

**Usulan Penelitian Akhir**

**ANALISIS KADAR PRESEPSIN DAN INTERLEUKIN-6 PADA PASIEN  
LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT DENGAN DEMAM NEUTROPENIA**

**ANALYSIS OF PRESEPSIN LEVELS AND INTERLEUKIN-6 IN ACUTE  
LIMFOBLASTIC LEUKEMIA PATIENTS WITH FEBRILE  
NEUTROPENIA**



**RAFIKA ULANDARI**

**C085172001**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**ANALISIS KADAR PRESEPSIN DAN INTERLEUKIN-6 PADA PASIEN  
LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT DENGAN DEMAM NEUTROPENIA**

**ANALYSIS OF PRESEPSIN LEVELS AND INTERLEUKIN-6 IN ACUTE  
LIMFOBLASTIC LEUKEMIA PATIENTS WITH FEBRILE  
NEUTROPENIA**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi

Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**RAFIKA ULANDARI  
C 085172001**

**Kepada**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

TESIS

**ANALISIS KADAR PRESEPSIN DAN INTERLEUKIN-6 PADA PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT DENGAN DEMAM NEUTROPENIA**

Disusun dan diajukan oleh:

**RAFIKA ULANDARI**  
NIM: C085172001

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 2 Januari 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat



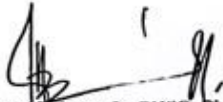
Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes      dr. Darwati Muhadi, Sp.PK(K)  
NIP. 1961104 199002 1 001                                      NIP. 19640809 199101 2 001

Ketua Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

  
dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D  
NIP. 19660518 199802 2 001

  
Prof. Dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK, FINASIM  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Rafika Ulandari  
Nomor Pokok : C085172001  
Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini, benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Desember 2022

atakan,  
  
METERAI  
TEMPEL  
116AJX831587082  
Rafika Ulandari

## PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada kehadiran Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“ANALISIS KADAR PRESEPSIN DAN INTERLEUKIN 6 PADA PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT DENGAN DEMAM NEUTROPENIA”** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Prof dr. Mansyur Arif, Ph.D., Sp.PK(K), M.Kes, selaku Ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama dan dr. Darwati Muhadi, Sp.PK(K) selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Ilham Jaya Patellongi, M.Kes sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Nadirah Rasyid Ridha, Sp.A(K) sebagai Anggota Tim Penilai, dan dr. Agus Alim Abdullah, Sp.PK(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga ujian akhir penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, Sp.PK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK (K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung, mendidik, serta membimbing dengan penuh kesabaran, ketulusan hati dan memberi nasehat selama penulis menjalani pendidikan.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D., Sp.PK(K), M.Kes, sekaligus pembimbing penelitian penulis, guru kami yang telah banyak membimbing, mengarahkan, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati dan memberi masukan selama penulis menjalani pendidikan.
4. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik dr. Uleng Bahrin, Sp.PK (K), Ph.D., Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) periode 2018-2022, Guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi penulis.
5. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PK(K), Guru kami yang bijaksana, senantiasa memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mendengar segala keluhan kami, mengajar, memberi

nasehat dan semangat serta memberikan motivasi dan bimbingan dalam penyusunan karya akhir ini.

6. Dr. dr. Tenri Esa, M.Si., Sp.PK(K), Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2017-2022, yang bijaksana dalam memberikan bimbingan dan arahan sejak masa-masa awal pendidikan penulis hingga saat ini, orang tua kami yang senantiasa mengerti dan mengayomi penulis dengan penuh ketulusan dan kesabaran.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS dr. Raehana Samad, M.Kes., Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
8. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2018- 2021, Dr. dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K), guru kami yang penuh dengan kesabaran senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
9. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
10. Pembimbing metodologi penelitian Dr. dr. Ilham Jaya Patellongi, M.Kes yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.

11. Dr. dr. Nadirah Rasyid Ridha, Sp.A(K) sebagai dosen penguji kami yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dan saran-sarannya dalam penyempurnaan karya akhir ini.
12. Direktur RS Universitas Hasanuddin Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
13. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RSUD. Labuang Baji Sulsel, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Stella Maris, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Kepala PMI, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
14. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
15. Seluruh relawan yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
16. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada saudara seangkatan (Funcitopenia), saudara seperjuangan selama masa-masa residen ; Daeng/abang (dr. Abdul Rahim Mubarak, Sp.PK), Akang (dr. Deny suryana, Sp.PK), yang



telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis. Banyak pelajaran dan pengalaman berharga yang penulis dapatkan dari kalian semua.

17. Teman-teman sejawat PPDS, baik senior maupun junior yang saya banggakan serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.

18. Nurilawati, SKM, bu Salma, Mba lin, Mba Bella, dan Mba Nabila, atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.

19. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi - tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda Erwin (Alm), Ibunda Nurbaiti, atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat maupun materi hingga penulis dapat mencapai titik ini. Terima kasih kepada saudara(i) saya tercinta Ilham, Ilman dan Iki serta saudara ipar saya lyut, Novi, Ia, yang telah memberikan doa dan semangat, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan dengan baik.

Terima kasih pula untuk teman yang sudah seperti keluarga selama di Makassar bang Arief, Wahab, bang Mario, bang Edo, Made, bang dede, ka Lidya, Fiko, Nabita, Niza, Nanda, Davia, ka siska dan khususnya untuk

dua orang yang paling saya sayangi Sheila dan Rezky dan yang telah menemani untuk berjuang bersama dengan penuh kecintaan dan kebanggaan penulis sampaikan terima kasih atas segala dukungan selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam mengikuti pendidikan.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Permohonan maaf yang setulus-tulusnya penulis haturkan atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan baik sengaja maupun tidak sengaja selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini. Penulis berharap tesis ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa mendatang.

Makassar, Desember 2022

Rafika Ulandari

## ABSTRAK

**Rafika Ulandari.** *Analisis Kadar Presepsin dan IL-6 pada pasien Leukemia Limfoblasti Akut dengan Demam Neutropenia* (Dibimbing oleh Mansyur Arief dan Darwati Muhadi)

Leukemia limfoblastik akut adalah suatu keganasan hematologi yang membutuhkan pengobatan kemoterapi. Salah satu komplikasi dari kemoterapi adalah demam neutropenia yang merupakan kegawatan sehingga perlu identifikasi dan intervensi cepat. Presepsin dan IL-6 merupakan marker infeksi dimana pada tahap awal infeksi sitokin seperti IL-6 terdapat peningkatan dan presepsin berfungsi sebagai mediator respon lipopolisakarida terhadap agen infeksi.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kadar presepsin dan IL-6 serta korelasi keduanya pada pasien leukemia limfoblastik akut.

Penelitian dengan desain *cross sectional* ini menggunakan sampel pasien LLA sebanyak 70 sampel. Kadar presepsin dan IL-6 diperiksa menggunakan metode ELISA. Seluruh data yang diperoleh diolah dengan metode statistik yang sesuai.

Hasil penelitian ini diperoleh bahwa peningkatan signifikan kadar presepsin dan IL-6 pada pasien LLA dengan demam neutropenia ( $p < 0,001$ ). Kadar presepsin dan IL-6 berkorelasi positif dimana semakin tinggi kadar presepsin maka semakin tinggi pula kadar IL-6. Berdasarkan nilai  $R = 0,614$ . Maka korelasi diantara keduanya termasuk dalam kategori kuat.

## **ABSTRACT**

**Rafika Ulandari.** Analysis of Presepsin and IL-6 Levels in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia with Neutropenic Fever (Supervised by Mansyur Arief and Darwati Muhadi)

Acute lymphoblastic leukemia is a hematological malignancy that requires chemotherapy treatment. One of the complications of chemotherapy is Febrile neutropenia which is an emergency that requires rapid identification and intervention. Presepsin and IL-6 are markers of infection where in the early stages of infection cytokines such as IL-6 are increased and presepsin functions as a mediator of the lipopolysaccharide response to infectious agents.

The purpose of this study was to determine the levels of presepsin and IL-6 and their correlation in patients acute lymphoblastic leukemia with febrile neutropenia.

This study was a cross-sectional design used 70 samples of ALL patients. Presepsin and IL-6 levels were examined using the ELISA method. All data obtained is processed with appropriate statistical methods.

The results of this study showed a significant increased of presepsin and IL-6 levels in ALL patients with Febrile neutropenia ( $p < 0.001$ ). Presepsin and IL-6 levels have a positive correlation where the higher the presepsin level, the higher the IL-6 level. Based on the value of  $R = 0.614$ . Presepsin and IL-6 have strong correlation between the category.

## DAFTAR ISI

DAFTAR GAMBAR .....	iv
DAFTAR BAGAN .....	xv
BAB I.....	1
PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	5
C. Tujuan Penelitian.....	5
BAB II.....	10
A. Leukemia Limfoblastik Akut.....	7
B. Demam Neutropenia .....	42
C. Presepsin .....	42
BAB III.....	59
A. Kerangka Teori.....	47
B. Kerangka Konsep.....	48
BAB IV .....	59
METODE PENELITIAN.....	49
A. Rancangan Penelitian.....	61
B. Waktu dan Lokasi Penelitian.....	61
C. Populasi dan Sampel.....	61
D. Perkiraan Besar Sampel.....	50
E. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi.....	51
F. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	72
G. Cara Kerja .....	53
H. Alur Penelitian.....	57
I. Definisi Oprasional dan Kriteria Objektif .....	58
J. Metode Analisis .....	60
DAFTAR PUSTAKA.....	61

## DAFTAR GAMBAR

Gambar1. Frekuensi abnormalitas genetik pada anak dengan LLA.....	13
Gambar 2. LLA-L1 .....	14
Gambar 3. LLA-L2 .....	17
Gambar 4. LLA-L3. ....	17
Gambar 5. Pendekatan diagnostik LLA .....	22
Gambar 6. Abnormalitas sitogenetik dan molekuler pada LLA .....	26
Gambar 7. Tatalaksana lini pertama pada LLA .....	27
Gambar 8. Skema program tatalaksana LLA.....	28
Gambar 9. Terapi baru pada LLA .....	36
Gambar 10. Faktor prognostik penting dan insiden pada LLA .....	37
Gambar 11. Mekanisme produksi presepsin.....	39

## DAFTAR BAGAN

Bagan 1. Kerangka Teori .....	48
Bagan 2. Kerangka Konsep .....	49
Bagan 3. Alur Penelitian .....	72

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Leukemia limfoblastik akut (LLA) adalah pertumbuhan abnormal yang cepat atau neoplasma dari sel yang merupakan prekursor limfoblas (Neelkamal et al, 2013). Penyakit LLA merupakan suatu keganasan hematologi yang terjadi akibat proses transformasi malignan sel limfositik progenitor pada sel B dan sel T (Gallegos-Arreola et al, 2013). Leukemia limfoblas akut merupakan neoplasia hematologi yang agresif ditandai dengan akumulasi abnormal ledakan limfatik imatur di sumsum tulang dan darah tepi. Laporan tahunan insidensi LLA adalah sekitar 9-10 kasus per 100.000 populasi anak (Neelkamal et al, 2013). Kasus LLA di Indonesia, merupakan kanker leukemia tertinggi pada anak dengan insidensi sekitar 2,8/100.000 penduduk (Yulianti et al, 2020). Diperkirakan sekitar 2000-3299 kasus baru LLA terjadi tiap tahunnya di Indonesia (Juniasari et al, 2020).

Kemoterapi kombinasi masih menjadi pilar utama tatalaksana pada LLA baik pada anak maupun dewasa. Prinsip tatalaksana adalah terapi induksi diikuti intensifikasi dan konsolidasi, terapi sistem saraf pusat spesifik, dan terapi fase *maintenance* (Jain et al, 2019). Salah satu komplikasi dari kemoterapi pada pasien leukemia adalah demam neutropenia.



Demam neutropenia (DN) merupakan kegawatan sehingga perlu identifikasi dan intervensi cepat untuk menyelamatkan dan meningkatkan kualitas hidup. Laporan insiden kasus demam neutropenia seluruh kasus leukemia akut pada tahun 2004 di Rumah Sakit umum pusat Nasional Cipto Mangunkusomo Jakarta, RS dr. Soetomo Surabaya, dan RS Kandou Manado berturut-turut 15%, 33%, 22%.

Insiden infeksi berat saat demam neutropenia yang terjadi pertama kali pada pasien LLA selama pemberian kemoterapi fase induksi sebesar 30%. Asim, melaporkan 39 dari 74 pasien LLA (52,7%) meninggal selama kemoterapi fase induksi, 85% disebabkan oleh infeksi. *Absolute Neutrophil Count* (ANC) kurang dari 1000 sel/mm meningkatkan risiko terjadinya infeksi berat dan kematian sebesar 80% (Marshalla et al, 2019).

Pasien ALL menghasilkan kurangnya kualitatif pada limfosit, mengakibatkan hipogamaglobulinemia dan penurunan imunitas yang diperantarai sel yang menjadi presdisposisi infeksi bakteri, virus dan jamur tertentu. Rejimen kemoterapi sering memperparah, mengakibatkan periode neutropenia dan limfopenia berat yang berkepanjangan dan mengganggu hambatan mukosa yang selanjutnya meningkatkan risiko infeksi (Logan, 2021)

Infeksi menjadi salah satu penyebab mortalitas dan morbiditas pasien dengan leukemia akut neutropenik. Demam bukan merupakan suatu gejala spesifik infeksi pada pasien tersebut sehingga penting untuk mendeteksi penyebab demam untuk menentukan terapi yang tepat.

Pemeriksaan kultur bakteri membutuhkan waktu yang cukup lama untuk memberikan hasil sehingga diperlukan penanda biologis untuk menentukan penyebab demam pada pasien leukemia akut neutropenik (Moustafa et al, 2021)

Sitokin terdeteksi dalam serum pada tahap awal infeksi, dan terutama pada infeksi bakteri, sitokin mungkin lebih tinggi dari pada CRP pada penyakit awal. IL-6, IL-8, dan IL-10 telah terbukti memiliki nilai prediksi yang baik untuk bakteremia pada pasien onkologi dewasa dan anak. Hal ini berperan dalam mengoptimalkan model penilaian risiko, karena tidak ada metode yang diterima secara umum yang dapat dengan cepat membedakan antara pasien onkologi pediatrik dengan demam neutropenia yang berisiko tinggi untuk mengembangkan *adverse event* (AE) dan mereka yang berisiko rendah mengalami AE (Plesko et al, 2016). Pada penelitian sebelumnya didapatkan bahwa prokalsitonin (PCT), protein C-reaktif (CRP) dan beberapa sitokin seperti interleukin (IL)-6 dan IL-8 dapat membantu dalam mendiagnosis atau mengesampingkan infeksi bakteri dalam pengelolaan demam neutropenia (Koh et al, 2016). IL-6 adalah sitokin pleiotropik yang diproduksi oleh limfosit T, makrofag, dan sel endotel. Sintesis dan sekresi dirangsang oleh IL-1. IL-6 mempengaruhi beberapa proses: peningkatan produksi neutrofil, proliferasi limfosit B, dan induksi sintesis protein fase akut. Ini memainkan peran penting dalam trans-sinyal dalam patogenesis sepsis, dan tingkat puncak di awal penyakit (Velden et al, 2022).

Presepsin (subtipe sCD14 terlarut, sCD14-ST) adalah fragmen molekul bersirkulasi yang berasal dari sCD14 dan berfungsi sebagai mediator respons lipopolisakarida terhadap agen infeksi. Presepsin diketahui sebagai suatu penanda diagnostik dini dari sepsis karena responnya yang cepat terhadap inflamasi sistemik. Presepsin dibentuk pada stadium paling awal inflamasi yang merupakan tanda laboratorium dari sindrom respon inflamasi sistemik. Pada penelitian yang dilakukan oleh Liu dkk pada sampel pasien sepsis didapatkan bahwa nilai presepsin pada awal masuk superior dibandingkan prokalsitonin dan menunjukkan nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan akurasi prediksi yang lebih tinggi pada awal diagnosis sepsis dan dalam memprediksi sepsis berat sehingga presepsin menjadi prediktor independen terhadap sepsis berat (Liu et al, 2013).

Produksi presepsin berkaitan dengan fagositosis terutama fagositosis bakteri dan pemotongan mikroorganisme oleh enzim lisosomal. Presepsin tampak disekresikan dari granulosit dengan stimulus infeksi pada model sepsis hewan (Liu et al, 2013). Kadar presepsin plasma tampak meningkat sebagai respon terhadap infeksi bakteri (El-Madbouly et al, 2019).

Penderita keganasan memiliki risiko tinggi mengalami infeksi yang serius. Kemoterapi dan radioterapi yang digunakan untuk tatalaksana keganasan sering menyebabkan aplasia sumsum tulang berkepanjangan. Sepsis dapat terjadi pada penderita keganasan termasuk LLA. Abdelmabood dkk melaporkan bahwa sepsis pada anak dengan LLA pada

negara berkembang sekitar 15%. Di Indonesia, sepsis pada keganasan sekitar 11,1% dengan angka mortalitas keseluruhan sekitar 88,2% dan angka survival sekitar 44,4% (Aisyi et al, 2020).

Untuk mencegah kematian terkait infeksi, penting untuk mengevaluasi insiden dan pola komplikasi terkait infeksi dan faktor risiko pada pasien LLA. Pada fase kemoterapi intensif (induksi remisi dan fase reinduksi) umumnya meningkatkan frekuensi dan durasi neutropenia, yang merupakan faktor risiko utama untuk infeksi.

Berdasarkan paparan latar belakang ini, peneliti tertarik untuk melakukan analisis kadar presepsin dan IL-6 pada pasien leukemia limfoblastik akut dengan demam neutropenia.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian "Bagaimana kadar presepsin dan IL-6 pada pasien leukemia limfoblastik akut dengan demam neutropenia serta korelasi antara kadar presepsin dan IL-6 pada pasien leukemia limfoblastik akut dengan demam neutropenia.

### **Tujuan Penelitian**

#### **1. Tujuan umum**

Mengetahui kadar presepsin dan IL-6 pada pasien leukemia limfoblastik akut dengan demam neutropenia serta korelasi antara kadar

presepsin dan IL-6 pada pasien leukemia limfoblastik akut dengan demam neutropenia.

## **2. Tujuan khusus**

- a. Mengetahui kadar presepsin pada pasien leukemia limfoblastik akut dengan demam neutropenia
- b. Mengetahui kadar IL-6 pada pasien leukemia limfoblastik akut dengan demam neutropenia
- c. Mengetahui korelasi antara kadar presepsin dan IL-6 dan pada pasien leukemia limfoblastik akut dengan demam neutropenia.

### **C. Hipotesis Penelitian**

1. Kadar presepsin meningkat pada pasien leukemia limfoblastik akut dengan demam neutropenia
2. Kadar IL-6 meningkat pada pasien leukemia limfoblastik akut dengan demam neutropenia
3. Terdapat korelasi antara kadar presepsin dan IL-6 pada pasien leukemia limfoblastik akut dengan demam neutropenia.

### **D. Manfaat Penelitian**

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah khazanah ilmu pengetahuan mengenai peran presepsin dan IL-6 pada pasien leukemia limfoblastik akut dengan demam neutropenia
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menunjukkan peran presepsin dan IL-6 sebagai marker infeksi pada pasien leukemia limfoblastik akut dengan demam neutropenia.

3. Hasil penelitian ini dapat dijadikan wadah untuk menuangkan ilmu pendidikan kedokteran yang diperoleh peneliti, sebagai wadah untuk menambah wawasan penelitian terhadap peran presepsin dan IL-6 pada pasien leukemia limfoblastik akut dengan demam neutropenia sehingga dapat menjadi referensi untuk penelitian-penelitian selanjutnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Leukemia Limfoblastik Akut**

##### **1. Definisi Leukemia Limfoblastik Akut**

Leukemia adalah keganasan darah atau sumsum tulang yang dikarakteristikkan dengan peningkatan abnormal sel darah leukosit, terjadi karena adanya gangguan dalam pengaturan sel leukosit. Leukemia limfoblastik akut (LLA) adalah pertumbuhan abnormal yang cepat atau neoplasma dari sel yang merupakan prekursor limfoblas (Neelkamal et al, 2013). LLA merupakan suatu penyakit heterogen, adalah suatu keganasan darah yang terjadi sebagai hasil dari proses transformasi malignan dari sel limfositik progenitor pada jalur sel B dan sel T. Pada LLA sebagian besar kasus, transformasi mempengaruhi jalur sel B. LLA jenis sel T sekitar 10-15% dari seluruh LLA pada dewasa dan 25% dari LLA pada anak dan klinisnya lebih agresif, persentasi yang tinggi terjadi gagal induksi remisi, angka relaps yang tinggi, dan infiltrasi pada sistem saraf pusat dibandingkan LLA jenis sel B (Gallegos-Arreola et al, 2013).

##### **Hematopoiesis**

Hematopoiesis merupakan suatu proses pembentukan komponen seluler darah yang terjadi selama perkembangan embrionik dan dewasa untuk memproduksi dan memperbaharui

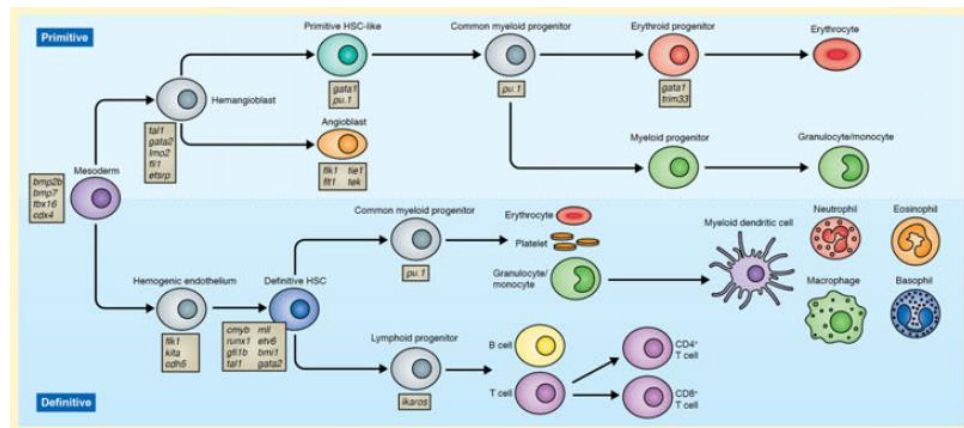
sistem darah. Dengan mengetahui hematopoiesis dapat membantu untuk mengerti proses dibalik gangguan darah dan keganasan darah. Lebih jauh, sel stem hematopoietik dapat digunakan sebagai model untuk mengerti sel stem jaringan dan perannya pada penuaan dan onkogenesis (Jagannathan et al, 2013).

Perkembangan darah pada vertebra melibatkan dua gelombang hematopoiesis yaitu primitif dan definitif. Gelombang primitif yang melibatkan progenitor eritroid menghasilkan eritrosit dan makrofag selama perkembangan embrionik awal. Tujuan utama gelombang primitif adalah untuk memproduksi sel darah merah yang dapat memfasilitasi oksigenasi jaringan karena embrio berkembang sangat cepat. Pada mamalia sel progenitor eritroid tersebut pertama kali tampak pada pulau darah pada kuning telur ekstra embrionik awal perkembangan. Gelombang primitif bersifat sementara dan progenitor eritroid tersebut tidak pluripoten dan tidak memiliki kemampuan memperbaharui diri. Hematopoiesis definitif terjadi pada perkembangan akhir. Terdapat gelombang transien hematopoiesis definitif yang menghasilkan progenitor yang disebut *erythroid myeloid progenitor* (EMPs). Hematopoiesis definitif melibatkan sel stem hematopoietik yang multipoten dan dapat berkembang menjadi seluruh sel darah. Sel stem hematopoietik lahir pada regio mesonefros aorta gonad pada embrio yang berkembang dan kemudian mengalami



migrasi ke hepar fetal dan kemudian ke sumsum tulang (Jagannathan et al, 2013).

Pada manusia, hematopoiesis dimulai di kuning telur dan transisi menjadi hepar sementara sebelum akhirnya hematopoiesis definitif terjadi di sumsum tulang dan timus. Hemangioblas merupakan suatu prekursor untuk sel endotelial dan hematopoietik. Sel stem hematopoietik berada dekat proksimitas sel endotel. Hematopoiesis primitif diregulasi oleh dua faktor transkripsi yaitu Gata1 dan Pu1 yang memiliki hubungan inhibisi silang untuk meregulasi eritroid primitif dan nasib mieloid. Gata1 merupakan regulator utama perkembangan eritrosit. Sebagai tambahan untuk mempromosikan regulasi gen spesifik eritroid, Gata1 menekan nasib mieloid. Pu1 merupakan regulator utama untuk nasib sel mieloid yang meliputi makrofag dan granulosit. Runx1 merupakan anggota dari kelompok runt suatu faktor transkripsi dan memainkan peran penting dalam hematopoiesis. Molekul keluarga Wnt penting untuk fungsi sel stem hematopoietik. Jalur Notch mengendalikan spesifikasi nasib sel dan pola pembentukan sel. Aktivasi jalur Notch tampak mempromosikan perluasan sel stem hematopoietik atau pembaharuan diri pada hematopoiesis (Jagannathan et al, 2013).



**Gambar 1. Hematopoiesis (Jagannathan et al, 2013)**

Sel stem hematopoietik merupakan sel yang multipoten dimana memiliki kapasitas memperbaharui diri dan bertanggung jawab untuk produksi sel darah matur dan sel imun sepanjang hidup. Di bawah kondisi homeostasis, sel tersebut berada pada status quiescent di sumsum tulang namun dapat keluar dari dorman untuk berkontribusi dalam produksi darah sebagai respon terhadap infeksi, inflamasi, atau perdarahan. Model hierarki klasik dari hematopoiesis adalah bahwa sel stem hematopoietik berada pada puncak model bifurkasio mirip pohon dan memproduksi populasi sel progenitor yang mengalami diferensiasi dan penurunan kapasitas perbaharuan diri. Sel stem hematopoietik memproduksi sel progenitor multipoten yang masih mampu menjadi seluruh jenis sel darah dan sel imun namun kapasitas memperbaharui dirinya berkurang. Sel progenitor multipoten berdiferensiasi menjadi sel progenitor oligopoten yaitu progenitor mieloid dan progenitor limfoid lazim yang memiliki potensi

diferensiasi yang terbatas. Sel progenitor oligopoten lebih jauh berdiferensiasi menjadi populasi sel prekursor unipoten dan sel darah (Hartmann et al, 2020).

## **2. Epidemiologi**

Leukemia limfoblastik akut merupakan suatu keganasan yang lazim pada populasi pediatrik dengan frekuensi sebesar 19,7% sementara pada dewasa sekitar 1,2% (Gallegos-Arreola et al, 2013). LLA merupakan penyakit yang dominan terjadi pada anak terhitung 80% dari seluruh leukemia pada anak dan 25% dari seluruh keganasan pada anak. Usia puncak penderita LLA adalah antara 2-5 tahun dengan insidensi saat diagnosis 3,5-4/100.000. Di Amerika Serikat insidensi sekitar 1,7/100.000 dengan 6000 pasien terdiagnosis setiap tahunnya. Laporan tahunan insidensi LLA adalah sekitar 9-10 kasus per 100000 populasi anak (Neelkamal et al, 2013). LLA tampak lebih sering pada Kaukasia. Variasi geografi didapatkan lebih tinggi pada populasi Hispanik di Amerika Latin dan Spanyol. Terdapat insidensi yang sedikit lebih tinggi pada anak laki-laki dibandingkan anak perempuan. Insidensi LLA yang tinggi juga didapatkan pada area industrialisasi dan urban, menyebabkan spekulasi faktor sosioekonomi dalam etiologi LLA (Jain et al, 2019). Di Indonesia, leukemia merupakan kanker tertinggi pada anak dengan insidensi sekitar 2,8/100000 penduduk. Berdasarkan data yang didapat dari Global Cancer Observatory 2018 World Health Organization (WHO),

leukemia menempati urutan ke-9 di Indonesia. Data WHO 2019 menyebutkan prevalensi kanker darah di Indonesia dalam 5 tahun terakhir sekitar 35870 kasus dengan prevalensi mencakup seluruh kelompok usia dan jenis kelamin (Yulianti et al, 2020). Diperkirakan sekitar 2000-3299 kasus baru LLA terjadi tiap tahunnya di Indonesia (Juniasari et al, 2020).

### **3. Etiologi dan Faktor Risiko**

Leukemia adalah penyakit yang berawal dari sumsum tulang. Populasi sel darah normal digantikan oleh sel leukemia yaitu sel darah putih yang masih muda, yang tumbuh tak terkendali. (Poermono B, 2018). Sebagian besar kasus, belum ada etiologi yang dapat ditegakkan. Hanya sekitar <5% kasus pada anak yang berkaitan dengan herediter, gangguan genetik predisposisi seperti sindrom Down, sindrom Bloom, telangektasia-ataksia, dan sindrom pemecahan Nijmegen. Walaupun etiologi leukemia masih sedikit diketahui, namun leukemia memiliki faktor risiko multifaktorial yang berkontribusi terhadap perkembangannya seperti radiasi ionisasi, kemoterapi, dan abnormalitas kromosomal. Penelitian juga berfokus terhadap variabilitas genetik dalam metabolisme obat, perbaikan DNA, dan titik cek siklus sel yang mungkin berinteraksi dengan lingkungan, diet, maternal, dan faktor eksternal lain untuk mempengaruhi leukemogenesis. Penelitian terkait genom mengidentifikasi beberapa gen seperti ARID5B, IKZF1, CDKN2A,

TP63, dan GATA3 yang berkaitan dengan peningkatan risiko perkembangan ALL (Jain et al, 2019). Radiasi ionisasi terutama pada daerah sumsum tulang menyebabkan pemecahan pita DNA dan delesi kromosomal serta translokasi kromosomal, perubahan basa pada sekuens DNA, dan gangguan epigenetik (Gallegos-Arreola et al, 2013). Abnormalitas kromosomal yang paling sering terjadi pada ALL pediatrik adalah t(12;21)(p13;q22) dengan fusi gen ETV6-RUNX1 (21%) dan hiperploidi >50 kromosom (19%) sementara pada dewasa adalah t(9;22)(q34;q11) dengan fusi gen BCR-ABL1 (25%) dan fusi gen MLL (11q23) (10%). Varian polimorfisme dari beberapa gen, diet, paparan lingkungan terhadap karsinogen, dan sistem imun individual merupakan faktor potensial yang dapat meningkatkan predisposisi terhadap leukemia.

Penggunaan terapi sitotoksik juga berkaitan dengan peningkatan leukemia karena dapat menyebabkan mutasi titik seperti pada onkogen RAS. Leukemia dikaitkan dengan paparan terhadap berbagai agen seperti benzen dan metabolitnya (fenol, hidrokuinon) (Gallegos-Arreola et al, 2013). Infeksi virus juga dikaitkan dengan faktor risiko ALL dengan mekanisme leukemogenesisnya adalah melalui metilasi DNA oleh parvovirus B19 (Huang et al, 2020).

Hubungan antara sistem imun dengan ALL merupakan suatu proses yang kompleks yang melibatkan interaksi antara berbagai sel seperti leukosit, barier epitel, protein komplemen, koleksinas,

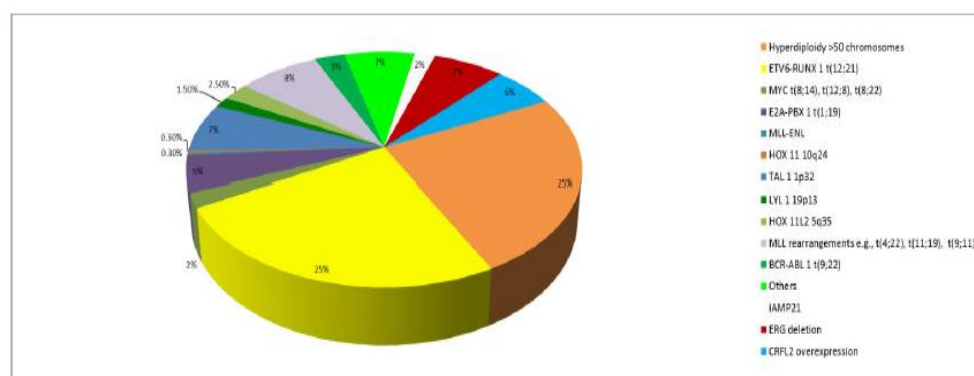
pentraxin, sitokin (TNF, IL-1, kemokin, IL-2, IFN tipe 1), sel Th1, Th2, Treg, dan Th17, CD28, FCGR2, GATA3, STAT4, STAT6, dan lainnya. Variasi gen pada sel-sel tersebut dapat mempengaruhi perkembangan dan fungsinya dalam respon imun dan meningkatkan kerentanannya terhadap perkembangan LLA. Molekul CD47 memproteksi klon leukemik makrofag berikatan dengan molekul pada permukaan sel tersebut. Interaksi antara makrofag dengan sel leukemik menghambat kerja spesifik makrofag untuk mengizinkan sel kanker berproliferasi (Gallegos-Arreola et al, 2013).

Pada LLA limfoblas diproduksi oleh bagian DNA yang disebut proto-onkogen. Sebagian besar proto-onkogen yang terlibat dalam leukemia mengkode faktor transkripsi yang merupakan regulator penting dalam proliferasi, diferensiasi, dan survival prekursor sel darah. Pada LLA, translokasi kromosomal terjadi secara reguler. Diperkirakan bahwa sebagian besar translokasi terjadi sebelum lahir selama perkembangan fetus. Translokasi tersebut menciptakan *rearrangement* gen yang menyebabkan proto-onkogen bertransformasi menjadi onkogen. Onkogen menyebabkan leukemia oleh stimulasi divisi sel atau inhibisi apoptosis sel. Translokasi dapat mengaktivasi proto-onkogen dengan dua mekanisme yaitu penyatuan dua gen membentuk gen fusi yang memproduksi protein *chimaeric* abnormal yang menginduksi leukemia dan inaktivasi gen penekan tumor. Sebagai contoh, translokasi t(1;19) pada LLA

menyebabkan fusi gen E2A dan PBX1. Gen penekan tumor penting untuk perkembangan sel dan pencegahan karsinogenesis. Deteksi regio kromosomal dengan hilangnya heterozigositas (LOH) adalah salah satu cara untuk melacak gen penekan tumor dan pada LLA yang paling sering adalah pada lengan pendek kromosom 9 dan 12. Beberapa mendeskripsikan mutasi molekuler *immunoglobulin joining region* (VDJ) dan aktivitas rekombinan *T-cell receptor* (TcR). Beberapa penelitian menilai kemungkinan peran infeksi selama infant pada LLA. Mekanisme lain dimana translokasi menyebabkan leukemia adalah transfer gen faktor transkripsi yang biasanya normal ke promotor aktif atau *enhancer element* yang mempercepat fungsi gen. Sebagai contoh translokasi t(8;14), t(2;8), dan t(8;22) pada leukemia Burkitt, gen pengkode faktor transkripsi MYC dipaparkan ke *enhancer element* dari gen imunoglobulin, menyebabkan ekspresi berlebihan dari gen MYC yang penting untuk regulasi divisi dan kematian sel. Lebih jauh, gen tersebut sering terlibat secara langsung maupun tidak langsung pada perkembangan dan homeostasis sel darah normal, dan produk protein abnormal dari gen fusi yang diciptakan oleh translokasi spesifik dan inversi dapat merusak regulasi proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis prekursor sel darah (Neelkamal et al, 2013, Zuckerman et al, 2014).

#### 4. Patofisiologi

Sebagian besar yang diketahui mempengaruhi beberapa gen mutan asal leukemia, diturunkan dari penelitian-penelitian virologi molekuler, pada transfeksi gen, dan pada pembentukan leukemia in vivo pada tikus transgenik. Penelitian-penelitian tersebut berdasarkan metode rekombinan DNA bakteri. Sebagian mutasi pada leukemia adalah didapat dan terjadi pada progenitor sel limfoid, jarang gen yang bermutasi diturunkan, hal tersebut melibatkan sejumlah abnormalitas kromosom seperti trisomi 21. Faktor genetik leukemia akut telah banyak dipelajari. Hasil dari penelitian analisis ekspresi gen dari resolusi tinggi seluruh genom, gangguan jumlah kopi DNA, hilangnya perubahan epigenetik heterozigotik, dan sekuens seluruh genom, telah mengizinkan pengenalan akan gangguan genetik baru yang tampak pada seluruh pasien ALL (Gallegos-Arreola et al, 2013).



Gambar 1. Frekuensi abnormalitas genetik pada anak dengan ALL (Gallegos-Arreola et al, 2013)



Gangguan gen pada leukemia dapat merupakan hasil dari hilangnya atau terbentuknya fungsi melalui beberapa mekanisme seperti rekombinan abnormal (kromosomal, translokasi, inversi, insersi), hilangnya material genetik (delesi), pembentukan material genetik (duplikasi) mutasi titik dan adanya kopi tambahan dari kromosom tertentu pada kasus hiperploidi; gangguan yang menyebabkan aktivasi onkogen, suatu protein pengkode yang mengendalikan proliferasi sel, apoptosis sel, atau keduanya; penyusunan kembali kromosomal. Ketika onkogen diaktivasi oleh mutasi, protein yang dikode secara struktural dimodifikasi sehingga meningkatkan aktivitas transformasinya, masih dalam status aktif, secara kontinu mentransmisikan sinyal melalui ikatan tirosin dan treonin cinasa. Sinyal tersebut menginduksi pertumbuhan sel berkelanjutan. Terdapat mutasi yang menekan fungsi dan tampak pada gen penekan tumor seperti TP53. Sel sel memiliki resistensi abnormal terhadap apoptosis yang diinduksi oleh kurangnya proporsi signifikan dari p53. Beberapa peneliti mendapatkan adanya gangguan pada jumlah kopi. Target yang paling lazim adalah faktor transkripsi limfoid PAX5 yang memiliki delesi atau amplifikasi sampai 30% kasus ALL-B dan juga tampak gangguan jumlah kopi gen dari faktor transkripsi IKZF1, IKZF3, EBF1, LEF1, TCF3, RAG1, dan RAG2. Poin penting lainnya adalah amplifikasi gen reduktase dihidrofolat (DHFR) yang menghasilkan abnormalitas sitogenetik karena amplifikasi

segmen DNA tinggi yang melibatkan beberapa ratus kilobasa. Pada ALL sel T, onkogen dan gen supresi tumor yang terlibat adalah c-MYC, NOTCH, LMO1/2, LYL1, TAL1/2, Hox11, dan HOX11L2. Aktivasi NOTCH mampu menginduksi leukemogenesis sel T dan penting untuk progresi ALL-T. Anggota keluarga NOTCH merupakan reseptor transmembran yang terlibat dalam mengendalikan diferensiasi, proliferasi, dan apoptosis beberapa sel termasuk sel T. Ikatannya dengan ligannya terhadap domain ekstraseluler menghasilkan pemotongan domain intraseluler NOTCH, reaksi tersebut dikatalisasi oleh kompleks gamma sekretase, dan domain intraseluler bebas dari translokase ke nukleus, yang meregulasi transkripsi gen diregulasi oleh NOTCH. NOTCH mampu menghambat apoptosis yang diinduksi oleh p53 menyebabkan regresi tumor. Mekanisme lain yang penting dalam perkembangan ALL adalah angiogenesis dan transduser sinyal ikatan reseptor tirosin kinase, regulator molekul apoptosis, dimana gen BCL2 mengkode protein sitoplasmik yang berlokasi di mitokondria dan meningkatkan survival sel dengan menghambat apoptosis. Kromosom Philadelphia (Ph) merupakan abnormalitas sitogenetik yang berkaitan dengan ALL pada dewasa. ALL dengan Ph<sup>+</sup> adalah produk translokasi resiprokal antara lengan panjang kromosom 9(q34) dimana onkogen ABL1 berlokasi dan lengan panjang kromosom 22(q11) dimana gen BCR berada menyebabkan pembentukan protein chimeric BCR-ABL1 dan sebagai

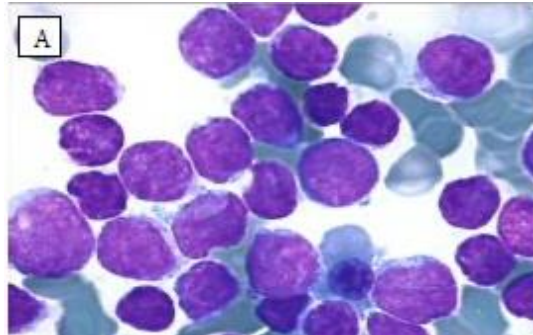
hasil dari fusi Bcr-Abl tirosin kinase, secara konstitutif aktif, diproduksi, yang bertanggung jawab terhadap bentuk aktif dan kronik dari leukemia (Gallegos-Arreola et al, 2013).

Dapat disimpulkan bahwa patofisiologi ALL melibatkan mekanisme genetik dan kompleks lingkungan pada berbagai level, dan memiliki hubungan yang dekat dan kompleks. Kunci utama patofisiologi ALL adalah asal monoklonalnya, proliferasi sel yang tidak terkendali oleh stimulasi sel sendiri terhadap reseptor pertumbuhannya, tidak respon terhadap sinyal inhibitorik, dan ketahanan sel dengan penurunan apoptosis (Gallegos-Arreola et al, 2013).

#### **5. Klasifikasi Leukemia Limfoblastik Akut**

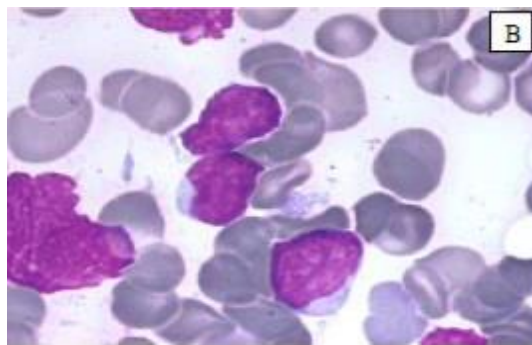
Klasifikasi berdasarkan morfologi oleh French American British (FAB) berdasarkan penampakan sel-sel leukemia yang dilihat pada mikroskop dengan pewarnaan giemsa. LLA dibagi menjadi tiga, yaitu : (Chiaretti, 2014):

- L1 : merupakan bentuk yang paling sering pada anak, terdiri dari sel-sel limfoblast kecil serupa dengan kromatin homogen, nucleolus umumnya tidak tampak dan sedikit sitoplasma



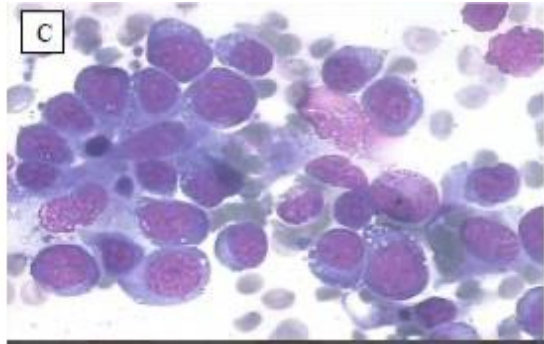
Gambar 2. LLA-L1 (Chiaretti, 2014)

- L2 : Pada jenis ini limfoblas lebih besar, tetapi ukurannya bervariasi, kromatin lebih besar dengan satu atau lebih anak inti. Tipe ini didapatkan pada 10% LLA



Gambar 3. LLA-L2 (Chiaretti, 2014)

- L3 : Subtipe yang jarang, lebih menyerupai sel Burkitt, terdiri dari sel limfoblas besar, homogen dengan kromatin bercak banyak ditemukan anak inti serta sitoplasma yang basofilik dan bervakuolisasi.



Gambar 4. LLA-L2 (Chiaretti, 2014)

### **Klasifikasi berdasarkan immunophenotyping**

Pemeriksaan *immunophenotyping* yang dilakukan pada anak dicurigain leukemia berperan untuk memperbaiki kualitas diagnosa, yang sebelumnya hanya berdasarkan pada morfologi dan sitokimiawi saja. *Immunophenotyping* sangat bermanfaat dalam membedakan leukemia jenis limfoblas sel B dengan sel T, maupun dengan mieloblas. Klasifikasi immunophenotyping sangat berguna dalam mengklasifikasi leukemia sesuai tahap-tahap maturasi normal yang dikenal.

#### **A. LLA prekursor sel B**

LLA-B ditandai oleh adanya ekspresi berbagai macam antigen spesifik sel B meliputi PAX-5 (B cell-spesifik activator protein), CD 19, CD 20, CD 22 (surface cytoplasmic), CD 24 dan CD 79a. CD 20 merupakan marker sel B matur sehingga hanya Sebagian atau jarang mengekspresikan CD 10 (antigen LLA tersering). Berdasarkan bentuk ekspresi immunoglobulin, LLA-B

diklasifikasikan menjadi early pre-B (atau pro-B), LLA pre-B dan transisional pre-B LLA. (Permono B, 2018)

#### B. LLA prekursor sel T

LLA-T ditandai oleh ekspresi antigen spesifik sel T (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8) biasanya berkaitan dengan penampakan klinis termasuk jenis kelamin, umur, leukositosis dan massa mediastinal. (Margolin, 2002)

### 6. Manifestasi Klinis

Tanda dan gejala klinis ALL cukup bervariasi. Penyakit dapat berkembang secara diam diam dan persisten untuk beberapa bulan sebelum diagnosis, namun gejala terjadi tiba-tiba pada sebagian besar kasus dan berkaitan dengan ekspansi sel leukemik pada sumsum dan keterlibatan darah perifer serta tempat ekstrameduler seperti nodus limfe, hepar, limpa, dan sistem saraf pusat. Gejala yang lazim terjadi meliputi fatigue, kurang energi, gejala konstitusional seperti demam, keringat malam, penurunan berat badan, mudah berdarah atau lebam, dan dispnea, nyeri ekstremitas dan sendi . LLA-T dapat hadir sebagai massa mediastinum, menyebabkan stridor, mengi, efusi perikard, dan sindrom vena cava superior. Keterlibatan testikular terjadi pada frekuensi yang rendah. Keterlibatan sistem saraf pusat sering terjadi pada LLA sel B matur (leukemia Burkitt's atau limfoma). Palsi nervus kranialis khususnya nervus III, IV, VI, dan VII dapat menyebabkan pandangan ganda, pergerakan mata

abnormal, disestesia wajah, dan parese wajah. Mual dan muntah, nyeri kepala, atau papiledema dapat terjadi akibat infiltrasi meningeal dan peningkatan tekanan intrakranial. Diagnosis keterlibatan sistem saraf pusat dilakukan dari *slide cytopsin* menggunakan cairan serebrospinal. Pendekatan terbaru menyatakan tiga skenario diagnostik yaitu tidak terdapat sel blast pada cairan serebrospinal (CNS1), <5 sel leukosit/ $\mu$ L dan blast (CNS2), dan  $\geq$ 5 sel darah putih/ $\mu$ L dan blast atau palsy nervus kranialis (CNS3). Pada pemeriksaan fisik, pucat, ekimosis, petekie, limfadenopati umum, dan hepatosplenomegali dapat ditemukan. Sindrom lisis tumor sering terjadi pada pasien dengan LLA sel B matur namun dapat terjadi pada jenis LLA yang lain. Koagulasi intravaskular diseminata merupakan penemuan laboratorium yang paling sering (Jain et al, 2019).

Gejala LLA dapat digolongkan tiga bagian, yakni :

1. Gejala kegagalan sumsum tulang

- Anemia menimbulkan gejala pucat dan lemah. Ini disebabkan karena produksi sel darah merah kurang akibat kegagalan sumsum tulang memproduksi sel darah merah yang ditandai dengan berkurangnya konsentrasi hemoglobin, turunnya hematokrit, jumlah sel darah merah yang kurang.
- Neutropenia menimbulkan infeksi yang ditandai demam, malaise, infeksi rongga mulut, tenggorokan, kulit, saluran nafas, sepsis sampai syok sepsis.

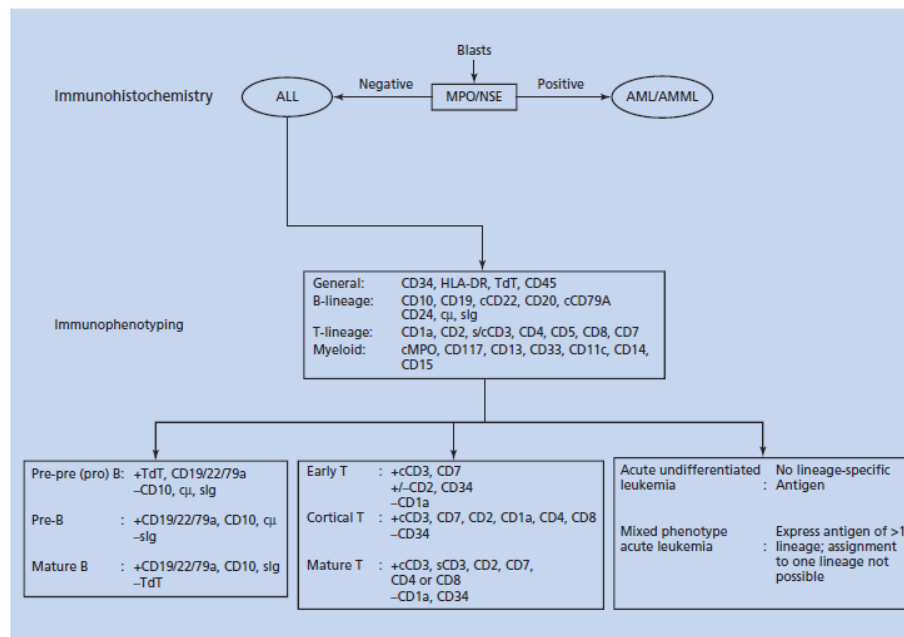
- Trombositopenia menimbulkan memar, purpura, perdarahan kulit, perdarahan mukosa seperti perdarahan gusi, hidung dan peteki.
2. Keadaan hiperkatabolik
  3. Infiltrasi ke dalam organ menimbulkan organomegaly dan gejala lain seperti nyeri dada dan sternum, limfadenopati superfisial, splenomegali atau hepatomegali biasanya ringan, hipertropi gusi, sindrom meningeal (sakit kepala, mual, muntah, mata kabur, kaku kuduk). Manifestasi infiltrasi organ lain yang kadang-kadang terjadi termasuk pembengkakan testis pada LLA atau tanda penekanan mediastinum. (Permono B, 2018)

## 7. Diagnosa

ALL didiagnosis dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan darah lengkap, pewarnaan darah, sitogenetik, dan *immunophenotyping* (Neelkamal et al, 2013). Diagnosa ALL membutuhkan identifikasi sel blast pada darah, sumsum tulang, atau jaringan yang terpilih. Suatu pemeriksaan morfologik menyeluruh, sitokimiawi, dan imunologi untuk blast ALL masih penting dalam algoritma diagnostik ALL. Identifikasi abnormalitas molekuler sitogenetik berkontribusi untuk mengklasifikasi blast leukemia dan mendukung penilaian yang lebih akurat (Jain et al, 2019). Diagnosa ditegakkan dengan adanya  $\geq 20\%$  limfoblas di dalam sumsum tulang atau darah perifer. Pungsi lumbal dengan analisis cairan



serebrospinal digunakan untuk menilai keterlibatan sistem saraf pusat. Bila terdapat keterlibatan sistem saraf pusat, sebaiknya dilakukan pemeriksaan MRI kepala. Evaluasi morfologi, *flow cytometry*, *immunophenotyping*, dan pemeriksaan sitogenetik digunakan untuk mengkonfirmasi diagnosis dan stratifikasi risiko. Pemeriksaan lain adalah pemeriksaan darah lengkap dan pewarnaan untuk menilai jalur sel hematopoietik lainnya, profil koagulasi, dan pemeriksaan kimiawi serum seperti asam urat, kalsium, pospat, dan laktat dehidrogenase untuk menilai sindrom lisis tumor (Terwilliger et al, 2017).



Gambar 5. Pendekatan diagnostik *acute lymphoblastic leukemia* (Jain et al, 2019)

### 1. Pemeriksaan morfologi dan sitokimiawi

Apusan sumsum tulang tampak hiperseluler dengan limfoblas yang sangat banyak lebih dari 90% sel berinti pada LLA dewasa. Blast

LLA heterogen pada ukuran dan bentuknya, dan menjadi satu petunjuk untuk mengklasifikasi LLA. Kunci diagnostik gambaran sitokimia untuk LLA adalah kurangnya mieloperoksidase (MPO) dan aktivitas esterase nonspesifik (NSE). Positivitas MPO kadar rendah (3-5%) dapat terjadi pada pasien dengan fase blast limfoid leukemia mieloid kronik dan kasus jarang yang lain. Pewarnaan Sudan black B mirip dengan MPO itu sendiri. Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) merupakan penanda yang berguna untuk membedakan antara limfositosis reaktif dengan malignan dan biasanya positif pada  $\geq 40\%$  blast LLA. LLA-L3 merupakan TdT negatif.

## 2. *Immunophenotyping*

*Immunophenotyping* dengan *flow cytometry* merupakan langkah penting dalam mendiagnosis LLA secara akurat. Sebagian besar kasus LLA adalah LLA sel B. Berdasarkan stadium maturasinya, mereka dapat dikelompokkan menjadi pre-pre-B-ALL (pro-B-ALL), *early pre-B (common ALL)*, pre-B-ALL, dan ALL-B matur. Pada stadium identifikasi paling awal, pre-pre-B-ALL blast positif terhadap CD19, CD79a, atau CD22 namun tidak ada diferensiasi antigen sel B lain. Positif CD19, negatif CD10, dan negatif sitoplasmik imunoglobulin ALL-B dengan koekspresi penanda mieloid sering pada bayi dengan ALL, biasanya berkaitan dengan translokasi t(4;11) dan penyusunan kembali gen MLL dan memiliki prognosis yang buruk. *Common*

ALL (early pre-B-ALL) merepresentasikan sebuah stadium intermediet pada perkembangan blast dan merupakan imunofenotip paling sering pada anak dan dewasa. Dikarakteristikkan dengan ekspresi CD10 (CALLA) dan sering imunofenotip dengan positif kromosom Philadelphia (Ph) ALL. Pada stadium yang lebih matur, blast pre-B-ALL mengekspresikan TdT, HLA-DR, CD19, CD79a, dan imunoglobulin sitoplasmik. Fraksi kasus tinggi dari pre-B-ALL memiliki translokasi t(1;19). Blast ALL sel B matur mengekspresikan imunoglobulin permukaan (slg, biasanya IgM), merupakan klonal terhadap rantai ringan  $\kappa$  atau  $\lambda$ , dan kurangnya ekspresi TdT. Ekspresi CD20 hampir ada dimana-mana pada ALL sel B matur sementara hal tersebut hanya terjadi pada 40-50% sub tipe ALL yang lain. ALL sel T mengekspresikan berbagai CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, dan CD8. CD7 merupakan penanda sel T yang paling sensitif namun kurang spesifik. Ekspresi CD3 sitoplasmik merupakan penanda spesifik untuk diferensiasi sel T. ALL-T matur mengekspresikan CD3 permukaan dan CD3 sitoplasmik, CD2, dan CD4 atau CD8 namun tidak keduanya. Pada stadium diferensiasi awal ALL sel T mengekspresikan CD3 sitoplasmik namun tidak CD3 permukaan. ALL sel T timik mengekspresikan CD1a dan positif ganfa terhadap kedua CD4 dan CD8. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ETP ALL) baru

diidentifikasi dan dikarakteristikkan dengan CD1a negatif, CD8 negatif, ekspresi CD5 yang lemah atau negatif, dan adanya salah satu penanda mieloid (CD117, CD34, HLA-DR, CD13, CD33, CD11b, dan CD65). Ekspresi penanda terkait mieloid lebih sering pada ALL dengan translokasi t(9;22), t(4;11), dan t(12;21) dan biasanya absen pada ALL sel B matur. Ekspresi penanda terkait mieloid dapat membantu membedakan sel leukemik dari sel progenitor normal, membantu mendeteksi leukemia residual minimal.

### 3. Abnormalitas sitogenetik dan molekuler

Abnormalitas sitogenetik molekuler sering terjadi pada ALL. Identifikasi abnormalitas tersebut penting karena menyediakan sisi patobiologi, berperan sebagai target untuk perkembangan obat, dan informasi prognostik yang nantinya diterjemahkan ke dalam terapi diadaptasi dari risiko. Analisis kariotipe konvensional masih menjadi pilar untuk deteksi abnormalitas kromosom. Hibridisasi in situ fluoresensi (FISH) dan *real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) mRNA digunakan untuk mendeteksi penyakit residual minimal dan memantau pasien setelah terapi.

Teknologi *microarray* digunakan untuk mendapatkan profil ekspresi gen yang lebih jauh membedakan sub tipe dari ALL, mengelompokkan pasien berdasarkan risiko dan respon, dan

mengidentifikasi penanda genetik berkaitan dengan sensitivitas obat dan jalur resistensi, dan berguna untuk menilik patogenesis dan biologi dari ALL. Berdasarkan profil ekspresi gen, subtipe risiko tinggi baru dari ALL sel B yang disebut Ph-like ALL telah diidentifikasi.

Cytogenetics	Gene involved	Frequency (%)	
		Adult	Child
t(1;14)(p32;q11)	TAL-1	10–15	5–10
del(5)(q35)	HOX11L2	<2	<2
t(5;14)(q35;q32)	HOX11L2	1	2–3
del(6q), t(6;12)	?	5	<5
del(7p)	?	5–10	<5
+8	—	10–12	2
t(8;14), t(8;22), t(2;8)	c-MYC	5	2–5
t(9;22)(q34;q11)	BCR-ABL	15–25	2–6
del(9)(p21–22)	CDKN2A and CDKN2B	6–30	20
del(9)(q32)	TAL-2	<1	<1
Extrachromosome 9q	NUP214/ABL	<5	?
t(10;14)(q24;q11)	HOX11	5–10	<5
del(11)(q22)	ATM	25–30 <sup>a</sup>	15 <sup>a</sup>
del(11)(q23)	MLL/IAF4	5–10	<5
del(12p) or t(12p)	ETV6-AML1	<1 <sup>b</sup>	20–25 <sup>b</sup>
del(13)(q14)	miR15/miR16	<5	<5
t(14q11–q13)	TCR $\alpha$ and $\delta$	20–25 <sup>c</sup>	20–25 <sup>c</sup>
t(14q32)	IGH, BCL11B	5	?
t(1;19), t(17;19)	E2A-PBX1, E2A-HLF	<5	4–5
Hyperdiploidy	—	2–15	10–26
Hypodiploidy	—	5–10	5–10

<sup>a</sup>As determined by loss of heterozygosity.

<sup>b</sup>As determined by polymerase chain reaction.

<sup>c</sup>In T-ALL, overall incidence <10%.

IgM, immunoglobulin M; Igk, immunoglobulin  $\kappa$ ; Igl, immunoglobulin  $\lambda$ ; TdT, terminal deoxynucleotidyl transferase.

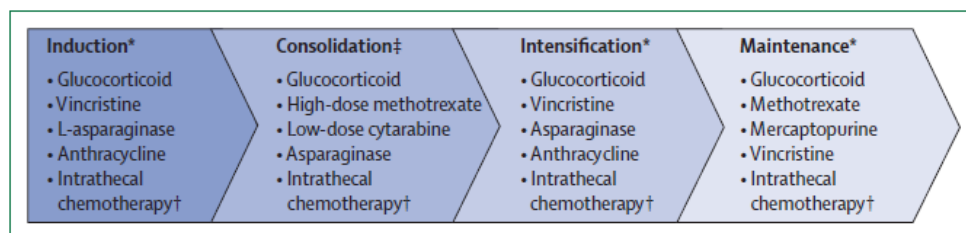
Gambar 6. Abnormalitas sitogenetik dan molekuler pada ALL (Jain et al, 2019)

Pemeriksaan pencitraan dapat membantu untuk menemukan invasi pada organ lain seperti pada paru, hepar, limfa, nodus limfe, otak, ginjal, dan organ reproduktif (Neelkamal et al, 2013).

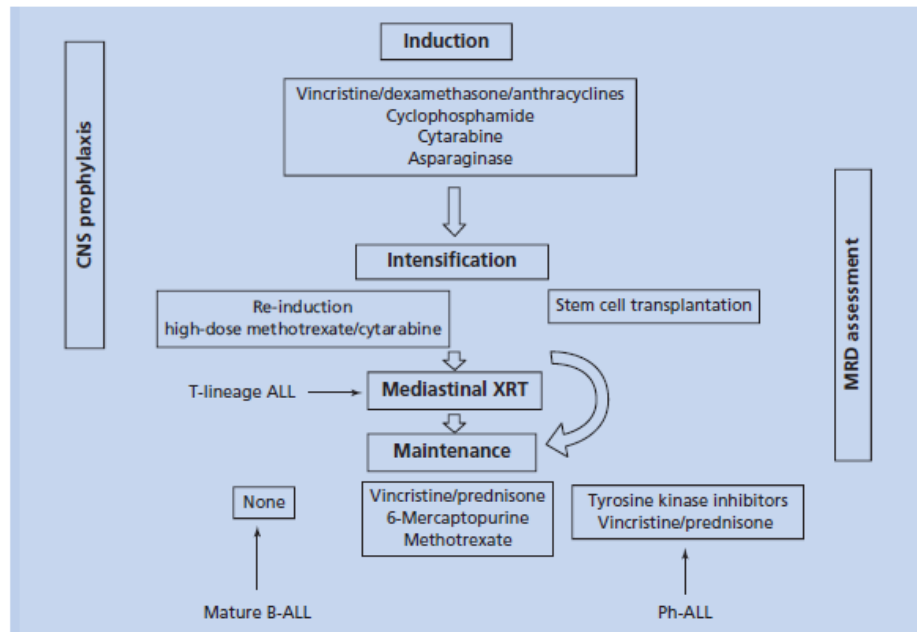
Diagnosis harus dipastikan dengan aspirasi sumsum tulang secara morfologis, *immunophenotyping* dan karakter genetik. Leukemia dapat menjadi kasus darurat dengan komplikasi infeksi, perdarahan atau disfungsi organ yang terjadi akibat leukositosis (Beutler, 2000)

## 8. Penatalaksanaan

Kombinasi kemoterapi masih menjadi tatalaksana utama LLA baik pada anak maupun dewasa. Desain berdasarkan kombinasi dari seluruh obat antileukemia yang tersedia yang diberikan pada suatu sekuens terapi berkepanjangan. Tujuan pengobatan adalah untuk mencegah resistensi subklon leukemik dan secara cepat merestorasi hematopoiesis normal. Strategi tatalaksana pada LLA dewasa telah dipola setelah regimen pediatrik, dan walaupun berbagai kombinasi dengan perbedaan pada sekuens terapi dan pilihan agen digunakan, prinsip yang sama digunakan yaitu terapi induksi diikuti intensifikasi dini dan konsolidasi, terapi sistem saraf pusat spesifik, dan fase maintenance berkepanjangan. Karena angka remisi yang tinggi dengan regimen tersebut, fokus program LLA terbaru dipusatkan pada perbaikan durasi remisi dan survival pasien dewasa dan meningkatkan kualitas hidup pasien pediatrik (Jain et al, 2019).



Gambar 7. Tatalaksana lini pertama pada ALL (Malard et al, 2020)



Gambar 8. Skema program tatalaksana ALL (Jain et al, 2019)

**a. Terapi Induksi**

Vincristine, kortikosteroid, dan agen ketifa (antrasiklin pada dewasa dan asparaginase pada anak) telah lama menjadi tulang punggung terapi induksi LLA. Tidak terdapat perbedaan luaran pada penggunaan antrasiklin yang berbeda. Intensifikasi dosis antrasiklin selama induksi tidak menunjukkan perbaikan definitif. Obat tambahan telah menjadi bagian dari induksi ALL dan siklus intensifikasi. Obat tersebut meliputi cytarabine, methotrexate, cyclophosphamide, L-asparaginase, dan etoposide, teniposide, M-amsacrine, atau agen lainnya. Angka respon komplit sekitar 90%. Intensifikasi induksi tampak memiliki dampak positif terhadap durasi remisi dan survival dan efek tersebut untuk subtype spesifik. Cytarabine dan

cyclophosphamide meningkatkan angka respon dan *disease free survival* pada ALL sel T. Penelitian mendapatkan bahwa L-asparaginase meningkatkan angka survival ketika diberikan selama remisi dan atau pada fase pasca remisi. Sel ALL membutuhkan asparaginase untuk produksi protein namun tidak mampu menghasilkan sendiri sehingga sel ALL bergantung pada kecukupan asparaginase untuk survivalnya. L-asparaginase mendepleksi asparaginase serum. Limitasi penggunaan L-asparaginase adalah hipersensitifitas dan tolerabilitas yang buruk pada dewasa dibandingkan pada anak. Terapi antibodi monoklonal telah dilibatkan dalam program induksi ALL dewasa seperti anti-CD20 rituximab. Ekspresi CD20 dikaitkan dengan angka relaps yang lebih tinggi pada pasien dewasa dengan pre-B-ALL. Beberapa penelitian mendapatkan perbaikan prognosis dengan kemoterapi plus rituximab khususnya pada ALL sel B matur. Steroid merupakan bagian standar dari induksi ALL dan prednison atau prednisolon merupakan steroid yang paling banyak digunakan khususnya selama fase maintenance. Dexamethasone memiliki aktivitas antileukemik in vitro yang lebih bagus dengan pencapaian kadar obat dalam cairan serebrospinal yang lebih tinggi. Menggunakan dosis 6 atau 6,5 mg/m<sup>2</sup> selama terapi, penelitian acak *Children Oncology Group and UK Medical Research Council*



mendapatkan reduksi signifikan relaps sistem saraf pusat terisolasi dan perbaikan signifikan pada *event-free survival*. Penelitian dari Tokyo Children's Cancer Study Group mendapatkan tidak adanya perbedaan antara dexamethasone 8 mg/m<sup>2</sup> selama induksi dan 6 mg/m<sup>2</sup> selama intensifikasi dan prednisolone 60 dan 40 mg/m<sup>2</sup>. Karena intensitas kombinasi induksi, perawatan suportif menjadi bagian penting untuk terapi ALL. Rasionalitas untuk faktor pertumbuhan hematopoietik adalah pemendekan durasi mielosupresi dan berkaitan dengan komplikasi infeksi. Penelitian acak mendapatkan keuntungan penggunaan faktor pertumbuhan hematopoietik seperti *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF). Terapi tambahan G-CSF berkaitan dengan pemulihan neutrofil yang lebih cepat, pemulihan trombosit, pemendekan durasi rawat inap, angka respon kompliit yang lebih tinggi, dan mortalitas yang lebih sedikit. Antibiotik profilaksis seperti antibakterial (levofloxacin, ciprofloxacin, trimetoprim-sulfamethoxazole), antijamur (fluconazole, voriconazole, dan posaconazole), dan antivirus (acyclovir) sebaiknya menemani terapi induksi sampai pemulihan jumlah neutrofil setidaknya 1000/ $\mu$ L pada dewasa. Lisis tumor dan koagulopati intravaskular diseminata sebaiknya diantisipasi pada pasien dengan leukositosis signifikan.

Keterlibatan organ dan disfungsi organ mungkin berespon terhadap steroid dosis tinggi.

b. Terapi Pasca Remisi

Terapi pasca remisi terdiri dari konsolidasi intensif diikuti terapi maintenance dan transplantasi sel stem pada beberapa pasien. Intensifikasi terapi pasca remisi meningkatkan luaran, khususnya pada pasien dengan penyakit risiko tinggi. Belum terdapat konsensus terkait tipe atau durasi konsolidasi yang optimal. Program konsolidasi umumnya terdiri dari pengulangan sekuens induksi atau program rotasi meliputi penambahan agen yang berguna untuk subtype ALL. Karena dosis, jadwal, dan kombinasi obat sitostatik bervariasi pada berbagai penelitian, masih sulit untuk menilai nilai komponen individual dari berbagai program. Contohnya adalah program hyper-CVAD, suatu program yang terdiri dari hyperfractionated cyclophosphamide alternatif dengan cytarabine dosis tinggi dan methotrexate selama delapan siklus yang setara dengan enam bulan terapi pasca remisi intensif. Program lainnya adalah VAD. Sebagian besar jadwal maintenance meliputi 6-mercaptopurine, methotrexate, dan vincristine bulanan dan prednisone, dan diberikan selama 2-3 tahun. Intensifikasi lebih jauh selama maintenance masih diteliti.

c. Profilaksis Keterlibatan Sistem Saraf Pusat

Relaps sistem saraf pusat memberikan prognosis yang buruk sehingga profilaksis efektif sangatlah penting. Profilaksis sebaiknya dimulai awal dan diperluas sampai fase induksi dan konsolidasi intensif. Faktor risiko untuk keterlibatan sistem saraf pusat adalah usia yang lebih muda, imunofenotip ALL sel T dan sel B matur, jumlah hitung leukosit tinggi, dan adanya blast pada cairan serebrospinal saat diagnosis. Adanya CD7, CD56, dan IL-15 memiliki dampak prognosis dengan manifestasi ekstramedula dari ALL. Peningkatan kadar LDH serum dan indeks proliferasi yang tinggi (S+G2M >14%) terbukti menjadi prediktor sensitif risiko penyakit sistem saraf pusat. Modalitas terapeutik untuk profilaksis sistem saraf pusat meliputi kemoterapi intratekal (methotrexate, cytarabine, dan steroid), kemoterapi sistemik dosis tinggi (methotrexate, cytarabine, L-asparaginase, dexamethasone, dan 6-thioguanine), dan radiasi kraniospinal (XRT). Kombinasi modalitas triple terapi intratekal lebih efektif untuk kontrol sistem saraf pusat dibandingkan methotrexate tunggal namun berkaitan dengan morbiditas tinggi dan peningkatan relaps sumsum tulang dan testikular pada suatu penelitian acak.

d. Penyakit Residual Minimal

Pada anak dan dewasa relaps diduga diakibatkan oleh sel leukemia residual yang tidak terdeteksi oleh metode konvensional seperti pewarnaan mikroskopik dan sitokimiawi. Sejumlah teknik sensitif telah dikembangkan meliputi multicolor flow cytometry dan pemeriksaan PCR. Untuk flow cytometry, ekspresi aberan dari kombinasi penanda permukaan dapat dilakukan sementara untuk PCR gen fusi spesifik leukemia seperti BCR-ABL, MLL-AF4, dan ETV6-RUNX1 atau regio junctional spesifik pasien dari imunoglobulin yang disusun kembali dan gen reseptor sel T dapat dijadikan sebagai penanda. Tingginya penyakit residual minimal pada akhir terapi induksi, kadar yang tinggi secara persisten selama fase konsolidasi dan maintenance, dan peningkatan kontinu kadar penyakit residual minimal pada titik apapun berkaitan dengan tingginya risiko relaps (DeAngelo et al, 2022).

e. Salvage Therapy

Prognosis pasien dewasa dengan ALL relaps atau refrakter masih buruk. Terapi pasca relaps akan menghasilkan respon komplit hanya 30-40% pasien dengan 5 tahun survival keseluruhan hanya sekitar 10%. Faktor yang memprediksi luaran yang lebih baik adalah usia lebih muda dari 20 tahun dan durasi remisi lebih dari 2 tahun. Walaupun tidak terdapat

pendekatan standar untuk salvage therapy terdapat konsensus umum yang menyatakan bahwa transplantasi sel stem allogenik dapat menjadi pilihan pertama pada situasi tersebut. Sebagian salvage nontransplan dimodel setelah pola familiar dari terapi paling depan dan meliputi: 1) kombinasi vincristine, steroid, dan antrasiklin; 2) kombinasi asparaginase dan metotreksat; atau 3) cytarabine dosis tinggi.

Pasien remaja dan dewasa muda (16-39 tahun) dapat ditatalaksana dengan regimen pediatrik atau dewasa. Regimen pediatrik secara umum memiliki terapi yang lebih intensif dengan obat nonmielosupresi seperti steroid, vincristine, dan asparaginase dan lebih intensif pada profilaksis sistem saraf pusat. Beberapa penelitian mendapatkan hasil terapi yang lebih baik dengan regimen pediatrik pada kelompok usia tersebut (Jain et al, 2019).

Protokol pengobatan yang digunakan untuk pasien LLA yaitu protokol Nasional Leukemia Limfoblastik Akut 2018 yang terdiri dari protokol kemoterapi risiko biasa (fase induksi, konsolidasi, pemeliharaan) dan protokol kemoterapi risiko tinggi (fase induksi, konsolidasi, intensifikasi, pemeliharaan). Perbedaannya pada protokol kemoterapi risiko tinggi lebih banyak jenis obat sitostatika dan terdapat fase intensifikasi. Sedangkan pada

protokol kemoterapi risiko biasa hanya ada fase induksi, konsolidasi dan pemeliharaan. (UKK Hematologi, IDAI, 2019).

Tahap 1 (induksi) tujuannya adalah untuk membunuh sel kanker sebanyak-banyaknya dan mencapai remisi secepatnya. Terapi induksi kemoterapi biasanya memerlukan perawatan di Rumah Sakit yang Panjang karena obat menghancurkan banyak sel darah normal dalam proses membunuh sel leukemia.

Tahap 2 (konsolidasi): sesudah mencapai remisi komplit, segera dilakukan terapi konsolidasi yang bertujuan untuk menghancurkan sel kanker yang mengalami *resting time* saat fase induksi. Fase intensifikasi untuk mengeliminasi sel leukemia residual untuk mencegah relaps dan juga timbulnya sel yang resisten terhadap obat.

Tahap 3 (*maintenance*) tujuannya untuk mencegah pertumbuhan sel-sel leukemia baru.

Class	Examples
Nucleoside analogs	Clofarabine Nelarabine
Liposomal and pegylated compounds	Liposomal vincristine (Marqibo) Liposomal doxorubicin PEG-asparaginase
Monoclonal antibodies Unconjugated	Rituximab (CD20) Ofatumumab (CD20) Epratuzumab (CD22) Alemtuzumab (CD52)
Antibody drug/toxin conjugates	Inotuzumab ozogamicin (CD22/calicheamicin) SAR3419 (CD19/maytansine) Moxetumomab (CD22/ Pseudomonas toxin)
Bispecific antibodies	Blinatumomab (CD19/CD3)
Tyrosine kinase inhibitors	Imatinib Dasatinib Nilotinib Ponatinib Ruxolitinib
T-cell immunotherapy	Chimeric antigen receptor T cells

Gambar 9. Terapi baru pada ALL (Jain et al, 2019)

## B. Demam neutropenia

Demam neutropenia merupakan sindrom yang terdiri dari 2 gejala, yaitu : demam, didefinisikan sebagai temperatur  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  sekali pengukuran atau temperatur  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  untuk pengukuran selama 1 jam terus menerus atau pada 2 kali pengukuran dengan jarak minimal 12 jam. Neutropenia didefinisikan sebagai hitung neutrofil total (*absolute neutrophils count/ANC*)  $< 500 \text{ sel/mm}^3$ , atau  $< 1000 \text{ sel/mm}^3$  dengan perkiraan menurun menjadi  $< 500 \text{ sel/mm}^3$ . Tingkat keparahan neutropenia dan risiko infeksi berhubungan dengan penghitungan. Penyebab demam neutropenia pada LLA diduga karena infeksi dengan kadar mikroba yang rendah, ataupun karena infeksi jamur atau virus. (Lyman, 2013)

Kebanyakan episode demam neutropenia terjadi pada pasien yang mengalami gangguan pertahanan tubuh akibat menerima kemoterapi, penyebab lainnya antara lain pasien dengan leukemia akut. Pasien penyakit keganasan sering kali menjadi rentan terhadap berbagai penyakit akibat penyakit yang mendasarinya ataupun akibat terapi yang diberikan. LLA mempunyai risiko tinggi terkena infeksi bacterial karena neutropenia secara kuantitatif maupun fungsional. Terapi intervensi seperti kortikosteroid, kemoterapi, transplantasi stem sel dan radiasi juga menyebabkan defisiensi pertahanan tubuh. Terapi tersebut juga

mengakibatkan gangguan pertumbuhan kulit dan mukosa disaluran pencernaan sehingga rentan terhadap infeksi bakteri. (Lyman, 2013)

## 9. Komplikasi dan Prognosis

Angka remisi LLA cukup tinggi dengan regimen induksi saat ini. Beberapa faktor risiko prognosis buruk adalah usia >60 tahun, peningkatan jumlah leukosit saat diagnosis >30000/ $\mu$ L untuk LLA sel B dan >100000/ $\mu$ L untuk ALL sel T, imunofenotip pro-B-cell atau early T-cell, adanya t(4;11)(q21;q23), hipodiploidi, atau kariotipe kompleks. Abnormalitas kariotipe numerikal memiliki dampak prognostik penting pada LLA. Hipodiploidi berkaitan dengan luaran yang buruk. ALL dengan positif Ph memiliki angka survival yang buruk. Pemantauan penyakit residual minimal setelah induksi dan selama konsolidasi merupakan salah satu prediktor paling kuat untuk memprediksi relaps dan mengelompokkan risiko pasien (Jain et al, 2019).

Factor	Favorable prognostic factors and their approximate incidence (%)	Unfavorable or less favorable prognostic factors and their approximate incidence (%)
Age at diagnosis	$\geq 1$ and < 10 years (77%)	< 1 year (3%) or $\geq 10$ years (20%)
Gender	female (45%)	male (55%)
White blood cell count at diagnosis	< 50.000/ $\mu$ l (80%)	$\geq 50.000/\mu$ l (20%)
Immunophenotype	CD10-positive precursor B-cell ALL (83%)	CD10-negative precursor B-cell ALL (4%), T-ALL (13%)
CNS disease <sup>a</sup>	CNS 1 (80%)	CNS 3 (3%), TLP+ (7%)
Genetic features <sup>c</sup>	hyperdiploidy (20%), TEL/AML1 positivity (20%)	hypodiploidy (1%), t(9;22) or BCR/ABL positivity (2%), t(4;11) or MLL/AF4 positivity (2%)
Prednisone response <sup>d</sup>	< 1000/ $\mu$ l blood blasts (90%)	$\geq 1000/\mu$ l blood blasts (10%)
Early bone marrow response	< 5% blasts (M1) on day 15 of induction treatment (60%)	$\geq 25\%$ blasts (M3) on day 15 of induction treatment (15%)
Remission status after induction therapy in the bone marrow (morphologically assessed)	< 5% blasts (M1) after 4 to 5 weeks of induction treatment (98%)	$\geq 5\%$ blasts (M2 or M3) after 4 to 5 weeks of induction therapy (2%)
Minimal residual disease <sup>e</sup> in the bone marrow (molecularly assessed)	< 10 <sup>-4</sup> blasts after 5 weeks of induction treatment (40%)	$\geq 10^4$ blasts after 12 weeks of treatment (induction and consolidation) (10%)

<sup>a</sup> prognostic factors are treatment dependent and, therefore, the selection presented in the table above cannot be entirely comprehensive; it reflects the current recommendations of the German BFM study group.  
<sup>b</sup> CNS1 (puncture nontraumatic, no leukemic blasts in the cerebrospinal fluid (CSF) after cytocentrifugation); CNS3 (puncture nontraumatic, >5 leukocytes/ $\mu$ L CSF with identifiable blasts); TLP+ (traumatic lumbar puncture with identifiable leukemic blasts); a TLP with no identifiable blasts is not an adverse factor; the prognostic impact of CNS2 status (puncture nontraumatic,  $\geq 5$  leukocytes/ $\mu$ L CSF with identifiable blasts) is debated. For cytomorphological examination, CSF samples should be analyzed after cyto-spin preparation, a method through which cellular components within the CSF are concentrated by centrifugation.  
<sup>c</sup> hyperdiploidy defined as the presence of more than 50 chromosomes or a DNA index (the ratio of DNA content in leukemic G0/G1 cells to that of normal diploid lymphocytes)  $\geq 1.16$ ; hypodiploidy defined by <45 chromosomes; the prognostic value of MLL gene rearrangements other than MLL/AF4 and presence of the E2A/PBX1 fusion transcript are debated.  
<sup>d</sup> after 7 days induction with daily prednisone and a single intrathecal dose of methotrexate on treatment day 1.  
<sup>e</sup> assessed by molecular genetic techniques or flow cytometry; markers required to have a sensitivity of at least 10<sup>-4</sup>.

Gambar 10. Faktor prognostik penting dan insidensi pada ALL anak (Schrappe et al)

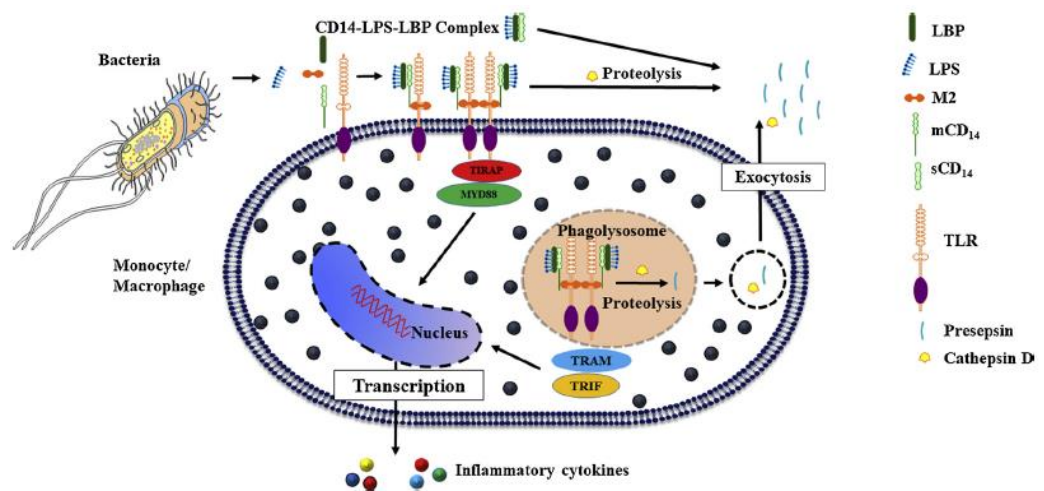


## C. Presepsin

### 1. Definisi

Presepsin adalah suatu fragmen terminal N terlarut dari protein penanda kluster diferensiasi 14 (sCD14-ST). Presepsin merupakan bentuk terlarut dari sub tipe CD14. CD14 diketahui merupakan reseptor untuk ikatan lipopolisakarida dan peptidoglikan bakteri. CD14 adalah protein terikat inositol pospatidil glikosil 55 kDa yang kurang domain sitoplasmiknya (Ramana et al, 2014, Mirza et al, 2021). CD14 merupakan anggota kelompok *Toll-like receptor* (TLR) yang memainkan peran penting dalam mengidentifikasi ligan berbeda dari bakteri dan menstimulasi respon inflamasi. CD14 dapat ditemukan dalam dua bentuk yaitu terikat membran (mCD14) yang diekspresikan pada membran sel monosit atau makrofag dan bentuk terlarut (sCD14) yang ada dalam plasma yang dipotong oleh cathepsin D dan protease lain di dalam plasma atau fagolisosom menjadi fragmen 13 kDa peptida terminal N yang terdiri dari 64 asam amino yang disebut presepsin (Galliera et al, 2019, Zhang et al, 2021). Presepsin dilepaskan ke dalam sirkulasi oleh proteolisis dan eksositosis. Presepsin kehilangan kapasitasnya untuk berikatan dengan lipopolisakarida (Memar et al, 2019). sCD14 juga dapat dihasilkan dari sintesis hepar sebagai reaktan fase akut tipe II. Selama inflamasi, aktivitas protease plasma membangkitkan fragmen CD14 (Ramana et al, 2014). Produksi presepsin berkaitan dengan fagositosis terutama

fagositosis bakteri dan pemotongan mikroorganisme oleh enzim lisosomal. Presepsin tampak disekresikan dari granulosit dengan stimulus infeksi pada model sepsis hewan (Liu et al, 2013). Presepsin dibentuk pada stadium paling awal inflamasi sebelum peningkatan IL-6 dan tanda laboratorium dari sindrom respon inflamasi sistemik. Waktu paruh presepsin di dalam plasma darah cukup pendek yaitu 30 menit hingga 4 jam (Rotar et al, 2019).



**Gambar 11. Mekanisme produksi presepsin (Memar et al, 2019)**

Keterangan: Presepsin diproduksi oleh efek protease plasma sirkulasi terhadap sCD14. Kompleks molekuler CD14-LPS-LBP diinternalisasi ke dalam fagolisosom dan dipaparkan terhadap proses enzimatik yang memerlukan cathepsin D. Proteolisis dan internalisasi CD14 melepaskan suatu fragmen peptida terlarut yang kecil yang disebut presepsin yang dilepaskan ke sirkulasi melalui proteolisis dan eksositosis.

Presepsin merupakan reseptor glikoprotein yang dapat menginduksi jalur imun setelah berinteraksi dengan kompleks protein ikatan lipopolisakarida dan lipopolisakarida (LPS-LBP), toll like receptor-4 (TLR-4), dan MD-2. sCD14 dapat dilepaskan dari permukaan sel imun seperti makrofag, monosit, dan neutrofil. Ikatannya dengan bakteri menyebabkan aktivasi sinyal endotoksin dan menyebabkan pelepasan sitokin seperti TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, dan IL-6. Sitokin tersebut akan menyebabkan rekrutmen neutrofil melalui kemotaksis, mengaktifasi makrofag, dan stimulasi gen menyebabkan kematian bakteri patogen (Romli et al, 2021). Hubungan antara TLR, monosit, sitokin inflamasi, dan kemokin CCL2 dalam mekanisme kerja presepsin mungkin disediakan oleh reseptor perangsang penanda infeksi baru yang diekspresikan pada sel mieloid 1 (TREM-1). TREM-1 dikaitkan dengan berbagai aspek respon inflamasi yang juga terlibat dalam sinyal TLR, bekerja sebagai suatu pengganda respon inflamasi, diekspresikan secara berlebihan pada monosit paralele dengan CD14 pada kondisi sepsis, kemudian dipotong dari monosit oleh kerja enzim matriks metaloproteinase 9 (MMP-9) dan menginduksi sitokin inflamasi (Marazzi et al, 2017).

Kadar presepsin plasma tampak meningkat sebagai respon terhadap infeksi bakteri dan menurun setelah terapi antibiotik sehingga dapat dipertimbangkan sebagai penanda aktivasi respon sel imun akibat invasi patogen dan memantau respon terapi (El-Madbouly

et al, 2019). Sekresi presepsin juga tampak berkaitan dengan fagositosis monosit. Metabolisme dan ekskresi presepsin dipengaruhi oleh fungsi ginjal. Beberapa kondisi fisiologi dan patologi dapat mempengaruhi kadar presepsin seperti usia khususnya pada neonatus dan lansia, penggunaan steroid, bakteremia, luka bakar, atau sindrom hemofagositik (Galliera et al, 2019). Nilai referensi presepsin pada neonatus tanpa gejala infeksi tampak lebih tinggi dibandingkan dewasa yang sehat. Stimulasi sistem imun innate terjadi setelah lahir akibat transisi kondisi intrauterin yang steril ke lingkungan yang kaya akan antigen asing dapat menjadi alasan konsentrasi presepsin yang lebih tinggi pada neonatus normal dibandingkan dewasa yang sehat. Selain itu neonatus mengekspresikan TLR yang cenderung lebih tinggi pada monosit darah perifer (Memar et al, 2019). Presepsin diketahui sebagai suatu penanda diagnostik dini dari sepsis karena responnya yang cepat terhadap inflamasi sistemik. Pada penelitian ulasan sistematis dan meta-analisis tahun 2019 yang melibatkan 19 penelitian observasional dengan 3012 pasien didapatkan sensitivitas dan spesifisitas presepsin masing-masing adalah 84% dan 80% untuk mendiagnosis sepsis (Leong et al, 2021). Penelitian sebelumnya mendapatkan bahwa pada pasien dengan sepsis kadar presepsin yang tinggi berkaitan dengan angka mortalitas yang tinggi. Presepsin juga merupakan suatu protein inflamasi akut yang disintesis pada monosit dan makrofag selama infeksi bakteri

sistemik (Ugajin et al, 2019). Nilai titik potong presepsin sebesar 600 ng/L dilaporkan dapat digunakan untuk membedakan sepsis bakterial dan nonbakterial dengan sensitivitas sebesar 87,8% dan spesifisitas sebesar 81,4% (Memar et al, 2019). Pada penelitian yang dilakukan oleh Liu dkk pada sampel pasien sepsis didapatkan bahwa nilai presepsin pada awal masuk superior dibandingkan prokalsitonin dan menunjukkan nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan akurasi prediksi yang lebih tinggi pada awal diagnosis sepsis dan dalam memprediksi sepsis berat sehingga presepsin menjadi prediktor independen terhadap sepsis berat (Liu et al, 2013).

Pada penelitian terdahulu didapatkan bahwa kadar presepsin plasma memiliki korelasi positif sedang dengan kadar kreatinin serum. Fungsi ginjal berdampak besar terhadap kadar presepsin plasma. Nagata dkk melaporkan bahwa kadar presepsin plasma meningkat dengan penurunan laju filtrasi glomerulus. Nakamura dkk mendapatkan bahwa kadar presepsin plasma tidak merupakan suatu penanda diagnostik sepsis yang reliabel pada pasien dengan gangguan ginjal berat karena kadarnya tinggi di dalam plasma. Penelitian Ugajin dkk mendapatkan korelasi positif rendah antara presepsin plasma dengan kadar protein reaktif C (CRP) serum (Ugajin et al, 2019).

## 2. Presepsin pada *Acute Lymphoblastic Leukemia*

Penderita keganasan memiliki risiko tinggi mengalami infeksi yang serius. Kemoterapi dan radioterapi yang digunakan untuk tatalaksana keganasan sering menyebabkan aplasia sumsum tulang berkepanjangan. Sepsis dapat terjadi pada penderita keganasan termasuk ALL. Abdelmabood dkk melaporkan bahwa sepsis pada anak dengan ALL pada negara berkembang sekitar 15%. Di Indonesia, sepsis pada keganasan sekitar 11,1% dengan angka mortalitas keseluruhan sekitar 88,2% dan angka survival sekitar 44,4% (Aisyi et al, 2020).

Neutropenia febril adalah suatu kondisi dimana suhu tubuh  $\geq 38,3$  atau  $\geq 38,3$  untuk lebih dari 1 jam dengan jumlah neutrofil absolut  $< 500$  sel/ $\mu\text{L}$  atau penurunan jumlah neutrofil absolut sampai 500 sel/ $\mu\text{L}$  pada 24-48 jam kemudian. Neutropenia febril merupakan komplikasi serius dari kemoterapi pada pasien leukemia akut. Infeksi menjadi salah satu penyebab mortalitas dan morbiditas pasien dengan leukemia akut neutropenik. Demam bukan merupakan suatu gejala spesifik infeksi pada pasien tersebut karena dapat terjadi akibat tumor itu sendiri ataupun obat kimia sehingga penting untuk mendeteksi penyebab demam untuk menentukan terapi yang tepat. Sumber infeksi pada pasien dengan demam neutropenik telah diidentifikasi pada sekitar 20-30% kasus. Pemeriksaan kultur bakteri membutuhkan waktu yang cukup lama untuk memberikan hasil

sehingga diperlukan penanda biologis untuk menentukan penyebab demam pada pasien leukemia akut neutropenik. CD14 memiliki peran yang penting dalam proses fagositosis antibakterial. CD14 merupakan glikoprotein yang utamanya ditemukan pada permukaan sel fagosit (monosit, neutrofil), limfosit B, sel epitel, sel parenkimal pada hepar dan intestinal. CD14 merupakan anggota dari keluarga *pattern recognition receptor* (PRR) pada membran sel dan bekerja sebagai suatu reseptor untuk kompleks polisakarida dan komponen lain pada bakteri gram positif maupun gram negatif. Ketika diaktivasi, sinyal ditransmisikan ke dalam sitoplasma dan setelah aktivasi sel menginduksi sekresi sitokin inflamasi. CD14 memiliki dua bentuk yaitu mCD14 yang terkait membran sel dan sCD14 yang terlarut dalam plasma. Subtipe sCD14 adalah presepsin. Presepsin merupakan penanda biologis baru yang digunakan untuk mendiagnosis infeksi dan memantau respon pasien terhadap terapi yang diberikan. Konsentrasi presepsin plasma menjadi suatu indikator imunitas alamiah aktif dan pertahanan dini melawan patogen invasif dan diproduksi di hepar sebagai bagian dari protein fase akut. Presepsin meningkat dalam 2 jam inflamasi dan memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi terhadap infeksi bakteri. Beberapa penelitian meneliti peran presepsin dalam mengidentifikasi sepsis pada pasien dengan keganasan hematologi (Moustafa et al, 2021).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Moustafa dkk didapatkan bahwa pasien leukemia akut neutropenik dengan infeksi bakteri memiliki konsentrasi presepsin serum yang lebih tinggi sama dengan pasien yang menderita demam yang tidak diketahui penyebabnya. Kadar presepsin tampak tinggi pada kelompok bakteremia dalam 2 hari. Presepsin merupakan penanda kualitatif yang mampu membedakan penyebab neutropenia febril dari onset cedera dan memprediksi komplikasinya. Presepsin tampak lebih tinggi pada pasien dengan sepsis. Namun rendahnya kadar presepsin pada pasien dengan *fever of unknown origin* (FUO) tidak menghentikan terapi dengan antibiotik. Presepsin tampak lebih baik dibandingkan prokalsitonin untuk memantau pasien selama infeksi dan terapi antibiotik pada waktu onset neutropenia (Moustafa et al, 2021). Stoma dkk melaporkan bahwa pasien hematologi yang menjalani transplantasi sel stem nilai titik potong presepsin 218 ng/L mengindikasikan adanya bakteremia (Piccioni et al, 2021, Stoma et al, 2019).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Baraka dkk didapatkan nilai presepsin yang tampak lebih tinggi secara signifikan pada seluruh pasien dengan keganasan hematologi dan yang tertinggi pada kelompok bakteremia dibandingkan FUO dan infeksi yang terbukti secara klinis. Selain itu penelitian tersebut juga mendapatkan bahwa terdapat korelasi negatif antara presepsin dengan jumlah neutrofil



absolut yang dapat dijelaskan oleh fakta bahwa keparahan neutropenia secara langsung berkorelasi dengan keparahan infeksi dan bahwa makrofag dibandingkan neutrofil merupakan produsen utama presepsin sehingga produksi dari makrofag jaringan atau monosit residen mungkin memainkan peran untuk mempertahankan kadar presepsin plasma walaupun terjadi neutropenia berat. Presepsin tampak lebih reliabel dalam memprediksi bakteremia pada pasien dengan neutropenia febril. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa kadar plasma presepsin meningkat pada pasien neutropenia dengan infeksi bakteri sehingga presepsin dapat digunakan untuk membedakan asal demam infeksi atau non-infeksi pada pasien dengan keganasan hematologi (Baraka et al, 2018).

Endo dkk serta Ulla dkk juga mendapatkan kadar plasma presepsin lebih tinggi pada kelompok terinfeksi dibandingkan kelompok yang tidak terinfeksi (Endo et al, 2012, Ulla et al, 2013). Koizumi dkk menyatakan bahwa kadar presepsin plasma tampak meningkat pada fase awal sebagian besar episode bakteremia (Koizumi et al, 2017). Korpelainen dkk mengukur kadar sCD14 pada awal neutropenia febril setelah kemoterapi intensif pada pasien dengan keganasan hematologi dan presepsin tampak dapat menjadi penanda yang berguna untuk memprediksi progresi klinis ke arah syok septik. Kadar presepsin tampak lebih tinggi pada kelompok dengan kultur bakteri positif (Korpelainen et al, 2017). Olad dkk mendapatkan

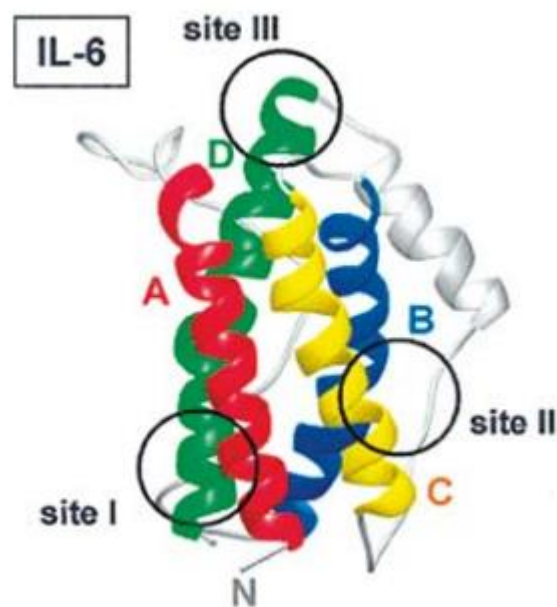
kadar sCD14 yang lebih tinggi pada pasien dengan kultur bakteri positif walaupun sumber inflamasi lain tidak terdeteksi (Olad et al, 2014).

## **D. INTERLEUKIN-6**

### **1. Definisi**

Interleukin-6 (IL-6) adalah sitokin yang dicirikan oleh aksi pleiotropiknya. IL-6 memodulasi berbagai fungsi, seperti proliferasi dan diferensiasi sel, dan apoptosis. IL-6 juga mempengaruhi berbagai sistem, termasuk sistem saraf dan endokrin, metabolisme tulang dan otot rangka. Pada tahun 1980, Weisselbach dkk melihat ekspresi protein dengan berat molekul 23-26 kDa pada fibroblas manusia, yang mereka beri nama IFN $\beta$  2. Pada saat yang sama, Hirano dkk melaporkan bahwa supernatan dari kultur sel yang berasal dari pleural cairan pasien tuberkulosis dapat menginduksi proliferasi dan diferensiasi sel B. Dari cairan ini diisolasi protein dengan berat molekul 22 kDa, yang memiliki kemampuan untuk menginduksi produksi antibodi oleh sel B dan diberi nama faktor diferensiasi sel B II (BCDF-II). Perbandingan cDNA untuk faktor-faktor ini membuktikan bahwa faktor-faktor yang diberi nama berbeda memang identik. Namun, setelah diisolasi oleh kelompok penelitian lain, protein tersebut diberi nama umum interleukin-6 (IL-6) (Toumpanakis dan Vassilakopoulos, 2007).

*Human* IL-6 adalah protein dengan berat molekul 21kDa-28kDa. Kristalografi X menunjukkan bahwa IL-6 dibentuk oleh 4  $\alpha$ -heliks, disusun sebagai dua pasangan heliks anti-paralel. Menurut panjang  $\alpha$ -heliks, IL-6 adalah bagian dari keluarga sitokin "rantai panjang", yang juga termasuk hormon pertumbuhan (GH), eritropoietin dan faktor G-CSF. Berdasarkan studi mutagenesis, tiga situs pada molekul IL-6 telah diketahui memediasi pengikatan IL-6 pada reseptornya (Toumpanakis dan Vassilakopoulos, 2007).



**Gambar 12. Struktur Tersier IL-6 (Toumpanakis dan Vassilakopoulos, 2007).**

IL-6 merupakan biokimia endogen yang aktif selama pematangan sel B dan proses inflamasi. IL-6 dapat bertindak sebagai pirogen dan dapat menyebabkan demam selama infeksi, non-infeksi dan penyakit autoimun. Pada peradangan kronis maupun akut, IL-6 diproduksi dan

situasinya adalah kanker, trauma, luka bakar dan infeksi. IL-6 diproduksi oleh makrofag dan monosit sebagai reaksi terhadap sitokin inflamasi lain yang mengandung faktor nekrosis tumor (TNF)-beta dan interleukin-11. Pada fase istirahat, reseptor IL-6 terdapat pada sel B teraktivasi, sel hati, sel myeloid dan limfosit T. Dalam sel B yang dimodifikasi oleh virus Epstein-Barr IL-6 juga ada (Naseem et al, 2016).

Reaksi inflamasi dihasilkan oleh IL-6 dengan menginisiasi faktor transkripsi yang terdapat pada beberapa jalur inflamasi. Asalnya terjadi dengan protein kinase C, cAMP/protein kinase A dan pelepasan kalsium terjadi. IL-6 memiliki berbagai fungsi dan bentuk berdasarkan produksinya dan juga memiliki aktivitas pleiotropik. IL-6 diproduksi oleh makrofag dan monosit pada tahap awal peradangan menular segera setelah stimulasi *Toll like receptors* (TLRs) dengan *pathogen related molecular patterns* (PAMPs) yang terpisah. Ketika peradangan noninfeksi terjadi seperti cedera traumatis atau luka bakar, maka *damage related molecular patterns* (DAMPs) dari situs kerusakan mengaktifkan TLR untuk menghasilkan IL-6 (Naseem et al, 2016).

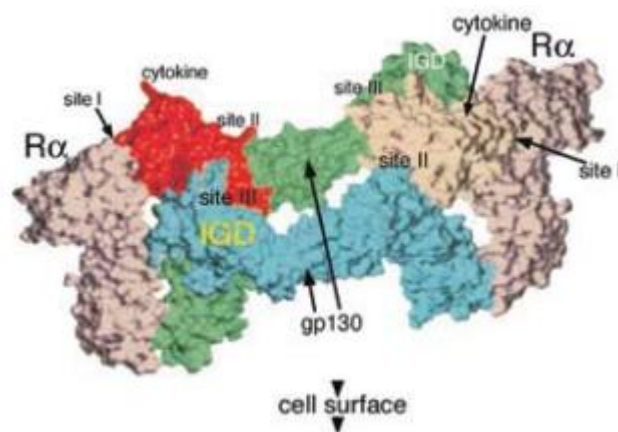
Untuk uji laboratorium klinis CRP (C-reactive protein) adalah biomarker inflamasi yang baik dan ekspresinya terkait dengan IL-6. TGF- dengan IL-6 meningkatkan diferensiasi sel T helper manufaktur IL-17 yang memiliki peran penting dalam memulai cedera jaringan autoimun (Naseem et al, 2016).

IL-6 mengikat dua glikoprotein membran yang berbeda (reseptor) yang bersama-sama membentuk reseptor IL-6. Protein ini adalah protein 80 kDa (IL-6R $\alpha$ , CD126) dan protein 130 kDa (gp130, CD130). Reseptor ini adalah protein membran tipe I, yaitu mengandung domain transmembran dan domain terminal-N ekstraseluler. Protein membran tipe I lainnya termasuk reseptor prolaktin, GH dan eritropoietin. Gp130 umumnya diekspresikan di hampir setiap jaringan (jantung, hati, otot rangka, ginjal, dll.). Sebaliknya, ekspresi IL-R $\alpha$  dibatasi dan dengan demikian mendefinisikan sel target IL-6. IL-6R $\alpha$  terutama diekspresikan dalam sel hati dan dalam subpopulasi leukosit (monosit, neutrofil, sel B dan T), tetapi juga dalam jaringan saraf, tulang dan kerangka, dll. Bagian intraseluler IL-6R $\alpha$  yang relatif kecil (82 asam amino) menunjukkan bahwa IL-6R $\alpha$  memainkan peran dalam transmisi sinyal, tetapi domain intraseluler gp130 yang berkontribusi pada transmisi sinyal IL-6. Seperti reseptor lainnya, gp130 tidak memiliki aktivitas kinase; sebaliknya, gp130 mengikat melalui bagian intraselulernya ke JAK (*cytoplasmic tyrosine kinases*) (Toumpanakis dan Vassilakopoulos, 2007).

Selain IL-6, sitokin lain juga berikatan dengan reseptor gp130. Sitokin ini adalah IL-11, *ciliary neurotrophic factor* (CNTF), *cardiotrophin-1* (CT-1), *leukemia inhibitory factor* (LIF), *oncostatin M* (OSM) dan faktor yang baru diidentifikasi, dengan nama kompleks *cardiotrophin-like cytokine/ novel neurotrophin-1/B cell stimulating*

*factor-3* (CLC/NNT1/BSF3). Sitokin ini membentuk keluarga sitokin tipe IL-6 (Toumpanakis dan Vassilakopoulos, 2007).

Saat berada di lingkungan ekstraseluler, IL-6 berikatan dengan IL-6R $\alpha$  dan gp130, menghasilkan pembentukan kompleks heksamer aktif dengan stoikiometri 2:2:2. Berdasarkan studi mutagenesis dan hasil dari kristalografi X, telah diketahui tiga domain IL-6 yang memediasi pengikatan IL-6 pada reseptornya, yaitu situs I, II dan III (Toumpanakis dan Vassilakopoulos, 2007).



**Gambar 13. Model pengisian ruang dari kompleks protein heksamer aktif yang dihasilkan melalui pengikatan IL-6 ke reseptornya (Toumpanakis dan Vassilakopoulos, 2007)**

Pembentukan kompleks heksamer terjadi dalam tiga langkah: 1) IL-6 berikatan dengan IL-6R $\alpha$  di situs I, membentuk heterodimer; 2) Kompleks IL-6R $\alpha$ /IL-6 berikatan dengan reseptor gp130 di IL-6 site II, membentuk trimer IL-6R $\alpha$ /IL-6/gp130; 3) Dua trimer IL-6R $\alpha$ /IL-6/gp130 mengikat bersama di situs IL-6 III dan domain mirip-Ig (IgD) gp130, yang

mengarah pada pembentukan kompleks aktif (Toumpanakis dan Vassilakopoulos, 2007).

## **2. Interleukin-6 pada *Acute Lymphoblastic Leukemia***

IL-6 meningkatkan produksi imunoglobulin A, G dan M dengan langsung mengaktifkan sel B dan meningkatkan produksi IL-5 dan IL-4. IL-6 memainkan peran penting diferensiasi terminal sel B menjadi sekresi imunoglobulin. Pada sel B fase istirahat, IL-6 tidak berpengaruh karena sel-sel ini tidak menunjukkan situs reseptor untuk IL-6 sedangkan reseptor untuk IL-6 ditunjukkan oleh sel B yang diaktifkan dan merespons sekresi dan produksi antibodi IL-6. Dengan virus Epstein-Barr, sel B bereaksi terhadap IL-6 dengan propagasi secara parakrin. Dalam plasmacytoma (tumor sel ganas dalam jaringan lunak atau exoskeleton aksial) fungsi sel IL-6 adalah faktor kuat untuk pertumbuhan. IL-3 dan IL-6 meningkatkan diferensiasi dan propagasi prekursor sel plasma ganas di berbagai mieloma. IL-6 juga penting untuk proliferasi dan aktivasi sel T yang bergantung pada antigen reseptor. Untuk aktivasi sel T, aksi IL-6 digabungkan dengan IL-1. IL-6 menginisiasi humoral serta mekanisme pertahanan seluler dan respon oksidatif monosit dan neutrophil (Srinivasan et al, 2021).

Data yang dilaporkan oleh berbagai penelitian menunjukkan potensi kegunaan IL-6 dan IL-8 sebagai indikator awal untuk infeksi yang mengancam jiwa pada pasien kanker dengan demam neutropenia (Srinivasan et al, 2021). De Bont dkk. menemukan bahwa nilai IL-6 dan

IL-8 berkorelasi dalam menentukan kelompok pasien kanker dengan demam neutropenia yang memiliki risiko rendah untuk sepsis (De Bont et al, 1999). Sebuah studi oleh Diepold juga menunjukkan kegunaan IL-6 dalam mendefinisikan kelompok risiko rendah untuk sepsis (Diepold M et al, 2008).

Studi Srinivasan dkk, menunjukkan bahwa IL-6, pada tingkat cut-off optimal 50 pg/mL, memiliki sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 54% dan 57%, dengan PPV hanya 28%, tetapi NPV tinggi 80%. IL-8 memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang sebanding 45% dan 49%, dengan PPV 21% dan NPV 73% pada tingkat batas 130 pg/mL (Srinivasan et al, 2021). Sebuah studi oleh Chaudhary dkk. juga menunjukkan bahwa kadar IL-6 yang rendah dapat membantu membedakan pasien dengan *Fever of unknown origin* (FUO) (Chaudhary et al, 2012). Urbonas dkk. melaporkan hasil yang serupa dengan spesifisitas dan NPV yang lebih tinggi daripada sensitivitas dan PPV (Urbonas V et al, 2013). Oleh karena itu, evaluasi awal IL-6 atau IL-8 dapat memungkinkan dokter dalam pengambilan keputusan, mengenai pengecualian pasien dengan sepsis atau bakteremia. Studi oleh Aggarwal et al. juga menyarankan bahwa nilai prediksi negatif IL-6, IL-8, dan TNF- $\alpha$  melebihi 80% (Aggarwal et al, 2013).

Dalam penelitian Gupta dkk, nilai median IL-6 adalah 3-10 kali lipat lebih tinggi pada sepsis Gram negatif dibandingkan dengan sepsis Gram positif dan kultur darah steril. Tren serupa tidak diamati dengan



CRP (Gupta et al, 2021). Sebuah studi acak yang lebih besar dengan mempertimbangkan faktor-faktor lain yang berkontribusi seperti tingkat CRP dan IL 6 pada infeksi virus dan jamur; risiko kematian dan efektivitas biaya dapat memberikan bukti yang lebih konkrit terhadap pengamatan ini. Namun, CRP tetap menjadi penanda sepsis yang lebih murah dan berguna karena nilai median IL 6 dan CRP tertinggi pada MDI. Kadar IL 6 yang lebih tinggi juga telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian (Patel et al, 1994; Pinsky et al, 1993). Karena IL-6 dan IL-8 telah ditemukan berkorelasi signifikan dalam beberapa penelitian, pengukuran salah satu penanda dapat dipertimbangkan.