

KARYA AKHIR

**EVALUASI KADAR INTERLEUKIN-6 SEBELUM KEMOTERAPI PADA
PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT – L1 RISIKO STANDAR
DAN RISIKO TINGGI**

**EVALUATION OF INTERLEUKIN 6 LEVEL BEFORE CHEMOTHERAPY
ON ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA L1 STANDARD RISK AND
HIGH RISK PATIENTS**

GABRIELA ANGEL MUSTAKIM

C110216201



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

**EVALUASI KADAR INTERLEUKIN-6 SEBELUM KEMOTERAPI PADA
PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT – L1 RISIKO STANDAR
DAN RISIKO TINGGI**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

GABRIELA ANGEL MUSTAKIM

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

EVALUASI KADAR INTERLEUKIN-6 SEBELUM KEMOTERAPI PADA PASIEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT – L1 RISIKO STANDAR DAN RISIKO TINGGI

Disusun dan diajukan oleh :

GABRIELA ANGEL MUSTAKIM
NIM: C110216201

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Pada tanggal 29 Juli 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

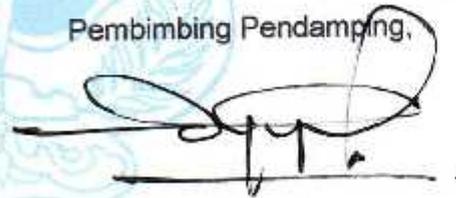
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



Dr.dr.Nadiah Rasyid Ridha,M.Kes,Sp.A(K)
NIP. 19730315 200112 2 004

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Idham Jaya Ganda, SpA(K)
NIP. 19581005 198502 1 001

Ketua Program Studi,



Dr.dr.St/Aizah Lawang,M.Kes, Sp.A(K)
NIP. 19740321 200812 2 002

Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,



Prof.dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M. Med.Ed
NIP/ 19671103 199802 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Gabriela Angel Mustakim

Nomor Mahasiswa : C110216201

Program Studi : Biomedik / Ilmu Kesehatan Anak

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

Makassar, Agustus 2021

Yang menyatakan,



Gabriela Angel Mustakim

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yesus Kristus yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak), pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Universitas Hasanuddin, Makassar. Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada **Dr. dr. Nadirah Rasyid Ridha, M.Kes, Sp.A(K)** dan almarhum **Prof. Dr. dr. Dasril Daud, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi yang ditengah kesibukan beliau telah memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk

karya akhir ini, yaitu, **Dr. dr. Ema Alasiry, Sp.A(K), Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K), dan dr. Bahrul Fikri, M.Kes, Sp.A, PhD.**

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (supervisor) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulls menjalani pendidikan.

6. Orang tua saya ibunda **Dra. Fredrika Y. Mustakim** dan ayah saya **Ir. Robert H. F. Mustakim M.Eng,Sc (Alm.)** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
7. Saudara kandung saya **Yudith Helene Mustakim Rambulangi, S.T, M.T, dr. Ingrid Grace Mustakim Mantayborbir, Sp.Rad, drg. Kezia Rachelea Mustakim**. Saudara ipar saya **Dr.dr. Samrichard Rambulangi Sp.OG, Jusuf M.O Mantayborbir, S.T** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
8. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama angkatan Januari 2017 : **dr. Eva, dr. Sidrah Darma, dr. A. Noor Fadli, dr. Misjunaling Palayukan, dr. Ahmad Ihsan, dr. Nurul Sylvana Shoraya**, atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagi suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
9. Teman terdekat saya, **dr. Maikel Triyudi Tappang, dr. Fitrayani Hamzah, dr. Gebi Noviyanti, dr. Saraswati Wulandari Hartono, dr. Ira Ulil Inayah Wahid, dr. Astrina Bahrin, dr. Meiliana Lay, dr. Qariah Maulidiah Amin** atas doa, dukungan, bantuan dan energi positif yang diberikan saat penulis mencurahkan berbagai suka dan duka selama menjalani pendidikan

10. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini. Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, Agustus 2021

Gabriela Angel Mustakim

ABSTRAK

Latar Belakang. Leukemia limfoblastik akut (LLA) merupakan keganasan yang berasal dari ekspansi klonal pada progenitor limfoid yang telah mengalami transformasi neoplastik pada berbagai tahapan diferensiasi. Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin inflamasi pleiotropik dihasilkan oleh berbagai tipe sel termasuk sel T, makrofag dan sel stroma, sebagai respon terhadap *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) dan interleukin-1 (IL-1). Penelitian ini bertujuan mengevaluasi kadar serum IL-6 sebelum kemoterapi pada pasien anak dengan leukemia limfoblastik akut (LLA) risiko standar dan risiko tinggi.

Metode. Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional* pada penderita LLA yang dirawat di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo selama April 2021 – Juni 2021. Sebanyak 60 pasien LLA dimasukkan dalam penelitian. Spesimen serum IL-6 diperiksa sebelum pasien menerima kemoterapi.

Hasil. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 60 sampel penderita LLA baru didapatkan 30 orang penderita yang berisiko standar dan 30 orang yang berisiko tinggi. Peningkatan kadar IL-6 sebelum kemoterapi ditemukan baik pada LLA risiko standar dan risiko tinggi dan lebih tinggi bermakna pada kelompok risiko tinggi dibandingkan dengan kelompok risiko standar dengan nilai $p = 0.022$. Titik potong ≥ 64.23 ng/mL untuk pasien LLA risiko tinggi diperoleh melalui ROC dengan sensitivitas 63.3%, spesifisitas 63.3%, nilai prediksi positif 63.3%, dan nilai prediksi negatif 63.3%. *Adjusted Odds Ratio* 2.983 dengan IK 95% 1.044 – 8.527.

Kesimpulan. Kadar IL-6 antara leukemia limfoblastik akut risiko tinggi lebih tinggi dibandingkan dengan leukemia limfoblastik akut risiko standar. Peningkatan kadar IL-6 ditemukan baik pada LLA risiko standar dan risiko tinggi

Kata kunci: Interleukin-6, leukemia limfoblastik akut, sitokin

ABSTRACT

Background. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a malignancy originating from clonal expansion of lymphoid progenitors that have undergone neoplastic transformation at various stages of differentiation. Interleukin-6 (IL-6) is a pleiotropic inflammatory cytokine produced by various cell types including T cells, macrophages and stromal cells, in response to tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and interleukin-1 (IL-1). This study aimed to evaluate serum levels of IL-6 before chemotherapy in standard risk and high risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients.

Method. The research method was cross sectional study conducted in ALL patients who were treated at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo during April 2021 – June 2021. A total of 60 ALL patients were included in the study. Serum IL-6 specimens were examined before the patient received chemotherapy.

Results. The results showed that from 60 samples of ALL patients, 30 patients were standard risk and 30 people were high risk. Elevated levels of IL-6 before chemotherapy were found in both standard risk and high risk ALL and significantly higher in the high-risk group compared to the standard risk group with p value = 0.022. The cut-off point 64.23 ng/mL for high-risk ALL patients was obtained through ROC with sensitivity 63.3%, specificity 63.3%, positive predictive value 63.3% and negative predictive value 63.3%. Adjusted Odds Ratio 2,983 with 95% CI 1.044 – 8,527.

Conclusion. IL-6 levels among high risk acute lymphoblastic leukemia were higher than standard risk. Elevated levels of IL-6 were found in both standard risk and high risk ALL

Keywords: Interleukin-6, acute lymphoblastic leukemia, cytokine

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang Masalah	1
I.2. Rumusan Masalah	5
I.3 Tujuan Penelitian	6
I.3.1 Tujuan Umum	6
I.3.2 Tujuan Khusus	6
I.4 Hipotesis Penelitian	6
I.5 Manfaat Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
II.1 Leukemia Limfoblastik Akut.....	8

II.1.1	Definisi Leukemia Limfoblastik Akut.....	8
II.1.2	Epidemiologi.....	9
II.1.3	Etiologi.....	11
II.1.4	Patofisiologi	13
II.1.5	Klasifikasi.....	15
II.1.5.1	Klasifikasi Berdasarkan Morfologi.....	15
II.1.5.2	Klasifikasi Berdasarkan <i>Immunophenotyping</i>	17
II.1.6	Manifestasi Klinis.....	18
II.1.7	Pemeriksaan penunjang	19
II.1.8	Diagnosis	21
II.1.9	Tatalaksana.....	22
II.2	Interleukin 6 (IL-6).....	24
II.3	Kadar interleukin 6 pada leukemia.....	32
II.4	Kerangka Teori	41
BAB III.	KERANGKA KONSEP.....	42
BAB IV.	METODOLOGI PENELITIAN.....	43
IV.1.	Desain Penelitian.....	43
IV.2.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	43
IV.3.	Populasi Penelitian	43
IV.3.1	Populasi Target.....	43
IV.3.2	Populasi Terjangkau.....	44
IV.4.	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	44
IV.5	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	44

IV.5.1 Kriteria Inklusi	44
IV.5.2. Kriteria Eksklusi	45
IV.6. Perkiraan besar sampel	45
IV.7. Izin penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	46
IV.8 Cara kerja	46
IV.8.1 Alokasi subyek.....	46
IV.8.2 Cara penelitian.....	46
IV.8.2.1 Prosedur penelitian.....	46
IV.8.2.2 Skema Alur Penelitian.....	48
IV.9 Identifikasi dan klasifikasi variabel	48
IV.9.1 Identifikasi Variabel.....	48
IV.9.2 Klasifikasi Variabel.....	49
IV.9.2.1 Berdasarkan jenis data dan skala pengukuran.....	49
IV.9.2.2 Berdasarkan peran atau fungsi kedudukannya	49
IV.10 Definisi operasional dan kriteria obyektif	49
IV.10.1 Definisi operasional.....	49
IV.10.2 Kriteria obyektif	52
IV.11. Pengolahan dan analisis data.....	53
IV.11.1 Analisis univariat	54
IV.11.2 Analisis bivariat.....	54
BAB V. HASIL PENELITIAN	57
V.1 Jumlah Sampel.....	57
V.2 Karakteristik Sampel Penelitian.....	58

V.3 Hubungan Karakteristik Sampel Penelitian dengan Keparahan Penyakit Leukemia Limfoblastik Akut.....	59
V.4 Perbandingan kadar Interleukin 6 (IL-6) penderita leukemia limfoblastik akut risiko standar dan risiko tinggi.....	61
V.5 Penentuan Titik Potong Interleukin 6 terhadap Leukemia limfoblastik akut risiko standar dan risiko tinggi	62
V.6 Perbandingan kadar Interleukin 6 (IL-6) dengan karakteristik usia penderita leukemia limfoblastik akut L1 risiko tinggi.....	67
V.7 Perbandingan kadar Interleukin 6 (IL-6) dengan karakteristik jumlah leukosit awal penderita leukemia limfoblastik akut L1 risiko tinggi	68
BAB VI. PEMBAHASAN	69
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	79
VII.1 Kesimpulan.....	79
VII.2 Saran	79
DAFTAR PUSTAKA	81
LAMPIRAN	85

DAFTAR TABEL

Nomor tabel		Halaman
1.	Karakteristik sampel penelitian	58
2.	Hubungan Karakteristik Sampel Penelitian Dengan Derajat Keparahan Penyakit Leukemia Limfoblastik Akut L-1	59
3.	Perbandingan kadar Interleukin 6 (IL-6) penderita leukemia limfoblastik akut risiko standar dan risiko tinggi	61
4.	Sensitivitas dan Spesifisitas dari Masing-masing kadar Interleukin-6	63
5.	Hubungan Kadar IL-6 dengan derajat keparahan leukemia limfoblastik akut Menggunakan <i>Cut Off Point</i> \geq 64.23 ng/mL	66
6.	Perbandingan kadar Interleukin 6 (IL-6) dengan karakteristik usia penderita leukemia limfoblastik akut L1 risiko tinggi	67
7	Perbandingan kadar Interleukin 6 (IL-6) dengan karakteristik jumlah leukosit awal penderita leukemia limfoblastik akut L1 risiko tinggi	68

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
Gambar 1.	Proses Terbentuknya Leukemia	15
Gambar 2.	LLA-L1	16
Gambar 3.	LLA-L2	16
Gambar 4.	LLA-L3	17
Gambar 5.	Jalur Penyampaian Klasik dan Trans dari IL-6	27
Gambar 6.	Aktivitas Pleiotropik dari Interleukin 6	28
Gambar 7.	Kompleks IL-6/IL-6R/gp130 dan Jalur Penyampaian Sinyal Utama	36
Gambar 8.	Peranan IL-6 dalam menekan mekanisme kematian sel	38
Gambar 9.	Kurva ROC terhadap IL-6	62
Gambar 10.	Titik potong kadar interleukin 6 antara kelompok leukemia limfoblastik risiko standar dan risiko tinggi	65

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
ADT	: Apusan darah tepi
BMP	: <i>Bone Marrow Punction</i>
BSF-2	: <i>B-cell differentiation factor-2</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
CRP	: <i>C-reactive Protein</i>
DAMPs	: <i>Damage-associated molecular patterns</i>
DIY	: Daerah Istimewa Yogyakarta
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
FAB	: <i>French-American-British</i>
HIF	: <i>Hypoxia Inducible Factor</i>
HLA	: <i>Human Leucocyte Antigen</i>
HR	: <i>High Risk</i>
ICD	: <i>Immunogenic cell death</i>
IL-1	: Interleukin-1
IL-6	: Interleukin-6
IV	: Intravena
JAK	: Janus Kinase
LCS	: <i>Liquor Cerebrospinal</i>
LLA	: Leukemia Limfoblastik Akut
LMA	: Leukemia Mieloblastik Akut

LMK	:	Leukemia Mieloblastik Kronik
LPS	:	Lipopolisakarida
MbIL-6R	:	<i>Membrane bound IL-6R</i>
PAMPs	:	<i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PDGF	:	<i>Platelet Derived growth factor</i>
PCR	:	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
RSCM	:	Rumah Sakit Cipto Mangonkusumo
RSU	:	Rumah Sakit Umum
RSWS	:	Rumah Sakit DR. Wahidin Sudirohusodo
SAA	:	<i>Serum Amyloid A</i>
SDM	:	Sel Darah Merah
sIL-6R	:	<i>Soluble Interleukin-6 Receptor</i>
SR	:	<i>Standard Risk</i>
SSP	:	Susunan Saraf Pusat
STATs	:	<i>Signal Transducers and Activator of Transcription</i>
TNF- α	:	<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
WHO	:	<i>World Health Organization</i>

DAFTAR LAMPIRAN

		Halaman
Lampiran 1	Naskah Penjelasan Untuk Mendapatkan Persetujuan Dari Subjek Penelitian (Informasi Untuk Subjek)	85
Lampiran 2	Formulir Persetujuan Orang Tua Mengikuti Penelitian Setelah Mendapat Penjelasan	89
Lampiran 3	Prosedur Pengambilan Sampel	91
Lampiran 4	Rekomendasi Persetujuan Etik	93
Lampiran 5	Izin Penelitian Rumah Sakit Wahidin	94
Lampiran 6	Izin Penelitian Rumah Sakit Unhas (Laboratorium Penelitian)	95
Lampiran 7	Data dasar Sampel Penelitian	96

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Masalah

Leukemia adalah suatu keganasan sel darah yang berasal dari sumsum tulang yang ditandai oleh proliferasi sel-sel darah putih, dengan manifestasi adanya sel-sel muda dalam darah tepi. Keganasan ini merupakan jenis kanker yang paling sering terjadi pada anak-anak. Leukemia akut pada masa anak-anak merupakan 30-40% dari keganasan. Insidens rata-rata 4 – 4.5 kasus per tahun per 100.000 anak di bawah 15 tahun. Komposisi leukemia akut di negara berkembang terdiri atas 83% Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) dan 17% Leukemia Mieloblastik Akut (LMA). Di Amerika Serikat diperkirakan 2900 anak-anak dan remaja yang berusia di bawah 20 tahun didiagnosis dengan LLA setiap tahun. (Permono B, 2018)

Di Indonesia pada tahun 1994 insidensnya mencapai 2.76/100.000 anak di Jakarta berusia 1-4 tahun. Di RSUD Dr. Soetomo sepanjang tahun 2002 dijumpai 70 kasus leukemia baru. Di RS Wahidin Sudirohusodo angka kunjungan rawat inap pasien dengan dengan diagnosis LLA tahun 2014 – 2019 adalah sebanyak 446 kasus. Pada studi yang dilakukan di RS Dr. Sardjito Yogyakarta, pada tahun 2011, didapatkan adanya peningkatan kasus baru leukemia akut dari 45 per tahun di tahun 1999 menjadi 91 per tahun di tahun 2009. Dari hasil analisis terpisah diperoleh hasil angka rerata kejadian tahunan dalam kurun waktu dari tahun 1998-

2009 di Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY) adalah 20.8 untuk LLA dan LMA adalah 8.0. Insidens LLA pada anak sebesar 3,0-3,5 per 100.000, bervariasi di setiap negara, wilayah geografis, ras dan etnis. Hal ini juga terkait dengan laju pertumbuhan penduduk di daerah pedesaan, dimana faktor lingkungan diduga kuat berpengaruh pada kejadian penyakit ini. (Permono B, 2018, SIRS Wahidin 2020)

Leukemia akut pada anak mencapai 97% dari semua leukemia pada anak, dan terdiri dari 2 tipe yaitu leukemia limfoblastik akut (LLA) 83% dan leukemia mieloblastik akut (LMA) 17%. Leukemia kronik mencapai 3% dari seluruh leukemia pada anak. Rasio laki-laki dan perempuan adalah 1,15 untuk LLA dan mendekati 1 untuk LMA. Puncak kejadian pada umur 2-5 tahun, spesifik untuk anak kulit putih dengan LLA, disebabkan banyaknya kasus pre B-LLA pada rentang usia ini. (Permono B, 2018).

Leukemia limfoblastik akut, keganasan tersering pada anak, merupakan penyakit keganasan yang berasal dari ekspansi klonal pada progenitor limfoid yang telah mengalami transformasi neoplastik pada berbagai tahapan diferensiasi. Beberapa perubahan genetik dan epigenetik telah diketahui memiliki korelasi yang kuat dengan patogenesis keganasan yaitu diantaranya sitokin memegang peranan yang paling penting. Telah ditemukan bahwa sitokin, glikoprotein dengan berat molekul rendah, berperan dalam respon imun dan menentukan perilaku

dari keganasan, khususnya pada LLA, terhadap pengobatan kanker. (Farsani, 2018)

Interleukin 6 (IL-6) merupakan glikoprotein yang terdiri dari 184 asam amino dengan berat molekul 21-28 kDa. Interleukin 6 diproduksi oleh banyak jaringan dan berbagai tipe sel termasuk monosit, makrofag, limfosit T dan B, neutrofil, fibroblas, sel epitel dan sel endotel, keratinosit, sel mesangial, adiposit, kondrosit, osteoblas dan banyak lain. Pada keadaan fisiologis, ekspresi gen IL-6 sebagian besar diinduksi oleh stimulus yang menyebabkan respon inflamasi seperti TNF- α dan β , IL-1, endotoksin bakteri dan lipopolisakarida, infeksi virus dan interferon. (Burger R, 2013)

Interleukin-6 merupakan sitokin inflamasi pleiotropik. Pertama ditemukan sebagai *B-cell growth factor*, dihasilkan oleh berbagai tipe sel termasuk sel T, makrofag dan sel stroma, sebagai respon terhadap *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) dan interleukin-1 (IL-1). Pada saat ini IL-6 diketahui sebagai sitokin dengan berbagai fungsi yang tidak hanya terbatas pada sel B tetapi juga terlibat dalam respon imun sel T, regulasi hematopoiesis, induksi reaksi fase akut dan inflamasi juga dalam metabolisme tulang, kartilago dan lemak. Aktivasi kompleks IL-6 mengaktifkan Janus kinase (JAK), *signal transducers and activator of transcription* (STATs), yang mengatur proliferasi sel dan apoptosis. (Farsani, 2018)

Interleukin-6 juga mempunyai peranan dalam keganasan. IL-6 berperan dalam inflamasi kronik, menciptakan lingkungan mikroseluler yang menguntungkan untuk pertumbuhan kanker. IL-6 mempunyai peranan penting dalam progresi dan tingkat keparahan keganasan. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan sel blast leukemia menghasilkan berbagai sitokin, salah satu diantaranya adalah interleukin 6. Interleukin 6 merupakan sitokin yang mempunyai peranan penting dalam mempertahankan *cancer stem cells* pada lingkungan mikro dari sel-sel leukemia. Berbagai mekanisme tersebut menjadi dasar interleukin 6 mempengaruhi tingkat beratnya leukemia limfoblastik akut. Atas dasar tersebut maka penelitian ini **penting** dilakukan untuk menilai kadar interleukin-6 sebelum kemoterapi pada penderita leukemia limfoblastik akut risiko standar dan risiko tinggi. (Burger R, 2013, Figueroa, 2016, Hernandez, 2015)

Pada penelitian yang dilakukan sebelumnya ditemukan aktivitas IL-6 meningkat secara signifikan pada pasien-pasien dengan LLA dan LMA. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa IL-6 mendukung proliferasi dari sel-sel leukemia, sehingga mendukung dugaan bahwa kadar IL-6 yang tinggi pada pasien dengan leukemia akut berhubungan dengan patogenesis penyakit. Beberapa penelitian juga menunjukkan kadar IL-6 berhubungan dengan *survival rate* dan kadar yang rendah dari IL-6 menunjukkan prognosis yang lebih baik pada pasien-pasien. Beberapa penelitian telah menunjukkan peningkatan kadar IL-6 pada keganasan

hematologik berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk sehingga sitokin ini dapat dipertimbangkan sebagai faktor prognostik dalam LLA dan sebagai target terapi. Berdasarkan hal tersebut penelitian ini **perlu** dilakukan agar dalam aplikasi klinis nanti dapat digunakan sebagai indikator prognostik untuk membedakan beratnya penyakit pada LLA risiko standar dan risiko tinggi. (Farsani, dkk, 2018)

Penelitian tentang kadar serum interleukin 6 (IL-6) pada penderita leukemia limfoblastik akut masih sangat terbatas. Penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Farsani , dkk hanya mengungkapkan ekspresi dari interleukin 6 pada pasien leukemia limfoblastik akut. Sepengetahuan peneliti **belum pernah** ada publikasi ilmiah nasional maupun internasional mengenai hal ini. Sehingga diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan kita untuk aplikasi klinik yang lebih baik di masa mendatang.

I.2 Rumusan Masalah

Dengan memperhatikan latar belakang permasalahan di atas, maka dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

Apakah terdapat perbedaan kadar serum Interleukin 6 (IL-6) sebelum kemoterapi pada pasien anak dengan leukemia limfoblastik akut risiko standar dan risiko tinggi?

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum:

Untuk mengevaluasi kadar serum Interleukin 6 (IL-6) sebelum kemoterapi pada pasien anak dengan leukemia limfoblastik akut risiko standar dan risiko tinggi.

I.3.2 Tujuan Khusus:

1. Mengukur kadar serum Interleukin 6 (IL-6) sebelum kemoterapi pada leukemia limfoblastik akut risiko standar.
2. Mengukur kadar serum Interleukin 6 (IL-6) sebelum kemoterapi pada leukemia limfoblastik akut risiko tinggi.
3. Membandingkan kadar serum Interleukin 6 (IL-6) sebelum kemoterapi pada leukemia limfoblastik akut risiko standar dan risiko tinggi.
4. Menentukan cut off point kadar interleukin 6 pada leukemia limfoblastik akut risiko tinggi dan risiko standar
5. Menentukan sensitivitas, spesivitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, area under curve (AUC) kadar interleukin 6 pada leukemia limfoblastik akut risiko tinggi dan risiko standar

I.4 Hipotesis

kadar serum Interleukin 6 (IL-6) sebelum kemoterapi lebih tinggi pada pasien anak dengan leukemia limfoblastik akut risiko tinggi dibandingkan dengan leukemia limfoblastik akut risiko standar.

I.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan akan memberikan manfaat sebagai berikut :

1. Bagi Pengembangan Ilmu

- Memberikan informasi ilmiah dan pengembangan ilmu tentang kadar interleukin 6 (IL-6) sebelum kemoterapi pada leukemia limfoblastik akut risiko standar dan risiko tinggi
- Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian selanjutnya dalam hal patomekanisme dan aspek biologi molekuler.

2. Bagi Pengembangan/Pemecahan Masalah Medis

- Apabila terdapat terbukti terdapat peningkatan kadar interleukin 6 (IL-6) sebelum kemoterapi pada leukemia limfoblastik akut risiko standar dan risiko tinggi, maka hal ini nantinya dapat menjadi parameter keparahan penyakit leukemia limfoblastik akut dan target terapi.

3. Untuk Data Penelitian Selanjutnya

- Diharapkan hasil penelitian ini dapat diterapkan dalam kondisi klinis sebagai pedoman manajemen leukemia limfoblastik akut yang lebih komprehensif dan memberikan wawasan ilmu yang bermanfaat sebagai rujukan penelitian mendatang, terutama untuk meneliti kadar IL-6 sebagai biomarker terjadinya leukemia limfoblastik akut risiko tinggi dengan desain penelitian kohort prospektif.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II. 1 Leukemia Limfoblastik Akut

II. 1.1 Definisi Leukemia Limfoblastik Akut

Leukemia adalah suatu keganasan sel darah yang berasal dari sumsum tulang, ditandai oleh proliferasi sel-sel darah putih, dengan manifestasi adanya sel-sel muda dalam darah tepi. Penyakit ini adalah jenis kanker yang paling sering terjadi pada anak-anak. Leukemia terjadi karena adanya gangguan dalam pengaturan sel leukosit. Leukosit dalam darah berproliferasi tidak terkendali dan fungsinya pun tidak normal. Oleh karena terjadinya proses tersebut, fungsi-fungsi lain dari sel darah normal juga terganggu hingga menimbulkan gejala klinik leukemia. Leukemia akut dibagi menjadi leukemia limfoblastik akut (LLA) dan leukemia mieloblastik akut (LMA). (Permono B, 2018)

Leukemia limfoblastik akut adalah kanker yang paling umum terjadi pada anak di bawah usia 15 tahun dengan puncak kejadian pada umur 2-5 tahun. Leukemia limfoblastik akut (LLA) merupakan suatu penyakit yang terjadi karena adanya suatu proses transformasi maligna pada progenitor sel limfosit B maupun sel limfosit T yang dapat menyebabkan terjadinya supresi pada sistem hematopoiesis berupa anemia, neutropenia dan trombositopenia. Pada sebagian besar kasus, transformasi maligna berasal dari limfosit B dan sisanya merupakan leukemia sel T. Keganasan ini melibatkan sumsum tulang, darah perifer dan infiltrasi ke jaringan

lainnya seperti gonad, kelenjar limfe, hati dan susunan saraf pusat. (Gallegos, 2012; Onciu, 2009; Beutler, 2000)

II.1.2 Epidemiologi

Leukemia akut pada masa anak-anak merupakan 30-40% dari keganasan. Insidens rata-rata 4-4,5 kasus/tahun/100.000 anak di bawah usia 15 tahun. Komposisi leukemia akut di negara berkembang terdiri atas 83% LLA dan 17% LMA dan secara ras lebih tinggi pada anak kulit putih dibandingkan kulit hitam. Di Amerika Serikat diperkirakan 2.900 anak-anak dan remaja berusia di bawah 20 tahun didiagnosis dengan LLA setiap tahun. (Permono B, 2018)

Faktor-faktor yang diduga dapat berperan dalam kejadian leukemia adalah genetika, radiasi, kimia dan obat-obatan, infeksi, status imunologis, dan status sosial ekonomi. Di negara-negara berpenghasilan rendah, faktor lingkungan diduga memiliki peran dalam kejadian LLA pada anak. Di Jepang mencapai 4/100.000 anak, dan diperkirakan tiap tahun terjadi 1000 kasus baru, sedangkan di Jakarta pada tahun 1994 insidensnya mencapai 2.76/100.000 anak usia 1-4 tahun. Di RSUD Dr. Soetomo sepanjang tahun 2002 dijumpai 70 kasus leukemia baru. Di RS Wahidin Sudirohusodo jumlah kunjungan rawat inap pasien dengan LLA tahun 2014-2019 adalah sebanyak 446 kasus. Pada studi yang dilakukan di RS Dr. Sardjito Yogyakarta, pada tahun 2011, didapatkan adanya peningkatan kasus baru leukemia akut dari 45 per tahun di tahun 1999 menjadi 91 per tahun di tahun 2009. Insidens LLA pada anak sebesar 3,0-

3,5 per 100.000, bervariasi di setiap negara, wilayah geografis, ras dan etnis. Hal ini juga terkait dengan laju pertumbuhan penduduk di daerah pedesaan, dimana faktor lingkungan diduga kuat berpengaruh pada kejadian penyakit ini. (Permono B, 2018, SIRS Wahidin 2020)

Leukemia akut pada anak mencapai 97% dari semua leukemia pada anak, dan terdiri dari 2 tipe yaitu leukemia limfoblastik akut (LLA) 83% dan leukemia mieloblastik akut (LMA) 17%. Leukemia kronik mencapai 3% dari seluruh leukemia pada anak. Di RSUD Dr. Soetomo pada tahun 2002, LLA 88%, LMA 8%, dan 4% leukemia kronik sedangkan di RSUD Dr. Sardjito tahun 2011 didapatkan, LLA 73%, LMA 24% dan sisanya leukemia kronik. (Permono B, 2018)

Beberapa penelitian melaporkan bahwa proporsi pasien laki-laki lebih besar daripada perempuan, terutama terjadi setelah usia pertama kehidupan. Proporsi tersebut menjadi dominan pada usia 6-15 tahun. Rasio laki-laki dan perempuan adalah 1,15 untuk LLA dan mendekati 1 untuk LMA. (Widiaskara IM, 2010)

Puncak kejadian pada umur 2-5 tahun, spesifik untuk anak kulit putih dengan LLA, hal ini disebabkan banyaknya kasus pre B-LLA pada rentang usia ini. Kejadian ini tidak tampak pada kulit hitam. Kemungkinan puncak tersebut merupakan pengaruh faktor-faktor lingkungan di negara industri yang belum diketahui. (Permono B, 2018)

II.1.3 Etiologi

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. Perubahan pada tingkat DNA, baik terjadinya delesi, mutasi ataupun perubahan kimia akan menyebabkan teraktifitasnya onkogen sekaligus menonaktifkan *tumor suppressor gene* (gen yang menghambat tumbuhnya tumor). Proses apoptosis normal bisa terhambat, sehingga proliferasi sel (limfoid dan/atau myeloid) akan sangat meningkat dibarengi dengan proses apoptosis yang menurun. (Permono B, 2018)

Penyebab leukemia masih belum diketahui, namun anak-anak dengan cacat genetik (trisomi 21, sindrom Bloom's, anemia Fanconi's dan ataksia telangiektasia) mempunyai risiko lebih tinggi untuk menderita leukemia. Anak dengan Sindrom Down merupakan anak dengan kelainan genetik yang paling banyak berhubungan dengan leukemia. Keadaan ini meningkatkan risiko terjadinya leukemia sebesar 20 kali lipat. Begitu pula dengan kelainan genetik lainnya seperti Sindrom Klinefelter, Sindrom Bloom dan Anemia Fanconi juga berkaitan dengan kejadian leukemia. Saudara dari pasien leukemia dan riwayat keluarga yang menderita keganasan hematopoietik juga memiliki risiko lebih besar untuk menderita leukemia dibandingkan yang tidak (Rabin K, 2009, Inaba H, 2013, Stieglitz E, 2013).

Sinar radioaktif merupakan faktor eksternal yang paling jelas dapat menyebabkan leukemia. Angka kejadian LMA dan LMK jelas sekali meningkat sesudah sinar radioaktif digunakan. Sebelum proteksi terhadap sinar radioaktif rutin dilakukan, ahli radiologi mempunyai risiko menderita leukemia 10 kali lebih besar dibandingkan yang tidak bekerja di bagian tersebut. Penduduk Hiroshima dan Nagasaki yang hidup sesudah ledakan bom atom tahun 1945 mempunyai insidensi LMA sampai 20 kali lebih banyak. Leukemia timbul terbanyak 5-7 tahun sesudah ledakan tersebut (WHO, 2011).

Kontroversi tentang paparan bidang elektromagnetik masih tetap ada. Beberapa studi tidak menemukan peningkatan, tetapi studi terbaru menunjukkan peningkatan 2 kali di antara anak-anak yang tinggal di jalur listrik tegangan tinggi, namun tidak signifikan karena jumlah anak yang terpapar sedikit. (Permono B, 2018)

Hipotesis yang menarik saat ini mengenai etiologi leukemia pada anak-anak adalah peranan infeksi virus dan atau bakteri seperti disebutkan Greaves. Ia mempercayai ada 2 langkah mutasi pada sistem imun. Pertama selama kehamilan atau awal masa bayi dan kedua selama tahun pertama kehidupan sebagai konsekuensi dari respon terhadap infeksi pada umumnya. Kedua hipotesis tersebut menyebutkan adanya respon yang abnormal terhadap suatu infeksi (Permono B, 2018, Inaba H, 2013)

II.1.4 Patofisiologi

Leukemia sebenarnya merupakan suatu istilah untuk beberapa jenis penyakit yang berbeda dengan manifestasi patofisiologis yang berbeda pula. Mulai dari yang berat dengan penekanan sumsum tulang yang berat pula seperti pada leukemia akut sampai kepada penyakit dengan perjalanan yang lambat dan gejala ringan (*indolent*) seperti pada leukemia kronik. Pada dasarnya efek patologis berbagai macam leukemia akut mempunyai kemiripan tetapi sangat berbeda dengan leukemia kronik. (Permono B, Ugrasena IDG, Supriyadi E, 2018)

Kelainan yang menjadi ciri khas sel leukemia di antaranya termasuk asal mula gugus sel (*clonal*), kelainan proliferasi, kelainan sitogenetik, dan morfologi, kegagalan diferensiasi, petanda sel, dan perbedaan biokimiawi terhadap sel normal. (Permono B, Ugrasena IDG, Supriyadi E, 2018)

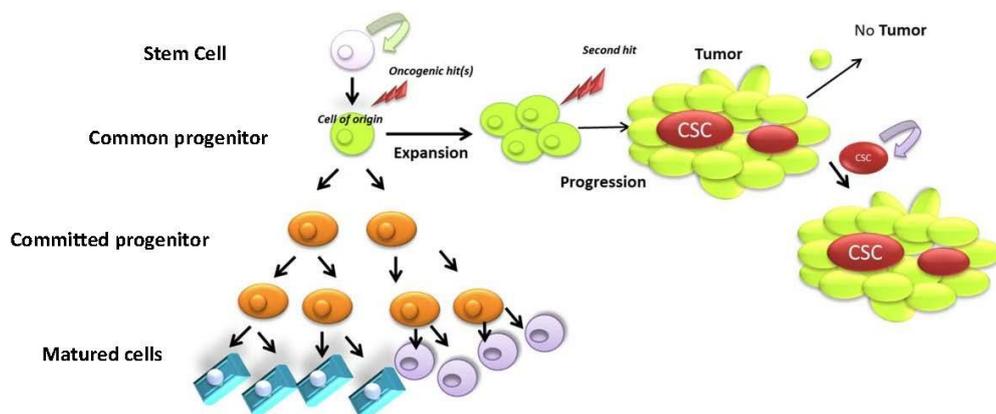
Terdapat bukti kuat bahwa leukemia akut dimulai dari sel tunggal yang berproliferasi secara klonal sampai mencapai sejumlah populasi sel yang dapat terdeteksi. Meskipun etiologi leukemia pada manusia belum diketahui benar, tetapi pada penelitian mengenai proses leukemogenesis pada bintang percobaan ditemukan bahwa penyebab (*agent*) nya mempunyai kemampuan melakukan modifikasi nukleus DNA, dan kemampuan ini meningkat bila terdapat kondisi genetik tertentu seperti translokasi, amplifikasi, dan mutasi onkogen seluler. Pengamatan ini menguatkan anggapan bahwa leukemia dimulai dari suatu mutasi somatik

yang mengakibatkan terbentuknya “gugus” (*clone*) abnormal. (Permono B, 2018)

Pada keadaan normal, leukosit berfungsi sebagai pertahanan tubuh terhadap infeksi. Sel ini secara normal berkembang dan dapat dikontrol sesuai dengan kebutuhan tubuh. Pada LLA, progenitor limfoid mengalami disregulasi proliferasi dan ekspansi klonal. Pada sebagian besar kasus, patofisiologi dari transformasi sel limfoid menunjukkan gangguan ekspresi gen yang memproduksi perkembangan normal sel B dan sel T. Pada pasien LLA terjadi proliferasi patologis sel-sel limfoid muda di sumsum tulang. Ia akan mendesak sistem hemopoietik normal lainnya, seperti eritropoietik, trombopoietik dan granulopoietik, sehingga sumsum tulang didominasi sel blast dan sel-sel leukemia hingga mereka menyebar (berinfiltrasi) sampai ke darah tepi dan organ tubuh lainnya. Mereka terlihat berbeda dengan sel darah normal dan tidak berfungsi seperti biasanya. Sel leukemia memblok produksi sel darah normal dan merusak kemampuan tubuh terhadap infeksi. Sel leukemia juga merusak produksi sel darah lain pada sumsum tulang termasuk sel darah merah dimana sel tersebut berfungsi untuk menyuplai oksigen ke jaringan. (Zuckerman T dkk., 2014; Inaba dkk., 2013)

Leukemia terjadi jika proses pematangan dari stem sel menjadi leukosit mengalami gangguan dan menghasilkan perubahan ke arah keganasan. Perubahan tersebut seringkali melibatkan penyusunan kembali bagian dari kromosom. Translokasi kromosom mengganggu

pengendalian normal dari pembelahan sel, sehingga sel membelah tidak terkendali dan menjadi ganas. Pada akhirnya sel-sel ini menguasai sumsum tulang dan menggantikan tempat dari sel-sel yang menghasilkan sel darah normal. Sel kanker ini juga dapat menginfiltrasi ke dalam organ lainnya termasuk sistem saraf pusat, testis, hati, limpa, kelenjar getah bening, ginjal dan otak. (Zuckerman T dkk., 2014; Inaba dkk., 2013)



Keterangan Gambar: terdapat berbagai proses dalam leukemogenesis yang terdiri dari rangkaian langkah dan perubahan pada onkogen, *tumor suppressor genes*, atau *microRNA genes* di dalam sel kanker. Onkogen adalah gen yang dominan yang ketika bermutasi dari gen seluler normal (proto) akan mengkode protein abnormal sehingga tidak dapat mengendalikan proliferasi sel, apoptosis atau keduanya dan berkontribusi dalam perkembangan sel kanker

Gambar 1. Proses terbentuknya leukemia. CSC, *cancer stem cell*.

(Gallegos-Arreola, 2012)

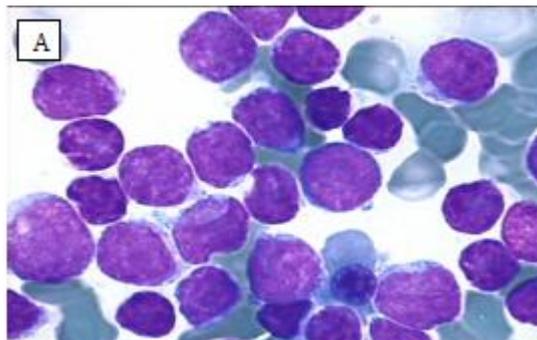
II.1.5 Klasifikasi

II.1.5.1 Klasifikasi berdasarkan morfologi

Klasifikasi LLA berdasarkan morfologi telah dijelaskan dalam beberapa literatur dan telah dirangkum dalam klasifikasi pertama LLA oleh French American British (FAB) berdasarkan penampakan sel-sel leukemia

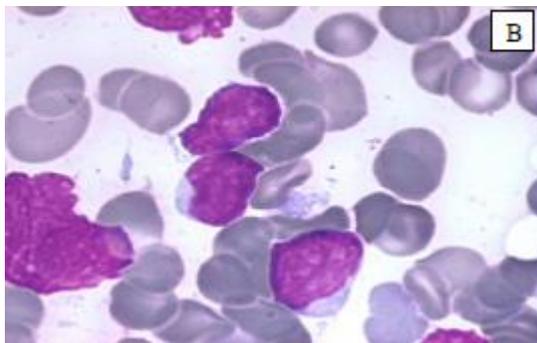
yang dilihat pada mikroskop dengan pewarnaan giemsa. Berdasarkan FAB, LLA dibagi menjadi tiga, yaitu : (Chiaretti, 2014, Permono, 2018)

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



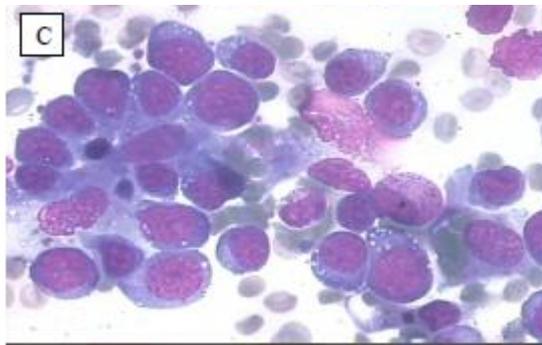
Gambar 2. LLA-L1 (Chiaretti, 2014)

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



Gambar 4. LLA-L3 (Chiarreti, 2014)

II.1.5.2 Klasifikasi berdasarkan *Immunophenotyping*

Pemeriksaan *immunophenotyping* yang dilakukan pada anak (yang dicurigai) leukemia berperan untuk memperbaiki kualitas diagnosis, 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. Penentuan LLA atau LMA berdasarkan morfologi dan sitokimiawi saja kadang menyisakan keraguan pada sejumlah pasien. Dengan pemeriksaan *immunophenotyping* keraguan ini dapat dihilangkan. Stratifikasi penyakit (risiko tinggi/*high risk* atau risiko biasa/*standard risk*) dan penentuan jenis protokol terapi juga dapat dilakukan dengan lebih tepat. (Permono B,2018)

Klasifikasi *immunophenotyping* sangat berguna dalam mengklasifikasikan leukemia sesuai tahap-tahap maturasi normal yang

dikenal. Kebanyakan kelompok mengklasifikasikan LLA dalam prekursor sel B atau leukemia sel T. (Permono B,2018)

Manfaat lain dari *immunophenotyping* adalah kemampuannya mendeteksi adanya ekspresi antigen campuran pada sel LLA. Antigen yang dimaksud adalah adanya ekspresi antigen myeloid pada LLA.

A. LLA prekursor sel B

LLA-B ditandai oleh adanya ekspresi berbagai macam antigen spesifik sel B meliputi PAX-5 (B cell-specific 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 diekspresikan oleh sel-sel limfoblas. Sebagian besar LLA-B juga 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 tua, leukositosis dan massa mediastinal. (Rubnitz dkk, 1997; Margolin JF dkk, 2002; Onciu, 2009).

II.1.6 Manifestasi Klinis

Gejala LLA dapat digolongkan dalam tiga bagian, yakni :

1. Gejala kegagalan sumsum tulang

a. 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.

b. Neutropenia menimbulkan infeksi yang ditandai demam, malaise, infeksi rongga mulut, tenggorokan, kulit, saluran nafas, sepsis sampai syok sepsis.

c. Trombositopenia menimbulkan memar, purpura, perdarahan kulit, perdarahan mukosa seperti perdarahan gusi, hidung dan peteki.

2. Keadaan hiperkatabolik

3. Infiltrasi ke dalam organ menimbulkan organomegali dan gejala lain seperti nyeri dada dan sternum, limfadenopati superfisial, splenomegali atau hepatomegali biasanya ringan, hipertrofi 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)

II.1.7. Pemeriksaan Penunjang

a. Hitung darah lengkap (*Complete Blood Count*) dan Apusan Darah Tepi

- Jumlah leukosit dapat normal, meningkat atau rendah pada saat diagnosis.

- Hiperleukositosis ($>50.000/\text{mL}$) terjadi pada kira-kira 15% pasien dan dapat melebihi $200.000/\text{mL}$
- Proporsi sel blas pada hitung leukosit bervariasi dari 0-100%
- Hitung trombosit kurang dari $< 25.000/\text{mm}^3$
- Kadar hemoglobin rendah

b. Aspirasi dan biopsi sumsum tulang

Apusan sumsum tulang tampak hiperseluler dengan limfoblas yang sangat banyak lebih dari 90% sel berinti pada LLA dewasa. Dari pemeriksaan sumsum tulang akan ditemukan gambaran monoton, yaitu hanya terdiri dari sel limfopoetik patologis sedangkan sistem lain terdesak (aplasia sekunder). Pemeriksaan ini sangat penting untuk diagnosis LLA sehingga semua pasien harus menjalani pemeriksaan ini.

c. Sitokimia

Sitokimia berguna untuk membedakan prekursor B dan LLA sel B dari LLA sel T.

d. *Immunophenotyping*

Untuk mengidentifikasi subtipe imunologi leukemia

e. Sitogenetik

Analisis sitogenetik sangat berguna karena beberapa kelainan sitogenetik yang berhubungan dengan subtipe LLA tertentu dan dapat memberikan informasi prognostik.

II.1.8 Diagnosis

Gejala klinis dan pemeriksaan darah lengkap dapat dipakai untuk menegakkan diagnosis leukemia. Namun untuk memastikannya harus dilakukan pemeriksaan aspirasi sumsum tulang, dan dilengkapi dengan pemeriksaan radiografi dada, cairan serebrospinal, dan beberapa pemeriksaan penunjang lainnya. Cara ini dapat mendiagnosis sekitar 90% kasus, sedangkan sisanya memerlukan pemeriksaan lebih lanjut, yaitu sitokimia, imunologi, sitogenetika, dan biologi molekuler (Behrman RE, 1992; Beutler, 2000; Hoffman, 2000).

Pada pemeriksaan darah lengkap terdapat anemia, kelainan jumlah hitung leukosit dan trombositopenia, juga bisa terdapat eosinofilia reaktif. Pada pemeriksaan apusan darah tepi (ADT) didapatkan sel-sel blast. Berdasarkan protokol WK-ALL dan protokol Nasional (protokol Jakarta), pasien LLA dimasukkan kategori risiko tinggi bila jumlah leukosit > 50.000, ada massa mediastinum, ditemukan leukemia sistem saraf pusat (SSP) serta jumlah sel blast total setelah 1 minggu diterapi dengan dexametason lebih dari 1000/mm³. Massa mediastinum tampak pada radiografi dada. Untuk menentukan adanya leukemia SSP harus dilakukan aspirasi cairan serebrospinal (pungsi lumbal) dan dilakukan pemeriksaan sitologi. (Beutler, 2000).

Di negara berkembang, diagnosis harus dipastikan dengan aspirasi sumsum tulang secara morfologis, *immunophenotyping* dan karakter genetik. Leukemia dapat menjadi kasus gawat darurat dengan komplikasi

infeksi, perdarahan atau disfungsi organ yang terjadi akibat leukostasis (Beutler, 2000; Hoffman, 2000).

II.1.9 Tatalaksana

Pengobatan LLA menggunakan kombinasi beberapa obat sitostatika, berdasarkan risiko relapsnya pengobatan dibagi menjadi dua, yaitu pengobatan risiko standar dan risiko tinggi. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap buruknya prognosis LLA adalah sebagai berikut (Sanchez AM dkk., 2013):

- Jumlah leukosit awal lebih dari 50.000/mm³.
- Umur pasien pada saat diagnosis < 1 tahun atau > 10 tahun.
- *Immunophenotyping*: pre B LLA, sel T LLA, sel B LLA.
- Terdapat massa mediastinum.
- Infiltrasi sistem saraf pusat.
- Kromosom Philadelphia

A. Kemoterapi

Klasifikasi risiko standar atau risiko tinggi menentukan protokol kemoterapi. Saat ini 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 *maintenance*. (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.

Pasien LLA sering mengalami leukemia meningeal baik pada saat awal diagnosis maupun pada saat relaps. Sehingga, profilaksis terhadap sistem saraf pusat dengan intratekal merupakan kemoterapi yang esensial. Hasil laporan Cortes dkk. yang melakukan penelitian di pusat kanker Anderson, menyatakan bahwa kemoterapi dosis tinggi mengurangi terjadinya relaps SSP. Namun, kemoterapi intratekal dini pada fase induksi lah yang penting untuk mengurangi risiko terjadinya relaps SSP.

B. Transplantasi sumsum tulang

Transplantasi sumsum tulang mungkin memberikan kesempatan untuk sembuh, khususnya bagi anak-anak dengan leukemia sel-T yang setelah relaps mempunyai prognosis buruk dengan terapi sitostatika konvensional.

C. Terapi suportif

Terapi suportif berfungsi untuk mengatasi akibat-akibat yang ditimbulkan penyakit leukemia dan mengatasi efek samping obat. Misalnya transfusi darah untuk pasien leukemia dengan keluhan anemia, transfusi trombosit untuk mengatasi perdarahan dan antibiotika yang diberikan pada pasien LLA yang mengalami demam. Antibiotika yang diberikan terdiri dari golongan sefalosporin dan aminoglikosida. Pasien LLA yang masih mengalami demam hingga 3-5 hari harus mendapatkan tambahan terapi anti jamur.

II.2 Interleukin 6 (IL-6)

Di dalam sistem imun, sel T memainkan peranan yang penting dalam regulasi proliferasi dan diferensiasi sel B menjadi sel-sel pembentuk antibodi sebagai respon terhadap adanya rangsangan. *Human B-cell differentiation factor-2* (BSF-2) merupakan faktor yang disekresikan yang dapat induksi maturasi sel-sel B untuk menjadi sel-sel yang menghasilkan imunoglobulin. Proses purifikasi menunjukkan BSF-2

merupakan sitokin yang terdiri dari 184 asam amino (26 kDa), yang kemudian diberi nama interleukin 6 (IL-6). (Ho L, 2015)

Interleukin 6 diproduksi oleh sejumlah sel-sel efektor imun dan non imun termasuk sel-sel T dan B, fibroblas, monosit, keratinosit, sel-sel mesangial, sel glial, sel endotel dan juga beberapa sel tumor. Produksi interleukin 6 dapat diinduksi oleh berbagai sitokin antara lain interleukin-1 (IL-1), *tumor necrosis factor* (TNF), *platelet derived growth factor* (PDGF), juga infeksi bakteri dan virus. Reseptor IL-6 terutama pada sel-sel efektor imun seperti sel T dan sel B, monosit, makrofag, dan neutrofil juga pada sel-sel efektor non imun seperti sel-sel islet pankreas dan hepatosit. (Ho L, 2015)

Peningkatan kadar IL-6 terukur pada berbagai kondisi akut, antara lain trauma luka bakar, bedah mayor, dan sepsis, serta yang menyertai peningkatan TNF- α dan IL-1. Kadar plasma IL-6 meningkat secara stabil pada kondisi-kondisi tersebut dan berhubungan dengan banyak indikator keparahan penyakit misalnya skor klinis, stress setelah prosedur bedah dan trauma, kejadian kegagalan organ multipel dan syok sepsis, dan keseluruhan mortalitas. (Wibke Schulte dkk, 2013)

IL-6 berikatan dengan reseptor IL-6 (IL-6R) pada membran plasma dan menghasilkan kompleks IL-6/IL-6R yang kemudian berikatan dengan gp130 dan menghasilkan bentuk aktif dari kompleks reseptor IL-6. Kompleks reseptor IL-6 terdiri dari masing-masing dua molekul IL-6, IL-6R dan gp130. Dengan berikatan dengan reseptor dan gp130, IL-6

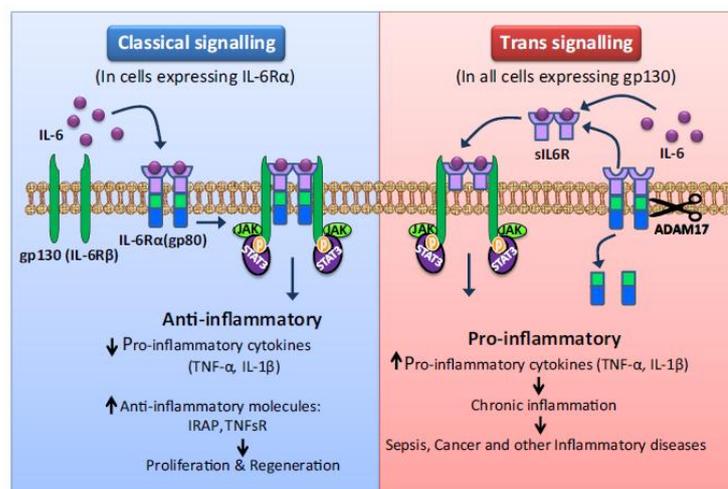
menginduksi berbagai fungsi dengan mengaktifkan sinyal sel. IL-6 memicu transduksi sinyal melalui dua bentuk IL-6R: yang pertama adalah reseptor transmembran 80-kDa yang disebut sebagai *membrane bound IL-6R* (mbIL-6R atau IL-6R α) dan yang kedua adalah reseptor yang kecil, ekstraseluler dan bersifat solubel (sIL-6R). (kumari N, 2016)

Jalur penyampaian sinyal IL-6 yang bersifat klasik, bentuk penyampaian sinyal yang dominan dari IL-6, membutuhkan *membrane bound IL-6R* (mbIL-6R) dan bersifat terbatas pada hepatosit, beberapa sel-sel epitel dan leukosit. Gp130 (IL-6R β atau CD130) kaya akan protein potensial yang dibutuhkan untuk penyampaian sinyal intraseluler, misalnya SHP-2 dan YXXQ untuk penyampaian sinyal JAK/STAT. Melalui ikatan IL-6/IL-6R, dimerisasi dari gp130 akan mengaktifkan *cytoplasmic tyrosin kinases*, yang menghasilkan fosforilasi dari berbagai faktor transkripsi. Gp130 diekspresikan pada hampir seluruh organ, termasuk otak, jantung, paru-paru, hepar, ginjal, limpa dan plasenta, dan berperan dalam *cell survival*, pertumbuhan sel dan homeostasis jaringan. (Kumari N, 2016)

Walaupun ekspresi dari mbIL-6R hanya terbatas pada hepatosit dan leukosit, gp130 diekspresikan hampir di semua organ. Dengan demikian kompleks IL-6/sIL-6R dapat mentransduksi sinyal IL-6 pada berbagai sel. sIL-6R dihasilkan dari pemecahan mRNA IL-6R atau melalui proteolisis mbIL-6R oleh *zinc dependent metalloproteinase* (ADAM 10 dan ADAM 17). Melalui ikatan dengan sIL-6R, aktivitas IL-6 dapat mencapai

berbagai macam sel. Telah banyak bukti mengenai aktivitasnya pada sel saraf, *neural stem cell*, *hematopoietic stem cell*, *liver progenitor cells* dan *embryonic stem cells*. (Kumari N, 2016)

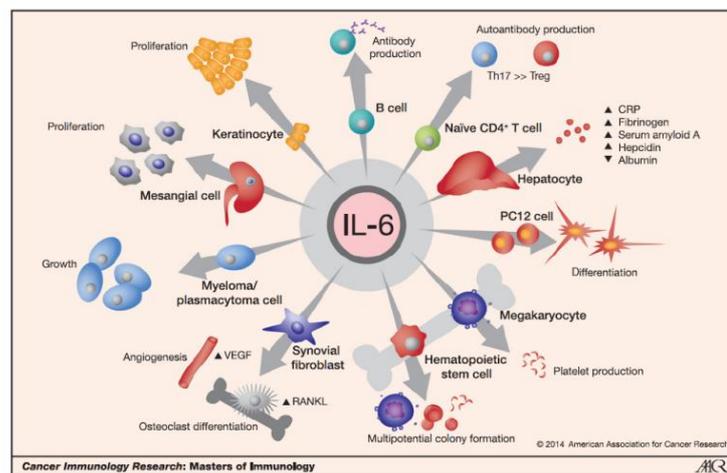
Penelitian menunjukkan kerusakan pada gen IL-6R di hepatosit menurunkan kadar sIL-6R sebanyak 32% pada serum, dan kerusakan pada gen IL-6R di sel hematopoietik menurunkan kadar sIL-6R di serum. Dengan demikian hal ini menunjukkan sel-sel hepatosit dan hematopoietik merupakan sumber utama dari sIL-6R yang ditemukan di sirkulasi (Kumari N, 2016)



Keterangan gambar: Jalur penyampaian sinyal klasik membutuhkan *membrane bound IL-6R* (mbIL-6R) atau dikenal juga dengan IL-6Rα, gp80. Jalur ini terbatas pada hepatosit, sel epitel dan leukosit, ikatan antara IL-6/IL-6R dan gp130 akan mengaktifkan *cytoplasmic tyrosin kinase* yang menyebabkan fosforilasi dari berbagai faktor transkripsi yang mengaktifkan sitokin anti inflamasi dan menyebabkan terjadinya proliferasi dan regenerasi. Pada jalur penyampaian trans, sIL-6R yang dihasilkan dari pemotongan mRNA IL-6R atau proteolisis yang metalloproteinase dependen Zinc (ADAM 17) akan berikatan dengan IL-6 dan terikat pada gp130. Ikatan ini dapat terjadi di hampir semua sel dan mengaktifkan jalur pro inflamasi. Jalur penyampaian ini yang diduga berperan dalam keganasan

Gambar 5. Jalur penyampaian klasik dan trans dari IL-6 (Kumari N, 2016)

IL-6 mempunyai efek biologis yang beragam, termasuk aktivasi limfosit B dan limfosit T dan sistem koagulasi, dan modulasi hematopoiesis. Bersama-sama dengan TNF dan IL-1, IL-6 merangsang sel hati untuk memproduksi berbagai protein C-reaktif dan fibrinogen, yang berperan pada pembunuhan mikroba dan memagari tempat infeksi. (Wibke Schulte dkk, 2013; Abdul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, 2016)



Keterangan gambar: aktivitas pleiotropik dari IL-6, IL-6 berperan BSF-2 yang menginduksi sel B aktif untuk produksi antibosi. IL-6 berkombinasi dengan TGF- β untuk membantu diferensiasi sel T CD4+ menjadi sel Th17 tetapi menghambat Treg terinduksi TGF- β . Sebagai konsekuensi, ketidakseimbangan Th17/Treg menjadi penyebab onset dan progresi dari penyakit-penyakit yang dimediasi mekanisme imun. IL-6 juga menginduksi produksi protein fase akut yaitu CRP, SAA, fibrinogen dan hepsidin namun mereduksi sintesis albumin di hepatosit. Pada sumsum tulang, IL-6 menginduksi maturasi megakariosit menjadi trombosit dan aktivasi sel stem hematopoeitik. IL-6 juga membantu diferensiasi osteoklas dan proses angiogenesis, menstimulasi produksi kolagen oleh fibroblas dermal dan menstimulasi pertumbuhan sel myeloma dan sel mesangial.

Gambar 6. Aktivitas pleiotropik dari Interleukin-6 (tanaka, 2014)

Sebagai respon terhadap infeksi atau kerusakan jaringan, IL-6 akan dihasilkan dan mengaktifkan respon imun akut. IL-6 menginduksi diferensiasi sel-sel B yang aktif menjadi sel-sel plasma yang

menghasilkan imunoglobulin. IL-6 juga mempengaruhi sel T dengan menginduksi diferensiasi spesifik dari CD4+ menjadi sel T efektor. Bersama-sama dengan TGF- β , IL-6 secara khusus menginduksi diferensiasi sel T CD4+ menjadi sel Th17, namun menghambat TGF- β menginduksi sel *T regulator*. Sel Th17 efektor, sel yang spesifik patogen, mengeliminasi patogen ekstraseluler dari *host*, dan dominasi IL-6 terhadap sel Treg dalam menginduksi sel Th17 menjelaskan patomekanisme dari berbagai gangguan toleransi. IL-6 mendukung diferensiasi sel T helper folikuler dan membantu produksi IL-21 yang berfungsi dalam sintesis imunoglobulin. IL-6 menstimulasi hepatosit untuk memproduksi protein fase akut, seperti *C-reactive protein* (CRP), *serum amyloid A* (SAA), fibrinogen, hepsidin, dan α 1-antichymotrypsin, dan menurunkan produksi fibronektin, albumin dan transferin. Peningkatan kadar protein fase akut memberikan sinyal darurat yang kemudian berkontribusi dalam mekanisme pertahanan host. CRP dan SAA merupakan biomarker adanya inflamasi dan sintesisnya terutama diatur oleh IL-6. (tanaka 2014)

Efek-efek lain IL-6 didapatkan pada penyakit-penyakit inflamasi kronik. Sel-sel stromal sumsum tulang menghasilkan IL-6 yang kemudian menstimulasi aktivator reseptor *NF-kB ligand* (RANKL) yang penting untuk diferensiasi dan aktivasi *osteoclast*, mengarah ke resorpsi dan osteoporosis. IL-6 juga menginduksi produksi VEGF, yang menyebabkan angiogenesis dan peningkatan permeabilitas vaskular, yang merupakan

gejala patologik pada keganasan dan inflamasi. IL-6 juga mendukung proliferasi keratinosit dan sintesis kolagen dan diferensiasi menjadi myofibroblas yang terlibat dalam fibrosis kulit pada pasien-pasien dengan sklerosis sistemik. IL-6 juga ditemukan mempengaruhi berbagai sel dan sistem organ, termasuk sel endotel vaskular, sistem endokrin dari aksis Hipotalamus-pituitary-adrenal dan sistem neuropsikologik.

Peningkatan kadar IL-6 berperan dalam patogenesis dari banyak penyakit-penyakit inflamasi kronik dan autoimun. Semakin banyak ditemukan bukti adanya hubungan antara inflamasi kronik dan pertumbuhan tumor. Sebagaimana fungsinya sebagai modulator pertumbuhan sel, IL-6 memainkan peran dalam banyak jenis kanker solid dan keganasan hematologik. Peningkatan kadar IL-6 berkaitan dengan prognosis yang lebih buruk. Pada sistem hematopoetik, peranan regulator pertumbuhan sel oleh IL-6 terutama ditemukan pada keganasan yang berasal dari sel B. (Burger R., 2013).

Interleukin 6 juga merupakan salah satu sitokin yang berperan dalam proses hematopoeisis. Sitokin bertanggung jawab dalam stimulasi atau inhibisi dari proses produksi, diferensiasi, dan pembentukan sel-sel darah matang dan prekursor-prekursornya. Banyak dari sitokin-sitokin tersebut yang mempunyai pengaruh positif dalam sel stem hematopoeisis dan sel progenitor multipotensial yaitu *KIT ligand*, *FLT3 ligand*, GM-CSF, IL-1, IL-3, IL-6 dan IL-11. (Keohane, 2019)

Sel-sel progenitor hematopoiesis memerlukan sitokin untuk pertumbuhan dan untuk bertahan. Sitokin mencegah sel prekursor hematopoietik dari kerusakan dengan menghambat apoptosis; sitokin juga merangsang sel untuk membelah dengan menurunkan *transit time* dari G0 menjadi G1 dari siklus sel; dan mengatur diferensiasi sel menjadi berbagai sel-sel turunan. (Keohane, 2019)

Apoptosis merupakan istilah yang merujuk ke *programmed cell death*, sebuah proses fisiologis yang normal untuk mengeliminasi sel-sel yang tidak diinginkan, abnormal atau berbahaya. Ketika sel-sel tidak menerima sitokin-sitokin penting yang tepat untuk mencegah kematian sel, proses apoptosis dimulai. Pada beberapa keadaan penyakit, apoptosis terlalu aktif sehingga menyebabkan kematian sel dini, sementara pada penyakit lainnya, apoptosis dihambat yang menyebabkan proliferasi yang tidak terkendali dari sel-sel. (Keohane, 2019)

Interleukin 6 terutama dihasilkan oleh sel T, makrofag dan fibroblas. Target Sel interleukin 6 pada sel T, sel B, dan hepar dimana aktivitas biologis yang dihasilkan di antaranya dalam pertumbuhan dan aktivasi sel-sel T dan sel B, diferensiasi neural, pematangan megakariosit, dan di hepar menghasilkan reaktan fase akut. Selain itu interleukin-6 juga berperan dalam modifikasi sel pada sel stem dan B. (Meagher R, 2016)

II.3 Kadar Interleukin 6 Pada Leukemia

Walaupun awalnya diidentifikasi sebagai *human B cell differentiation factor*, pengaruh interleukin 6 pada sel-sel hematopoiesis tidak hanya terbatas pada sel B. Gangguan pada gen interleukin 6 misalnya menghambat survival dan self-renewal dari sel stem hematopoiesis dan progenitor. Sebagai tambahan, defisiensi interleukin-6 mengganggu keseimbangan proliferasi dan diferensiasi dari sel-sel progenitor pada granulosit-monosit, megakaryosit, dan erithroid menjadi sel-sel darah matur. Pada penelitian menggunakan tikus dengan leukemia myelositik kronik (LMK), Raynaud dkk melaporkan keterlibatan interleukin-6 dalam regulasi *leukemic multipotent progenitor cells* yang berperan dalam perkembangan leukemia myelositik kronik. (Ho, 2015)

Pasien dengan leukemia limfoblastik akut biasanya datang dengan keluhan demam yang seringkali berhubungan dengan proses infeksi yang menimbulkan respon inflamasi. Respon inflamasi tersebut melibatkan berbagai molekul termasuk sitokin. Namun demikian, respon inflamasi pada LLA dapat terjadi tanpa adanya infeksi. (Figueroa, 2016)

Sitokin yang diidentifikasi sebagai produk dari sel-sel imun merupakan protein-protein kecil yang mempunyai efek spesifik dalam interaksi dan komunikasi di antara sel. Sitokin merupakan mediator yang penting dari respon imun yang disekresikan sebagai respon terhadap berbagai stimuli infeksius dan non infeksius. Sitokin yang berbeda dapat menstimulasi atau menghambat pertumbuhan sel, diferensiasi sel,

menginduksi kemotaksis dan memodulasi ekspresi dari sitokin lainnya. (Figuroa, 2016, Hernandez, 2016)

Terdapat bukti yang menunjukkan adanya *Pattern recognition receptors* (PRRs) yang mengenali bahan non infeksius yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan, begitu pula dengan molekul-molekul endogen yang dilepaskan setelah cedera jaringan atau kematian sel. Molekul endogen ini dikenal dengan istilah *damage-associated molecular patterns* (DAMPs). DAMPs mempunyai efek yang serupa dengan *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) dalam hal kemampuannya mengaktifkan jalur inflamasi. (Figuroa, 2016, Hernandez, 2016)

Keganasan biasanya disebut juga sebagai luka yang tidak dapat sembuh. Sel yang mengalami kerusakan akan melepaskan DAMPs dan memicu reaksi inflamasi steril. DAMPs awalnya diduga hanya dilepaskan oleh sel-sel nekrotik, namun kemudian penelitian terakhir menunjukkan adanya bentuk dari *programmed cell death* misalnya *necroptosis* dan *immunogenic cell death* (ICD) setelah terapi anti kanker yang dapat memicu emisi DAMPs ke dalam ekstraseluler. (Figuroa, 2016, Hernandez, 2016)

DAMPs berfungsi untuk memperingati tubuh mengenai adanya kerusakan jaringan pada keadaan steril dan dengan demikian akan memicu respon imun yang lebih dalam. Kematian dari sel premaligna atau sel maligna akan memicu respon anti-tumor atau *immunosurveillance*.

Namun demikian respon inflamasi yang ditimbulkan bagaikan pedang bermata dua yang tidak hanya memicu respon imun anti-tumor namun juga dapat memicu karsinogenesis. Kegagalan DAMPs dalam menjalankan fungsi respon imun anti-tumor yang efektif akan menyebabkan inflamasi yang diinduksi oleh DAMPs berubah menjadi *tumor-promoting mechanism*. (Figueroa, 2016, Hernandez, 2016)

Pada praktek klinik, sebagian besar pasien yang baru terdiagnosis sebagai LLA datang dengan episode demam, yang biasanya diasumsikan dengan adanya proses infeksi. Namun demikian pada 80% kasus, tidak ditemukan bukti adanya infeksi. Penelitian yang dilakukan oleh Figueroa,dkk menilai respon inflamasi pada anak dengan LLA tanpa bukti infeksi. Penelitian ini menunjukkan tidak ada perbedaan kadar interleukin 6 pada anak LLA dengan demam maupun tidak. Namun demikian, ditemukan adanya perbedaan bermakna kadar interleukin 6 anak LLA dengan anak sehat sebagai kontrol. Kadar IL-6 pada populasi kontrol adalah 3.20 pg/ml (rentang 0.00-87.85 pg/ml) dan 8.79 pada populasi LLA (rentang 0.00-615 pg/ml). penelitian ini juga menunjukkan bahwa tingginya kadar IL-6 pada pasien-pasien LLA dapat dikaitkan dengan kondisi demam yang kemungkinan merupakan konsekuensi dari aktivasi sel-sel imun oleh DAMPs yang kemudian menghasilkan respon imun walaupun tanpa adanya agen infeksius. (Figueroa, 2016)

Penelitian lainnya telah melaporkan IL-6 sebagai prediktor yang sensitif dari adanya infeksi bakteri baik pada keadaan neutropenia

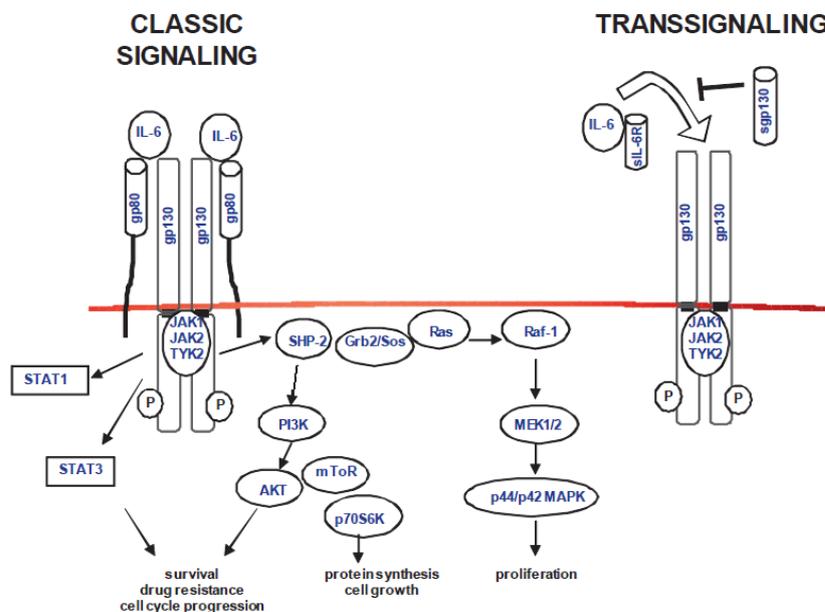
maupun tidak pada anak dengan LLA. Penelitian mengenai peran IL-6 dan IL-8 pada kelompok kecil pasien dengan keganasan hematologik menunjukkan bahwa kedua sitokin tersebut dapat membantu dalam menentukan kemungkinan adanya risiko tinggi infeksi. (Figueroa, 2016)

Salah satu penelitian menemukan adanya peningkatan ekspresi reseptor interleukin 6 (IL-6R) dari sel leukemia pada pasien-pasien leukemia limfoblastik akut dengan abnormalitas pada t(4;11). Translokasi t(4;11)(q21;q23) merupakan salah satu translokasi kromosom yang paling sering ditemukan pada leukemia limfoblastik akut anak yaitu sekita 2-3% dari kasus baru yang terdiagnosis. Abnormalitas pada t(4;11) sangat penting karena berkaitan dengan prognosis yang lebih buruk. Translokasi ini berhubungan dengan ko-ekspresi dari marker myeloid (My+ LLA), usia di bawah satu tahun saat terdiagnosis, hiperleukositosis, dan keterlibatan sistem saraf pusat. (Gu L., 1997)

Sumber dari IL-6 pada lingkungan mikro sel ganas adalah sel ganas itu sendiri, *tumor associated macrophages* (TAMs), CD4+ T cells, *myeloid derived supressor cells* (MDSCs) dan fibroblas. Pada lingkungan mikro sel ganas, IL-6 mendukung sel ganas dengan secara langsung memodulasi aktivitas intrinsik dan ekstrinsik dari sel-sel ganas. (Kumari N, 2016)

Melalui dimerisasi gp130, protein kinase yang disebut sebagai Janus Kinase (JAK 1, JAK 2, dan TYK2) menjadi aktif dan memfosforilase residu tirosin spesifik pada gp130. Jalur pengaktifan sinyal utama oleh

gp130 adalah aktivasi dari *signal transducer and activator of transcription* (STAT)-1 dan STAT3, *Ras/Raf/mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan *phosphatidylinositol-3 kinase* (PI3K)/Protein kinase B (AKT). Perubahan yang dihasilkan dari ekspresi gen tergantung dari tipe sel dan protein yang terlibat yang kemudian mengatur regulasi respon imun, proliferasi sel, survival, siklus dan diferensiasi sel, migrasi, angiogenesis, dan sebagainya. (Burger R, 2013)



Keterangan gambar: Jalur aktivasi sinyal klasik dan trans menginduksi oligomerisasi reseptor, aktivasi JAK dan fosforilasi gp130. Jalur penyampaian sinyal mengarah ke perubahan transkripsi gen. (gp = glikoprotein; JAK = Janus kinase; STAT = *signal transducer and activator of transcription*; SHP-2 = *src homology 2 domain-containing phosphatase*; Grb2 = *growth factor receptor bound protein*; Sos = *son-of-sevenless*; MAPK = *mitogen-activated protein kinase*; MEK = MAPK kinase; PI3K = *phosphatidylinositol-3 kinase*; mToR = *mammalian target of rapamycin*; p70S6K = p70 S6 kinase).

Gambar 7. Kompleks IL-6/IL-6R/gp130 dan jalur penyampaian sinyal utama (Burger R, 2013)

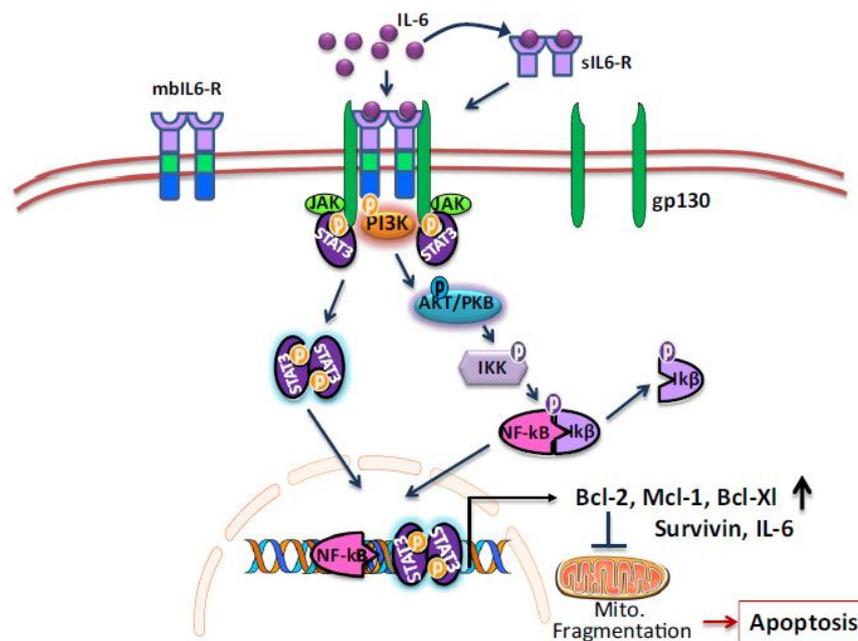
Beberapa keganasan hematologi diatur oleh penyimpangan molekular yang mengatur jalur JAK-STAT termasuk mutasi JAK2 dan JAK1. Mutasi JAK dibuktikan terjadi pada leukemia limfoblastik akut anak. Pasien dengan mutasi JAK memiliki prognosis yang buruk. (Tovar C.F.L., 2016)

Jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan *Phosphatidylinositol 3 kinase* (PI3K) mengatur proliferasi, organisasi dan *survival* dari sel. Jalur penghantaran sinyal *prosurvival* PI3K-AKT dan Ras-MAPK dibutuhkan untuk hemostasis normal pada sel-sel non-malignan tetapi terdapat peningkatan aktivitas yang berkesinambungan dari jalur ini pada sel-sel leukemia. Jalur PI3K-AKT ditemukan meningkat pada berbagai keganasan limfoid, yang menyebabkan semakin berkembangnya target terapi terhadap *mammalian Target of Rapamycin* (mTOR). Inhibisi terhadap mTOR ditemukan efektif terhadap LLA. Dengan demikian penghambatan terhadap jalur PI3K/AKT/mTOR menjadi target terapi pada LLA. (Tovar C.F.L., 2016)

Aktivasi dari aksis sinyal IL-6/STAT-3 merupakan mekanisme yang penting dalam keganasan yang mengatur regulasi dari berbagai mekanisme *survival* pada sel-sel ganas di antaranya inhibisi dari proses apoptosis, promosi pada mekanisme *survival* sel ganas, proliferasi, angiogenesis dan juga dalam invasi dari sel ganas. (Kumari N, 2016)

Sel-sel ganas mempunyai berbagai mekanisme sitoprotektif untuk membatasi atau menghambat *cell death programmes*. Selain dengan cara

menekan mekanisme supresi pertumbuhan sel, sel-sel ganas juga meningkatkan ekspresi dari regulator anti apoptosis (Bcl-2, Bcl-xl, dan Mcl-1). IL-6 mengatur proses apoptosis dengan mengaktifkan sinyal terhadap STAT-3 dan NF- κ B yang kemudian mengkatifkan berbagai protein-protein antiapoptosis yaitu Bcl-2, Bcl-xl dan Mcl-1. Bcl-2 juga bekerja dalam mendukung proliferasi dari sel-sel ganas. (Kumari N, 2016)



Keterangan Gambar: JAK/STAT-3 dan NF- κ B yang diinduksi IL-6 memfasilitasi terjadinya translokasi STAT-3 dan NF- κ B di inti sel. Aktivasi dari jalur pensinyalan ini menghasilkan ekspresi gen anti-apoptosis (Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1, survivin). Bcl-1 yang diinduksi IL-6 akan menghambat fragmentasi mitokondria yang diinduksi stress (secara endogen dan akibat terapeutik) dan dengan demikian melindungi sel dari proses apoptosis

Gambar 8. Peranan IL-6 dalam menekan mekanisme kematian sel.

(Kumari N 2016)

Famili dari *B cell leukemia* – 2 (BCL-2) memiliki protein proapoptosis dan antiapoptosis. Protein proapoptosis terdiri dari BAX,

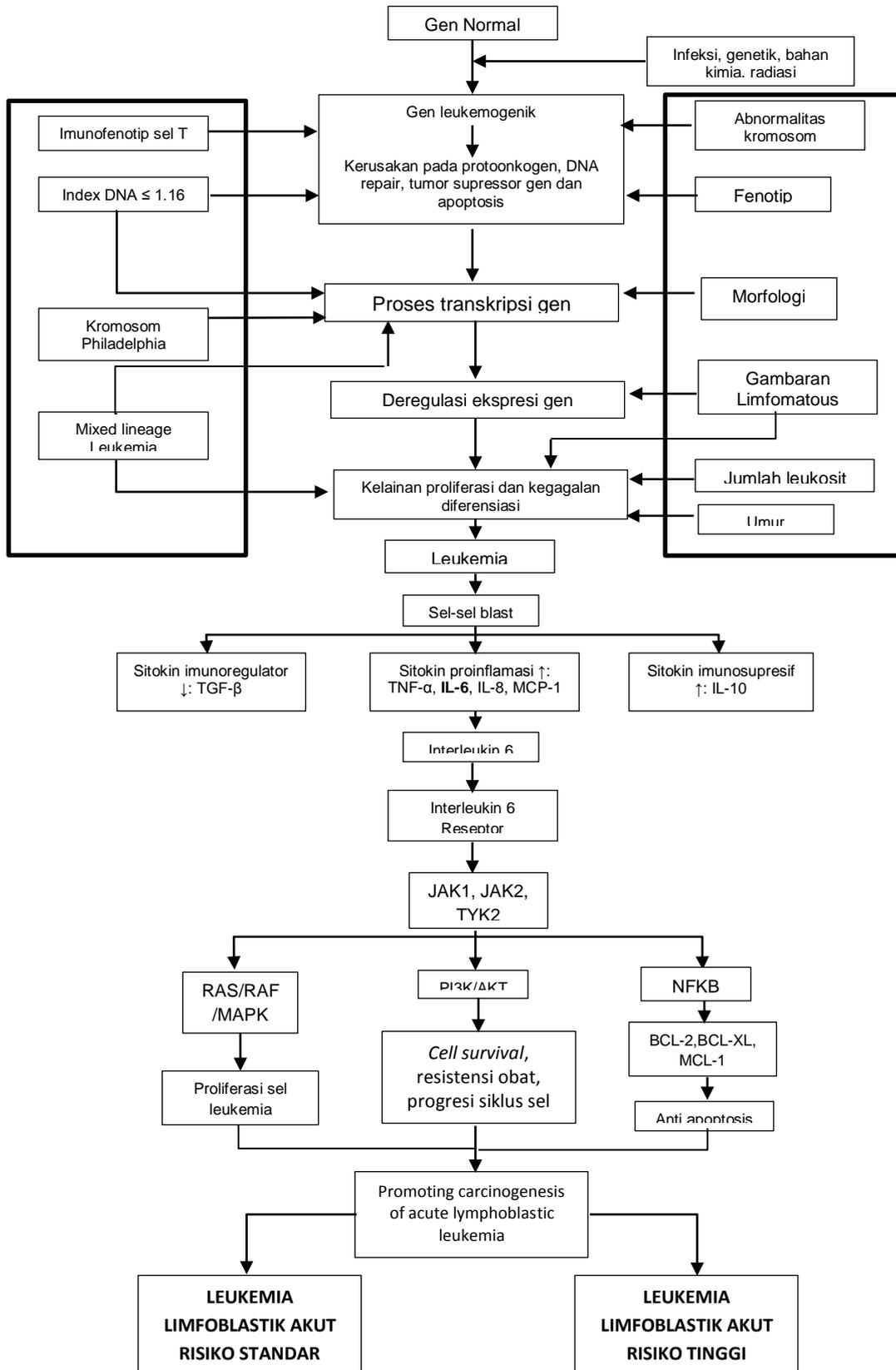
BAK, BIM, dan PUMA. Protein antiapoptosis terdiri dari BCL-2, BCL-X, BCL-W, dan MCL-1. Keganasan hematologi bergantung dari protein-protein antiapoptosis pada famili BCL-2 untuk bertahan hidup. Mutasi atau disregulasi dari famili BCL-2 berhubungan dengan inisiasi sel ganas, progresi penyakit dan resistensi kemoterapi pada leukemia, yang menjadikan protein tersebut sebagai target pada terapi antitumor. Beberapa agen kemoterapi menunjukkan pengaruhnya terhadap ekspresi dari MCL-1 (L-asparginase dan antimitosis) dan BCL-X_L (L-asparginase, dexamethason dan vincristin). Saat ini telah berkembang berbagai penelitian mengenai penggunaan *BCL-2 inhibitor* yang dikombinasikan dengan agen antileukemia yang sudah dipakai selama ini untuk memperbaiki respon terhadap kemoterapi, lamanya respon, dan mempunyai potensi untuk mengatasi leukemia limfoblastik akut risiko tinggi. Penelitian yang dilakukan oleh Khaw dkk menunjukkan aktivitas antileukemia yang optimal pada leukemia limfoblastik akut anak tercapai melalui penghambatan terhadap BCL-2 dan BCL-X_L. (Khaw S.L, 2016)

Jaringan lemak memproduksi sekitar 30% dari interleukin-6 di dalam sirkulasi yang berhubungan erat dengan obesitas, toleransi glukosa terganggu dan resistensi insulin. Namun dalam penelitian yang dilakukan oleh Stevens, dkk terhadap hubungan antara indeks massa tubuh dengan kadar interleukin-6 pada pasien leukemia mieloblastik akut, tidak ditemukan hubungan antara status gizi dan kadar interleukin 6. Penelitian tersebut juga tidak menemukan hubungan antara sitogenetik dan jenis

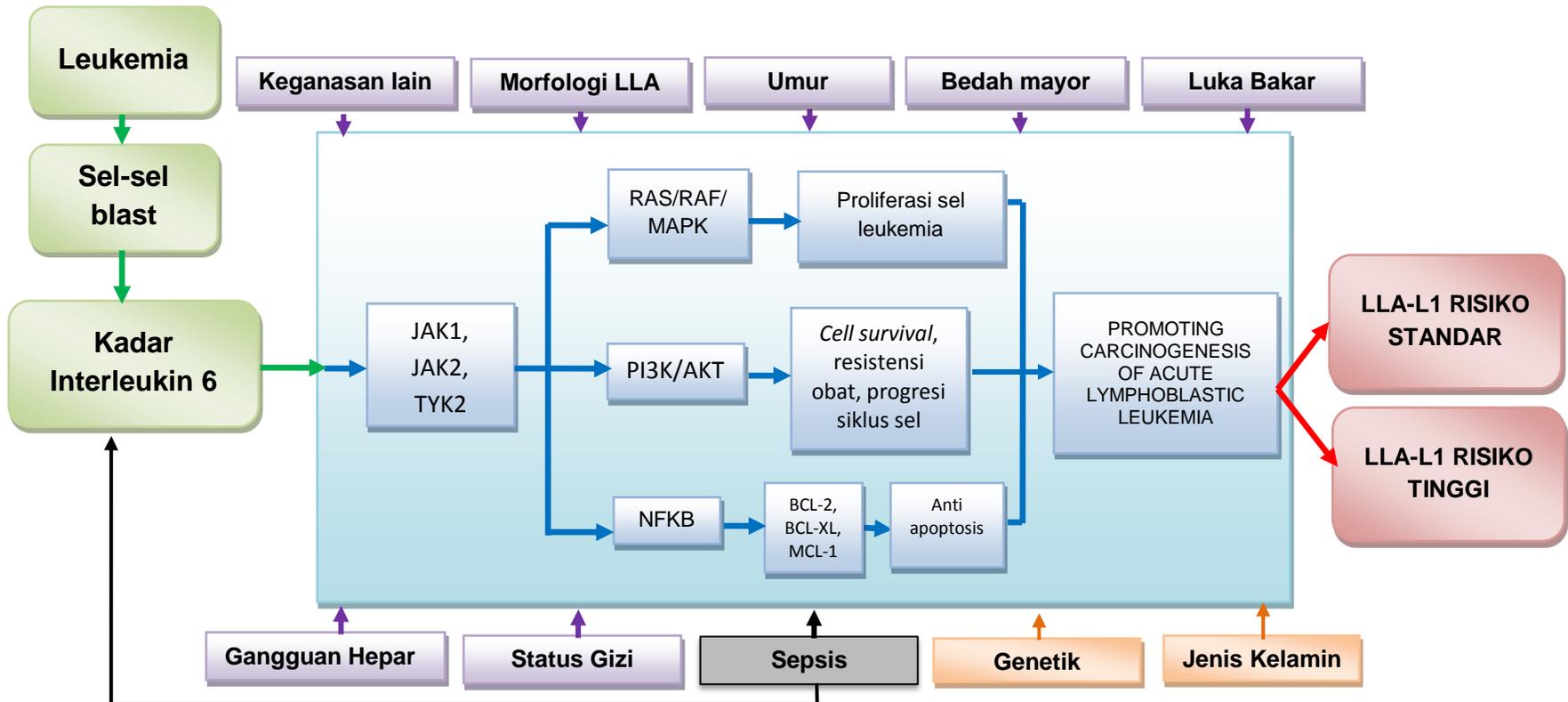
kelamin dengan kadar interleukin 6 pada pasien leukemia. (Kumari N, 2016, Stevens, 2017).

Kadar interleukin 6 juga dapat dipengaruhi oleh infeksi yang sedang berlangsung. Penelitian yang dilakukan oleh Stevens yang berusaha melihat pengaruh demam atau infeksi yang sedang berlangsung pada saat diagnosis terhadap peningkatan interleukin 6 pada pasien leukemia mieloblastik akut yang belum mendapat kemoterapi. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan kadar interleukin 6 antara kelompok leukemia mieloblastik akut yang sedang mengalami infeksi dengan kelompok tanpa infeksi. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Ostermann, dkk pada tahun 1994 yang membuktikan bahwa kadar interleukin 6 meningkat bermakna hanya pada kelompok anak dengan leukemia mieloblastik akut yang mengalami syok sepsis, namun tidak tampak perbedaan bermakna antara kelompok sepsis dibandingkan dengan kelompok tanpa sepsis pada pasien leukemia mieloblastik akut yang belum menjalani kemoterapi. (Ostermann, 1994, Stevens, 2017)

II.4 Kerangka Teori



BAB III KERANGKA KONSEP



- Keterangan:
- | | | | |
|---------------------|---|------------------------------|---|
| Variabel bebas | | Hubungan variabel bebas | → |
| Variabel tergantung | | Hubungan variabel tergantung | → |
| Variabel antara | | Hubungan variabel antara | → |
| Variabel kendali | | Hubungan variabel random | → |
| Variabel random | | Hubungan variabel random | → |
| Variabel moderator | | Hubungan variabel moderator | → |