Februari 2020.



**BOSOWA**





## Lampiran 2. Daftar Tim Peneliti dan Biodata Peneliti Utama

### 1. Anggota tim peneliti

NO.	NAMA	KEDUDUKAN DALAM PENELITIAN	KEAHLIAN
1.	Jayanti Retno Ayuningsih	Peneliti	Belum Ada
2.	Dr.Ika Azdah Murnita, Sp.OG, M.Kes	Pembimbing 1	-Ahli Kebidanan dan penyakit kandungan -Magister Kesehatan
3.	Dr. M. Rio Andita	Pembimbing 2	Dokter umum

### 2. Biodata peneliti utama

#### a. Data Pribadi

- 1) Nama : Jayanti Retno Ayuningsih
- 2) Tempat Tanggal Lahir : Makassar, 07 Oktober 1997
- 3) Pekerjaan : Mahasiswi
- 4) Jenis Kelamin : Perempuan
- 5) Agama : Kristen Protestan
- 6) Kewarganegaraan : Indonesia
- 7) Alamat : Jalan Veteran Utara No. 30
- 8) No. hp : 0853 4024 5737
- 9) Alamat email : [partystialan12@gmail.com](mailto:partystialan12@gmail.com)
- 10) Media sosial :
  - a) WA : 088258306676

b) Line : jyantiretno7

c) Ig : jyantiretnoo

### b. Riwayat Keluarga

Status	Nama	Pekerjaan
Ayah	Yohanes Palangda,SKM,M.Adm.Kes	PNS
Ibu	Supartiningsih, S.AP	PNS
Anak ke 1	Jayanti Retno Ayuningsih	Mahasiswa
Anak ke 2	Yahya Santoso Wijaya	Mahasiswa
Anak ke 3	Eko Suryanto Malaleo	Pelajar

### c. Riwayat Pendidikan

Tingkat	Nama Sekolah	Jurusan/ Fakultas	Tahun Masuk – keluar
SD	SD Negeri Maradekaya II Makassar	-	2003 – 2009
SMP	SMP UJUNG PANDANG Makassar	-	2009 – 2012
SMA	SMA Negeri 16 Makassar	IPA	2012 – 2015
UNIVERSITAS	Universitas Bosowa Makassar	Pendidikan Dokter/ Fakultas Kedokteran	2016 – Sekarang

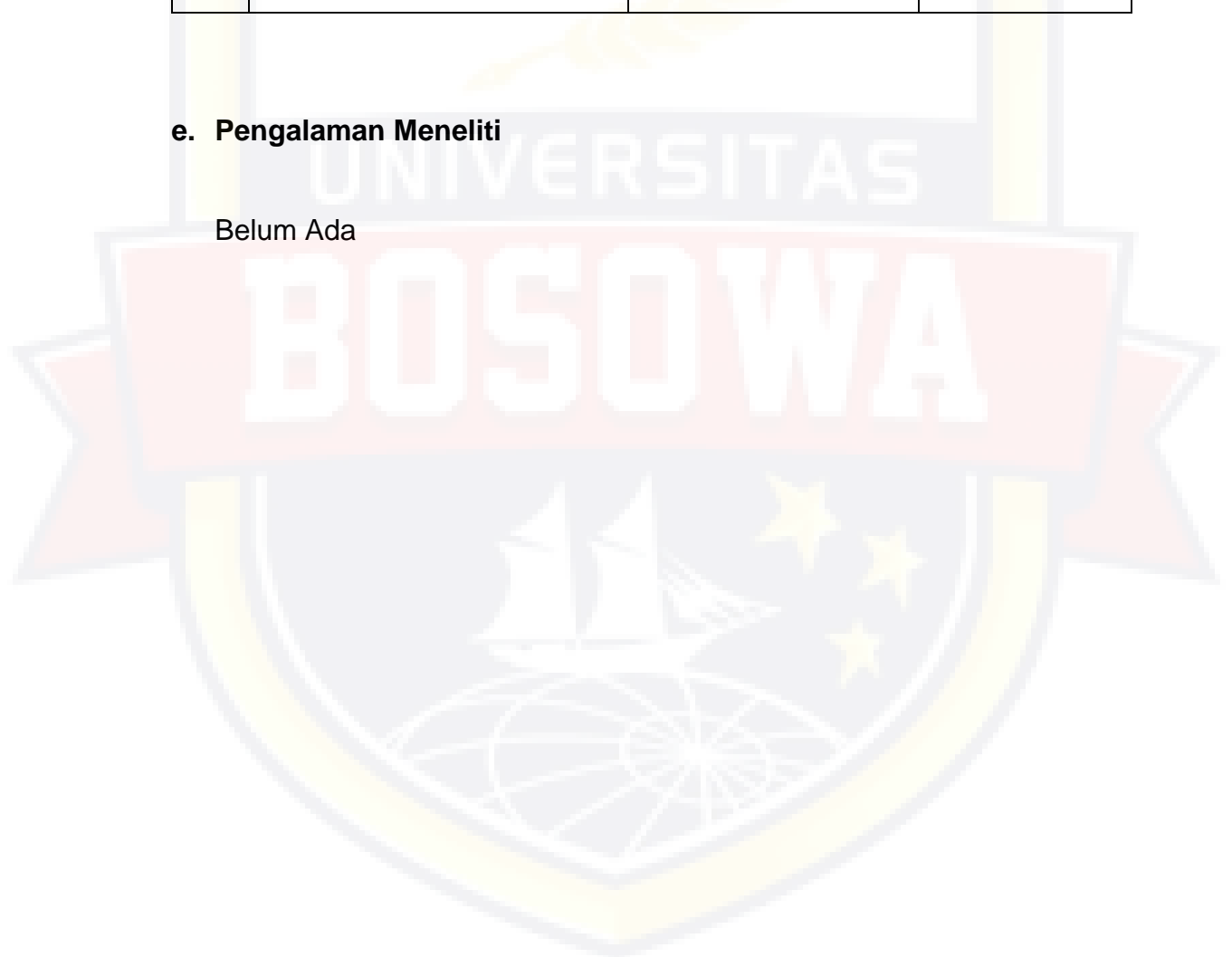


**d. Pengalaman Berorganisasi**

NO.	NAMA ORGANISASI	JABATAN	TAHUN
1.	BEM FK UNIBOS	Bendahara	2017 – 2018
2.	BLM FK UNIBOS	Staff Komisi B	2018 – 2019

**e. Pengalaman Meneliti**

Belum Ada



### Lampiran 3. Rincian Biaya Penelitian dan Sumber Dana

NO.	ANGGARAN	JUMLAH	SUMBER DANA
1.	Biaya administrasi rekomendasi etik	Rp.250.000 ,-	Mandiri
2.	Biaya penggandaan proposal dan skripsi	Rp.500.000 ,-	
3.	Biaya penjilidan proposal dan skripsi	Rp. 500.000 ,-	
4.	Biaya ATK	Rp. 100.000 ,-	
5.	Biaya pulsa internet (meliputi biaya pencarian jurnal yang berkaitan dengan penelitian)	Rp. 150.000 ,-	
6.	Lain-lain	Rp. 100.000 ,-	
<b>TOTAL BIAYA</b>		<b>Rp.1.600.000,-</b>	

### Lampiran 4. Rekomendasi Persetujuan Etik



# UNIVERSITAS BOSOWA

## FAKULTAS KEDOKTERAN KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN


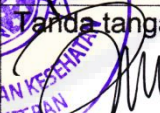
Sekretariat : Gedung Fakultas Kedokteran lantai 2  
Jalan Urip Sumoharjo Km. 4, Makassar-Sulawesi Selatan 90231  
Contak Person : dr. Muthmainnah (082193193914) email : kepk.fkunibos@gmail.com

### REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK

Nomor : 022/KEPK-FK/Unibos/IV/2020

Tanggal : 18 April 2020

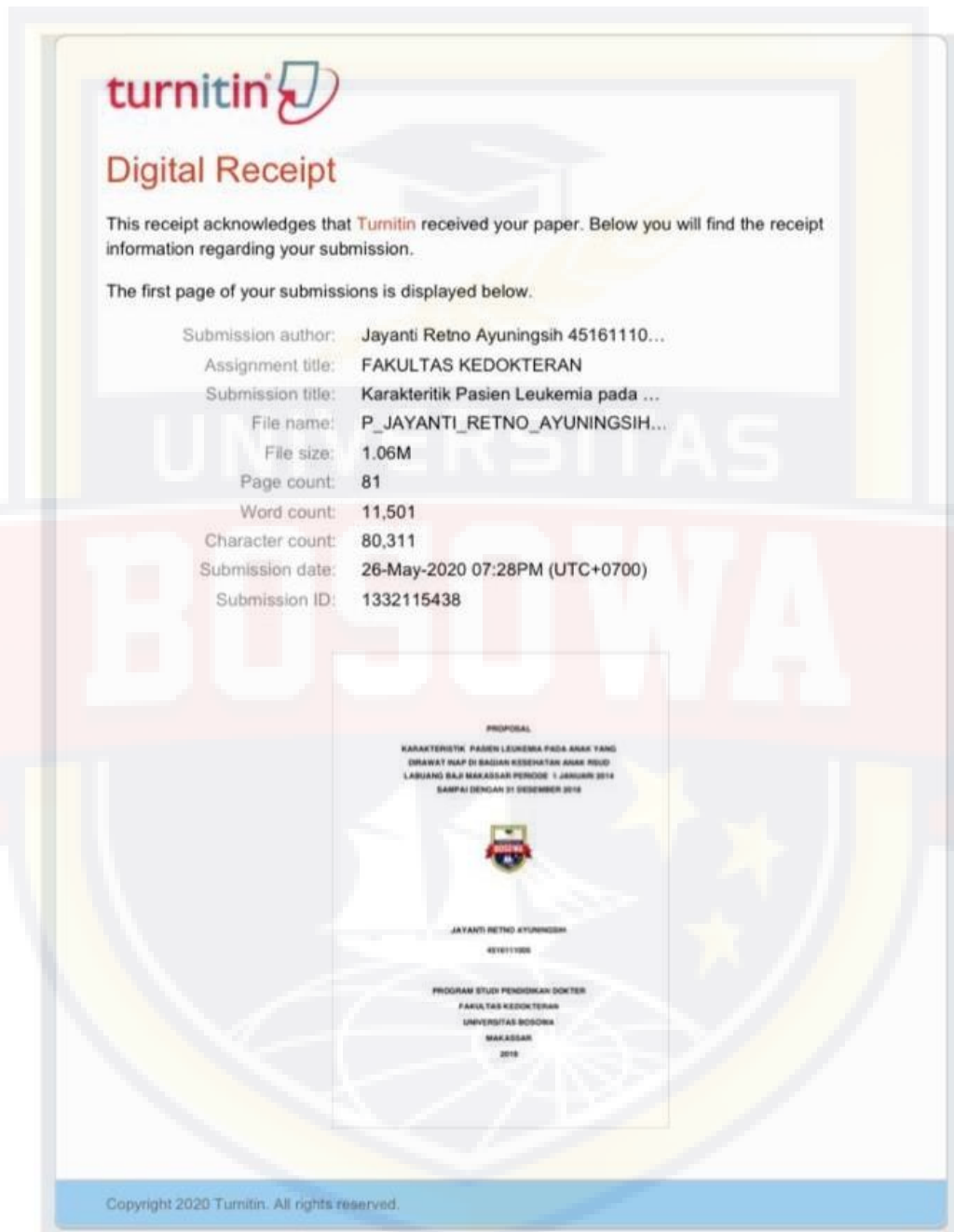
Dengan ini menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :


No Protokol	FK2004022	No Sponsor Protokol	
Peneliti Utama	<b>Jayanti Retno Ayuningsih</b>	Sponsor	<b>Pribadi</b>
Judul Penelitian	<b>Karakteristik Penderita Leukemia pada Anak di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia periode Tahun 2007 sampai dengan Tahun 2017</b>		
No versi Protokol	<b>1</b>	Tanggal Versi	<b>03 April 2020</b>
No Versi PSP		Tanggal Versi	
Tempat Penelitian	<b>Makassar, Sulawesi Selatan</b>		
Dokumen Lain			
Jenis Review	<input checked="" type="checkbox"/> Exampsted <input type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal	Masa Berlaku <b>18 April 2020</b>  Sampai <b>18 April 2021</b>	Frekuensi review lanjutan
Ketua Komisi Etik Penelitian	Nama <b>dr. Anisyah Hariadi, M.Kes</b>	Tanda tangan 	Tanggal 18 April 2020
Sekretaris Komisi Etik Penelitian	Nama <b>dr. Muthmainnah</b>	Tanda tangan 	Tanggal 18 April 2020

Kewajiban Peneliti Utama :

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progres report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setahun untuk peneliti resiko rendah
- Menyerahkan Laporan Akhir setelah penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari protokol yang disetujui (protokol deviation/ violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan.

## Lampiran 5. Sertifikat Bebas Plagiarisme



**turnitin** 

### Digital Receipt


This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author: Jayanti Retno Ayuningsih 45161110...  
Assignment title: FAKULTAS KEDOKTERAN  
Submission title: Karakteristik Pasien Leukemia pada ...  
File name: P\_JAYANTI\_RETNO\_AYUNINGSIH...  
File size: 1.06M  
Page count: 81  
Word count: 11,501  
Character count: 80,311  
Submission date: 26-May-2020 07:28PM (UTC+0700)  
Submission ID: 1332115438

**UNIVERSITAS BOSOWA**

PROPOSAL  
KARAKTERISTIK PASIEN LEUKEMIA PADA ANAK YANG DIRAWAT RAWP DI BAGIAN KESEHATAN ANAK RSUD LABUANG BAJI MAKASSAR PERIODE 1 JANUARI 2014 SAMPAI DENGAN 31 DESEMBER 2018

  
JAYANTI RETNO AYUNINGSIH  
451611100

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS BOSOWA  
MAKASSAR  
2018

Copyright 2020 Turnitin. All rights reserved.