HUBUNGAN KADAR LEUKOSIT AWAL DENGAN GAMBARAN KLINIS PADA ANAK DENGAN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT

PROPOSAL SKRIPSI

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan

Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

ANVA FAQIH FAZLULLAH FIRMAN

NIM: 030002200026

UNIVERSITAS TRISAKTI

FAKULTAS KEDOKTERAN

JAKARTA, JUNI 2026

Bidang Ilmu : Biomedik Klinik / Klinik / Komunitas / Pendidikan Kedokteran

PROPOSAL SKRIPSI

HUBUNGAN KADAR LEUKOSIT AWAL DENGAN GAMBARAN KLINIS PADA ANAK DENGAN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

(Anva Faqih Fazlullah Firman, 030002200026)

PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI
JAKARTA, JUNI 2026

PERSETUJUAN

Proposal Skripsi

Judul:

HUBUNGAN KADAR LEUKOSIT AWAL DENGAN GAMBARAN KLINIS PADA ANAK DENGAN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT

Nama Mahasiswa: Anva Faqih Fazlullah Firman

NIM: 030002200026

Telah disetujui untuk diuji di hadapan

Tim Penguji Proposal Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Rabu, Tanggal 1 Juli 2026

Pembimbing

[Dr, dr. Tubagus Ferdi Fadhillah, Sp.A, M.Kes, FISQua]

NIK: 2653/USAKTI

HALAMAN PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI

Judul:

HUBUNGAN KADAR LEUKOSIT AWAL DENGAN GAMBARAN KLINIS PADA ANAK DENGAN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT

Nama Mahasiswa: Anva Faqih Fazlullah Firman

NIM: 030002200026

Telah diuji dan disahkan di hadapan **Dewan Penguji Skripsi**

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari ....., Tanggal ..... 20....

Ketua Penguji

Nama :

NIK :

Anggota Penguji I

Nama :

NIK :

Anggota Penguji II

Nama :

NIK :

Jakarta, ...
Dekan
Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Dr. dr. Yenny, Sp.FK

NIK: 2613/USAKTI

HALAMAN UCAPAN TERIMAKASIH

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas rahmat-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal skripsi berjudul **"Hubungan Kadar Leukosit Awal Dengan Gambaran Klinis Pada Anak Dengan Leukemia Limfoblastik Akut"**. Proposal ini disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.

Atas segala bimbingan dan dukungan yang diberikan selama penyusunan proposal ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. **Dr, dr. Tubagus Ferdi Fadhillah, Sp.A, M.Kes, FISQua.** selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan serta memberikan bimbingan kepada penulis dalam penyusunan proposal skripsi ini.
2. **Dr, dr. Tjam Diana Samara, MKK**,selaku Ketua Penguji yang telah memberikan masukan berharga demi perbaikan proposal ini.
3. **dr. Yuliana, M.Biomed**, selaku Tim Penguji yang telah memberikan kritik dan saran yang membangun.
4. Seluruh responden yang telah bersedia meluangkan waktu untuk berpartisipasi dalam penelitian ini.
5. Orang tua dan keluarga tercinta yang senantiasa memberikan doa, dukungan moral, serta materiil yang tak terhingga sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan ini.
6. Sahabat dan teman-teman seperjuangan angkatan 2022 Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti yang telah memberikan semangat dan dukungan satu sama lain.

Akhir kata, penulis berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga proposal skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang kedokteran.

Jakarta, Juni 2026

Anva Faqih Fazlullah Firman

NIM. 030002200026

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PROPOSAL SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Anva Faqih Fazlullah Firman
NIM	: 030002200026
Program studi	: Pendidikan kedokteran
Alamat korespondensi	: Jl. Taman Lestari Indah Blok R No.10, Lebak Bulus, Cilandak, Jakarta Selatan
Telepon / *mobile*	:
E-mail	: 030002200026@std.trisakti.ac.id
Judul Proposal Skripsi	: Hubungan Kadar Leukosit Awal Dengan Gambaran Klinis Pada Anak Dengan Leukemia Limfoblastik Akut

Dengan ini saya menyatakan bahwa proposal skripsi yang saya susun merupakan hasil karya ilmiah orisinal saya sendiri. Proposal ini belum pernah diajukan sebagai karya ilmiah untuk memperoleh gelar akademik di perguruan tinggi manapun, dan sejauh pengetahuan saya, tidak mengandung karya atau pendapat orang lain kecuali yang telah dikutip secara tertulis dalam naskah dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari terbukti bahwa sebagian atau seluruh isi dari proposal ini merupakan hasil plagiasi atau bukan hasil karya saya sendiri, maka saya bersedia menerima segala bentuk sanksi yang berlaku sesuai dengan ketentuan dalam SK Permendiknas No. 17 Tahun 2010 tentang Pencegahan dan Penanggulangan Plagiat di Perguruan Tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya untuk digunakan sebagaimana mestinya

Jakarta, ...



Anva Faqih Fazlullah Firman
030002200026

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat, hidayah, dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan proposal skripsi yang berjudul "*Hubungan Kadar Leukosit Awal Dengan Gambaran Klinis Pada Anak Dengan Leukemia Limfoblastik Akut*". Proposal skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.

Jakarta, Juni 2026

Anva Faqih Fazlullah Firman
NIM. 030002200026

DAFTAR ISI

HALAMAN

HALAMAN PERSETUJUAN ..... Error! Bookmark not defined.
HALAMAN PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI iv
HALAMAN UCAPAN TERIMAKASIH v
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PROPOSAL SKRIPSI vi
KATA PENGANTAR vii
DAFTAR ISI viii
DAFTAR TABEL xi
DAFTAR GAMBAR xii
DAFTAR LAMPIRAN xiii
DAFTAR ARTI SINGKATAN xiv

BAB I PENDAHULUAN 1
1.1 Latar Belakang 1
1.2 Perumusan Masalah.....2
1.3 Tujuan.....3
1.3.1 Tujuan Umum 3
1.3.2 Tujuan Khusus 3
1.4 Hipotesis.....3
1.5 Manfaat.....3
1.5.1 Bagi Ilmu Pengetahuan 3
1.5.2 Bagi Institusi/Profesi Kesehatan 3
1.5.3 Bagi Masyarakat 3

BAB II TINJAUAN PUSTAKA 4
2.1 Leukemia Limfoblastik Akut Pada Anak 4
2.1.1 Anak.....4
2.1.2 Leukemia Limfoblastik Akut.....5
2.2 Gambaran Klinis Leukemia Limfoblastik Akut pada Anak.....13
2.2.1 Gejala dan Tanda Klinis 13
2.2.2 Gambaran Laboratorium.....15

2.2.3 Gambaran Morfologi Sumsum Tulang 17
2.3 Leukosit pada LLA 19
2.3.1 Definisi dan Nilai Normal Leukosit 19
2.3.2 Kadar Leukosit Awal 20
2.3.3 Hiperleukositosis pada LLA 21
2.3.4 Hubungan Kadar Leukosit dengan Gambaran Klinis 21
2.4 Diagnosis 22
2.4.1 Kriteria Diagnosis 22
2.4.2 Pemeriksaan Penunjang 24
2.4.3 Stratifikasi Risiko Berdasarkan Leukosit 27
2.5 Tatalaksana 28
2.5.1 Protokol Kemoterapi 28
2.5.2 Prognosis dan Faktor Risiko yang Mempengaruhi 31
2.6 Ringkasan Pustaka 34
2.7 Kerangka Teori 37

BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL 38

3.1 Kerangka Konsep 38
3.1.1 Variabel Penelitian 38
3.2 Definisi Operasional 39

BAB IV METODE 41

4.1 Desain 41
4.2 Lokasi dan Waktu 41
4.3 Populasi dan subjek 41
4.3.1 Populasi 42
4.3.2 Subjek 42
4.4 Bahan dan Instrumen 43
4.5 Analisis Statistik 44
4.6 Alur kerja Penelitian 45
4.7 Etika penelitian 46
4.8 Penjadwalan Penelitian 46

REFERENSI 47
LAMPIRAN 50

DAFTAR TABEL

HALAMAN

Tabel 1. Kadar Normal Leukosit menurut Usia.[18] 20

Tabel 2. Ringkasan Kriteria Diagnosis ALL.[2] 23

Tabel 3. Ringkasan Pustaka 34

Tabel 4. Definisi Operasional 39

Tabel 5. Penjadwalan Pelaksanaan Penelitian 46

DAFTAR GAMBAR

HALAMAN

Gambar 1. Patofisiologi Leukemia Limfoblastik Akut.[13] 9
Gambar 2. Klasifikasi LLA berdasarkan French American British (FAB).[14] ... 11
Gambar 3. Kerangka Teori 37
Gambar 4. Kerangka Konsep..... 38
Gambar 5. Alur Kerja Penelitian 45

DAFTAR LAMPIRAN

HALAMAN

Lampiran 1. *Dummy Table* Univariat - Distribusi karakteristik subjek studi 50

Lampiran 2. *Dummy Table* Bivariat – Hubungan Gambaran Klinis pada anak dengan LLA 51

DAFTAR ARTI SINGKATAN

6-MP	6-Merkaptopurin
ALL	*Acute Lymphoblastic Leukemia*
Allo-HCT	*Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation*
AYA	*Adolescents and Young Adults*
B-ALL	*B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia* / Keganasan galur sel B
BFM	*Berlin-Frankfurt-Münster*
CBC	*Complete Blood Count*
CGH	*Comparative Genomic Hybridization*
CNS	*Central Nervous System*
COG	*Children's Oncology Group*
CR1	*Complete Remission 1*
CSF	*Cerebrospinal Fluid* / Cairan Serebrospinal
CT	*Computed Tomography*
DFS	*Disease-Free Survival*
DIC	*Disseminated Intravascular Coagulation*
EFS	*Event-Free Survival*
ETP-ALL	*Early T-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia*
FAB	*French-American-British*
FISH	*Fluorescence In Situ Hybridization*
GBD	*Global Burden of Disease*
H&E	*Hematoxylin and Eosin*
HCT	*Hematopoietic Cell Transplantation*
HD-MTX	*High-Dose Methotrexate*
HIC	*High-Income Countries*
LDH	*Laktat Dehidrogenase*
LL	*Lymphoblastic Lymphoma*
LLA	Leukemia Limfoblastik Akut
LMIC	*Lower-Middle-Income Countries*
MRD	*Minimal Residual Disease*

MRI	*Magnetic Resonance Imaging*
MTX	*Methotrexate*
NCI	*National Cancer Institute*
NGS	*Next-Generation Sequencing*
NUDT15	*Nucleoside Diphosphate-Linked Moiety X-Type Motif 15*
OS	*Overall Survival*
PET	*Positron Emission Tomography*
Ph+ ALL	*Philadelphia chromosome-positive ALL*
Ph-like ALL	*Philadelphia chromosome-like ALL*
PPR	*Prednisone Poor Response*
PT	*Prothrombin Time*
PTT	*Partial Thromboplastin Time*
RQ-PCR	*Real-time Quantitative Polymerase Chain Reaction*
RT-PCR	*Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction*
RT-qPCR	*Reverse Transcription Quantitative Polymerase Chain Reaction*
T-ALL	*T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia* / Keganasan galur sel T
TdT	*Terminal deoxynucleotidyl transferase*
TKI	*Tyrosine Kinase Inhibitor*
TLS	*Tumor Lysis Syndrome*
TPMT	*Thiopurine Methyltransferase*
WBC	*White Blood Cells / White Blood Cell Count*
WHO	*World Health Organization*

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) atau *Acute Lymphoblastic Leukemia* (ALL) merupakan keganasan hematologi yang ditandai oleh proliferasi tidak terkendali sel limfoid imatur di sumsum tulang.[1] Secara global, leukemia masih memegang dominasi tertinggi dalam insidensi kanker pada anak dan merupakan etiologi dari 3,8% mortalitas akibat kanker pediatrik di seluruh dunia, di mana 76% hingga 80% dari kasus leukemia tersebut adalah subtipe LLA[3]. Penyakit ini merepresentasikan sekitar 70% dari seluruh leukemia pada populasi pediatrik dan mencakup hingga 80% dari seluruh kasus leukemia akut pada anak.[2,3]

Insidensi tahunan LLA pediatrik secara global, seperti yang tercatat di Amerika Serikat, mencapai angka 3,5 per 100.000 anak.[3] Prevalensi keganasan ini mencapai puncak tertingginya pada anak dengan rentang usia 2 hingga 5 tahun dan secara predominan bermanifestasi pada pasien laki-laki.[4] Kemajuan dalam pendekatan klinis dan penggunaan protokol pediatrik pada anak dan remaja saat ini telah memberikan hasil yang lebih baik, dengan tingkat kelangsungan hidup (*survival rate*) yang kini mencapai lebih dari 85–90% di negara maju.[5]

Gambaran klinis pada anak dengan LLA sangat bervariasi karena dipicu oleh ekspansi sel limfoblas imatur yang mensupresi hemopoiesis normal dan berekspansi ke organ sekunder.[6] Manifestasi klinis yang timbul dapat mencakup kepucatan (*pallor*) akibat anemia, demam akibat defisit neutrofil, manifestasi perdarahan karena reduksi keping darah, hingga keluhan nyeri pada tulang dan persendian akibat overpopulasi sel pada stroma osteoartikular.[2,3,6] Selain itu, sel limfoblas patologis memiliki tendensi invasif terhadap organ ekstramedular yang memicu pembesaran hati (hepatomegali), pembesaran limpa (splenomegali), serta pembesaran kelenjar getah bening (limfadenopati).[6]

Salah satu parameter laboratorium yang vital dalam mengevaluasi derajat keparahan penyakit dan stratifikasi risiko saat diagnosis adalah kadar leukosit awal.[7,8] Peningkatan leukosit yang sangat ekstrem atau hiperleukositosis (≥100.000 sel/μL) berisiko menimbulkan komplikasi serius seperti sindrom leukostasis yang mengganggu perfusi jaringan, serta meningkatkan risiko terjadinya sindrom lisis tumor.[9,10] Kadar leukosit awal juga dilaporkan berhubungan dengan gambaran klinis saat diagnosis.[7,8] Semakin tinggi jumlah leukosit, semakin besar kemungkinan terjadinya infiltrasi sel leukemik ke berbagai organ, sehingga pasien umumnya menunjukkan manifestasi klinis yang lebih berat seperti hepatomegali, splenomegali, limfadenopati, dan nyeri tulang.[7,8]

Namun, hubungan tersebut belum menunujukan hasil yang konsisten. Penelitian oleh Đorić dkk. Melaporkan bahwa jumlah leukosit awal tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan beberapa manifestasi klinis, seperti demam, limfadenopati, hepatomegali dan splenomegaly pada pasien anak dengan LLA.[11]

Berbeda dengan penelitian sebelumnya yang mayoritas berfokus pada dampak leukosit awal terhadap prognosis, komplikasi, dan angka kesintasan hidup pasien, kebaruan (*novelty*) dari penelitian ini terletak pada analisis hubungan langsung antara kadar leukosit awal dengan spektrum gambaran klinis secara komprehensif saat diagnosis awal. Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini penting dilakukan guna memberikan pemetaan klinis awal yang terhubung dengan parameter laboratorium untuk mendukung deteksi dini keparahan penyakit dan pengambilan keputusan klinis yang lebih tepat di Indonesia.

1.2 Perumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar leukosit awal dengan gambaran klinis pada anak dengan leukemia limfoblastik akut?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui tingkat keparahan penyakit agar dapat lebih diantisipasi perkembangan penyakitnya mengetahaui hubungan gambaran klinis pada anak dengan leukemia limfoblastik akut.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar leukosit awal pada anak dengan leukemia limfoblastik akut.
2. Mengetahui gambaran klinis pada anak dengan leukemia limfoblastik akut (demam, pucat, perdarahan, hepatosplenomegali, limfadenopati, nyeri tulang).
3. Menganalisis hubungan antara kadar leukosit awal dengan gambaran klinis pada anak dengan leukemia limfoblastik akut.

1.4 Hipotesis

Terdapat hubungan antara kadar leukosit awal dengan gambaran klinis pada anak dengan leukemia limfoblastik akut.

1.5 Manfaat

1.5.1 Bagi Ilmu Pengetahuan

Menambah data mengenai hubungan parameter hematologi awal dengan manifestasi klinis pada pasien anak dengan ALL di Indonesia.

1.5.2 Bagi Institusi/Profesi Kesehatan

Memberikan informasi yang dapat membantu klinisi dalam penilaian awal kondisi pasien dan menentukan tingkat keparahan penyakit.

1.5.3 Bagi Masyarakat

Meningkatkan pemahaman mengenai pentingnya deteksi dini dan evaluasi awal pada anak dengan leukemia.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Leukemia Limfoblastik Akut Pada Anak

2.1.1 Anak

Anak merupakan kelompok usia yang paling sering terdampak oleh Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) atau *Acute Lymphoblastic Leukemia* (ALL), yaitu suatu keganasan hematologi yang ditandai oleh proliferasi tidak terkendali sel limfoid imatur (limfoblas) di sumsum tulang. Dalam literatur pediatrik, istilah anak umumnya mengacu pada individu berusia 0–18 tahun yang mendapatkan pelayanan kesehatan dan terapi berdasarkan protokol pediatrik. Namun, dalam beberapa penelitian epidemiologi internasional, kelompok anak sering dibatasi pada rentang usia 0–14 tahun sesuai klasifikasi yang digunakan oleh *World Health Organization* (WHO) dan *Global Burden of Disease* (GBD) untuk memudahkan perbandingan data antarnegara.[(1)] Perbedaan batasan usia tersebut tidak mengubah fakta bahwa anak dan remaja merupakan kelompok dengan insidensi LLA tertinggi dibandingkan kelompok usia lainnya.[(1)]

Dalam konteks penelitian LLA, definisi anak tidak hanya didasarkan pada usia kronologis, tetapi juga berkaitan dengan pendekatan klinis dan protokol pengobatan yang digunakan. Berbagai studi menunjukkan bahwa penggunaan protokol pediatrik pada anak dan remaja memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan protokol dewasa, dengan tingkat kelangsungan hidup yang kini mencapai lebih dari 85–90% di negara maju. Oleh sebab itu, sebagian besar penelitian mengenai LLA pada anak memasukkan pasien usia 0–18 tahun sebagai populasi penelitian, sementara studi epidemiologi sering menggunakan kelompok usia 0–14 tahun untuk menggambarkan beban penyakit pada populasi anak secara global.[(5)]

2.1.2 Leukemia Limfoblastik Akut

2.1.2.1 Definisi Leukemia Limfoblastik Akut

Leukemia limfoblastik akut (*Acute Lymphoblastic Leukemia*/ALL) merupakan penyakit keganasan hematologi yang bersifat heterogen dan dikarakterisasikan oleh proliferasi sel limfoid imatur (sel blast) secara masif di dalam sumsum tulang, darah perifer, serta berbagai organ ekstramedular lainnya.[2] Secara patofisiologis, penyakit ini diinduksi oleh mutasi pada sel progenitor limfoid di sumsum tulang yang mengakibatkan hilangnya kontrol regulasi seluler, sehingga terjadi proliferasi sel limfoid secara eksesif dan tidak terkendali.[6]

Berdasarkan klasifikasi *World Health Organization* (WHO) edisi tahun 2022, LLA dan limfoma limfoblastik (*lymphoblastic lymphoma*/LL) diklasifikasikan sebagai satu entitas klinis yang sama, dan secara diagnostik hanya dibedakan berdasarkan lokasi primer keterlibatan penyakitnya.[2] Apabila manifestasi penyakit hanya terbatas pada lesi massa yang terutama melibatkan regio nodal atau ekstranodal dengan keterlibatan darah tepi atau sumsum tulang yang minimal (didefinisikan secara konvensional sebagai limfoblas < 20% di sumsum tulang), maka diagnosisnya lebih konsisten dengan LL. [2] Secara imunofenotiping dan biologi molekuler, LLA dibagi menjadi dua subtipe utama berdasarkan *lineage* atau galur selnya, yakni keganasan galur sel B (*B-cell lineage*/B-ALL) dan keganasan galur sel T (*T-cell lineage*/T-ALL).[2]

2.1.2.2 Epidemiologi Leukemia Limfoblastik Akut

Secara global, leukemia masih memegang dominasi tertinggi dalam insidensi kanker pada anak dan merupakan etiologi dari 3,8% mortalitas akibat kanker pediatrik di seluruh dunia, di mana mayoritas absolut (76% hingga 80%) dari kasus leukemia tersebut adalah subtipe LLA. LLA merepresentasikan sekitar 70% dari seluruh leukemia pada populasi pediatrik, serta mencakup 75% hingga 80% dari seluruh kasus leukemia akut pada anak.[2,3]

Di Amerika Serikat, LLA mencakup 26% dari seluruh diagnosis keganasan yang ditegakkan pada tahun 2014.[6] *Age-adjusted incidence rate*

untuk LLA di Amerika Serikat tercatat sebesar 1,38 per 100.000 individu per tahun, dengan estimasi insidensi mencapai 6.550 kasus baru dan 1.330 kematian pada tahun 2024.[2] Laporan lain menyatakan bahwa insidensi tahunan LLA pediatrik di Amerika Serikat mencapai angka 3,5 per 100.000 anak.[3] Prevalensi keganasan ini mencapai puncak tertingginya pada anak dengan rentang usia 2 hingga 5 tahun dan secara predominan bermanifestasi pada pasien laki-laki.[6] Median usia diagnosis LLA secara keseluruhan adalah 15 tahun, di mana 55,4% dari seluruh pasien terdiagnosis pada usia di bawah 20 tahun.[2]

Di Indonesia, LLA memegang peringkat pertama dengan jumlah kasus kanker tertinggi pada populasi anak.[4] Insidensi kumulatif LLA anak di Indonesia berada pada rentang 2,5 hingga 4,32 per 100.000 anak.[4] Angka ini mengestimasikan munculnya 2.000 hingga 3.200 kasus LLA baru per tahun secara nasional.[4] Secara institusional, laporan dari Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung menunjukkan tren peningkatan, dengan penemuan 51 kasus baru pada periode 2010-2011 yang kemudian tereskalasi menjadi 76 kasus baru pada tahun 2014.[6]

Five-year survival rate (angka kesintasan 5 tahun) pasien LLA anak menunjukkan disparitas klinis yang tajam antara negara berpenghasilan tinggi (*high-income countries*/HIC) dengan negara berpenghasilan menengah ke bawah (*lower-middle-income countries*/LMIC) seperti Indonesia.[4] Studi klinis dari Pusat Kanker Nasional Rumah Sakit Dharmais Jakarta dan Rumah Sakit Dr. Sardjito Yogyakarta mengonfirmasi *5-year survival rate* berturut-turut yang sangat inferior, yakni 28,9% dan 31,8%[4] Meskipun demikian, tingkat keberhasilan pencapaian remisi (*success rate of remission*) pada pasien LLA anak di Indonesia dilaporkan dapat mencapai angka 80%.[12]

2.1.2.3 Etiologi dan Faktor Risiko Leukemia Limfoblastik Akut

A. Etiologi

Etiologi fundamental LLA bermuara pada aberasi somatik dan mutasi spesifik pada sel progenitor limfoid. Mutasi ini memicu blokade patologis

dalam proses diferensiasi sel limfoid (*differentiation block*), sementara laju produksi serta proliferasinya berlanjut secara masif dan tidak terkontrol.[6] Akibat proliferasi abnormal ini, sel-sel blas leukemik akan menginfiltrasi stroma sumsum tulang dan menyupresi proses hemopoiesis serta proliferasi sel-sel normal yang berujung pada manifestasi klinis utama seperti anemia, trombositopenia, dan neutropenia.[6]

Dari aspek biologi molekuler dan genomik, sejumlah biomarker dan mutasi genetik secara absolut memengaruhi patogenesis dan nilai prognostik pasien LLA. Pada LLA masa kanak-kanak, perubahan struktural genetik seperti mutasi atau delesi pada gen IKZF1 (IKAROS), CDKN2A, ETV6, EBF1, dan JAK2 telah teridentifikasi secara klinis dan terbukti berasosiasi erat dengan luaran prognosis yang sangat buruk.[4] Di samping itu, fusi genetik BCR-ABL1 yang persisten dan fatal dapat dideteksi pada sekitar 12% dari total populasi pasien LLA pediatrik.[4]

Pada keganasan subtipe T-ALL, etiologi molekulernya dikarakterisasikan dengan sangat kuat oleh adanya mutasi aktivasi pada gen NOTCH1, serta terjadinya *rearrangement* fokal pada beberapa faktor transkripsi kunci yang mencakup TLX1 (HOX11), TLX3 (HOX11L2), LYL1, TAL1, dan KMT2A.[2] Secara epidemiologi genomik, lebih dari 50% dari total penderita T-ALL membawa mutasi aktivasi NOTCH1, sedangkan sekitar 10% hingga 15% dari keseluruhan kasus T-ALL juga mengekspresikan mutasi pada enzim ligase E3 FBXW7 yang secara fisiologis berfungsi menargetkan NOTCH1.[2] Defek genetik pada FBXW7 ini kemudian menginisiasi amplifikasi sinyal melalui aktivasi NOTCH1 yang terus-menerus dan berkepanjangan.[2]

B. Faktor Resiko

Pada sebagian besar kasus LLA di luar spektrum Sindrom Down (*non-Down syndrome-related ALL*) pasien umumnya tidak mempunyai suatu sindrom predisposisi leukemia yang bersifat presisi dan dapat langsung diidentifikasi secara klinis, intervensi dari beberapa faktor risiko serta

mutasi patologis *germline* tidak dapat diabaikan.[2] Adapun faktor-faktor risiko tersebut terdiri atas:

1) **Sindrom Predisposisi Genetik**

   Kehadiran Trisomi 21 atau Sindrom Down merupakan salah satu sindrom predisposisi LLA yang paling vital dalam onkologi pediatrik. Pasien anak yang terdiagnosis dengan Sindrom Down memiliki ekskalasi risiko yang sangat signifikan terhadap laju perkembangan klinis LLA.[2]

2) **Varian *Germline* Patologis**

   Walaupun sebagian besar profil genomik bersifat *de novo*, riwayat mutasi *germline* patologis dapat merepresentasikan faktor risiko intrinsik yang mentransformasikan kecenderungan terjadinya LLA. Mutasi ini terutama terlihat pada gen PAX5, ETV6, dan IKZF1. Pengecualian dan perhatian khusus harus diberikan pada pasien LLA dengan hipodiploidi rendah (*low hypodiploid ALL*, dengan hitung kromosom 32-39), di mana varian mutasi *germline* TP53 patologis sangat umum ditemukan dan menjadi justifikasi mutlak bagi dilakukannya uji skrining genetik.[2]

3) **Keganasan Sekunder (*Second Malignancy*)**

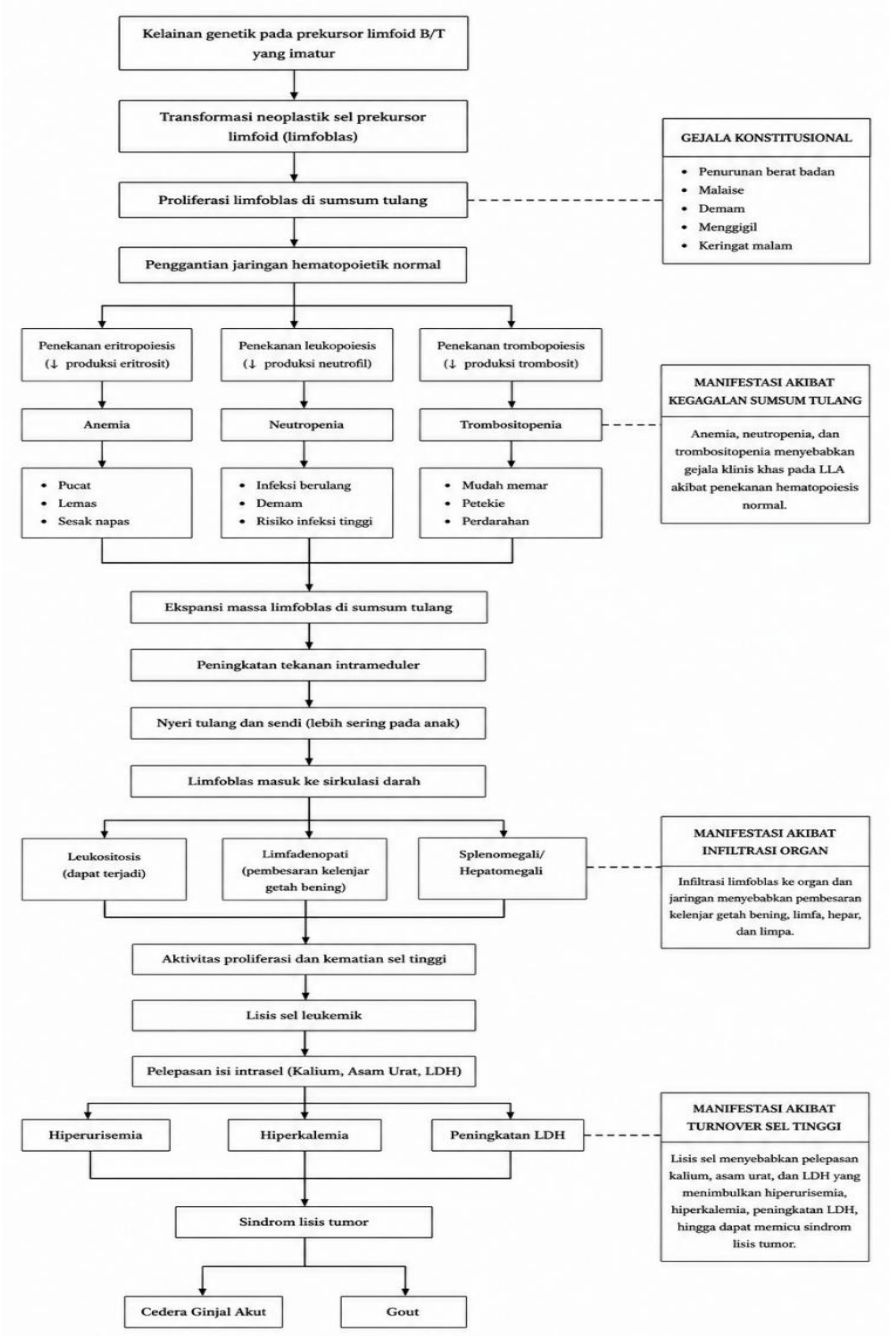
   Peningkatan jumlah data epidemiologis telah menjustifikasi adanya kausalitas di mana LLA dapat timbul dan bermanifestasi secara lambat sebagai keganasan sekunder akibat intervensi terapeutik atau kondisi patologis sebelumnya.[2]

4) **Faktor Demografi (Usia, Jenis Kelamin, dan Etnis)**

   Secara umum, insidensi keganasan LLA memiliki asosiasi kuat terhadap rentang usia antara >1 hingga 5 tahun dengan predominansi gender yang lebih tinggi pada penderita laki-laki.[6] Dalam kerangka subtipe yang spesifik, individu dengan diagnosis sel T (T-ALL) secara statistik hadir pada onset usia yang lebih tua jika dikomparasikan dengan individu pengidap B-ALL. T-ALL juga memiliki rasio

predominansi gender laki-laki berbanding perempuan yang sangat kuat yaitu 3:1, serta memiliki kecenderungan diagnostik yang jauh lebih tinggi secara demografis pada individu ras kulit hitam atau *African American*.[2]

2.1.2.4 Patofisiologi dan Patogenesis Leukemia Limfoblastik Akut



Gambar 1. Patofisiologi Leukemia Limfoblastik Akut.[13]

Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) merupakan keganasan hematologi yang ditandai oleh proliferasi abnormal sel prekursor limfoid imatur (limfoblas) akibat berbagai kelainan genetik dan molekuler. Sel-sel limfoblas yang mengalami transformasi neoplastik kehilangan kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi limfosit matur, tetapi tetap mempertahankan kemampuan proliferasi yang tinggi. Akibatnya, limfoblas terus bertambah jumlahnya dan terakumulasi di dalam sumsum tulang. Proses ini menimbulkan gejala konstitusional seperti demam, malaise, penurunan berat badan, dan keringat malam. Selain itu, ekspansi limfoblas dalam rongga sumsum tulang meningkatkan tekanan intraoseus sehingga dapat menyebabkan nyeri tulang, terutama pada anak-anak.(13)

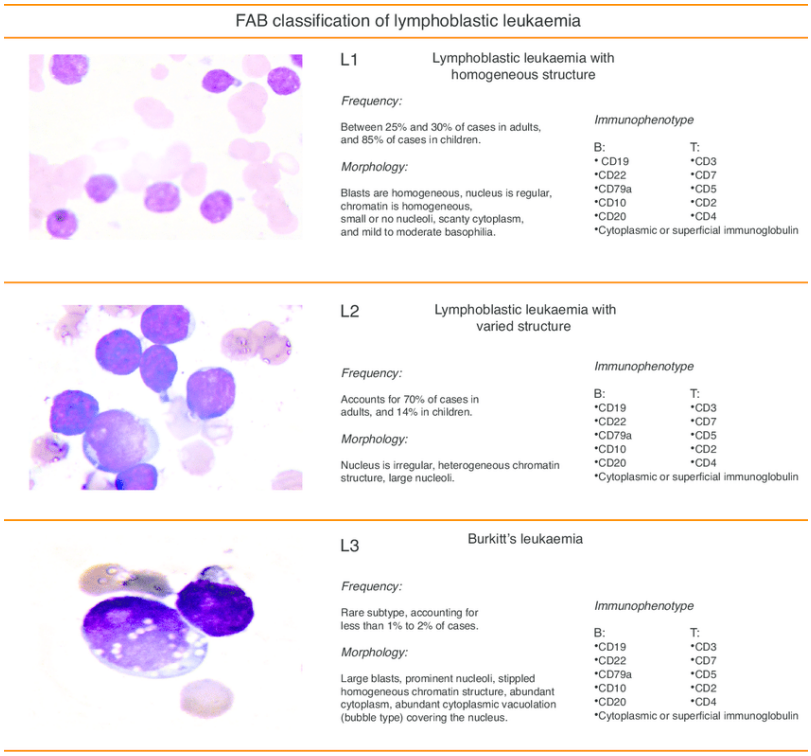
Akumulasi limfoblas yang semakin banyak akan mendesak dan menggantikan sel-sel hematopoietik normal di sumsum tulang. Kondisi ini menghambat proses hematopoiesis sehingga produksi eritrosit, leukosit matur, dan trombosit menurun. Akibatnya, terjadi pansitopenia yang merupakan salah satu karakteristik utama LLA. Penurunan eritrosit menyebabkan anemia yang ditandai dengan pucat, lemah, mudah lelah, dan sesak napas. Penurunan neutrofil menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi, sedangkan trombositopenia menimbulkan gangguan hemostasis berupa mudah memar, perdarahan spontan, dan munculnya petekie pada kulit maupun mukosa.(13)

Seiring perkembangan penyakit, limfoblas tidak hanya memenuhi sumsum tulang tetapi juga masuk ke dalam sirkulasi darah perifer. Keberadaan limfoblas dalam darah dapat menyebabkan peningkatan jumlah leukosit total (leukositosis), meskipun secara fungsional pasien tetap mengalami gangguan pembentukan sel darah normal. Sel-sel leukemik tersebut selanjutnya dapat menginfiltrasi berbagai organ ekstramedular, terutama kelenjar getah bening dan limpa, sehingga menyebabkan limfadenopati dan splenomegali. Pada beberapa kasus, infiltrasi juga dapat terjadi pada hati, sistem saraf pusat, testis, dan organ lainnya.(13)

Karakteristik lain dari LLA adalah tingginya laju proliferasi dan *turnover* sel tumor. Lisis limfoblas dalam jumlah besar menyebabkan

pelepasan berbagai komponen intraseluler, seperti asam urat, kalium, dan laktat dehidrogenase (LDH), ke dalam sirkulasi darah. Kondisi ini menimbulkan hiperurisemia, hiperkalemia, serta peningkatan kadar LDH serum. Apabila berlangsung secara masif, keadaan tersebut dapat berkembang menjadi sindrom lisis tumor yang berpotensi menyebabkan gangguan metabolik berat, cedera ginjal akut akibat deposisi kristal asam urat, hingga komplikasi lain seperti gout. Oleh karena itu, manifestasi klinis LLA tidak hanya disebabkan oleh kegagalan sumsum tulang, tetapi juga oleh penyebaran sel leukemik dan gangguan metabolik yang menyertainya.[13]

2.1.2.5 Klasifikasi Leukemia Limfoblastik Akut



Gambar 2. Klasifikasi LLA berdasarkan *French American British* (FAB).[14]

Sistem klasifikasi French-American-British (FAB) membagi Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) menjadi tiga subtipe utama, yaitu L1, L2, dan L3, berdasarkan karakteristik morfologi limfoblas. Penilaian dilakukan dengan mengamati ukuran sel, bentuk inti, pola kromatin, keberadaan nukleoli, serta karakteristik sitoplasma. Meskipun saat ini klasifikasi WHO yang berbasis imunofenotipe dan

kelainan genetik lebih banyak digunakan, klasifikasi FAB masih memiliki nilai historis dan membantu dalam memahami variasi morfologi sel leukemia.[14]

Subtipe L1 ditandai oleh populasi limfoblas yang relatif seragam dengan ukuran kecil hingga sedang. Inti sel umumnya berbentuk teratur dengan kromatin yang padat, sedangkan nukleoli tidak tampak atau hanya tampak samar. Sitoplasma sedikit dan menunjukkan basofilia ringan hingga sedang. Tipe L1 merupakan bentuk LLA yang paling sering ditemukan pada anak-anak dan mencakup sebagian besar kasus LLA pediatrik.[14]

Subtipe L2 menunjukkan gambaran morfologi yang lebih heterogen dibandingkan L1. Limfoblas berukuran lebih besar dengan variasi ukuran dan bentuk yang jelas. Inti sel sering kali tidak teratur, kromatin tampak lebih bervariasi, dan nukleoli terlihat lebih besar serta menonjol. Sitoplasma umumnya lebih banyak dibandingkan pada tipe L1. Subtipe ini lebih sering ditemukan pada pasien dewasa dan merupakan bentuk LLA yang paling dominan pada kelompok usia tersebut.[14]

Subtipe L3, yang dikenal sebagai leukemia Burkitt, merupakan varian yang paling jarang ditemukan. Limfoblas berukuran besar dengan kromatin homogen dan nukleoli yang sangat menonjol. Ciri khas utama tipe ini adalah sitoplasma yang melimpah disertai vakuolisasi sitoplasma yang jelas sehingga memberikan gambaran seperti gelembung. Karakteristik morfologi tersebut berkaitan dengan aktivitas proliferasi yang sangat tinggi dan membedakannya secara jelas dari subtipe L1 maupun L2.[14]

Selain klasifikasi morfologis, LLA juga diklasifikasikan berdasarkan imunofenotipe untuk menentukan asal garis keturunan limfoblas. LLA garis keturunan sel B umumnya mengekspresikan penanda CD19, CD22, CD79a, CD10, dan CD20, sedangkan LLA garis keturunan sel T mengekspresikan CD3, CD7, CD5, CD2, dan CD4. Pemeriksaan imunofenotipe menggunakan flow cytometry memiliki peran penting dalam menegakkan diagnosis, menentukan klasifikasi penyakit, serta membantu penentuan prognosis dan strategi terapi yang sesuai.[14]

2.2 Gambaran Klinis Leukemia Limfoblastik Akut pada Anak

2.2.1 Gejala dan Tanda Klinis

Ekspansi sel limfoblas imatur yang menyupresi hemopoiesis normal dan berekspansi ke organ sekunder akan memicu variasi presentasi patofisiologis sistemik. Tanda dan gejala klinis dari sindrom keganasan ini mencakup:

1) **Manifestasi Supresi Sumsum Tulang:** Manifestasi dini yang paling lazim ditemui sangat bersifat non-spesifik karena disosiasi langsung oleh kegagalan regulasi sel darah merah (anemia), yang menginduksi presentasi klinis seperti pusing, iritabilitas patologis, anoreksia, disfungsi metabolik *weakness* (kelemahan), dan tanda objektif *pallor* atau kepucatan.[6] Sebuah tinjauan observasional menunjukkan bahwa manifestasi *pallor* memiliki signifikansi statistik tertinggi hingga ditemukan pada 95,2% kasus LLA.[3]
2) **Gejala Demam dan Neutropenia:** Proliferasi berlebih yang menghambat regulasi granulopoiesis menginduksi komplikasi defisit neutrofil yang parah (neutropenia), yang secara sekunder meregulasi peningkatan insidensi demam dan kerentanan infeksi.[6] Komplikasi *neutropenic fever* atau demam neutropenik tercatat sebagai komplikasi fase induksi dominan pada 80,8% pasien.[3]
3) **Manifestasi Hemoragi (Perdarahan):** Reduksi dramatis cadangan keping darah (trombositopenia) menginisiasi kerentanan perdarahan dan pembentukan *bruising*. Tanda klinis ini dapat berekspresi di gingiva (gusi), mukosa nasal (epistaksis), vaskularisasi kulit bermanifestasi petechiae atau purpura, hingga perdarahan berat pada traktus gastrointestinal, intrakranial, visus mata, maupun sistem urinarius.[6] Manifestasi perdarahan secara agregat ditemukan pada sekitar 42,9% pasien saat presentasi diagnostic.[3]
4) **Keterlibatan Ekstramedular Infiltratif:** Sel limfoblas patologis memiliki tendensi invasif yang tinggi terhadap infiltrasi parenkim organ retikuloendotelial. Eksaminasi klinis secara visual dan palpasi rutin

mendokumentasikan hipertrofi patologis yang meliputi hepatomegali, limfadenopati (yang dapat menjalar ke regio servikal, aksilar, maupun inguinal), serta splenomegali yang diamplifikasi dan diukur progresivitasnya menggunakan parameter garis Schuffner.[6] Ekstensitas temuan visceromegali pada diagnosis dapat dijumpai pada 83,2% anak pengidap.[3]

5) **Nyeri Ekstremitas atau Artikulasi:** Tekanan mekanis akibat overpopulasi infiltrasi blastik pada stroma osteoartikular sering membangkitkan keluhan nyeri fokal pada regio tulang, persendian, maupun ekstermitas, di mana hal ini secara tunggal dapat menjadi keluhan representatif utama (*presenting symptom*) pada penderita anak.[2]
6) **Presentasi Sindrom *Central Nervous System* (CNS):** Keterlibatan perluasan sel ganas hingga memecah sawar darah-otak dan memasuki neuroaksis sentral dapat diimplikasikan dengan keluhan neurologis mayor seperti sindrom *chin numbness* pada dagu atau palsi fasialis akibat terkompresinya inervasi kranial.[2]
7) **Komplikasi Spesifik pada Subtipe T-ALL:** Subtipe imunofenotipik T-ALL memiliki probabilitas signifikan untuk mempresentasikan massa tumor mediastinum yang dapat didokumentasikan pada lebih dari 50% insidensi. Massa neoplastik ini sangat rentan mengompresi traktus respiratori trakeal yang memicu dispnea dan obstruksi intermiten, atau mendepresi *superior vena cava* secara presipitatif sehingga meregulasi *superior vena cava syndrome*, obstruksi sirkulasi vena, disfungsi patologis berupa efusi kardiak dan pleura, trombosis seluler, hingga edema fasial.[2]
8) **Manifestasi Keterlibatan Testikular:** Meskipun komplikasi invasi seluler ke dalam *scrotal sac* atau parenkim testikular sangat bersifat insidental dan hanya terdeteksi pada estimasi kuantitatif 1% hingga 2% populasi pasien lak-laki yang terdiagnosis, parameter ini memiliki rasio predileksi yang secara marginal lebih progresif pada T-ALL jika dikomparasikan terhadap subtipe B-ALL.[2]

2.2.2 Gambaran Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium memegang peranan penting dalam menegakkan diagnosis Leukemia Limfoblastik Akut (LLA), mengevaluasi derajat keparahan penyakit, serta menentukan stratifikasi risiko pasien. Kelainan hematologis pada LLA terjadi akibat infiltrasi limfoblas ke dalam sumsum tulang yang mengganggu proses hematopoiesis normal sehingga menyebabkan berbagai perubahan pada pemeriksaan darah perifer maupun sumsum tulang.[2,6]

Pemeriksaan *Complete Blood Count* (CBC) umumnya menunjukkan adanya anemia, trombositopenia, dan kelainan jumlah leukosit yang dapat berupa leukositosis, leukopenia, maupun nilai leukosit normal. Anemia pada pasien LLA sering kali bersifat sedang hingga berat akibat penurunan produksi eritrosit di sumsum tulang. Penelitian menunjukkan bahwa sekitar 44,8% pasien mengalami anemia berat dengan kadar hemoglobin kurang dari 7 g/dL, sedangkan sekitar 51% pasien mengalami trombositopenia berat dengan jumlah trombosit kurang dari 20.000 sel/mm³.[6] Selain itu, peningkatan jumlah leukosit juga sering ditemukan akibat beredarnya limfoblas dalam sirkulasi perifer. Sebanyak 46,9% pasien dilaporkan memiliki jumlah leukosit lebih dari 20.000 sel/mm³, sementara penelitian lain melaporkan rerata jumlah leukosit mencapai 56.600 sel/mm³, terutama pada kelompok pasien risiko tinggi.[3,6]

Selain pemeriksaan CBC, apusan darah tepi (*peripheral blood smear*) merupakan pemeriksaan penting untuk mengidentifikasi keberadaan limfoblas dalam sirkulasi perifer. Pada pemeriksaan mikroskopis, limfoblas tampak sebagai sel imatur dengan rasio inti terhadap sitoplasma yang tinggi, kromatin halus, dan nukleoli yang dapat terlihat jelas. Ditemukannya limfoblas pada darah perifer merupakan petunjuk kuat terhadap diagnosis leukemia akut. Penelitian menunjukkan bahwa sekitar 45,3% pasien LLA memiliki infiltrasi limfoblas lebih dari 50% pada apusan darah tepi, dan keberadaan sel blas lebih dari 5% pada sirkulasi perifer dapat menjadi petunjuk awal adanya leukemia akut.[6]

Dalam kondisi tertentu, seperti hiperleukositosis berat (≥100.000 leukosit/µL) atau adanya massa mediastinum yang meningkatkan risiko tindakan invasif pada sumsum tulang, spesimen darah perifer dapat digunakan sebagai alternatif untuk membantu penegakan diagnosis. Diagnosis dapat dipertimbangkan apabila ditemukan sedikitnya 1.000 limfoblas/µL darah atau apabila limfoblas mencapai lebih dari 20% populasi sel yang beredar dalam sirkulasi perifer. Namun demikian, aspirasi dan biopsi sumsum tulang tetap merupakan standar utama untuk konfirmasi diagnosis serta evaluasi lebih lanjut melalui pemeriksaan imunofenotipe, sitogenetik, dan molekuler.[2]

Secara keseluruhan, karakteristik laboratorium LLA ditandai oleh kombinasi anemia, trombositopenia, gangguan jumlah leukosit, serta ditemukannya limfoblas pada darah perifer dan sumsum tulang. Temuan-temuan tersebut tidak hanya membantu menegakkan diagnosis, tetapi juga berperan dalam menentukan prognosis, pemantauan respons terapi, dan evaluasi perjalanan penyakit.[2,3,6]

Selain pemeriksaan hematologi dasar, pasien LLA memerlukan analisis biokimia darah dan faal koagulasi untuk menilai komplikasi metabolik dan gangguan hemostasis. Pemantauan *Tumor Lysis Syndrome* (TLS) dilakukan melalui pemeriksaan kadar laktat dehidrogenase (LDH), asam urat, kalium, fosfor, dan kalsium serum. Pemeriksaan ini sangat penting terutama pada pasien dengan hiperleukositosis atau beban tumor yang besar karena berisiko mengalami lisis sel leukemik masif yang dapat menyebabkan hiperurisemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipokalsemia, hingga cedera ginjal akut. Selain itu, tes fungsi hati dilakukan sebagai pemeriksaan dasar untuk menilai fungsi hepatik sebelum pemberian kemoterapi dan memantau kemungkinan hepatotoksisitas selama pengobatan.[2]

Evaluasi sistem koagulasi juga diperlukan karena pasien LLA dapat mengalami gangguan hemostasis akibat aktivasi koagulasi sistemik. Oleh karena itu, pemeriksaan *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) panel yang meliputi kadar D-dimer, fibrinogen, prothrombin time (PT), dan partial

thromboplastin time (PTT) dianjurkan pada fase diagnosis untuk mendeteksi adanya koagulopati dan risiko perdarahan maupun trombosis.(2)

Penilaian keterlibatan sistem saraf pusat dilakukan melalui analisis cairan serebrospinal **(***cerebrospinal fluid*/**CSF)** yang diperoleh melalui pungsi lumbal. Pemeriksaan ini penting karena sistem saraf pusat merupakan lokasi perlindungan (*sanctuary site*) yang relatif sulit dijangkau oleh kemoterapi sistemik akibat adanya sawar darah otak.(2) Berdasarkan hasil sitologi CSF, keterlibatan sistem saraf pusat diklasifikasikan menjadi tiga kategori. Kategori CNS-1 ditetapkan apabila tidak ditemukan limfoblas dalam CSF. Kategori CNS-2 ditandai dengan ditemukannya limfoblas pada CSF dengan jumlah leukosit kurang dari 5 sel/µL. Sementara itu, kategori **CNS-3** ditetapkan apabila ditemukan limfoblas dengan jumlah leukosit ≥5 sel/µL atau terdapat manifestasi klinis keterlibatan neurologis seperti paralisis nervus kranialis, gangguan serebral atau okular, perdarahan sistem saraf pusat, maupun sindrom hipotalamus.(2)

Perkembangan diagnosis modern LLA juga menekankan pentingnya **karakterisasi genetik dan molekuler** untuk menentukan klasifikasi penyakit, prognosis, serta strategi terapi. Pemeriksaan yang digunakan meliputi analisis kariotipe metafase, fluorescence in situ hybridization (FISH), reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR), dan *next-generation sequencing* (NGS) untuk mendeteksi berbagai kelainan genetik spesifik, termasuk gen fusi *BCR::ABL1* dan berbagai abnormalitas kromosom lainnya.[2]Beberapa kelainan genetik dikategorikan sebagai faktor risiko sangat tinggi (*very high risk*), seperti fusi gen *TCF3-HLF*, *KMT2A-AFF1*, hipodiploidi dengan kurang dari 44 kromosom, serta delesi *IKZF1plus*, yang berhubungan dengan prognosis buruk dan dapat menjadi indikasi pertimbangan transplantasi sel punca hematopoietik (*hematopoietic cell transplantation/HCT*).(15)

2.2.3 Gambaran Morfologi Sumsum Tulang

Aspirasi dan biopsi sumsum tulang merupakan pemeriksaan standar emas (*gold standard*) untuk menegakkan diagnosis definitif Leukemia

Limfoblastik Akut (LLA). Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengevaluasi morfologi sel, menentukan derajat infiltrasi limfoblas, serta menyediakan spesimen yang diperlukan untuk analisis imunofenotipe, sitogenetik, molekuler, dan *minimal residual disease* (MRD).[2,6]

Pada pemeriksaan aspirasi sumsum tulang, diagnosis LLA ditegakkan apabila ditemukan infiltrasi limfoblas sebesar ≥20% dari seluruh sel berinti pada sumsum tulang.[2] Meskipun keberadaan sel blas lebih dari 5% dapat menimbulkan kecurigaan terhadap leukemia akut, konfirmasi diagnosis memerlukan pemenuhan ambang batas tersebut. Beberapa protokol klinis dan penelitian kooperatif bahkan menggunakan kriteria yang lebih ketat, yaitu ≥25% limfoblas sumsum tulang untuk mendefinisikan leukemia secara definitif.[2]

Evaluasi morfologi dilakukan menggunakan pewarnaan Wright-Giemsa pada preparat aspirasi sumsum tulang untuk menilai karakteristik sitomorfologi limfoblas. Selain itu, pemeriksaan histopatologi pada spesimen *core biopsy* dan *clot section* menggunakan pewarnaan hematoksilin-eosin (*hematoxylin and eosin* / H&E) dilakukan untuk menilai selularitas sumsum tulang, pola infiltrasi leukemik, serta keterlibatan jaringan hematopoietik secara lebih menyeluruh.[2]

Berdasarkan karakteristik morfologi limfoblas, klasifikasi French-American-British (FAB) membagi LLA menjadi tiga subtipe, yaitu L1, L2, dan L3. Klasifikasi ini didasarkan pada ukuran sel, bentuk inti, pola kromatin, keberadaan nukleolus, serta jumlah sitoplasma. Subtipe L1 ditandai oleh limfoblas yang relatif kecil dan homogen, subtipe L2 menunjukkan ukuran dan bentuk sel yang lebih bervariasi dengan nukleolus yang lebih jelas, sedangkan subtipe L3 atau leukemia Burkitt ditandai oleh limfoblas besar dengan sitoplasma basofilik yang luas dan vakuolisasi yang menonjol. Subtipe L2 merupakan tipe yang paling banyak ditemukan (65,6%), diikuti oleh L1 (10,9%) dan L3 (2,6%).[6]

Selain untuk diagnosis awal, pemeriksaan sumsum tulang memiliki peran penting dalam pemantauan respons terapi melalui evaluasi *Minimal*

Residual Disease (MRD). MRD menggambarkan keberadaan sejumlah kecil sel leukemik yang masih bertahan setelah terapi dan tidak dapat dideteksi melalui pemeriksaan morfologi konvensional. Oleh karena itu, pasien yang telah mencapai *complete remission* secara morfologis masih dapat memiliki sisa klon leukemik yang berpotensi menyebabkan relaps di kemudian hari.(2)

Penilaian MRD dilakukan menggunakan metode dengan sensitivitas tinggi, seperti *multiparameter flow cytometry*, *reverse transcription quantitative polymerase chain reaction* (RT-qPCR), dan *next-generation sequencing* (NGS). Pemeriksaan *flow cytometry* dan RT-qPCR umumnya mampu mendeteksi sel leukemik hingga tingkat 10^{-4} atau kurang dari 0,01% dari total sel mononuklear sumsum tulang. Sementara itu, teknologi NGS memiliki sensitivitas yang lebih tinggi, yaitu hingga 10^{-6} atau kurang dari 0,0001% sel mononuklear sumsum tulang, sehingga memungkinkan deteksi klon leukemik residual dalam jumlah yang sangat kecil.[2]Oleh karena itu, pemeriksaan MRD saat ini menjadi salah satu faktor prognostik terpenting dalam menentukan respons pengobatan, risiko relaps, dan strategi terapi lanjutan pada pasien LLA.(2)

2.3 Leukosit pada LLA

2.3.1 Definisi dan Nilai Normal Leukosit

Leukosit atau sel darah putih (*white blood cells/WBC*) merupakan komponen darah yang berperan penting dalam sistem pertahanan tubuh terhadap infeksi, peradangan, zat asing, dan sel abnormal. Leukosit diproduksi terutama di sumsum tulang dan sebagian berkembang lebih lanjut di organ limfoid seperti limpa, timus, dan kelenjar getah bening. Berbeda dengan eritrosit yang berfungsi mengangkut oksigen, leukosit berfungsi mengenali, menyerang, dan menghancurkan mikroorganisme patogen serta berperan dalam respons imun tubuh.(16)

Leukosit terdiri atas beberapa jenis, yaitu neutrofil, limfosit, monosit, eosinofil, dan basofil. Masing-masing memiliki fungsi yang berbeda dalam sistem imun. Neutrofil berperan utama dalam melawan infeksi bakteri, limfosit

berfungsi dalam respons imun spesifik dan pembentukan antibodi, monosit berperan sebagai fagosit, sedangkan eosinofil dan basofil terutama terlibat dalam reaksi alergi dan respons terhadap infeksi parasit.[17]

Nilai normal leukosit bervariasi menurut usia. Pada orang dewasa, jumlah leukosit normal umumnya berkisar antara 4.000–11.000 sel/µL darah atau 4–11 × 10^9/L. Pada anak-anak, nilai leukosit cenderung lebih tinggi dibandingkan orang dewasa karena sistem imun masih berkembang. Secara umum, rentang normal leukosit pada anak adalah sekitar 5.000–15.000 sel/µL, meskipun dapat berbeda menurut kelompok usia dan laboratorium yang digunakan.[18]

Tabel 1. Kadar Normal Leukosit menurut Usia.[18]

Kelompok Usia	Kadar Leukosit Normal
Bayi baru lahir	9.000–30.000 sel/µL
Anak 1–6 tahun	5.000–17.000 sel/µL
Anak 6–12 tahun	4.500–13.500 sel/µL
Remaja	4.500–11.000 sel/µL
Dewasa	4.000–11.000 sel/µL

2.3.2 Kadar Leukosit Awal

Kadar leukosit awal adalah jumlah leukosit yang diperoleh saat pasien pertama kali didiagnosis sebelum mendapatkan terapi leukemia. Pada pasien Leukemia Limfoblastik Akut (LLA), kadar leukosit awal merupakan salah satu parameter hematologi yang penting karena dapat mencerminkan beban penyakit (*disease burden*) dan tingkat proliferasi sel leukemik dalam tubuh. Jumlah leukosit pada saat diagnosis dapat sangat bervariasi, mulai dari leukopenia (jumlah leukosit rendah), nilai normal, hingga leukositosis yang sangat tinggi. Variasi ini terjadi karena sel limfoblas leukemik dapat menghambat produksi sel darah normal di sumsum tulang sekaligus masuk ke sirkulasi darah perifer dalam jumlah besar.[7,8]

Kadar leukosit awal juga digunakan sebagai faktor prognostik dalam berbagai sistem stratifikasi risiko LLA. Pasien dengan jumlah leukosit yang lebih tinggi saat diagnosis umumnya memiliki risiko kekambuhan yang lebih besar dan respons terapi yang kurang baik dibandingkan pasien dengan jumlah

leukosit yang lebih rendah. Dalam banyak protokol terapi, termasuk National Cancer Institute (NCI) Risk Classification, pasien LLA sel B dikategorikan berisiko tinggi apabila memiliki kadar leukosit ≥50.000 sel/µL saat diagnosis, sedangkan kadar leukosit <50.000 sel/µL dikategorikan sebagai risiko standar.[2,8]

2.3.3 Hiperleukositosis pada LLA

Hiperleukositosis adalah kondisi peningkatan jumlah leukosit yang sangat tinggi dalam darah perifer, yang umumnya didefinisikan sebagai jumlah leukosit melebihi 100.000 sel/µL (100 × 10^9/L). Kondisi ini merupakan salah satu komplikasi hematologi yang dapat ditemukan pada pasien LLA saat diagnosis awal. Hiperleukositosis terjadi akibat proliferasi dan pelepasan limfoblas leukemik secara masif dari sumsum tulang ke dalam sirkulasi darah.[9,10]

Pada pasien LLA, hiperleukositosis dapat menyebabkan berbagai komplikasi serius akibat peningkatan viskositas darah dan penumpukan sel blast pada mikrosirkulasi. Kondisi ini dapat menimbulkan sindrom leukostasis yang ditandai dengan gangguan perfusi jaringan, terutama pada paru-paru dan sistem saraf pusat. Manifestasi klinis yang dapat muncul meliputi sesak napas, hipoksia, sakit kepala, gangguan penglihatan, penurunan kesadaran, hingga perdarahan intrakranial. Selain itu, pasien dengan hiperleukositosis memiliki risiko lebih tinggi mengalami sindrom lisis tumor, koagulasi intravaskular diseminata (DIC), dan kematian dini apabila tidak mendapatkan penanganan yang cepat dan tepat.[9,10]

2.3.4 Hubungan Kadar Leukosit dengan Gambaran Klinis

Kadar leukosit pada pasien LLA memiliki hubungan erat dengan gambaran klinis yang muncul saat diagnosis. Semakin tinggi jumlah leukosit, semakin besar kemungkinan terjadinya infiltrasi sel leukemik ke berbagai organ dan jaringan tubuh. Pasien dengan kadar leukosit tinggi umumnya menunjukkan manifestasi klinis yang lebih berat, seperti hepatomegali,

splenomegali, limfadenopati, nyeri tulang, serta keterlibatan sistem saraf pusat. Kondisi ini terjadi karena proliferasi limfoblas yang berlebihan menyebabkan infiltrasi ke organ ekstramedular dan mengganggu fungsi normal organ tersebut.[7,8]

Selain itu, peningkatan kadar leukosit sering berkaitan dengan tingginya beban penyakit dan peningkatan risiko komplikasi selama pengobatan. Pasien dengan hiperleukositosis lebih rentan mengalami leukostasis, sindrom lisis tumor, gangguan respirasi, serta gangguan neurologis dibandingkan pasien dengan kadar leukosit normal atau rendah. Sebaliknya, pasien dengan kadar leukosit yang lebih rendah saat diagnosis cenderung memiliki prognosis yang lebih baik dan respons terapi yang lebih optimal. Oleh karena itu, pemeriksaan kadar leukosit awal tidak hanya digunakan untuk menegakkan diagnosis, tetapi juga berperan penting dalam menentukan stratifikasi risiko, pemilihan terapi, serta prediksi luaran klinis pasien LLA.[2,8,10]

2.4 Diagnosis

2.4.1 Kriteria Diagnosis

Diagnosis definitif dari *Acute Lymphoblastic Leukemia* (ALL) mensyaratkan demonstrasi secara kuantitatif keberadaan limfoblas pada area sumsum tulang dengan proporsi mencapai >= 20% melalui tinjauan hematopatologi mikroskopis dari material aspirat dan biopsi inti sumsum tulang.[2] Terdapat sejumlah variasi protokol pengobatan yang secara spesifik mengaplikasikan ambang batas ekuivalen >= 25% sel blas sumsum tulang untuk mendeklarasikan status leukemia secara resmi.[2] Secara esensial, penemuan sel blas dengan persentase > 5% pada kompartemen sumsum tulang dapat memicu praanggapan klinis ke arah leukemia, namun persentase agregat >= 20% menduduki posisi sebagai prasyarat mutlak untuk konfirmasi diagnosis definitif.[6]

Penegakan diagnosis ALL mutlak dihindari apabila kuantifikasi sel blas di dalam sumsum tulang menunjukkan angka < 20%, dikarenakan

manifestasi ALL dengan presentasi jumlah blas yang rendah merupakan entitas yang tergolong amat tidak lazim, serta tidak dijumpai bukti konklusif yang menyatakan bahwa penundaan inisiasi terapi pada penderita dengan limfoblas < 20% akan menginduksi kerugian pada luaran klinis.[2] Pada konstelasi patologis yang memanifestasikan kontraindikasi terhadap eksekusi prosedur aspirasi dan biopsi sumsum tulang—sebagai contoh pada kasus hiperleukositosis ekstrem (kuantifikasi leukosit >= 100.000 per mikroliter) dan/atau eksistensi massa mediastinum raksasa, pengambilan sampel darah perifer mengantongi legalitas untuk disubstitusikan sebagai sarana diagnostik, dengan prasyarat bahwa jumlah sel penyakit yang bersirkulasi bernilai masif, direpresentasikan melalui pedoman umum ketersediaan >= 1.000 limfoblas yang bersirkulasi per mikroliter darah tepi atau proporsi faksi limfoblas menembus limitasi > 20%.[2]

Apabila spektrum penyakit bermanifestasi secara restriktif berupa lesi massa primer yang merestriksi pada nodul limfatik (termasuk kelenjar timus pada T-ALL) atau area topografis ekstranodal yang diiringi tingkat infiltrasi darah atau sumsum tulang yang diklasifikasikan minimal hingga nihil (didefinisikan secara kuantitatif sebagai limfoblas < 20% di dalam sumsum tulang), kondisi lesi ini diklasifikasikan ke dalam entitas *Lymphoblastic Lymphoma* (LL).[2]

Tabel 2. Ringkasan Kriteria Diagnosis ALL.[2]

Parameter Diagnostik	**Kriteria**	**Interpretasi Klinis**
Persentase limfoblas pada sumsum tulang	≥ 20%	Memenuhi kriteria diagnosis definitif ALL berdasarkan pemeriksaan aspirasi dan/atau biopsi sumsum tulang
	≥ 25%	Digunakan pada beberapa protokol terapi sebagai ambang untuk mendeklarasikan status leukemia
	5% - 20%	Menimbulkan kecurigaan klinis terhadap leukemia, namun belum memenuhi kriteria diagnosis definitif ALL

	< 20%	Diagnosis ALL umumnya tidak ditegakkan karena belum memenuhi kriteria diagnostik standar
Pemeriksaan darah perifer (bila aspirasi/biopsi sumsum tulang tidak memungkinkan)	≥ 1.000 limfoblas/µL darah perifer atau > 20% limfoblas sirkulasi	Dapat digunakan sebagai alternatif diagnostik pada kondisi tertentu seperti hiperleukositosis atau massa mediastinum besar
Infiltrasi sumsum tulang pada lesi limfoid	< 20% limfoblas pada sumsum tulang	Lebih mengarah pada diagnosis *Lymphoblastic Lymphoma* (LL) dibandingkan ALL

2.4.2 Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang pada LLA bertujuan untuk menegakkan diagnosis, menentukan klasifikasi penyakit, menilai keterlibatan organ, melakukan stratifikasi risiko, serta memantau respons terhadap terapi. Evaluasi dilakukan secara komprehensif melalui pemeriksaan laboratorium, hematopatologi, imunofenotipe, sitogenetik dan molekuler, pencitraan radiologis, analisis cairan serebrospinal, serta penilaian *minimal residual disease* (MRD).[(2)]

Pemeriksaan laboratorium awal meliputi *Complete Blood Count* (CBC) dengan hitung jenis leukosit dan jumlah trombosit, disertai pemeriksaan kimia darah lengkap serta tes fungsi hati (*liver function tests*). Selain itu, dilakukan evaluasi parameter *Tumor Lysis Syndrome* (TLS) yang meliputi kadar laktat dehidrogenase (LDH), asam urat, kalium, fosfor, dan kalsium serum, terutama pada pasien dengan hiperleukositosis atau beban tumor yang tinggi. Pemeriksaan koagulasi juga diperlukan melalui penilaian kadar D-dimer, fibrinogen, *prothrombin time* (PT), dan *partial thromboplastin time* (PTT) untuk mendeteksi kemungkinan terjadinya *disseminated intravascular coagulation* (DIC). Pada pasien usia reproduktif dilakukan pemeriksaan kehamilan, sedangkan pemeriksaan farmakogenomik gen *thiopurine methyltransferase* (TPMT) dan *nucleoside diphosphate-linked moiety X-type*

motif 15 (NUDT15) dapat dilakukan untuk membantu penyesuaian dosis obat golongan tiopurin.[2]

Evaluasi hematopatologi dilakukan melalui aspirasi dan biopsi sumsum tulang, yang merupakan standar emas dalam diagnosis LLA. Pemeriksaan morfologi menggunakan pewarnaan Wright-Giemsa pada aspirat sumsum tulang, sedangkan spesimen biopsi inti (*core biopsy*) dan *clot section* diperiksa menggunakan pewarnaan hematoksilin-eosin (H&E). Berdasarkan karakteristik morfologi limfoblas, klasifikasi French-American-British (FAB) membagi LLA menjadi subtipe L1, L2, dan L3 berdasarkan ukuran sel, bentuk inti, pola kromatin, nukleolus, dan karakteristik sitoplasma.[2,6]

Karakterisasi lebih lanjut dilakukan melalui *flow cytometry* untuk menentukan imunofenotipe dan garis keturunan sel leukemia. Pemeriksaan ini membedakan LLA menjadi *B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia* (B-ALL) dan *T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia* (T-ALL). Pada T-ALL umumnya ditemukan ekspresi CD3, baik sitoplasmik maupun permukaan, yang dapat disertai ekspresi CD2, CD5, CD7, CD1a, CD34, CD99, CD117, serta *terminal deoxynucleotidyl transferase* (TdT). Salah satu subtipe khusus, yaitu *Early T-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia* (ETP-ALL), memiliki karakteristik imunofenotipe berupa tidak adanya ekspresi CD1a dan CD8, ekspresi CD5 yang lemah, serta adanya satu atau lebih penanda sel punca atau mieloid seperti CD34, CD117, CD13, dan CD33.[2]

Pemeriksaan sitogenetik dan molekuler berperan penting dalam menentukan klasifikasi biologis, prognosis, dan pilihan terapi. Pemeriksaan yang digunakan meliputi analisis kariotipe metafase berpita G, *fluorescence in situ hybridization* (FISH), *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR), dan *next-generation sequencing* (NGS). Pemeriksaan ini bertujuan mendeteksi berbagai kelainan kromosom dan genetik, termasuk gen fusi *BCR::ABL1*, *ETV6::RUNX1*, kelainan gen *PAX5*, *MYC*, serta subtipe *Philadelphia chromosome-like (Ph-like) ALL*. Pada kasus tertentu, dapat digunakan *comparative genomic hybridization* (CGH) atau *whole*

transcriptome sequencing untuk memperoleh karakterisasi molekuler yang lebih komprehensif.[2]

Pemeriksaan pencitraan dilakukan untuk menilai keterlibatan organ dan komplikasi penyakit. Foto toraks digunakan untuk mendeteksi massa mediastinum, efusi pleura, maupun tanda sindrom vena kava superior. Pada pasien dengan gejala neurologis, dilakukan CT scan atau MRI kepala dengan kontras untuk mengevaluasi keterlibatan sistem saraf pusat, perdarahan intrakranial, atau massa leukemik ekstramedular. Pemeriksaan PET/CT dapat dipertimbangkan apabila terdapat kecurigaan terhadap limfoma limfoblastik. Selain itu, evaluasi fungsi jantung menggunakan ekokardiografi atau *cardiac nuclear medicine scan* penting dilakukan sebelum pemberian kemoterapi berbasis antrasiklin. Pemeriksaan testis melalui inspeksi klinis dan ultrasonografi juga dapat dilakukan apabila dicurigai adanya infiltrasi leukemik pada organ tersebut.[2]

Keterlibatan sistem saraf pusat dievaluasi melalui pungsi lumbal dan analisis cairan serebrospinal (CSF). Berdasarkan hasil pemeriksaan sitologi, status sistem saraf pusat diklasifikasikan menjadi CNS-1 apabila tidak ditemukan limfoblas dalam CSF, CNS-2 apabila terdapat limfoblas dengan jumlah leukosit kurang dari 5 sel/µL, dan CNS-3 apabila ditemukan limfoblas dengan jumlah leukosit ≥5 sel/µL atau terdapat manifestasi klinis keterlibatan neurologis. Pemeriksaan ini umumnya dilakukan bersamaan dengan pemberian kemoterapi intratekal sebagai bagian dari terapi profilaksis sistem saraf pusat.[2]

Selain pemeriksaan diagnostik awal, evaluasi *Minimal Residual Disease* (MRD) saat ini menjadi komponen utama dalam pemantauan respons terapi dan penentuan prognosis. Pemeriksaan MRD dilakukan menggunakan *flow cytometry*, *real-time quantitative polymerase chain reaction* (RQ-PCR), *reverse transcriptase quantitative polymerase chain reaction* (RT-qPCR), maupun *next-generation sequencing* (NGS). Metode tersebut mampu mendeteksi sisa sel leukemik dalam jumlah yang sangat kecil, bahkan ketika pasien telah mencapai remisi lengkap secara morfologis. Status MRD setelah fase induksi dan konsolidasi merupakan salah satu faktor prognostik terpenting

dalam menentukan risiko relaps dan kebutuhan intensifikasi terapi pada pasien LLA.[2]

2.4.3 Stratifikasi Risiko Berdasarkan Leukosit

Stratifikasi risiko merupakan bagian penting dalam tata laksana Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) karena digunakan untuk menentukan intensitas terapi dan memperkirakan prognosis pasien. Salah satu parameter utama yang digunakan saat diagnosis adalah jumlah leukosit (*white blood cell count*/*WBC*), yang dinilai bersama faktor lain seperti usia, imunofenotipe, keterlibatan sistem saraf pusat, massa mediastinum, karakteristik sitogenetik dan molekuler, serta respons awal terhadap terapi.[19]

Jumlah leukosit mencerminkan beban penyakit saat diagnosis. Semakin tinggi jumlah leukosit, semakin besar risiko relaps dan semakin buruk prognosis pasien. Berdasarkan jumlah leukosit dan faktor prognostik lainnya, pasien diklasifikasikan ke dalam kelompok risiko rendah, sedang, atau tinggi untuk menentukan strategi pengobatan yang sesuai.[19]

Pada B-ALL, pasien usia 1–10 tahun dengan jumlah leukosit <50.000/µL dikategorikan sebagai risiko standar, sedangkan jumlah leukosit ≥50.000/µL termasuk kelompok risiko lebih tinggi yang memerlukan terapi lebih intensif. Pada T-ALL, jumlah leukosit juga berperan dalam stratifikasi risiko, namun penilaiannya dikombinasikan dengan faktor lain seperti massa mediastinum dan keterlibatan ekstramedular.[19]

Selain sebagai faktor prognostik, jumlah leukosit juga berkaitan dengan karakteristik biologis dan genetik penyakit. Oleh karena itu, interpretasi jumlah leukosit perlu dilakukan secara terpadu dengan hasil pemeriksaan sitogenetik, molekuler, dan respons terapi untuk memperoleh penilaian risiko yang lebih akurat.[19]

2.5 Tatalaksana

2.5.1 Protokol Kemoterapi

Protokol kemoterapi *Acute Lymphoblastic Leukemia* (ALL) merepresentasikan salah satu algoritma terapeutik onkologi yang paling kompleks, intensif, dan berjenjang. Arsitektur terapi ini direkayasa berdasarkan prinsip *risk-adapted therapy* dan stratifikasi respons *Minimal Residual Disease* (MRD).[2]Bagi populasi *Adolescents and Young Adults* (AYAs), pedoman terkini secara absolut merekomendasikan penggunaan regimen *pediatric-inspired* yang mengandung asparaginase intensif (seperti protokol CALGB 10403) dibandingkan dengan protokol *adult-inspired* tradisional (seperti Hyper-CVAD), dikarenakan superioritasnya dalam menekan mortalitas dan meningkatkan *Event-Free Survival* (EFS) serta *Overall Survival* (OS) secara signifikan.[(20)]

Kerangka komprehensif protokol kemoterapi ALL terbagi ke dalam beberapa fase sistemik berikut:

1) **Fase Induksi Remisi (*Remission Induction*)**

Fase induksi merupakan tahap awal pengobatan yang bertujuan mengeliminasi sebanyak mungkin sel leukemik dan mencapai remisi hematologis lengkap. Regimen induksi umumnya terdiri atas kombinasi vinkristin, kortikosteroid (prednison atau deksametason), dan asparaginase, dengan atau tanpa penambahan antrasiklin seperti daunorubisin atau doksorubisin.[(2)]

Pada kelompok risiko standar, protokol Children's Oncology Group (COG) umumnya menggunakan kombinasi tiga obat, sedangkan kelompok risiko tinggi sering memperoleh regimen empat obat dengan penambahan antrasiklin. Beberapa protokol dewasa bahkan menambahkan siklofosfamid sehingga membentuk regimen lima obat.[(2)]

Kortikosteroid memiliki peran sentral dalam fase induksi. Deksametason terbukti memberikan penetrasi sistem saraf pusat yang lebih baik dibandingkan prednison sehingga mampu menurunkan risiko relaps sistem saraf pusat dan meningkatkan *event-free survival* (EFS).

Namun demikian, penggunaannya berkaitan dengan peningkatan risiko osteonekrosis dan infeksi oportunistik.[2]

Asparaginase, khususnya dalam bentuk pegaspargase atau calaspargase pegol, merupakan komponen penting terapi induksi karena bekerja melalui deplesi asparagin yang dibutuhkan sel leukemik untuk bertahan hidup. Pada pasien yang mengalami reaksi hipersensitivitas, terapi dapat diganti dengan preparat berbasis *Erwinia chrysanthemi* untuk mempertahankan efektivitas pengobatan.[2,20]

2) Fase Konsolidasi dan Intensifikasi Post-Induksi

Setelah remisi tercapai, pasien memasuki fase konsolidasi yang bertujuan mengeradikasi sel leukemik residual yang masih tersisa dan tidak dapat dideteksi secara mikroskopis. Fase ini sangat penting karena keberadaan klon leukemik residual merupakan penyebab utama terjadinya relaps.[2]

Regimen konsolidasi umumnya menggunakan kombinasi siklofosfamid, sitarabin, dan 6-merkaptopurin (6-MP). Pada kelompok risiko tinggi, intensitas terapi ditingkatkan dengan menambahkan vinkristin dan asparaginase melalui protokol *Augmented Berlin-Frankfurt-Münster (BFM)*.[2]

Pada fase *interim maintenance* dan *delayed intensification*, metotreksat memegang peran penting dalam mengendalikan penyakit sistemik maupun ekstramedular. Metotreksat dapat diberikan dalam bentuk *high-dose methotrexate* (HD-MTX) dengan *leucovorin rescue* atau melalui pendekatan Capizzi-MTX yang menggunakan eskalasi dosis tanpa *leucovorin rescue* dan dikombinasikan dengan vinkristin serta asparaginase.[2]

Pasien yang masih menunjukkan MRD positif (≥0,01%) setelah terapi induksi atau konsolidasi memiliki risiko relaps yang tinggi. Pada kondisi ini, imunoterapi menggunakan antibodi bispesifik blinatumomab dapat diberikan untuk mencapai status MRD-negatif sebelum dilakukan

transplantasi sel punca hematopoietik alogenik (*allogeneic hematopoietic cell transplantation* / Allo-HCT).[15,20]

3) Fase Pemeliharaan (*Maintenance / Continuation Therapy*)

Fase pemeliharaan bertujuan mempertahankan remisi dan mencegah relaps jangka panjang. Durasi terapi biasanya berlangsung selama 2–3 tahun dan merupakan fase terpanjang dalam pengobatan LLA.[2]

Regimen pemeliharaan umumnya terdiri atas pemberian 6-merkaptopurin oral setiap hari dan metotreksat oral setiap minggu, yang diselingi dengan pemberian periodik vinkristin dan kortikosteroid. Kombinasi ini terbukti efektif dalam menekan proliferasi sel leukemik residual yang masih tersisa setelah fase intensif selesai.[2]

Pada fase ini, pemeriksaan farmakogenomik terhadap gen *Thiopurine Methyltransferase* (TPMT) dan *Nucleoside Diphosphate-Linked Moiety X-Type Motif 15* (NUDT15) sangat dianjurkan. Variasi genetik pada kedua gen tersebut dapat memengaruhi metabolisme 6-merkaptopurin dan meningkatkan risiko mielosupresi berat, sehingga penyesuaian dosis diperlukan untuk mengurangi toksisitas terapi.[2]

4) Profilaksis dan Terapi *Central Nervous System* (CNS)

Sistem saraf pusat merupakan lokasi perlindungan (*sanctuary site*) bagi sel leukemik karena adanya sawar darah-otak yang membatasi penetrasi sebagian besar obat kemoterapi. Oleh karena itu, profilaksis dan terapi sistem saraf pusat diberikan secara paralel dengan kemoterapi sistemik.[2]

Profilaksis dilakukan melalui kemoterapi intratekal menggunakan metotreksat tunggal atau kombinasi metotreksat, sitarabin, dan hidrokortison (*triple intrathecal therapy*). Selain itu, obat-obatan yang memiliki penetrasi sistem saraf pusat yang baik, seperti deksametason, sitarabin dosis tinggi, dan metotreksat dosis tinggi, turut berkontribusi dalam pencegahan relaps SSP.[2,20]

Penggunaan radioterapi kranial profilaksis saat ini semakin dibatasi karena risiko efek samping jangka panjang berupa gangguan neurokognitif, neurotoksisitas, gangguan pertumbuhan, dan katarak. Radioterapi umumnya hanya dipertimbangkan pada pasien dengan keterlibatan SSP berat (CNS-3) saat diagnosis.[2,20]

5) Modifikasi Regimen Berbasis Stratifikasi Biologi Molekuler

Perkembangan terapi modern memungkinkan penyesuaian pengobatan berdasarkan karakteristik biologis dan molekuler penyakit. Pada *T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia* (T-ALL), penambahan nelarabine setelah fase induksi terbukti meningkatkan *disease-free survival* (DFS) pada kelompok pasien tertentu. Sebaliknya, penggunaan bortezomib belum menunjukkan manfaat yang konsisten pada T-ALL, meskipun dapat memberikan keuntungan pada limfoma limfoblastik sel T (*T-lymphoblastic lymphoma*).[2,20]

Pada Philadelphia chromosome-positive ALL (Ph+ ALL) yang ditandai oleh fusi gen *BCR::ABL1*, terapi standar saat ini mengombinasikan kemoterapi dengan *tyrosine kinase inhibitor* (TKI) seperti imatinib, dasatinib, atau ponatinib. Setelah tercapai remisi lengkap pertama (*complete remission 1/CR1*), pasien sering dipertimbangkan untuk menjalani transplantasi sel punca hematopoietik alogenik. Terapi TKI umumnya tetap dilanjutkan setelah transplantasi untuk menurunkan risiko relaps.[15,20]

Pada B-ALL dengan ekspresi CD20, penambahan antibodi monoklonal rituximab ke dalam regimen kemoterapi standar telah terbukti menurunkan risiko relaps dan meningkatkan luaran klinis dibandingkan kemoterapi saja.[20]

2.5.2 Prognosis dan Faktor Risiko yang Mempengaruhi

Prognosis pada *Leukemia Limfoblastik Akut* (LLA) ditentukan oleh berbagai faktor yang meliputi karakteristik pasien, gambaran klinis saat

diagnosis, profil sitogenetik dan molekuler, serta respons terhadap terapi. Penilaian faktor-faktor tersebut sangat penting untuk menentukan kelompok risiko pasien, intensitas kemoterapi yang diberikan, serta kebutuhan transplantasi sel punca hematopoietik alogenik (*allogeneic hematopoietic cell transplantation* / Allo-HCT).[2,15]

1) **Faktor Demografi dan Karakteristik Klinis**

   Usia merupakan salah satu faktor prognostik utama pada LLA. Pasien anak umumnya memiliki angka kesintasan yang lebih baik dibandingkan remaja dan dewasa muda, sedangkan bayi berusia kurang dari satu tahun memiliki prognosis yang lebih buruk.[2] Selain itu, jumlah leukosit saat diagnosis mencerminkan beban penyakit, di mana jumlah leukosit yang tinggi berhubungan dengan peningkatan risiko relaps dan luaran klinis yang kurang baik. Keterlibatan sistem saraf pusat (SSP), terutama status CNS-3, juga dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk. Diagnosis yang ditegakkan lebih awal dapat meningkatkan keberhasilan terapi dan mengurangi risiko komplikasi.[2,6]

2) **Faktor Sitogenetik dan Molekuler**

   Kelainan sitogenetik dan molekuler memiliki peran penting dalam menentukan prognosis LLA. Pada B-ALL, fusi gen *ETV6::RUNX1* dan hiperdiploidi tinggi (51–65 kromosom) dikaitkan dengan prognosis yang baik. Sebaliknya, kelainan seperti *KMT2A* rearrangement, *TCF3::HLF*, hipodiploidi, *iAMP21*, *IKZF1plus*, *Philadelphia-like ALL* (Ph-like ALL), dan mutasi *TP53* berhubungan dengan risiko relaps yang lebih tinggi dan prognosis yang buruk.[2,15,20] Pada T-ALL, mutasi *NOTCH1* dan *FBXW7* umumnya menunjukkan prognosis yang lebih baik, sedangkan *Early T-cell Precursor* (ETP)-ALL termasuk kelompok berisiko tinggi dengan respons terapi yang kurang optimal.[2]

3) **Respons terhadap Terapi**

   Respons terhadap terapi merupakan faktor prognostik yang paling kuat pada LLA. Status *Minimal Residual Disease* (MRD) digunakan untuk

mendeteksi keberadaan sel leukemik residual setelah terapi. Pasien yang mencapai MRD-negatif (<0,01%) memiliki angka *event-free survival* (EFS) dan *overall survival* (OS) yang lebih baik dibandingkan pasien dengan MRD positif (≥0,01%), yang memiliki risiko relaps lebih tinggi.[2] Pada T-ALL, respons prednison pada awal terapi juga memiliki nilai prognostik penting, di mana pasien dengan *Prednisone Poor Response* (PPR) dikategorikan sebagai kelompok risiko tinggi.[15] Selain itu, penggunaan protokol kemoterapi *pediatric-inspired* pada remaja dan dewasa muda terbukti memberikan luaran yang lebih baik dibandingkan regimen dewasa konvensional.[20]

4) **Prognosis Pasca-Transplantasi Sel Punca**

Pada pasien yang menjalani *allogeneic hematopoietic cell transplantation* (Allo-HCT), status MRD sebelum transplantasi merupakan prediktor utama keberhasilan terapi. Pasien dengan MRD-negatif sebelum transplantasi memiliki risiko relaps yang lebih rendah dan angka kesintasan yang lebih baik dibandingkan pasien dengan MRD positif.[15] Selain itu, keberadaan *mixed chimerism* setelah transplantasi berkaitan dengan peningkatan risiko relaps sehingga memerlukan pemantauan berkala selama masa tindak lanjut.[15]

Secara keseluruhan, stratifikasi risiko pada LLA dilakukan melalui integrasi faktor klinis, sitogenetik, molekuler, dan respons terapi. Pendekatan ini memungkinkan personalisasi terapi sehingga dapat meningkatkan efektivitas pengobatan dan memperbaiki angka kesintasan jangka panjang pasien.[2,15]

2.6 Ringkasan Pustaka

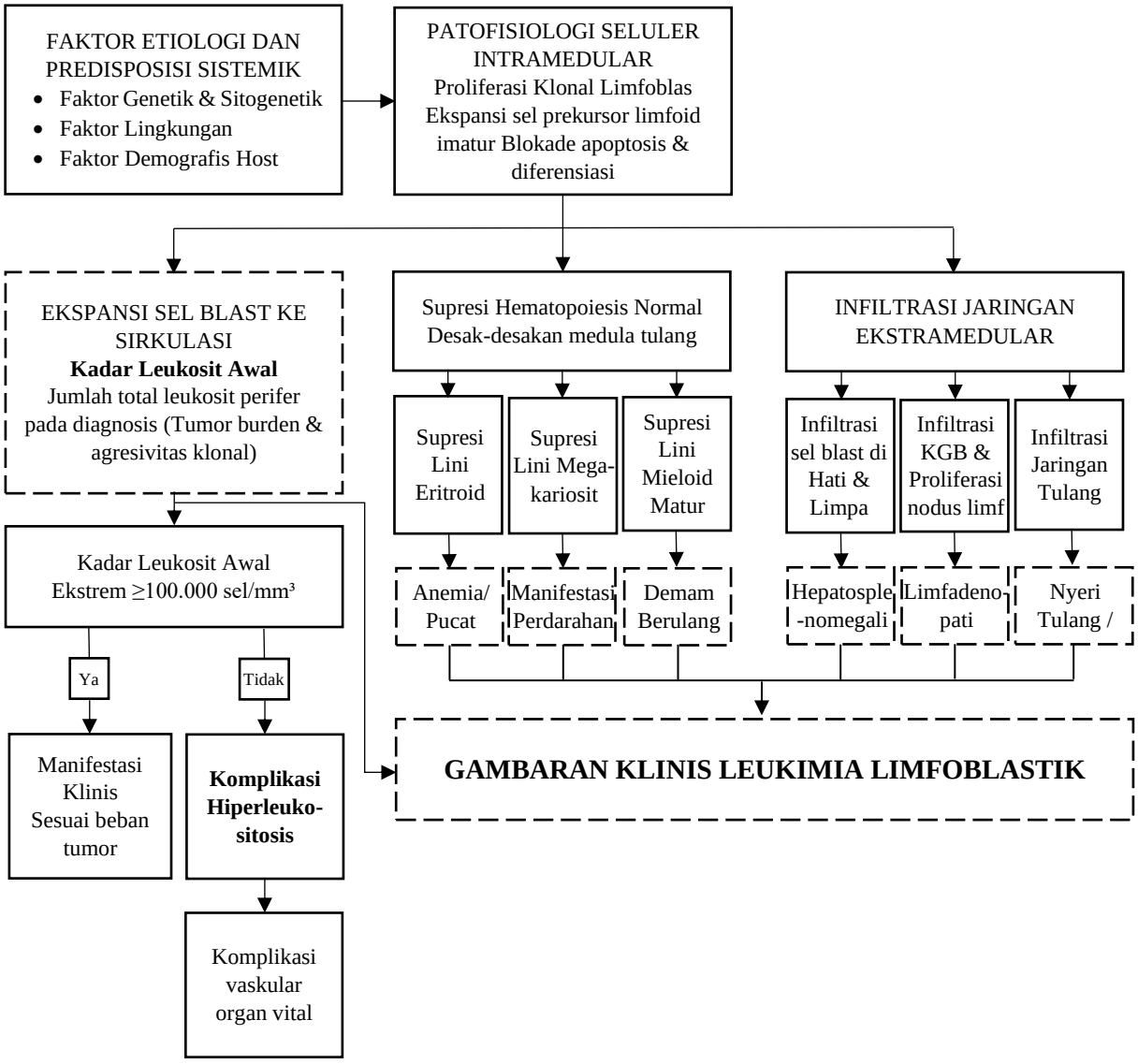
Tabel 3. Ringkasan Pustaka

Peneliti	Lokasi & waktu	Desain	Subjek	Variabel yang Diteliti	Lama	Hasil
Ahmad et al.[3]	Pakistan, 2023	Kohort Prospektif	945 pasien anak dengan ALL	Leukosit awal, Usia, Status Gizi, Stratifikasi Resiko, dan Respon terapi	2012-2021 (10 Tahun)	Pasien anak dengan LLA pada saat diagnosis awal secara predominan menunjukkan manifestasi klinis berupa kepucatan (95,2%), visceromegali/pembesaran organ (83,2%), demam neutropenik (80,8%), serta manifestasi perdarahan (42,9%), di mana 46,9% dari pasien tersebut memiliki kadar leukosit >20.000 sel/mm³ (HR 2.51; IK95% 1.38–4.55; p = 0.002)
Alfina et al.[22]	Indonesia, 2018	Kohort Retrospektif	111 pasien anak berusia di bawah 18 tahun dengan ALL	Demografis, Infiltasi Jar. Limfoid, Leukosit Awal, TLS, Hb, Trombosit, *Event-Free Survival* (EFS) rate, dan *Overall Survival* (OS) rate	2010-2016 (7 Tahun)	Kadar leukosit awal yang sangat ekstrem (>200 × 10⁹/L) pada anak dengan ALL memiliki hubungan yang bermakna secara statistik dengan tingkat keparahan gambaran klinis saat diagnosis, terutama insidensi infiltrasi jaringan limfoid atau hepatosplenomegali (p = 0.015) serta manifestasi perdarahan akibat penurunan jumlah trombosit

						(p = 0.024) dibandingkan dengan kelompok leukosit 50-200 × 10^9/L
Helenius et al.[23]	Denmark, Swedia, Norwegia, Finlandia, Islandia, Estonia, dan Lithuania, 2021	Kohort Retrospektif	2.347 pasien berusia 1-45 tahun	Leukosit Awal, usia, imunofenotipe, dan kariotipe	2000–2018 (18 tahun)	Jumlah leukosit (WBC) pada saat diagnosis menunjukkan hubungan yang kuat dengan karakteristik klinis pasien, terutama usia dan subtipe leukemia, seperti T-ALL serta kelainan kariotipe tertentu ($\rho = 0,43$; $p < 2 \times 10^{-16}$)
Xiao et al.[24]	China, 2024	Kohort Retrospektif	2.243 pasien anak ALL usia 0-18 tahun	Leukosit awal dan risiko komplikasi klinis	2008-2013 (13 Tahun)	tingginya kadar leukosit (WBC) berhubungan dengan peningkatan risiko komplikasi klinis dan metabolik yang berat pada anak dengan ALL, yang dapat diprediksi secara akurat menggunakan pemodelan algoritma CatBoost (AUC 0.832; IK95% 0.810–0.854; Akurasi 0.758).
Chen et al.[25]	China, 2025	Kohort Retrospektif		Leukosit awal, Trombositopenia	(6 Tahun 9 Bulan)	Terdapat hubungan yang signifikan antara tingginya kadar

	436 pasien anak usia 1 bulan – 18 tahun dengan ALL	awal, dan perdarahan	leukosit awal (>50 × 10^9/L) dengan keparahan presentasi klinis saat diagnosis awal, di mana tingginya leukosit berkorelasi kuat dengan kejadian trombositopenia awal yang menjadi pemicu manifestasi perdarahan pada anak dengan ALL ($p = 0.032$).

2.7 Kerangka Teori



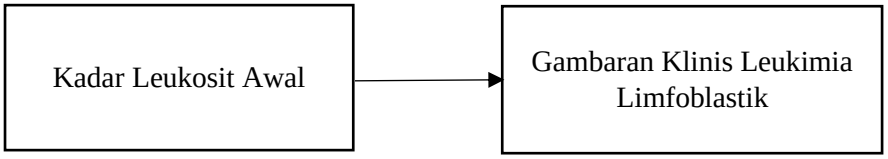
Gambar 3. Kerangka Teori

Keterangan:

Kotak Garis Putus-Putus: Variabel yang Diteliti

BAB III
KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

3.1.1 Variabel Penelitian

3.1.1.1 Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah Gambaran Klinis pada Anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut

3.1.1.2 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah Kadar Leukosit Awal

3.2 Definisi Operasional

Tabel 4. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara Mengukur	Hasil	Skala	Referensi
Kadar Leukosit Awal	Jumlah Leukosit pada pemeriksaan darah pertama saat pasien anak terdiagnosis Leukemia Limfoblastik Akut sebelum mendapatkan terapi	Rekam medis dan hasil pemeriksaan hematologi	Mengambil nilai leukosit dari hasil pemeriksaan laboratorium saat diagnosis	1. <50.000/mm^3 = leukositosis rendah 2. ≥50.000/mm^3 = leukositosis tinggi	Nominal	Inaba et al., 2022; Hunger & Mullighan, 2021
Anemia	Kondisi kadar hemoglobin dibawah nilai normal pada pasien anak dengan ALL	Rekam medis dan hasil pemeriksaan darah lengkap	Melihat nilai hemoglobin pada hasil pemeriksaan laboratorium	1. Hb <11g/dl = Anemia 2. Hb ≥11g/dl = Tidak anemia	Nominal	WHO,2020
Demam	Peningkatan suhu tubuh yang tercatat pada pemeriksaan awal sien	Rekam medis pasien	Melihat catatan dan tanda vital pasien	1.< 38^oC = tidak demam 2. ≥38^oC = demam	Nominal	Nelson Textbook of Pediatrics,2020
Perdarahan	Manifestasi klinis hemoragi pada pasien anak dengan LLA akibat trombositopenia, yang dapat berupa mudah	Rekam medis pasien	Melihat ada atau tidaknya catatan tanda klinis dan keluhan perdarahan pada hasil	1. Tidak Ada perdarahan 2. ada perdarahan	Nominal	Angkasa et al. (2019); Ahmad et al. (2023); Yu & Lin (2019)

	memar (*bruising*), petekie/purpura pada kulit maupun mukosa, perdarahan gusi, mukosa nasal (epistaksis), hingga perdarahan berat.		pemeriksaan fisik awal di rekam medis			
Hepato-splenomegali	Pembesaran organ hati (*hepatomegali*) dan/atau limpa (*splenomegali*) pada pasien anak akibat tendensi invasif sel limfoblas patologis yang menginfiltrasi parenkim organ retikuloendotelial.	Rekam medis pasien	Melihat catatan hasil pemeriksaan fisik awal (palpasi klinis) saat diagnosis yang mendokumentasikan ada/tidaknya visceromegaly	1.Tidak(Terjadi hepato-splenomegali) 2.Ya (terjadihepato-splenomegali)	Nominal	Angkasa et al., 2019; Ahmad et al., 2023; Hunger & Mullighan, 2015
Nyeri Tulang	Keluhan nyeri fokal pada regio tulang, persendian, maupun ekstremitas yang disebabkan oleh tekanan mekanis akibat overpopulasi infiltrasi sel blas serta peningkatan tekanan intraoseus di dalam rongga sumsum tulang	Rekam medis pasien	Melihat catatan anamnesis awal pada rekam medis mengenai ada atau tidaknya keluhan subjektif nyeri ekstremitas, persendian, atau tulang yang dialami anak saat presentasi diagnostik.	1.Tidak (Tidak Ada nyeri tulang) 2.Ya (ada nyeri tulang)	Nominal	Inaba et al., 2025; Yu & Lin, 2019; Hunger & Mullighan, 2015

BAB IV
METODE

4.1 Desain

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Penelitian dilakukan untuk mengetahui hubungan antara kadar leukosit awal dengan gambaran klinis pada anak dengan leukemia limfoblastik akut. Data penelitian diperoleh dari data sekunder berupa rekam medis pasien sehingga pengambilan data dilakukan secara retrospektif berdasarkan catatan medis pasien yang telah terdiagnosis leukemia limfoblastik akut.

Pendekatan *cross-sectional* digunakan karena variabel bebas dan variabel tergantung diamati pada waktu yang bersamaan berdasarkan data yang tersedia dalam rekam medis pasien.

4.2 Lokasi dan Waktu

Penelitian ini akan dilaksanakan di RS Kanker Dharmais, Jakarta, sebagai salah satu rumah sakit rujukan nasional di bidang kesehatan anak. Pengambilan data penelitian dilakukan menggunakan data rekam medis pasien anak dengan leukemia limfoblastik akut yang dirawat di RS Kanker Dharmais.

Waktu penelitian direncanakan berlangsung pada periode Juli hingga Desember 2026 yang meliputi proses pengumpulan data, pengolahan data, serta analisis hasil penelitian.

4.3 Populasi dan subjek

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien anak dengan batasan usia 0-18 tahun yang terdiagnosis leukemia limfoblastik akut yang dating berobat ke RS Kanker Dharmais pada periode Januari 2023- Januari 2026.

4.3.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien anak yang terdiagnosis leukemia limfoblastik akut.

4.3.1.1 Populasi Target

Populasi target dalam penelitian ini adalah seluruh anak yang menderita leukemia limfoblastik akut.

4.3.1.2 Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau dalam penelitian ini adalah pasien anak dengan leukemia limfoblastik akut yang memiliki data rekam medis lengkap di RS Kanker Dharmais selama periode penelitian.

4.3.2 Subjek

Subjek penelitian merupakan pasien anak dengan leukemia limfoblastik akut yang tercatat dalam rekam medis rumah sakit dan memenuhi kriteria inklusi serta eksklusi yang telah ditentukan.

4.3.2.1 Kriteria Pemilihan Subjek

1) Kriteria inklusi

a) Pasien anak umur 0-18 tahun yang didiagnosis leukemia limfoblastik akut.
b) Pasien yang memiliki data kadar leukosit awal pada saat awal berobat.
c) Pasien yang memiliki catatan gambaran klinis yang lengkap dalam rekam medis.
d) Rekam medis pasien yang dapat diakses dan memiliki data yang diperlukan untuk penelitian.

2) Kriteria eksklusi

a) Pasien yang telah mendapatkan terapi sebelum pemeriksaan leukosit awal dilakukan

4.3.2.2 Perhitungan Jumlah Subjek

Jumlah subjek dalam penelitian ini ditentukan menggunakan metode total sampling, yaitu seluruh pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan dimasukkan sebagai subjek penelitian. Metode ini digunakan karena jumlah kasus leukemia limfoblastik akut pada anak yang tercatat dalam rekam medis rumah sakit pada periode penelitian relatif terbatas. Dengan menggunakan seluruh data yang tersedia, diharapkan hasil penelitian dapat memberikan gambaran yang lebih representatif mengenai hubungan antara kadar leukosit awal dan gambaran klinis pada anak dengan leukemia limfoblastik akut.

4.4 Bahan dan Instrumen

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini berupa data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien anak dengan diagnosis leukemia limfoblastik akut di RS Kanker Dharmais. Data yang dikumpulkan meliputi identitas pasien, kadar leukosit awal pada saat diagnosis, serta gambaran klinis yang tercatat dalam rekam medis seperti demam, pucat, perdarahan, hepatosplenomegali, limfadenopati, dan nyeri tulang.

Instrumen penelitian yang digunakan adalah lembar pengumpulan data yang disusun oleh peneliti berdasarkan variabel penelitian. Lembar tersebut digunakan untuk mencatat informasi yang diperoleh dari rekam medis pasien secara sistematis agar memudahkan proses pengolahan dan analisis data.

4.5 Analisis Statistik

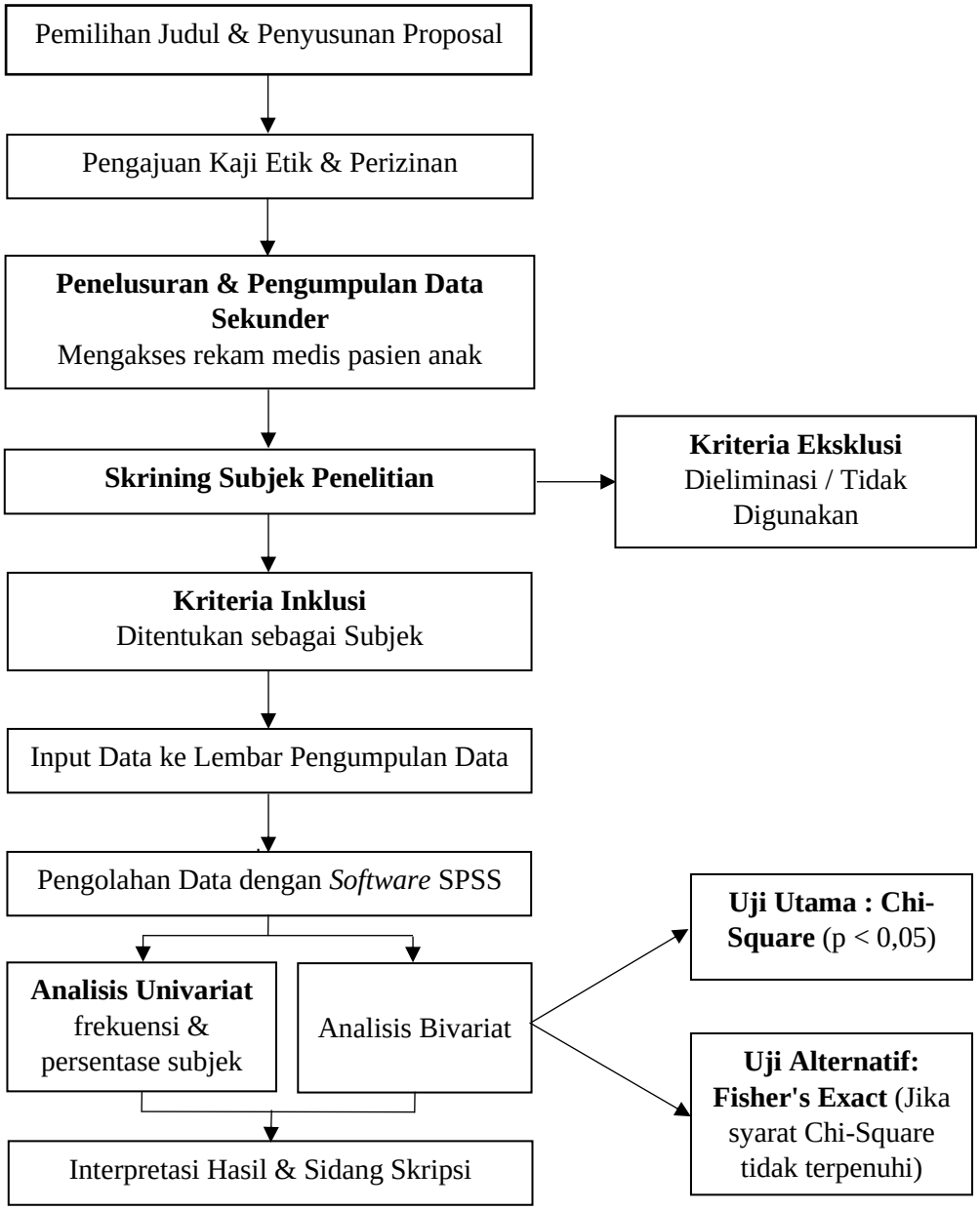
4.5.1 Analisis Univariat

Analisis univariat dilakukan untuk mendeskripsikan karakteristik subjek penelitian serta distribusi masing-masing variabel yang diteliti. Variabel kategorik, meliputi jenis kelamin, kategori kadar leukosit awal, dan gambaran klinis (demam, pucat, perdarahan, hepatomegali, splenomegali, limfadenopat serta nyeri tulang), disajikan dalam bentuk frekuensi dan persentase. Variabel numerik, seperti usia, disajikan dalam bentuk rerata dan simpangan baku apabila berdistribusi normal, atau median beserta rentang minimum–maksimum apabila data tidak berdistribusi normal.

4.5.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara kadar leukosit awal dengan gambaran klinis pada anak dengan leukemia limfoblastik akut. Uji statistik yang digunakan adalah uji Chi-square. Apabila syarat uji Chi-square tidak terpenuhi, maka digunakan uji alternatif yaitu uji Fisher's exact. Nilai kemaknaan statistik ditentukan pada $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan 95%.

4.6 Alur kerja Penelitian



Gambar 5. Alur Kerja Penelitian

4.7 Etika penelitian

Penelitian ini akan dilakukan setelah lolos kaji etik Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

4.8 Penjadwalan Penelitian

Tabel 5. Penjadwalan Pelaksanaan Penelitian

Kegiatan	WAKTU											
	Februari		Maret		April		Mei		Juni		Juli	
Persiapan dan pengumpulan data												
Penyusunan dan penyelesaian BAB I **(Pendahuluan)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB II (**Tinjauan Pustaka)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB III **(Metodologi)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB IV **(hasil)**												
Ujian proposal												

REFERENSI

1. Hu Y, Liu Y, Fu J, Liu Y, Wang H, Song Y. Global, regional, and national burden of acute lymphoblastic leukemia in children: Epidemiological trends analysis from 1990 to 2021. iScience. 2024;27(12). doi:10.1016/j.isci.2024.111356
2. Inaba H, Teachey D, Annesley C, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2025. JNCCN Journal of the national comprehensive cancer network. 2025;23(2):41-62. doi:10.6004/jnccn.2025.0006
3. Ahmad I, Ghafoor T, Ullah A, Naz S, Tahir M, Ahmed S, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: clinical characteristics, treatment outcomes, and prognostic factors: 10 years' experience from a low- and middle-income country. JCO Glob Oncol. 2023;9:e2200288. doi:10.1200/GO.22.00288.
4. Perdana AB, Saputra F, Aisyi M. Update on Diagnosis of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Indonesia. Indonesian Journal of Cancer. 2020;14(4):115. doi:10.33371/ijoc.v14i4.818
5. Krishnan S, Saha V. Global challenges in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. Acta Haematol. 2026;149(1):39-47. doi:10.1159/000547506.
6. Angkasa YK, Suryawan N, Prihatni D. Clinical and laboratory manifestation of children with acute lymphoblastic leukemia as an assessment of severity: A Study in Dr. Hasan Sadikin General Hospital. Althea Med J.2019;6(3):134-9
7. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. N Engl J Med. 2015;373(16):1541-52. doi:10.1056/NEJMra1400972.
8. Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress through collaboration. Journal of clinical oncology. 2015;33(27):2938-48. doi:10.1200/JCO.2014.59.1636
9. Porcu P, Cripe LD, Ng EW, et al. Hyperleukocytic Leukemias and Leukostasis: A review of pathophysiology, clinical presentation and management. Leuk Lymphoma. 2020;39(1-2):1-8. doi:10.3109/10428190009053534
10. Kong SG, Seo JH, Jun SE, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis at presentation. Blood Res. 2014;49(1):29-35. doi:10.5045/br.2014.49.1.29

11. Đorić M, Benović N, Lazić J, et al. Correlation between initial blood count and clinical parameters in children with acute lymphoblastic leukemia. Medicinski Podml. 2015;66(1):58-64.
12. Arifah S, Pookboonmee R, Patoomwan A, et al. Quality of life of children with acute lymphoblastic leukaemia. Paediatr Indones. 2023;63(5):405-10. doi:https://doi.org/10.14238/pi63.4.2023.405-10
13. Yu Y, Lin K. Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Pathogenesis and clinical presentation. The Calgary Guide. May 5, 2019.Available from: https://calgaryguide.ucalgary.ca/acute-lymphoblastic-leukemia/acute-lymphoblastic-leukemia-2/. Accessed June 6, 2026.
14. Ladines-Castro W, Barragán-Ibañez G, Luna-Pérez MA, et al. Morphology of leukaemias. Revista Médica del Hospital General de México. 2016;79(2):107-13. doi:10.1016/j.hgmx.2015.06.007
15. Peters C, Locatelli F, Bader P, et al. Acute Lymphoblastic Leukaemia in Children and Adolescents. In: The EBMT Handbook: Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies. Springer international publishing; 2024:659-67. doi:10.1007/978-3-031-44080-9_73
16. Osa-Andrews B, van Wijk XMR, Herrera Rivera N, et al. An introduction to the complete blood count for clinical chemists: white blood cells. J Appl lab med. 2025;10(2):459-75. doi:10.1093/jalm/jfaf004
17. Doig K, Thompson LA. A methodical approach to interpreting the white blood cell parameters of the complete blood count. Clin Lab Sci. 2017;30(3):186-93.
18. El Brihi J, Pathak S. Normal and abnormal complete blood count with differential. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. [Updated 2024 Jun 8; cited 2026 Jul 14]. Available from: **NCBI Bookshelf**
19. Østergaard A, Iacobucci I. Genomic subclassification and risk stratification of all. Acta Haematol. 2025;149(1):8-23. doi:10.159/000547135
20. DuVall AS, McNeer J, Cheung MC, et al. American Society of Hematology 2026 guidelines for frontline management of acute lymphoblastic leukemia in

adolescents and young adults. Blood Adv. 2026;10(13):4671-708. doi:10.1182/bloodadvances.2021006469.

21. Vaitkevičienė G, Forestier E, Hellebostad M, et al. High white blood cell count at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukaemia: biological background and prognostic impact. Results from the NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies. Eur J Haematol. 2011;86(1):38-46. doi:10.1111/j.1600-0609.2010.01522.x
22. Alfina D, Widjajanto PH, Patria SY, et al. The outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis. Paediatr Indones. 2018;58(4):186-91. doi:10.14238/pi58.4.2018.186-91
23. Helenius M, Vaitkeviciene G, Abrahamsson J. Characteristics of white blood cell count in acute lymphoblastic leukemia: A Cost Legend phenotype–genotype study. Pediatr Blood Cancer. 2022;69(6). doi:10.1002/pbc.29582
24. Xiao Y, Xiao L, Zhang Y, et al. Prediction of tumor lysis syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia based on machine learning models: a retrospective study. Front Oncol. 2024;14. doi:10.3389/fonc.2024.1337295
25. Chen X, Wu L, Kuang C, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia relapse and prognosis: key predictors and therapeutic implications. Front Pediatr. 2025;13. doi:10.3389/fped.2025.1710578

LAMPIRAN

Lampiran 1. *Dummy Table* Univariat - Distribusi karakteristik subjek studi (n= …)

Variabel	Rerata ± SD / median (min–maks)	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin			
Laki-laki			
Perempuan			
Usia			
< 1 tahun			
1 - 10 tahun			
> 10 tahun			
Kadar Leukosit Awal			
< 50.000 sel/µL			
≥ 50.000 sel/µL			
Imunofenotipe			
B-ALL			
T-ALL			
Demam			
≥ 38°C			
< 38°C			
Anemia			
Hb < 11 g/dL			
Hb ≥ 11 g/dL			
Perdarahan			
Ya			
Tidak			
Hepatosplenomegali			
Ya			
Tidak			
Nyeri Tulang			
Ya			
Tidak			

Lampiran 2. *Dummy Table* Bivariat - Hubungan Gambaran Klinis pada Anak dengan LLA

Gambaran Klinis	Kadar Leukosit Awal		Nilai p	OR (95% CI)
	≥ 50.000 sel/µL (n, %)	< 50.000 sel/µL (n, %)		
Demam				
≥ 38°C				
< 38°C				
Anemia				
Hb < 11 g/dL				
Hb ≥ 11 g/dL				
Perdarahan				
Ya				
Tidak				
Hepatospleno-megali				
Ya				
Tidak				
Nyeri Tulang				
Ya				
Tidak				

Uji statistik menggunakan Chi-Square/Fisher's Exact. Batas kemaknaan statistik $p < 0,05$. OR = Odds Ratio; CI = Confidence Interval.