

## ARTIKEL PENELITIAN

**Klasifikasi Morfologi Leukemia Limfoblastik Akut Berhubungan dengan Kejadian Relaps pada Pasien Anak****Clara Juniasari,<sup>1</sup> Susan Fitriyana,<sup>2</sup> Apen Afgani,<sup>3</sup> Lelly Yuniarti,<sup>4</sup> Yani Triyani<sup>5</sup>**<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, <sup>2</sup>Departemen Fisiologi, <sup>4</sup>Departemen Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung**Abstrak**

Leukemia yang paling banyak ditemukan pada anak adalah jenis leukemia limfoblastik akut (LLA). Pasien yang mengalami respons lambat setelah pemberian kemoterapi memiliki risiko relaps lebih besar. Terdapat faktor risiko yang dapat memengaruhi relaps, seperti usia, jenis kelamin, jumlah leukosit, dan klasifikasi morfologi LLA. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan karakteristik pasien dengan kejadian relaps pada anak LLA. Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik *cross sectional* dengan jumlah sampel sebanyak 111 anak di RS Al-Islam Bandung periode Maret—Juli 2018. Hubungan karakteristik pasien dengan kejadian relaps dianalisis menggunakan uji *chi square* pada tingkat kepercayaan 95%. Hasil penelitian menunjukkan anak yang mengalami relaps: 46,7% anak laki-laki dengan rasio prevalensi 1,14 ( $p=0,781$ ); usia 5–9 tahun sebanyak 50% dengan rasio prevalensi 1,33 ( $p=0,664$ ); anak dengan jumlah leukosit  $>50.000/\mu\text{L}$  sebanyak 64,2% dengan rasio prevalensi 1,74 ( $p=0,077$ ), dan anak dengan klasifikasi morfologi LLA-L2 sebanyak 56,7% dengan rasio prevalensi 4,25 ( $p=0,004$ ). Simpulan penelitian tidak terdapat hubungan jenis kelamin, usia, dan jumlah leukosit dengan kejadian relaps, namun terdapat hubungan antara klasifikasi morfologi dan kejadian relaps.

**Kata kunci:** Karakteristik, leukemia limfoblastik akut, relaps**Morphological Classification of Acute Lymphoblastic Leukemia Related to Relapse in Pediatric Patients****Abstract**

The most commonly leukemia occurred in children is a type of acute lymphoblastic leukemia (ALL). Patients who responded slowly after receiving chemotherapy, have a greater risk of relaps. There are risk factors that could affect the occurrence of relaps, such as age, sex, leukocyte count, and morphology of ALL classification. This study purposed to determine the relationship between the patient characteristics and the occurrence of relaps in children with ALL. This study used cross sectional analytic observational method with a number of sample were 111 children in Al-Islam Hospital Bandung during March–July 2018. Relationship between patient characteristics and occurrence of relapse was analyzed using chi-square method with 95% confidence level. This study showed that children who relapsed 46.7% of boys with a prevalence ratio of 1.14 ( $p=0.781$ ); 50% of 5–9 years old with a prevalence ratio of 1.33 ( $p=0.664$ ); 64.2% of children with leukocyte counts was  $>50,000/\mu\text{L}$  with a prevalence ratio of 1.74 ( $p=0.077$ ) and 56.7% of children with ALL-L2 morphology classification with a prevalence ratio of 4.25 ( $p=0,004$ ). Conclusions of the study there is no correlation between gender, age and number of leukocytes with the incidence of relapse but there is a relationship between morphological classification and the incidence of relapse.

**Keywords:** Acute lymphoblastic leukemia, characteristics, relapse

## Pendahuluan

Leukemia limfoblastik akut (LLA) adalah transformasi ganas dan proliferasi sel progenitor limfoid berupa sel T atau sel B di sumsum tulang, darah, dan *extramedullary sites* yang paling banyak ditemukan pada anak.<sup>1,2</sup> Pada tahun 2016 terdapat 6.590 kasus baru dengan lebih dari 1.400 kematian karena LLA di Amerika Serikat.<sup>1</sup> Insidensi leukemia di Indonesia, 2,5–4,0 per 100.000 anak dengan estimasi 2.000–3.200 kasus baru jenis LLA tiap tahunnya. Berdasar atas Buletin Data dan Jendela Informasi Kesehatan pada tahun 2015 didapatkan peningkatan jumlah kasus baru penderita leukemia dari tahun 2010–2013.<sup>3</sup> Pada 2010 didapatkan jumlah kasus baru sebanyak 31 dengan jumlah kematian 19 orang, sedangkan pada 2013 kasus baru sebanyak 55 dan kematian 30 orang.<sup>4</sup>

Terapi LLA pada masa kanak-kanak terdiri atas tiga fase secara bertahap dan salah satu pengobatan standar yang digunakan adalah kemoterapi. Kemoterapi merupakan pengobatan utama menjadikan kanker sampai ke tahap remisi.<sup>5</sup> Remisi adalah berkurangnya suatu gejala penyakit.<sup>6</sup> Pasien yang mengalami respons<sup>5</sup> lambat setelah pemberian kemoterapi memiliki risiko relaps lebih besar.<sup>7</sup>

Relaps adalah kembalinya suatu penyakit atau tanda dan gejala penyakit setelah masa perbaikan, ditandai dengan terdapat sel blas lebih dari 20% di sumsum tulang atau terdapat infiltrasi leukemia di beberapa lokasi setelah kemoterapi.<sup>6,8</sup> Sumsum tulang merupakan tempat yang paling umum terjadi relaps, namun dapat dikombinasikan dengan relaps di tempat lain, seperti di sistem saraf pusat (SSP), testikel, atau bagian tubuh lainnya.<sup>8</sup> Penyebab relaps sampai saat ini belum diketahui secara pasti, tetapi beberapa penelitian menyatakan bahwa terdapat faktor-faktor yang dapat memengaruhi kejadian relaps pada LLA seperti usia, jenis kelamin, dan jumlah leukosit.<sup>9</sup> Risiko tinggi relaps LLA ditemukan pada anak usia kurang dari 1 tahun atau lebih dari 10 tahun dengan jumlah leukosit  $>50.000/\mu\text{L}$ .<sup>10</sup> Kejadian relaps juga lebih sering terjadi pada anak laki-laki dibanding dengan perempuan karena pada laki-laki sering disertai relaps testikuler.<sup>10</sup> Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan karakteristik pasien dengan kejadian relaps pada anak LLA.

## Metode

Penelitian ini menggunakan metode observasi analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Jumlah sampel menggunakan *total sampling* sehingga seluruh data sekunder pasien leukemia anak di Rumah Sakit Al Islam Bandung periode Januari tahun 2017 sampai April 2018 dijadikan sebagai sampel penelitian. Pengumpulan data penelitian ini dilaksanakan pada bulan Maret–Juli 2018.

Kriteria inklusi adalah rekam medik pasien anak

LLA yang memiliki data lengkap meliputi usia, jenis kelamin, jumlah leukosit, dan klasifikasi LLA berdasar atas morfologi yang datanya terbaca dengan jelas. Data usia, jumlah leukosit, dan klasifikasi morfologi LLA adalah data pasien pada saat pertama kali didiagnosis. Data dinilai prevalensi dan rasio prevalensinya, sedangkan hubungan karakteristik pasien dengan kejadian relaps dianalisis menggunakan uji *chi-square* pada tingkat kepercayaan 95%.

Penelitian ini sudah mendapat persetujuan etik oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dengan nomor: 221/Komite Etik.FK/III/2018.

## Hasil

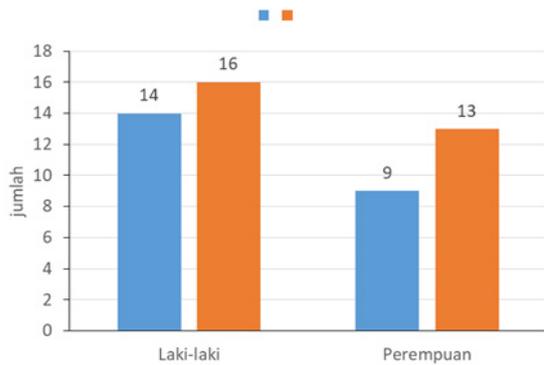
Selama periode penelitian terdapat 111 data rekam medik pasien anak LLA periode Januari 2017–April 2018. Gambaran pasien yang memiliki data pada saat diagnosis awal berupa data jenis kelamin, usia, jumlah leukosit, dan klasifikasi morfologi dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1** Distribusi Gambaran Karakteristik Pasien Anak Leukemia Limfoblastik Akut

Variabel	n=111	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	63	57
Perempuan	48	43
Usia (tahun)*		
0–4	24	46
5–9	20	39
10–18	8	15
Jumlah leukosit*		
$< 50.000/\mu\text{L}$	37	71
$\geq 50.000/\mu\text{L}$	15	29
Klasifikasi LLA*		
L1	15	29
L2	37	71
L3	0	0

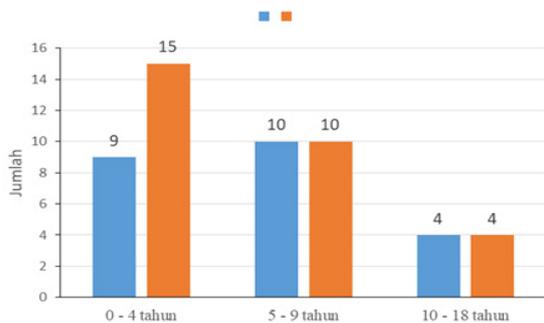
Keterangan: \* n=52

Terdapat pasien yang mengalami relaps sebanyak 44 anak dan tidak relaps sebanyak 67 anak. Namun, pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi yang memiliki data lengkap meliputi usia, jenis kelamin, jumlah leukosit, dan klasifikasi morfologi pada saat awal diagnosis sebanyak 52 anak terdiri atas relaps 23 anak dan tidak relaps 29 anak.



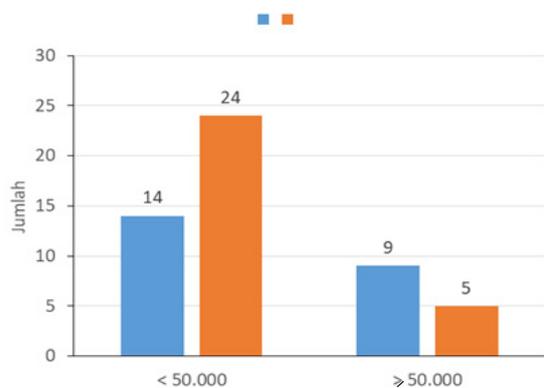
**Gambar 1 Distribusi Karakteristik Pasien Anak LLA berdasar atas Jenis Kelamin**

Pasien yang paling banyak mengalami relaps 14 anak dan yang tidak mengalami relaps 16 anak laki-laki. (Gambar 1)



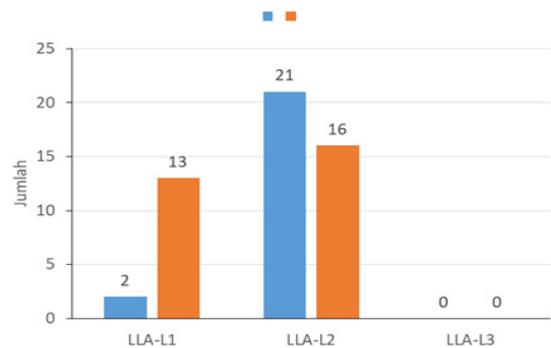
**Gambar 2 Distribusi Karakteristik Pasien Anak LLA berdasar atas Usia**

Pasien yang paling banyak mengalami relaps pada kelompok usia 5–9 tahun sebanyak 10 anak dan yang paling banyak tidak relaps pada kelompok usia 0–4



**Gambar 3 Karakteristik Pasien Anak LLA berdasar atas Jumlah Leukosit**

Pasien yang paling banyak mengalami relaps 14 anak dan yang tidak mengalami relaps 24 anak pada kelompok anak dengan jumlah leukosit <50.000/ $\mu$ L saat awal diagnosis LLA. (Gambar 3)



**Gambar 4 Distribusi Karakteristik Pasien Anak LLA berdasar atas Klasifikasi Morfologi**

Pasien yang paling banyak mengalami relaps 21 anak dan yang tidak mengalami relaps 16 anak pada kelompok pasien dengan klasifikasi LLA-L2. (Gambar 4). Hubungan antara jenis kelamin, usia, jumlah leukosit, dan klasifikasi morfologi LLA dengan kejadian relaps pasien LLA disajikan secara deskriptif dengan menggunakan tabel.

Sebanyak 14 dari 23 anak mengalami relaps dan 16 dari 29 anak tidak mengalami relaps pada anak laki-laki. Hasil rasio prevalensi menunjukkan bahwa anak laki-laki memiliki risiko relaps 1,14 lebih besar dibanding dengan perempuan. Selanjutnya, uji *chi-square* untuk menguji kemaknaan hubungannya dan didapatkan nilai  $p=0,781$  ( $>0,05$ ), berarti tidak ada hubungan bermakna antara jenis kelamin dan kejadian relaps. (Tabel 2)

Sebanyak 10 dari 23 anak mengalami relaps pada kelompok usia 5–9 tahun dan 15 dari 29 anak tidak mengalami relaps pada kelompok 0–4 tahun. Hasil rasio prevalensi menunjukkan bahwa kelompok usia 5–9 tahun memiliki risiko relaps 1,33 lebih besar dibanding dengan kelompok usia 0–4 tahun. Selanjutnya, uji *chi-square* dilakukan untuk menguji kemaknaan hubungannya dan didapatkan  $p=0,664$  ( $>0,05$ ) berarti tidak ada hubungan bermakna antara usia dan kejadian relaps. (Tabel 2)

Sebanyak 14 dari 23 anak yang mengalami relaps dan 24 dari 29 anak tidak mengalami relaps pada kelompok anak dengan jumlah leukosit <50.000/ $\mu$ L pada awal didiagnosis LLA. Hasil rasio prevalensi menunjukkan bahwa anak dengan jumlah leukosit <50.000/ $\mu$ L memiliki risiko relaps 1,74 lebih besar dibanding anak dengan jumlah leukosit  $\geq 50.000/\mu$ L pada awal didiagnosis. Selanjutnya, dilakukan uji *chi-square* untuk menguji kemaknaan hubungannya

**Tabel 2** Hubungan Jenis Kelamin dan Usia dengan Kejadian Relaps

Jenis Kelamin dan Usia	Relaps	Tidak Relaps	Rasio Prevalensi	Nilai p
	n=23	n=29		
<b>Jenis kelamin</b>				
Laki-laki	14	16	1,14	0,781
Perempuan	9	13		
<b>Usia (tahun)</b>				
0–4	9	15		0,664
5–9	10	10	1,33	
10–18	4	4		

**Tabel 3** Hubungan Jumlah Leukosit dan Klasifikasi Morfologi LLA dengan Kejadian Relaps

Jumlah Leukosit dan Morfologi	Relaps	Tidak Relaps	Rasio Prevalensi	Nilai p
	n=29	n=29		
<b>Jumlah leukosit</b>				
< 50.000/ $\mu$ L	14	24		0,077
$\geq$ 50.000/ $\mu$ L	9	5	1,74	
<b>Klasifikasi morfologi LLA</b>				
LLA-L1	2	13		0,004
LLA-L2	21	16	4,25	
LLA-L3	0	0	–	

dan didapatkan nilai  $p=0,077$  ( $>0,05$ ), artinya tidak terdapat hubungan bermakna antara jumlah leukosit dan kejadian relaps.

Sebanyak 21 dari 23 anak yang mengalami relaps dan 16 dari 29 anak tidak mengalami relaps dengan klasifikasi morfologi LLA-L2. Hasil rasio prevalensi menunjukkan bahwa anak dengan klasifikasi morfologi LLA-L2 memiliki risiko relaps 4,25 lebih besar dibanding dengan LLA-L1. Selanjutnya, uji *chi-square* dilakukan untuk menguji kemaknaan hubungannya dan didapatkan nilai  $p=0,004$  ( $<0,05$ ) artinya terdapat hubungan bermakna antara klasifikasi morfologi LLA dan kejadian relaps. (Tabel 3)

## Pembahasan

Hasil rasio prevalensi pada laki-laki lebih berisiko mengalami relaps bila dibanding dengan perempuan. Beberapa literatur mengemukakan bahwa jenis kelamin laki-laki berkaitan dengan risiko tinggi terjadi relaps setelah terapi karena pada anak laki-laki memiliki risiko relaps testikular.<sup>10</sup> Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Schrappe dkk.<sup>11</sup> bahwa jenis kelamin memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian relaps pada anak leukemia setelah menjalani fase induksi.

Hasil penelitian ini tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dan kejadian relaps. Hal ini sesuai dengan penelitian Permatasari dkk.<sup>12</sup> dan Gandemer dkk.<sup>13</sup> bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan terhadap kejadian relaps pada anak LLA. Faktor-faktor yang membuat perbedaan relaps penderita LLA antara anak laki-laki dan perempuan tidak bermakna antara lain berkurangnya sumber relaps seperti relaps testis, SSP, dan sumsum tulang. Pada anak laki-laki sering disertai relaps testikuler, akan tetapi dengan terapi LLA yang intensif antara lain penggunaan *high dose methotrexate* (HD MTX) dapat mengurangi kejadian relaps testis pada LLA.<sup>9</sup>

Faktor risiko lainnya selain jenis kelamin adalah usia. Rasio prevalensi menunjukkan kelompok usia 5–9 tahun lebih berisiko mengalami relaps dibanding dengan kelompok 0–4 tahun. Hasil penelitian ini menunjukkan tidak ada hubungan bermakna antara usia dan kejadian relaps. Hal ini sesuai dengan penelitian Meidiana<sup>7</sup> dan Mochtar dkk.<sup>14</sup> bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara usia dan kejadian relaps. Berdasar atas beberapa literatur usia memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian relaps, di antaranya penelitian Szczepanek dkk.<sup>15</sup> dan Gómez dkk.<sup>16</sup> bahwa usia merupakan salah satu faktor yang berhubungan dengan risiko relaps pada anak leukemia.

Pada penelitian juga didapatkan hasil bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara jumlah leukosit dan kejadian relaps. Hal ini sesuai dengan penelitian Meidiana<sup>7</sup> yang menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara jumlah leukosit pada saat awal diagnosis LLA dan kejadian relaps. Namun, hal tersebut tidak sesuai bahwa anak dengan jumlah leukosit  $>50.000/\mu$ L pada saat awal diagnosis lebih banyak yang menjadi relaps dibanding dengan anak jumlah leukosit  $<50.000/\mu$ L.<sup>10</sup> Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Cancela dkk.<sup>17</sup> bahwa jumlah leukosit  $\geq 50.000/\mu$ L merupakan faktor risiko relaps. Hasil rasio prevalensi juga menunjukkan jumlah leukosit  $\geq 50.000/\mu$ L lebih berisiko mengalami relaps.

Terdapat hubungan bermakna antara klasifikasi morfologi LLA dan kejadian relaps. Berdasar atas konsep teori bahwa LLA-L2 memiliki tingkat keparahan lebih tinggi daripada LLA-L1. Hasil rasio prevalensi menunjukkan anak dengan LLA-L2 lebih berisiko mengalami relaps. Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang melaporkan terdapat hubungan tingkat keparahan berdasar atas klasifikasi morfologi LLA dengan kejadian relaps.

## Simpulan

Berdasar atas hasil analisis data didapatkan jenis kelamin, usia, dan jumlah leukosit pada saat awal diagnosis tidak terdapat hubungan dengan kejadian relaps, namun klasifikasi morfologi LLA terdapat hubungan dengan kejadian relaps pada LLA anak.

### Ucapan Terima kasih

Ucapan terima kasih kepada pimpinan RS Al Islam Bandung terutama bagian Laboratorium dan Poli Anak, serta seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu sehingga penelitian ini dapat terlaksana.

### Daftar Pustaka

1. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017 June;30:1–12.
2. Childhood cancer by the ICCC [database on the internet]. Dalam: Howlader N, Noone AM, Krapcho M, penyunting SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2013, Section 29 [updated 2017 August 02, 2017; diunduh 2 Februari 2018].
3. Wolley NGA, Gunawan S, Warouw SM. Perubahan status gizi pada anak dengan leukemia limfoblastik akut selama pengobatan. *J e-Clinic (eCl).* 2016 Januari–Juni;4(1):1–8.
4. Kementerian Kesehatan RI. Situasi penyakit kanker. *Bul Jendela Data Inform Kesehatan.* 2016 Januari–Juni;4(1):1–8.
5. Mursudarinah, Wardani TW. Hubungan efek kemoterapi fase induksi dengan kepatuhan pasien kemoterapi leukemia limfoblastik akut (LLA) di RSUD Dr. Moewardi. *Un Res Colloquium.* [diunduh 17 September 2019]. Tersedia dari: <http://journal.ummg.ac.id/index.php/urecol/article/view/1540>
6. Hartanto YB, Nirmala WK, Ardy, Setiono S, Dharmawan D, Yoavita, dkk. *Kamus saku kedokteran Dorland.* Jakarta: EGC; 2011.
7. Meidiana B. Analisis faktor kejadian relaps pada anak dengan leukemia. In press 2012.
8. Watson SP, Harrison P. The vascular function of platelets. Dalam: Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EG, penyunting. *Postgraduate haematology.* Edisi ke-7. USA: Blackwell Publishing; 2016. hlm. 128–31.
9. Rahma R, Ridha NR, Daud D. Hubungan jenis kelamin dan relaps pada leukemia limfoblastik akut-L1 (LLA-L1) anak. *JST Kesehatan.* 2016 Januari;6(1):76–82.
10. Carroll WL, Bhatla T. Acute lymphoblastic leukemia. Dalam: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, penyunting. *Manual pediatric hematology & oncology.* Edisi ke-6. London: Elsevier Inc; 2008. hlm. 367–87.
11. Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A, dkk. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2012 April 12;366(15):1371–81.
12. Permatasari E, Windiastuti E, Satari HI. Survival and prognostic factors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Indones.* 2009 November;49(6):365–70.
13. Gandemer V, Chevret S, Petit A, Vermylen C, Leblanc T, Michel G, dkk. Excellent prognosis of late relaps of etv6/runx1 positive childhood acute lymphoblastic leukemia: lessons from the fralle 93 protocol. *Haematologica.* 2012;97(11):1743–50.
14. Mochtar Y, Ridha NR, Daud D. Age as a risk factor of relaps occurrence in acute lymphoblastic leukemia-L1 (All-L1) in children. *Am J Clin Exp Med.* 2015 May 18;3(3):122–7.
15. Szczepanek J, Styczyński J, Haus O, Tretyn A, Wysocki M. Relaps of lymphoblastic leukemia in children in the context of microarray analyses. *Institute of immunology and experiment therapi. Archivum Immunologiae Therapiae Experimentalis.* 2011 January 19;59:61–8.
16. Gómez GY, Organista-Nava J, Saavedra-Herrera MV, Rivera-Ramírez AB, Terán-Porcayo MA, Del Carmen Alarcón-Romero L, dkk. Survival and risk of relaps of acute lymphoblastic leukemia in a Mexican population is affected by dihydrofolate reductase gene polymorphisms. *Exp Ther Med.* 2012 Apr;3(4):665–72.
17. Cancela CS, Murao M, Viana MB, Oliveira BM. Incidence and risk factors for central nervous system relaps in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2012;34(6):436–41.