



Analisis Faktor yang Mempengaruhi Kejadian Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) pada Anak di RSUD Dr. Soetomo

Primadita Syahbani^{1✉}, Mia Ratwita Andarsini², Martono Tri Utomo², Siprianus Ugroseno Yudho Bintoro³

¹Program Studi Kedokteran, Universitas Airlangga Surabaya

²Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

³Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Info Artikel

Diterima 30 Desember 2021

Disetujui 03 Maret 2022

Diterbitkan 30 Juni 2022

Kata Kunci:

Leukemia limfoblastik akut,
Anak

e-ISSN:

2613-9219

Akreditasi Nasional:

Sinta 4

Keywords:

Acute lymphoblastic leukemia,
Pediatric

✉ Corresponding author:

primadita.syahbani-2018@fk.unair.ac.id

Abstrak

Latar Belakang: Leukemia limfoblastik akut (LLA) pada anak menduduki peringkat teratas di beberapa rumah sakit di Indonesia. Angka kesintasan LLA di Indonesia rendah dibanding negara lain. **Tujuan:** Menganalisis pengaruh umur orangtua, BBL, paparan rokok, hidrokarbon, dan insektisida dengan kejadian LLA pada anak. **Metode:** Studi kasus kontrol berpasangan ini melibatkan penderita keganasan anak di RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode April 2019–Juni 2021. Penelitian ini mengikutsertakan 55 orang pada masing-masing kelompok kasus dan kontrol. Kasus merupakan anak dengan LLA dan penderita keganasan anak selain LLA sebagai kontrol. Data didapatkan dari rekam medis dan kuesioner yang diisi orangtua. **Hasil:** Umur ayah <25 tahun (OR=3; 95% CI=0,96–9,3), dua macam jenis bahan hidrokarbon (OR=0,23, 95% CI=0,065–0,8) dan tidak ada paparan bahan hidrokarbon pada ibu (OR=3,33, 95% CI=1,33–8,30), paparan bahan hidrokarbon sejak masa prekonsepsi (OR=0,3; 95% CI=0,12–0,74), dan tidak ada masa paparan bahan hidrokarbon pada ibu (OR=3,5; 95% CI=1,41–8,67) mempengaruhi kejadian LLA pada anak. BBL, paparan rokok, dan insektisida tidak berpengaruh. Tidak didapatkan faktor yang paling berpengaruh diantara seluruh faktor. **Kesimpulan:** Umur ayah <25 tahun, dua macam dan tidak ada paparan bahan hidrokarbon pada ibu, serta paparan sejak masa prekonsepsi dan tidak ada masa paparan bahan hidrokarbon pada ibu mempengaruhi LLA pada anak.

Abstract

Background: Childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) cases were in the first place in several Indonesia's hospitals. The survival rate in Indonesia was low compared to other countries. **Objective:** To analyze the influencing factors of ALL among parental age, BW, cigarettes, hydrocarbons, and insecticides. **Method:** A matched case-control study involved children with malignancies at Dr. Soetomo General Hospital Surabaya on April 2019–June 2021. The cases were children with ALL and children with malignancies other than ALL as the control. The study included 55 people in each case and control group. Data were obtained from medical records and questionnaires. **Result:** Influencing factors of childhood ALL are paternal age <25 years old (OR=3; 95% CI=0,96–9,3), two types of hydrocarbon products (OR=0,23, 95% CI=0,065–0,8) and none (OR=3,33, 95% CI=1,33–8,30) maternal exposure of hydrocarbons, preconception exposure (OR=0,3; 95% CI=0,12–0,74), and none (OR=3,5; 95% CI=1,41–8,67) maternal period exposure to hydrocarbons. BW, cigarette exposure, and insecticides exposure are not the influencing factors. Using the multivariate analysis, no factors was found to be the most influential. **Conclusion:** Influencing factors of childhood ALL were paternal age <25 years, two types and none maternal exposure to hydrocarbons, preconception and none maternal period of hydrocarbon exposures.

PENDAHULUAN

Leukemia limfoblastik akut (LLA) umum terjadi pada anak berumur 0-14 tahun, sebanyak 26% di Amerika Serikat [1]. Kejadian LLA di Indonesia menduduki peringkat teratas pada beberapa rumah sakit di Indonesia. Data di RSUP Sanglah Denpasar menunjukkan prevalensi pasien LLA anak pada tahun 2011-2015 mencapai 87% dan kasus baru meningkat dalam 4 tahun terakhir [2]. Selain tingginya prevalensi LLA anak di Indonesia, angka kesintasan penyakit ini juga masih rendah. Proporsi kesintasan relatif penderita LLA anak di Amerika Serikat mencapai 89% dan angka kesintasannya meningkat signifikan selama 3 dekade terakhir [3]. Sedangkan di Indonesia, kesintasan 4 tahun penderita LLA anak sebesar 26% [4]. Tingkat kesintasan LLA anak berhubungan dengan umur saat didiagnosis [5]. Studi mengenai LLA pada anak menyebutkan beberapa faktor memiliki pengaruh dengan terjadinya penyakit tersebut. Umur ibu ≥ 35 tahun berpengaruh pada LLA anak [6]. Selain itu, leukemia akut berhubungan dengan tingginya BBL dan paparan insektisida rumah [7,8].

Kejadian pada LLA anak juga berhubungan dengan paparan *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAHs) pada rokok saat trimester ketiga kehamilan dan ibu yang terpapar hidrokarbon selama prekonsepsi maupun kehamilan [9]. Prevalensi LLA anak di Indonesia termasuk tinggi dengan angka kesintasan yang masih rendah. Studi untuk mengetahui pengaruh beberapa faktor tersebut dengan kejadian LLA pada anak dapat memberikan gambaran untuk dilakukannya screening risiko sebagai usaha prevensi pada anak yang berisiko. Sehingga, LLA dapat didiagnosis lebih dini, prognosis membaik, dan tingkat kesintasan meningkat.

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan studi kasus-kontrol dengan mengambil data penderita keganasan anak di instalasi rawat jalan dan rawat inap Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode April 2019 – Juni 2021. Besar sampel dihitung dengan rumus penelitian *unmatched case control* dengan 95% *confidence interval* (CI) dan jumlah besar sampel sebanyak 55 pada setiap kelompok. Sampel dibagi menjadi dua kelompok, yaitu penderita LLA sebagai kelompok kasus dan penderita non-LLA (diagnosis keganasan selain LLA di poli hematologi onkologi) sebagai kontrol. Kedua kelompok dipasangkan berdasarkan kisaran umur saat diagnosis. Sampel didapat dengan teknik *consecutive sampling* pada anak berumur <18 tahun. Penelitian ini telah

mendapat izin dan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Soetomo.

Data didapatkan dari rekam medis pasien dan kuesioner yang diisi oleh orangtua anak berumur <18 tahun. Data primer didapat dari kuesioner yang berisi pertanyaan terkait faktor yang diteliti. Pada paparan rokok ayah dan ibu, hal yang didata adalah riwayat merokok, kebiasaan merokok, dan jumlah rokok per hari. Paparan rokok pada anak didapat dari ada tidaknya paparan dan riwayat paparan. Pekerjaan orangtua, masa kerja, penggunaan bahan pada pekerjaan, dan masa penggunaan bahan juga ditanyakan dalam kuesioner untuk mengetahui paparan hidrokarbon. Paparan insektisida didata dari penggunaan bahan dan masa pemakaian. Selain itu, dari kuesioner didapatkan juga data umur orangtua, umur anak saat diagnosis, jenis kelamin, dan tipe LLA. Sedangkan, data sekunder dari rekam medis untuk mengetahui tanggal lahir dan diagnosis anak.

Analisis data univariat dilakukan untuk mengetahui karakteristik penderita melalui persentase yang didapatkan pada kedua kelompok penelitian. Untuk mengetahui pengaruh faktor dengan LLA pada anak, dilakukan analisis bivariat dengan uji *chi square* menggunakan aplikasi *Epi Info* dan SPSS. Pengaruh faktor ditunjukkan dengan *odds ratio* (OR) yang didapat dengan 95% CI, dimana $p < 0,05$ menunjukkan hasil signifikan. Analisis multivariate dilakukan untuk mengetahui faktor yang paling mempengaruhi diantara seluruh faktor dengan analisis regresi logistik menggunakan aplikasi SPSS.

HASIL

Jumlah sampel pada masing-masing kelompok kasus dan kontrol sebesar 55 orang. Berdasarkan data pada Tabel 1, mayoritas penderita LLA berjenis kelamin laki-laki. Umur saat diagnosis terbanyak didapatkan pada kisaran umur 1 – kurang dari 10 tahun dan hampir keseluruhan sampel adalah penderita LLA L1. Berdasarkan nilai p pada variabel jenis kelamin dan umur saat diagnosis, tidak didapatkan perbedaan signifikan diantara kedua kelompok (nilai $p > 0,05$).

Tabel 2 menunjukkan bahwa pada variabel umur orangtua, mayoritas ayah pada kedua kelompok berumur 25-34 tahun saat anak lahir. Sama halnya dengan ayah, mayoritas umur ibu pada kedua kelompok adalah 25-34 tahun. Setelah dilakukan analisis bivariat, variabel umur orangtua saat anak lahir yang berpengaruh signifikan adalah umur ayah <25 tahun (nilai $p = 0,049$).

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik	Kasus (total = 55)	Kontrol (total = 55)	<i>p</i>
Jenis kelamin, n (%)			
Laki-laki	35 (63,6%)	38 (69,1%)	0,545
Perempuan	20 (36,4%)	17 (30,9%)	
Umur penderita saat diagnosis, n (%)			
<1 tahun	1 (1,8%)	5 (9,1%)	0,237
1-<10 tahun	39 (70,9%)	35 (63,6%)	
≥10 tahun	15 (27,3%)	15 (27,3%)	
Tipe LLA berdasarkan morfologi, n (%)			
L1	53 (96,4%)	-	-
L2	2 (3,6%)	-	

Tabel 2. Faktor Umur Orangtua terhadap Kejadian LLA

Variabel		Kasus (n = 55)	Kontrol (n = 55)	OR	95% CI	<i>p</i>
Umur ayah saat anak lahir, n (%)	<25 tahun	13 (23,6%)	5 (9,1%)	3	0,96 – 9,301	0,049*
	25-34 tahun	25 (45,5%)	29 (52,7%)	0,71	0,31 – 1,6	0,414
	≥35 tahun	17 (30,9%)	21 (38,2%)	0,77	0,38 – 1,56	0,479
Umur ibu saat anak lahir, n (%)	<25 tahun	22 (40%)	13 (23,6%)	1,9	0,88 – 4,08	0,094
	25-34 tahun	23 (41,8%)	26 (47,3%)	0,81	0,39 – 1,68	0,577
	≥35 tahun	10 (18,2%)	16 (29,1%)	0,57	0,23 – 1,36	0,2008

Keterangan: * = data signifikan (nilai $p < 0,05$)

Tabel 3. Faktor Berat Badan Lahir terhadap Kejadian LLA

Variabel		Kasus (n = 55)	Kontrol (n = 55)	OR	95% CI	<i>p</i>
Berat Badan Lahir, n (%)	<1000 gram	1 (1,8%)	0	3	0,12 – 73,64	0,479
	<2500 gram	4 (7,3%)	3 (5,5%)	1,3	0,29 – 5,96	0,726
	2500-3999 gram	44 (80%)	47 (85,5%)	0,66	0,23 – 1,87	0,454
	≥4000 gram	6 (10,9%)	5 (9,1%)	1,25	0,33 – 4,65	0,7539

Berdasarkan Tabel 3, mayoritas anak pada kedua kelompok penelitian ini lahir dengan berat badan normal (2500-3999 gram). Tidak didapatkan kategori berat

badan lahir yang memiliki pengaruh signifikan dengan kejadian LLA pada anak (nilai $p > 0,05$).

Tabel 4. Faktor Paparan Rokok terhadap Kejadian LLA

Variabel		Kasus (n = 55)	Kontrol (n = 55)	OR	95% CI	<i>p</i>
Ayah						
Kebiasaan merokok, n (%)	Ya	37 (67,3%)	37 (67,3%)	0,91	0,40 – 2,07	0,838
	Tidak	18 (32,7%)	18 (32,7%)	1	0,43 – 2,30	1
Riwayat merokok, n (%)	Aktif	34 (61,8%)	36 (65,5%)	0,81	0,33 – 1,97	0,654
	Prekonsepsi	1 (1,8%)	1 (1,8%)	1	0,06 – 15,98	1
	Kehamilan	1 (1,8%)	0	3	0,12 – 73,64	1
	Pasif	12 (21,8%)	12 (21,8%)	1	0,28 – 3,45	1
	Tidak	7 (12,7%)	6 (10,9%)	1,16	0,39 – 3,47	0,7905
Jumlah batang rokok per hari, n (%)	<10	29 (52,7%)	24 (43,6%)	1,45	0,67 – 3,13	0,335
	10-20	7 (12,7%)	11 (20%)	0,66	0,23 – 1,87	0,454
	>20	1 (1,8%)	3 (5,5%)	0,33	0,03 – 3,204	0,312
	Tidak ada	18 (32,7%)	17 (30,9%)	1,1	0,46 – 2,59	0,827
Ibu						
Kebiasaan merokok, n (%)	Ya	0	1 (1,8%)	0,33	0,0136 – 8,18	0,5
	Tidak	55 (100%)	54 (98,2%)	3	0,12 – 73,64	0,479
Riwayat merokok, n (%)	Aktif	0	1 (1,8%)	0,33	0,0136 – 8,18	0,5
	Pasif	37 (67,3%)	38 (69,1%)	0,84	0,37 – 1,88	0,69
	Tidak	18 (32,7%)	16 (29,1%)	1,81	0,52 – 2,63	0,683
Jumlah batang rokok per hari, n (%)	<10	2 (3,6%)	2 (3,6%)	1	0,14 – 7,09	0,937
	Tidak ada	53 (96,4%)	53 (96,4%)	1	0,14 – 7,09	0,9375
Anak						
Paparan pasif, n (%)	Ya	28 (50,9%)	28 (50,9%)	1	0,46 – 2,15	1
	Tidak	27 (49,1%)	27 (49,1%)	1	0,46 – 2,15	1
Riwayat paparan pasif, n (%)	Ayah	18 (32,7%)	15 (27,3%)	1,33	0,56 – 3,16	0,512
	Selain orangtua	22 (40%)	17 (30,9%)	1,41	0,67 – 2,96	0,353
	Tidak ada	15 (27,3%)	23 (41,8%)	0,5	0,21 – 1,16	0,1024

Berdasarkan Tabel 4, sebagian besar ayah pada kedua kelompok adalah merokok aktif, yaitu sejak sebelum anak terdiagnosis. Konsumsi rokok pada mayoritas ayah adalah <10 batang rokok per harinya. Sedangkan, mayoritas ibu pada kedua kelompok merupakan perokok pasif. Sebagian besar penderita LLA, mendapat paparan rokok secara pasif dari lingkungan, bukan dari kedua orangtuanya. Hasil analisis bivariat pada data seluruh variabel paparan rokok dari ayah, ibu, dan anak tidak menunjukkan pengaruh yang signifikan (nilai $p > 0,05$).

Berdasarkan data pada Tabel 5, jawaban terbanyak pada pekerjaan ayah terdapat pada pilihan “Lainnya”. Beberapa pekerjaan dalam kategori jawaban “Lainnya” adalah buruh, petani, pekerja serabutan, guru, pedagang, dan beberapa pekerjaan lainnya. Petani adalah pekerjaan terbanyak yang dipilih ayah pada kedua kelompok dengan 13,6% pada penderita LLA dan 17,9% pada kontrol dari total responden yang memilih kategori “Lainnya”. Pada kedua kelompok, mayoritas pekerjaan ayah dimulai sejak masa prekonsepsi.

Sebagian besar ayah dari anak penderita LLA tidak mendapat paparan bahan hidrokarbon, sehingga mayoritas tidak memiliki masa paparan. Sedangkan, ayah pada kelompok kontrol lebih banyak yang mendapat satu macam paparan bahan hidrokarbon dan kebanyakan dimulai sejak masa prekonsepsi.

Mayoritas ibu pada kedua kelompok memilih pilihan jawaban “Lainnya” pada variabel pekerjaan. Beberapa pekerjaan ibu yang terbanyak pada kolom “Lainnya” adalah ibu rumah tangga (IRT), guru, penjaga toko, dan pedagang. IRT adalah pekerjaan yang terbanyak dipilih pada kedua kelompok dan sebagian besar memulai pekerjaannya sejak masa prekonsepsi. Terkait paparan bahan hidrokarbon, mayoritas ibu penderita LLA tidak terpapar, namun sebagian besar ibu pada kontrol terpapar satu macam bahan hidrokarbon. Paparan bahan terbanyak didapatkan saat masa prekonsepsi. Berdasarkan analisis bivariat, tidak didapatkan pengaruh yang signifikan pada seluruh variabel paparan hidrokarbon pada ayah. Sedangkan pada ibu, pengaruh signifikan didapatkan pada dua

macam paparan bahan hidrokarbon dan tidak ada paparan. Selain itu, masa paparan bahan pada ibu sejak

masa preconsepsi dan tidak ada masa paparan berpengaruh signifikan.

Tabel 5. Faktor Paparan Hidrokarbon terhadap Kejadian LLA

Variabel		Kasus (n = 55)	Kontrol (n = 55)	OR	95% CI	p
Ayah						
Pekerjaan, n (%)	Pelukis	0	1 (1,8%)	0,33	0,013 – 8,18	0,5
	Pekerja pabrik	11 (20%)	8 (14,5%)	1,375	0,55 – 3,41	0,5
	Kendaraan bermotor	5 (9,1%)	2 (3,6%)	2,5	0,48 – 12,88	0,289
	Lainnya	39 (70,9%)	44 (80%)	2,5	0,48 – 12,88	0,289
Masa kerja, n (%)	Prekonsepsi	53 (96,4%)	52 (94,5%)	1,5	0,2506 – 8,97	0,687
	Postnatal	2 (3,6%)	3 (5,5%)	0,66	0,11 – 3,98	0,656
Macam paparan bahan, n (%)	Satu	15 (27,3%)	22 (40%)	0,58	0,26 – 1,28	0,177
	Dua	5 (9,1%)	2 (3,6%)	2,5	0,48 – 12,88	0,289
	Tiga	3 (5,5%)	7 (12,7%)	0,42	0,11 – 1,65	0,225
	Empat	4 (7,3%)	4 (7,3%)	1	0,25 – 3,99	0,99
	Tidak ada	28 (50,9%)	20 (36,4%)	1,8	0,83 – 3,89	0,1305
Masa paparan bahan, n (%)	Prekonsepsi	22 (40%)	32 (58,2%)	0,47	0,21 – 1,04	0,058
	Kehamilan	1 (1,8%)	0	3	0,12 – 73,64	1
	Postnatal	3 (5,5%)	3 (5,5%)	1	0,201 – 4,95	0,984
	Tidak ada	29 (52,7%)	20 (36,4%)	2	0,89 – 4,45	0,083
Ibu						
Pekerjaan, n (%)	Kendaraan bermotor	5 (9,1%)	0	1,66	0,39 – 6,97	0,507
	Lainnya	50 (90,9%)	52 (94,5%)	0,6	0,14- 2,51	0,503
Masa kerja, n (%)	Prekonsepsi	50 (90,9%)	51 (92,7%)	0,8	0,21 – 2,97	0,751
	Kehamilan	2 (3,6%)	2 (3,6%)	1	0,14 – 7,09	0,937
	Postnatal	3 (5,5%)	2 (3,6%)	1,5	0,2506 – 8,97	0,6875
Macam paparan bahan, n (%)	Satu	20 (36,4%)	23 (41,8%)	0,78	0,35 – 1,73	0,548
	Dua	4 (7,3%)	14 (25,5%)	0,23	0,065 – 0,8	0,0127*
	Tiga	3 (5,5%)	3 (5,5%)	1	0,2 – 4,95	0,984
	Empat	2 (3,6%)	3 (5,5%)	0,66	0,11 – 3,98	0,656
	Tidak ada	26 (47,3%)	12 (21,8%)	3,33	1,33 – 8,30	0,006*
Masa paparan bahan, n (%)	Prekonsepsi	28 (50,9%)	42 (76,4%)	0,3	0,12 – 0,74	0,006*
	Kehamilan	0	1 (1,8%)	0,33	0,01 – 8,18	0,5
	Tidak ada	27 (49,1%)	12 (21,8%)	3,5	1,41 – 8,67	0,003*

Keterangan: * = data signifikan (nilai p <0,05)

Tabel 6. Faktor Paparan Insektisida terhadap Kejadian LLA

Variabel		Kasus (n = 55)	Kontrol (n = 55)	OR	95% CI	p
Bahan-bahan insektisida, n (%)	<i>Insect repellent</i>	23 (41,8%)	23 (41,8%)	1	0,46 – 2,15	1
	Pengontrol serangga	9 (16,4%)	14 (25,5%)	0,54	0,2 – 1,47	0,2378
	Tidak	23 (41,8%)	18 (32,7%)	1,5	0,67 - 3,33	0,317
Masa paparan, n (%)	Prekonsepsi	18 (32,7%)	25 (45,5%)	0,56	0,24 – 1,27	0,161
	Kehamilan	6 (10,9%)	1 (1,8%)	6	0,72 – 49,83	0,0703
	Postnatal	8 (14,5%)	13 (23,6%)	0,58	0,22 – 1,48	0,263
	Tidak ada	23 (41,8%)	16 (29,1%)	1,87	0,79 – 4,42	0,1444

Insect repellent adalah bahan insektisida yang terbanyak digunakan pada kedua kelompok, berdasarkan Tabel 6. Pada kelompok kasus, responden yang tidak menggunakan insektisida berjumlah sama dengan pengguna *insect repellent*. Tidak didapatkan

masa paparan insektisida terhadap mayoritas responden pada kelompok kasus. Dari hasil analisis bivariat, tidak didapatkan pengaruh yang signifikan pada seluruh kategori paparan insektisida (nilai $p > 0,05$).

PEMBAHASAN

Karakteristik penderita LLA pada penelitian ini sebagian besar berjenis kelamin laki laki. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di beberapa rumah sakit di Indonesia, diantaranya di RSAB Harapan Kita dan RSUP Sanglah Bali [10,11]. Mayoritas penderita LLA berumur antara 1- kurang dari 10 tahun saat didiagnosis dan bertipe L1 berdasarkan morfologinya, hal ini sejalan dengan penelitian di RSAB Harapan Kita [11]. Namun, pada penelitian di RSUP Sanglah Bali, tipe L2 yang lebih banyak ditemukan [2].

Umur ayah saat anak lahir yang berpengaruh signifikan pada kejadian LLA adalah <25 tahun. Meskipun batas umur berbeda, hasil yang sejalan didapatkan pada penelitian yang dilakukan pada bayi penderita LLA pada ayah yang berumur <20 tahun, tetapi mekanismenya masih belum jelas [12]. Mutasi *de novo germline* yang terjadi pada ayah diperkirakan berisiko pada anak [12]. Pada LLA anak, semakin tua umur ayah maka risiko LLA anak semakin meningkat juga [6]. Kurang bervariasinya umur orangtua pada studi kasus dan kontrol dapat menjadi penyebab tidak ditemukannya hasil yang signifikan [6]. Pada umur ibu, tidak didapatkan pengaruh yang signifikan dengan kejadian LLA pada anak. Namun, ibu berumur <25 tahun memiliki risiko tertinggi untuk terjadinya LLA pada anak, berkebalikan dengan studi sebelumnya, tren umur ibu yang lebih tua berhubungan signifikan dengan risiko LLA pada anak [6,13]. Hasil yang berbeda dapat disebabkan oleh bias seleksi yang menghasilkan

kelompok kontrol yang distribusinya kurang mewakili populasi [6]. Namun, mengetahui pengaruh faktor umur orangtua terhadap kejadian LLA pada anak dengan lebih spesifik menjadi penting. Sehingga, dapat diberikan pendampingan sebagai tindakan prevensi pada orangtua dengan umur tertentu.

Pada penelitian ini, tidak didapatkan pengaruh yang signifikan antara BBL dengan LLA pada anak, namun peningkatan risiko terbesar didapatkan pada anak dengan BBL lebih kecil (<1000 gram dan <2500 gram), sejalan dengan penelitian sebelumnya [14]. Mayoritas penderita LLA pada penelitian ini memiliki BBL normal (2500-3999 gram) dan lebih besar (>4000 gram) dan berdasarkan studi lain BBL yang lebih besar dapat meningkatkan risiko LLA pada anak [15,16].

Pada penelitian ini, merokok pada ayah tidak berpengaruh signifikan dengan risiko LLA pada anak, namun pada studi sebelumnya, merokok sejak masa prekonsepsi dan kehamilan berpengaruh signifikan dengan LLA pada anak [17–19]. Berdasarkan data jumlah konsumsi rokok, nilai OR tertinggi didapatkan pada konsumsi rokok <10 batang per hari, berbeda dengan penelitian lain yang menunjukkan bahwa berapapun jumlah konsumsi rokok tetap berpengaruh signifikan dengan kejadian LLA [18]. Kebiasaan merokok pada ibu tidak berpengaruh dengan kejadian LLA karena seluruh ibu penderita LLA pada penelitian ini tidak merokok secara aktif. Sama halnya dengan penelitian ini, tidak ditemukan ibu hamil yang merokok

secara aktif pada penelitian yang dilakukan di salah satu kota di Indonesia [20]. Meskipun tidak ditemukan riwayat perokok aktif, sebanyak 67,3% ibu penderita LLA adalah perokok pasif, sesuai dengan penelitian pada ibu hamil di Jawa Tengah yang mayoritas sebagai *secondhand smokers* (SHS), yaitu mendapat paparan asap rokok dari orang lain [20]. Namun, ibu sebagai perokok pasif tidak berpengaruh signifikan dengan LLA pada anak, sejalan dengan hasil pada penelitian sebelumnya [18]. Mayoritas anak penderita LLA pada penelitian ini mendapat paparan rokok pasif dan kebanyakan didapat dari lingkungan sekitar selain ayah dan ibu. Namun, tidak didapatkan pengaruh yang signifikan antara risiko LLA dengan paparan pasif rokok pada anak, sesuai dengan studi terkait delesi gen.

Meskipun pada beberapa penelitian sebelumnya terdapat perbedaan hasil, namun dapat dilihat bahwa mayoritas ayah pada penelitian ini adalah seorang perokok. Merokok merupakan salah satu faktor risiko lingkungan yang dapat mempengaruhi kejadian LLA pada anak dengan meningkatkan pembentukan *ALL-associated driver deletions* [18]. Hal ini menjadi penting karena ekspresi yang berlebihan dan penurunan regulasi yang terjadi pada gen milik fetus berhubungan dengan risiko terjadinya LLA [19]. Faktor risiko rokok ini adalah salah satu faktor prognosis LLA yang dapat diubah [21]. Oleh karena itu, selain pengobatan terapeutik, diperlukan adanya inisiasi usaha preventif terkait rokok dan kebiasannya, dengan harapan dapat menurunkan risiko dan meningkatkan tingkat kesintasan penderita LLA anak [21].

Pada beberapa pekerjaan seperti mekanik mesin, konstruksi, pekerja pabrik, dan industri sepatu didapatkan paparan zat hidrokarbon yang berhubungan dengan peningkatan risiko LLA pada anak [22,23]. Pada penelitian ini, tidak didapatkan pengaruh signifikan dari pekerjaan yang dijalani ayah maupun ibu. Namun, peningkatan risiko yang besar didapatkan pada pekerjaan ayah pada kategori "Lainnya", dimana petani sebagai pilihan terbanyak. Salah satu bahan yang sering digunakan pada pertanian adalah pestisida dan paparan ayah terhadap pestisida dari pekerjaannya berhubungan dengan peningkatan risiko leukemia akut pada anak [24]. Pada ibu, sebagian besar berprofesi sebagai ibu rumah tangga (IRT) pada pilihan "Lainnya". Bahasan mengenai pengaruh pekerjaan ibu dengan risiko LLA belum ditemukan, namun paparan zat pada lingkungan kerja ibu yang berhubungan signifikan dengan kejadian leukemia pada anak adalah benzena, alifatik, dan *aromatic hydrocarbon* [23,25].

Pekerjaan ayah terbanyak kedua didapatkan pada profesi pekerja pabrik, dimana beberapa bahan

industri memiliki peran dalam meningkatkan risiko LLA. Contohnya bahan-bahan seperti, paparan zat *chlorinated hydrocarbon*, benzena, *glycol ethers*, PAHs dan besi di lingkungan pekerjaan ayah berhubungan dengan peningkatan risiko LLA pada anak [22]. Selain itu, hasil pembakaran mesin diesel, timbal, dan mineral oil juga dapat meningkatkan risiko leukemia pada anak [25]. Pekerjaan dengan kendaraan bermotor banyak dilakukan oleh ayah maupun ibu pada penelitian ini. Bahan hidrokarbon seperti oli, bensin, dan solar mudah ditemui dalam profesi ini, dimana hasil pembakaran bahan tersebut menghasilkan zat *BTEX* (benzena, toluene, ethyl benzena, dan xylene) yang berkaitan erat dengan kejadian LLA [26].

Pengaruh banyaknya macam paparan dan hubungannya dengan risiko LLA pada anak masih belum banyak dibahas. Pada penelitian ini, ibu yang mendapat kombinasi dua macam bahan dan tidak mendapat paparan bahan hidrokarbon berpengaruh signifikan dengan LLA pada anak. Namun, peningkatan risiko lebih tinggi pada ibu yang tidak mendapat paparan (OR=3,33) dibandingkan yang mendapat dua macam paparan (OR=0,23). Hasil ini menunjukkan bahwa kejadian LLA pada anak tidak terlalu dipengaruhi oleh paparan bahan hidrokarbon pada ibu dibandingkan dengan kejadian non-LLA. Pengaruh bahan hidrokarbon signifikan dengan kejadian LLA dan non-LLA yang salah satunya adalah limfoma non-Hodgkin [9,25]. Adanya faktor lain yang lebih berpengaruh pada LLA, seperti paparan hidrokarbon yang langsung didapat anak dapat menyebabkan paparan hidrokarbon pada ibu tidak terlalu berpengaruh. Oleh karena itu, penelitian lanjutan lebih detail diperlukan untuk mengetahui faktor lain yang lebih berperan. Mayoritas kombinasi zat hidrokarbon yang sering digunakan adalah produk pembersih dan minyak goreng (75%), dimana pada produk pembersih yang digunakan pada kaca, lantai, dan beberapa permukaan, terkandung zat pelarut yang berhubungan dengan risiko LLA pada anak [9]. Sedangkan, pada ayah tidak didapatkan pengaruh yang signifikan terhadap banyaknya macam paparan bahan hidrokarbon yang didapat. Tetapi satu macam bahan hidrokarbon dengan pilihan terbanyak adalah cat jenis lain (20%) dan paparan yang didapat selama 1-3 bulan sebelum masa konsepsi, kehamilan, dan setelah lahir dapat meningkatkan risiko kejadian LLA pada anak [27].

Pada penelitian ini, mayoritas masa kerja dan paparan bahan hidrokarbon pada ayah dan ibu dimulai sejak masa prekonsepsi. Namun, pengaruh signifikan hanya ditemukan pada ibu yang terpapar sejak masa prekonsepsi dan ibu yang tidak terpapar bahan

hidrokarbon. Ibu yang tidak terpapar (OR=3,5) memiliki nilai OR lebih tinggi dibanding ibu yang terpapar sejak masa prekonsepsi (OR=0,3). Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa kejadian LLA pada anak tidak terlalu dipengaruhi oleh paparan pada ibu sejak masa prekonsepsi dibanding kejadian non-LLA. Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa paparan sejak masa prekonsepsi ikut berperan meningkatkan risiko kejadian leukemia pada anak, sesuai dengan penelitian ini [25]. Namun, terdapat beberapa faktor lain yang mungkin lebih berperan dalam mempengaruhi kejadian LLA selain paparan hidrokarbon pada ibu sejak masa prekonsepsi. Oleh karena itu, diperlukan penelitian terkait paparan lain baik dari orangtua maupun anak yang dapat mempengaruhi kejadian LLA pada anak. Selain itu, paparan bahan hidrokarbon pada ibu sejak hamil juga berhubungan dengan LLA pada anak, namun tidak didapatkan hasil yang sama dalam penelitian ini [23,26].

Berdasarkan penelitian sebelumnya, besar sampel pada penelitian kasus kontrol yang didapat mencapai ratusan, namun berbeda dengan penelitian ini [17,23]. Bahan insektisida maupun masa paparannya tidak berpengaruh signifikan dengan kejadian LLA pada penelitian ini. Mayoritas penderita menggunakan *insect repellent*, namun tidak didapatkan pengaruh yang signifikan. Hal yang sejalan didapatkan pada sebuah penelitian dimana *personal insect repellent* tidak berhubungan dengan risiko kejadian LLA [28]. Namun, hubungan dengan kejadian LLA didapatkan pada produk pestisida rumahan dan produk pembasmi serangga profesional (Bailey et al.). Peningkatan risiko tertinggi didapat pada paparan insektisida sejak masa kehamilan (OR = 6) dan paparan ini berpengaruh signifikan dengan kejadian LLA pada anak maupun bayi [24]. Berdasarkan studi lainnya, masa paparan sejak masa prekonsepsi dan postnatal juga berhubungan dengan kejadian LLA pada anak [28]. Hasil yang berbeda pada masa paparan dapat disebabkan oleh kurang bervariasinya data. Selain itu, kuesioner pada penelitian ini diisi oleh orangtua secara mandiri berdasarkan pengalaman yang diingat, sehingga *recall bias* rawan didapatkan.

Pada hasil analisis multivariat, tidak didapatkan faktor yang paling berpengaruh dengan kejadian LLA. Hal ini menunjukkan bahwa faktor-faktor yang mempengaruhi penyakit keganasan pada anak (termasuk LLA) adalah penyakit multifaktorial. Pada analisis bivariat, terdapat beberapa variabel yang tidak menunjukkan pengaruh yang signifikan. Perbedaan masa, besar sampel, dan metode penelitian dapat memberikan perbedaan hasil dengan penelitian

sebelumnya. Selain itu, terdapat beberapa pilihan jawaban kuesioner yang kurang luas dan mudah dikenali seperti pada jenis insektisida rumahan serta produk dan pekerjaan terkait hidrokarbon. Meskipun tidak signifikan, beberapa variabel yang seharusnya signifikan memiliki prevalensi yang tinggi pada penderita LLA, seperti ayah perokok dan BBL yang besar. Oleh karena itu, hasil pada penelitian ini perlu dikaji lebih lanjut, terutama yang dengan prevalensi tinggi, sebagai usaha perwujudan inisiasi upaya prevensi agar risiko LLA pada anak dapat diketahui lebih dini.

KESIMPULAN

Karakteristik penderita LLA anak di RSUD Dr. Soetomo Surabaya mayoritas berjenis kelamin laki-laki, umur saat diagnosis paling banyak berkisar antara 1 – kurang dari 10 tahun, dan tipe berdasarkan morfologi terbanyak adalah L1. Faktor yang berpengaruh dengan kejadian LLA pada anak adalah umur ayah <25 tahun saat anak lahir, dua macam paparan bahan hidrokarbon pada ibu, tidak ada paparan bahan hidrokarbon pada ibu, paparan bahan hidrokarbon sejak masa prekonsepsi pada ibu, dan tidak ada masa paparan bahan pada ibu. BBL, paparan rokok, hidrokarbon, dan insektisida tidak berpengaruh dengan kejadian LLA pada anak. Diantara seluruh faktor, tidak didapatkan faktor yang paling berpengaruh dengan kejadian LLA anak. Diperlukan adanya penelitian lebih lanjut terkait faktor-faktor lain seperti, paparan bahan kimia langsung pada anak, jenis bahan hidrokarbon yang umum di masyarakat, dan pekerjaan pada masyarakat yang berkaitan dengan zat hidrokarbon.

UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada dosen pembimbing, dokter, perawat, staf, dan responden penelitian yang telah membantu kelancaran penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- 1]. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2014 Mar;64(2):83–103. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21219>
- 2]. Tarigan ADT, Ariawati K, Widnyana P. Prevalensi dan karakteristik anak dengan leukemia limfoblastik akut tahun 2011-2015 di RSUP Sanglah Denpasar. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2019 Aug 1;50(2):391–5. Available

from:

<https://www.medicinaudayana.org/index.php/medicina/article/view/287>

- [3]. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(5):363–85.
- [4]. Elisafitri R, Arsin AA, Wahyu A. Kesintasan Pasien Leukemia Limfoblastik Akut pada Anak di RSUP.Dr.Wahidin SUDirohusodo Makassar. *J Kesehat Masy Marit.* 2018;3(1):281–90.
- [5]. Hossain MJ, Xie L, McCahan SM. Characterization of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Survival Patterns by Age at Diagnosis. *J Cancer Epidemiol.* 2014;2014.
- [6]. Petridou ET, Georgakis MK, Erdmann F, Ma X, Heck JE, Auvinen A, et al. Advanced parental age as risk factor for childhood acute lymphoblastic leukemia: results from studies of the Childhood Leukemia International Consortium. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(10):965–76.
- [7]. Bangun PK, Lubis B, Sofyani S, Rosdiana N, Siregar OR. Risk factors of childhood leukemia. *Paediatr Indones.* 2014;54(6):358.
- [8]. Chen M, Chang CH, Tao L, Lu C. Residential exposure to pesticide during childhood and childhood cancers: A meta-analysis. *Pediatrics.* 2015;136(4):719–29.
- [9]. Zhou Y, Zhang S, Li Z, Zhu J, Bi Y, Bai YE, et al. Maternal benzene exposure during pregnancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis of epidemiologic studies. *PLoS One.* 2014;9(10).
- [10]. Adinatha Y, Ariawati K. Gambaran karakteristik kanker anak di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia periode 2008-2017. *Intisari Sains Medis.* 2020;11(2):575.
- [11]. Yulianti E, Adnan N. Faktor-Faktor Prognostik Kesintasan 5 Tahun Leukemia Limfoblastik Akut Pada Anak Usia 1 - 18 Tahun. *J Kesehat Masy.* 2020;10(2):86–96.
- [12]. Marcotte EL, Druley TE, Johnson KJ, Richardson M, Behren J V, Mueller BA, et al. Parental age and risk of infant leukemia: a pooled analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2017;31(6):563–72.
- [13]. Sergeantanis TN, Thomopoulos TP, Gialamas SP, Karalexi MA, Biniaris-Georgallis SI, Kontogeorgi E, et al. Risk for childhood leukemia associated with maternal and paternal age. *Vol. 30, European Journal of Epidemiology.* Springer Netherlands; 2015. 1229–1261 p.
- [14]. Jiménez-Hernández E, Fajardo-Gutiérrez A, Núñez-Enriquez JC, Martín-Trejo JA, Espinoza-Hernández LE, Flores-Lujano J, et al. A greater birthweight increases the risk of acute leukemias in Mexican children—experience from the Mexican Interinstitutional Group for the Identification of the Causes of Childhood Leukemia (MIGICCL). *Cancer Med.* 2018;7(4):1528–36.
- [15]. Rafieemehr H, Calhor F, Esfahani H, Gholiabad SG. Risk of acute lymphoblastic leukemia: Results of a case-control study. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2019;20(8):2477–83.
- [16]. Lupatsch JE, Kreis C, Konstantinoudis G, Ansari M, Kuehni CE, Spycher BD. Birth characteristics and childhood leukemia in Switzerland: a register-based case-control study. *Cancer Causes Control [Internet].* 2021;32(7):713–23. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10552-021-01423-3>
- [17]. Smith AJ de, Kaur M, Gonseth S, Endicott A, Selvin S, Zhang L, et al. Correlates of prenatal and early-life tobacco smoke exposure and frequency of common gene deletions in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res.* 2017;77(7):1674–83.
- [18]. Chunxia D, Meifang W, Jianhua Z, Ruijuan Z, Xiue L, Zhuanzhen Z, et al. Tobacco smoke exposure and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia: A meta-Analysis. *Med (United States).* 2019;98(28).
- [19]. Cao Y, Lu J, Lu J. Paternal Smoking before Conception and during Pregnancy Is Associated with an Increased Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 17 Case-Control Studies. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020;42(1):32–40.
- [20]. Mayangsari H, Mahmood MA. Active Smoking and Exposure To Passive Smoking Among Pregnant Women Attending a Primary Health Centre in Temanggung, Indonesia. *Indones J Public Heal.* 2021;16(1):134.
- [21]. Cárceles-Álvarez A, Ortega-García JA, López-Hernández FA, Fuster-Soler JL, Ramis R, Kloosterman N, et al. Secondhand smoke: A new and modifiable prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemias.

- Environ Res [Internet]. 2019;178(August):108689. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108689>
- [22]. Metayer C, Scelo G, Kang AY, Gunier RB, Reinier K, Lea S, et al. A task-based assessment of parental occupational exposure to organic solvents and other compounds and the risk of childhood leukemia in California. *Environ Res* [Internet]. 2016;151:174–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.06.047>
- [23]. Heck JE, He D, Contreras ZA, Ritz B, Olsen J, Hansen J. Parental Occupational Exposure to Benzene and the Risk of Childhood and Adolescent Acute Lymphoblastic Leukemia: a Population-Based Study. *Occup Environ Med* [Internet]. 2019 Aug;76(8):527–9. Available from: <https://oem.bmj.com/lookup/doi/10.1136/oemed-2019-105738>
- [24]. Karalexi MA, Tagkas CF, Markozannes G, Tseretopoulou X, Hernández AF, Schüz J, et al. Exposure to pesticides and childhood leukemia risk: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*. 2021;285(November 2020).
- [25]. Miligi L, Benvenuti A, Mattioli S, Salvan A, Tozzi GA, Ranucci A, et al. Risk of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma after parental occupational exposure to solvents and other agents: The SETIL Study. *Occup Environ Med*. 2013;70(9):648–55.
- [26]. Heck JE, Park AS, Qiu J, Cockburn M, Ritz B. Risk of leukemia in relation to exposure to ambient air toxics in pregnancy and early childhood. *Int J Hyg Environ Health*. 2014;217(6):662–8.
- [27]. Bailey HD, Metayer C, Milne E, Petridou ET, Infante-Rivard C, Spector LG, et al. Home paint exposures and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: findings from the Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Causes Control*. 2015;26(9):1257–70.
- [28]. Bailey HD, Infante-Rivard C, Metayer C, Clavel J, Lightfoot T, Kaatsch P, et al. Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: Findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 Dec 1;137(11):2644–63. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.29631>