

Hubungan Berat Lahir dan Faktor Perinatal terhadap Kejadian Leukemia pada Anak

Fajar Yuniftiadi, Bambang Sudarmanto, M. Heru Muryawan
Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Latar belakang. Etiologi definitif penyebab kanker pada anak masih belum jelas dan bersifat multifaktorial. Berat bayi lahir lebih dikaitkan dengan risiko terjadinya leukemia pada anak. Hal ini disebabkan karena tingginya hormon pertumbuhan pada bayi besar yang mempunyai efek onkogenik pada perkembangan sistem imun tubuhnya sehingga meningkatkan risiko dari progresifitas terjadinya leukemia.

Tujuan. Menganalisis hubungan berat lahir dan faktor perinatal terhadap kejadian leukemia pada anak.

Metode. Penelitian dilakukan pada bulan Januari 2018 hingga bulan Juni 2019 dengan desain *case control* pada pasien hemato-onkologi anak di RSUP dr. Kariadi Semarang. Data berat lahir dan faktor risiko perinatal dianalisis menggunakan uji *Mann Whitney* dan *chi square* untuk melihat hubungan berat lahir dan faktor perinatal antara anak penderita leukemia akut dengan anak yang tidak menderita leukemia. Nilai p dianggap bermakna apabila $p < 0,05$.

Hasil. Penelitian ini terdiri dari 184 pasien, 90 (48,91%) adalah kelompok subjek yang menderita leukemia, dan 94 (51,09%) adalah kelompok kontrol yang tidak menderita leukemia. Sebanyak 79 (87,7%) subjek menderita *acute lymphoblastic leukemia*, 7 (7,8%) subjek menderita *acute myeloblastic leukemia* dan 4 (4,4%) subjek menderita *chronic myeloblastic leukemia*. Didapatkan nilai p 0,151 ($p > 0,05$) dari hubungan berat lahir dan kejadian leukemia, nilai $p=0,861$ ($p > 0,05$) dari hubungan usia ibu saat hamil terhadap kejadian leukemia dan nilai $p=0,543$ ($p > 0,05$) dari hubungan jenis persalinan dengan kejadian leukemia.

Kesimpulan. Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara berat lahir, usia ibu saat hamil dan jenis persalinan terhadap kejadian leukemia pada anak di RSUP dr. Kariadi. **Sari Pediatri** 2022;24(2):69-74

Kata kunci: leukemia anak, berat lahir, usia ibu saat hamil, jenis persalinan

The Association of Birth Weight and Perinatal Factors in Childhood Leukemia

Fajar Yuniftiadi, Bambang Sudarmanto, M. Heru Muryawan

Background. The definitive etiology of cancer in children remains unclear and multifactorial. The Birth weight associated with childhood leukemia. This is due to the high growth hormone in macrosomia babies which has an oncogenic effect on the development of the body's immune system, thereby increasing the risk of progression from leukemia.

Objective. To analyze the association of birth weight and perinatal factors to the incidence of leukemia in children.

Methods. The study was conducted from January 2018 to June 2019 with a case control design in pediatric hemato-oncology patients at Kariadi Hospital Semarang. Data on birth weight and perinatal risk factors were analyzed using the Mann Whitney and Chi Square test to see the relationship of birth weight and perinatal factors between children with acute leukemia and children without leukemia. P value is considered significant if $p < 0.05$.

Result. The study consisted of 184 patients, 90 (48.91%) were the subject group suffering from leukemia, and 94 (51.09%) were the control group who did not suffer from leukemia. A total of 79 (87.7%) subjects suffered from acute lymphoblastic leukemia, 7 (7.8%) subjects suffered from acute myeloblastic leukemia and 4 (4.4%) subjects suffered from chronic myeloblastic leukemia. Obtained p value of 0.151 ($p > 0.05$) from the relationship of birth weight and the incidence of leukemia, maternal age during pregnancy to the incidence of leukemia with a p value of 0.861 ($p > 0.05$) and the type of delivery with the incidence of leukemia with a value of $p = 0.543$ ($p > 0.05$).

Conclusion. There is no significant relationship between birth weight, maternal age during pregnancy and the type of childbirth to the incidence of leukemia in children in RSUP dr. Kariadi. **Sari Pediatri** 2022;24(2):69-74

Keywords: childhood leukemia, birth weight, mother age at pregnancy, type of delivery

Alamat korespondensi: Fajar Yuniftiadi, Bambang Sudarmanto. Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran UNDIP/RSUP Dr Kariadi, Jl. Dr.Sutomo No16-18, Semarang. Email: ikarsdk@gmail.com

Leukemia adalah keganasan paling sering ditemukan pada anak. Kejadian leukemia akut secara epidemiologi sebesar 30%-40% dari seluruh keganasan pada anak. Puncak kejadian terjadi pada usia 2-5 tahun dan angka kejadian anak di bawah usia 15 tahun rata-rata 4 – 4,5/100.000 per tahun. Leukemia akut umumnya dibagi menjadi limfoblastik dan mieloblastik. Kejadian leukemia di negara berkembang kurang lebih sama, yaitu *acute lymphoblastic leukemia* (ALL) 83% dan sisanya *acute myeloid leukemia* (AML), yaitu 17%.³ Rasio laki-laki dan perempuan adalah 1,15 untuk ALL dan mendekati 1 untuk AML.¹

Penelitian terdahulu yang sudah dilakukan lebih dari 50 tahun yang lalu, mengatakan bahwa berat lahir dikaitkan dengan risiko kejadian kanker pada anak. Dugaan ini dikaitkan dengan adanya pemeriksaan pada kondisi geografis yang berbeda, terutama pada penelitian serial kasus. Beberapa penelitian lain telah menyimpulkan bahwa secara keseluruhan ada peningkatan risiko terjadinya ALL pada anak dengan berat lahir lebih (didefinisikan ≥ 4000 gram), sebuah hubungan linear pada setiap gram kenaikan berat lahir.²

Berat bayi lahir lebih dikaitkan dengan risiko terjadinya ALL dan AML pada anak.³ Hal ini disebabkan karena tingginya hormon *insuline like growth factor-I* (IGF-1) pada bayi besar yang mempunyai efek onkogenik pada perkembangan sistem imun tubuhnya sehingga meningkatkan risiko dari progresifitas terjadinya leukemia. Hormon IGF-1 menstimulasi proliferasi sel, menghambat apoptosis dan juga penting dalam pembentukan dan regulasi sel darah karena beberapa reseptor ditemukan dalam sistem hematopoietik. Hormon IGF-1 juga menstimulasi produksi sel darah merah dan meregulasi perkembangan normal sel *B-lymphocyte*.^{4,5,6}

Penelitian sebelumnya mengenai hubungan antara berat lahir dan ALL. Penelitian oleh McLaughlin dkk⁷ menunjukkan bahwa berat lahir >3500 gram berhubungan dengan kejadian ALL pada anak. Penelitian lain oleh Oksuzyan dkk⁸ bahwa bayi berat lahir >4500 gram berisiko terjadinya leukemia, bayi dengan kecil masa kehamilan berisiko lebih rendah terjadi leukemia, ibu dengan usia 35-45 tahun saat hamil lebih berisiko anaknya terjadi leukemia.

Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara berat lahir dan faktor perinatal (usia ibu, dan cara persalinan) dengan terjadinya leukemia pada anak.

Metode

Penelitian kasus kontrol dilakukan dari Januari 2018 hingga Juni 2019 pada anak leukemia usia 1-18 tahun yang berobat ke RS Kariadi Semarang. Subjek sejumlah 90 anak yang memenuhi kriteria penelitian dengan pengumpulan sampel secara *consecutive*. Kriteria inklusi untuk kelompok subjek penelitian ini yaitu anak usia 1-18 tahun yang terdiagnosis leukemia, tidak terdiagnosis sindrom Down dan penyakit genetik lain, tidak ada riwayat keluarga dengan kanker, rumah berjarak >200 meter dari saluran udara tegangan ekstra tinggi (SUTET), anggota keluarga satu rumah tidak merokok, dan tidak menggunakan pestisida/insektisida di dalam rumah.

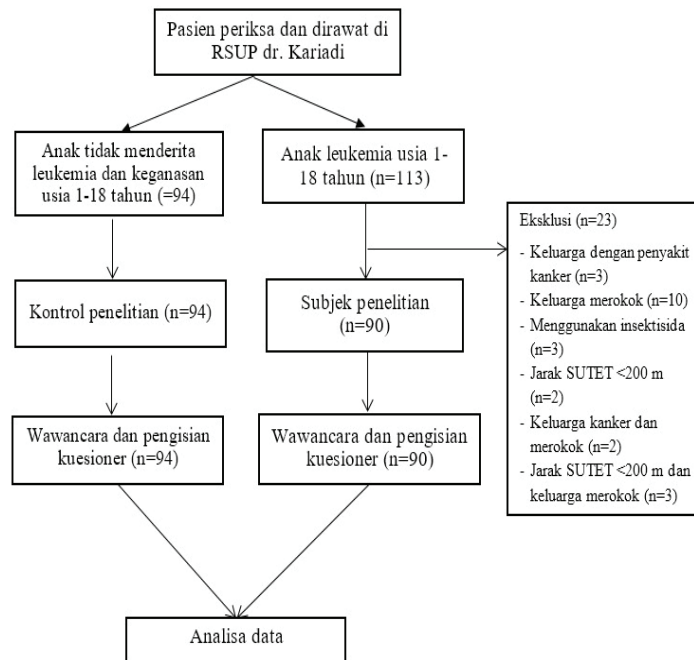
Kriteria inklusi untuk kelompok kontrol adalah anak usia 1-18 tahun yang tidak terdiagnosis leukemia. Penentuan diagnosis leukemia sesuai dengan hasil pemeriksaan biopsi sumsum tulang. Kriteria eksklusinya adalah bila data yang diperoleh tidak lengkap. *Informed* diberikan kepada orangtua atau keluarga mengenai penelitian yang akan dilakukan. Kelompok kasus maupun kontrol dianamnesis faktor risiko prenatal yang memengaruhi, antara lain, berat lahir, usia ibu saat hamil, dan jenis persalinan.

Hubungan antara berbagai faktor risiko prenatal terhadap kejadian leukemia pada anak dianalisis dan didapatkan nilai *odds ratio* nya. Perbedaan dianggap bermakna apabila $p < 0,05$. Analisis data menggunakan program SPSS *for Windows* v.24.0. Persetujuan etik (*ethical clearance*) didapatkan dari Komisi Etika Penelitian Kedokteran Fakultas kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr Kariadi Semarang.

Hasil

Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Kariadi Semarang, mulai bulan Januari 2018 hingga bulan Juni 2019 pada 90 anak yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi sebagai kelompok subjek, dan 94 anak yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai kelompok kontrol.

Karakteristik subyek penelitian tertera pada Tabel 1. Selama waktu penelitian (Januari 2018 – Juni 2019), terdapat 113 anak yang terdiagnosis leukemia yang berumur 1-18 tahun di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Dari 113 subjek, terdapat 23 subjek yang dieksklusi sehingga jumlah subjek yang diteliti adalah 90. Sembilan



Gambar 1. Diagram CONSORT

Tabel 1. Karakteristik subyek

Variabel	Subjek (n=90)	Kontrol (n=94)	p
Umur (SB), rata-rata	8,1 (4,4)	7,9 (4,3)	0,762 [¥]
Jenis kelamin			0,936 [€]
Laki-laki	57 (63,3)	59 (62,7)	
Perempuan	33 (36,7)	35 (37,3)	
Status paritas			0,958 [€]
Primi gravida	53 (58,9)	55 (58,5)	
Multi gravida	37 (41,1)	39 (41,5)	
Jenis persalinan			0,543 [€]
Spontan	80 (88,9)	83 (88,3)	
Sectio caesaria	10 (11,1)	11 (11,7)	
Berat lahir			
<3500 gram	80 (88,9)	89 (94,7)	0,151 [€]
≥3500 gram	10 (11,1)	5 (5,3)	
Usia ibu saat hamil			0,861 [€]
<30 tahun	69 (76,7)	70 (74,5)	
>30 tahun	21 (23,3)	24 (25,5)	

Keterangan : [¥] Mann Whitney U; [€] Chi Square

Tabel 2. Karakteristik subjek dengan leukemia

Variabel	Subjek n=90 n (%)
Diagnosis	
ALL	79 (87,7)
AML	7 (7,8)
CML	4 (4,4)
Usia saat diagnosis (tahun)	
<2	6
2-5	28
6-10	29
11-17	27

Tabel 3. Berat lahir, usia ibu saat hamil dan jenis persalinan terhadap kejadian leukemia

Variabel	Subjek n=90	Kontrol n=94	p	OR	CI 95%
Berat lahir (gram)					
<3500	80	89	0,151 [€]	2,225	0,72-6,78
≥3500	10	5			
Usia ibu saat hamil					
<30 tahun	69	70	0,930 [¥]		
≥30 tahun	21	24	0,935 [¥]		
Jenis persalinan					
Spontan	80	83	0,543 [€]	1,06	0,42-2,63
SC	10	11			

Keterangan : [¥]Mann Whitney U; [€]Chi square

puluh pasien yang diambil sebagai subjek penelitian adalah pasien yang dirawat di bangsal kelas anak kelas 1, 2, dan 3.

Tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok subjek kasus dan kelompok kontrol berdasarkan umur, jenis kelamin, usia ibu saat hamil, status paritas dan jenis persalinan. Tabel 1 menunjukkan rata-rata umur subjek penelitian adalah 8,1 tahun sedang pada kelompok kontrol adalah 7,9 tahun. Subjek penelitian lebih banyak jenis kelamin laki-laki (63,3%) dari pada perempuan. Status paritas pada kelompok subjek dan kontrol lebih banyak primi gravida. Jenis persalinan pada kelompok subjek dan kontrol lebih banyak jenis persalinan spontan.

Jumlah seluruh subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi adalah 90. Tabel 2 menunjukkan karakteristik subjek pasien dengan leukemia yang terdiri dari 79 pasien didiagnosis *acute lymphoblastic leukemia* (ALL), 7 pasien *acute myeloblastic leukemia* (AML) dan

4 pasien dengan *chronic myeloblastic leukemia* (CML). Usia paling banyak pertama kali didiagnosis adalah umur 6-10 tahun.

Pembahasan

Data penelitian ini diperoleh dari 90 anak terdiagnosis leukemia sebagai kelompok kasus dan 94 anak dengan diagnosis non leukemia sebagai kelompok kontrol. Subjek penelitian diambil dengan *consecutive sampling* dan didapatkan jumlah pasien leukemia yang berjenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Data tersebut sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa angka kejadian leukemia akut lebih dominan pada pasien dengan jenis kelamin laki-laki.⁹ Hal ini disebabkan karena adanya gen yang berada di kromosom 9 yang menjadi faktor

protektif leukemia akut pada wanita sehingga kejadian leukemia akut lebih banyak terjadi pada laki-laki.¹⁰

Penelitian ini menunjukkan berat lahir tidak berhubungan dengan kejadian leukemia pada anak. Semua subjek penelitian mempunyai berat lahir bayi yang normal (2500-4000 gram). Penelitian ini mendapatkan bahwa berat badan lahir tidak berhubungan dengan kejadian leukemia pada anak. Hasil analisis berat badan lahir < 3500 gram dan \geq 3500 gram menunjukkan nilai *odds ratio* 2,22. Penelitian ini bertentangan dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa berat lahir >3500 gram berhubungan dengan kejadian ALL pada anak. Berat lahir pasien leukemia >3500 gram dibandingkan dengan yang <3500 gram mempunyai *odds ratio* (1,17). Peningkatan berat lahir tiap 1000 gram meningkatkan risiko terjadinya ALL.⁷ Penelitian lain yang dilakukan di Amerika Serikat juga menunjukkan bahwa bayi dengan berat lahir >4500 gram mempunyai *odds ratio* sebesar 1,59 terjadinya leukemia, bayi dengan kecil masa kehamilan berisiko lebih rendah terjadi leukemia.⁸ Berat badan lahir >4000 gram dikaitkan dengan terjadinya kanker nonleukemia pada anak yang terdiagnosis >3 tahun dengan *hazard ratio* 1,62.⁵ Berat lahir dikaitkan dengan adanya kadar IGF-1 yang tinggi di dalam darah. Beberapa penelitian mengaitkan adanya hubungan antara peningkatan kadar IGF-1 terhadap kejadian kanker pada anak, termasuk terjadinya leukemia pada anak.¹¹ Beberapa hipotesis muncul dikarenakan kadar IGF-1 yang tinggi di dalam darah dapat memengaruhi proliferasi sel dan menginduksi diseminasi sel kanker. Penemuan reseptor IGF-1 pada beberapa sel yang berproliferasi dan terjadinya inhibisi apoptosis menunjukkan bahwa IGF-1 sangat berperan terjadinya kanker pada pertumbuhan sel tumor.¹²

Penelitian kami berbeda dengan penelitian terdahulu dikarenakan penelitian terdahulu sebagian besar adalah penelitian epidemiologi yang mencakup banyak subjek penelitian. Subjek pada penelitian kami didapatkan bahwa anak yang menderita leukemia mempunyai berat lahir yang normal. Penelitian sebelumnya menggunakan klasifikasi berat lahir yang tidak berdasarkan klasifikasi bayi menurut berat lahir. Penelitian yang dilakukan sebelumnya menggunakan berat lahir 3500 gram sebagai referensi.¹³

Hasil penelitian ini didapatkan bahwa usia ibu saat hamil tidak berhubungan dengan kejadian leukemia pada anak. Penelitian ini didukung oleh penelitian kohort pada 3,5 juta individu yang menderita ALL yang lahir pada tahun 1973 sampai 2008 yang didapatkan hasil penelitian bahwa usia ibu saat hamil,

cara persalinan, jumlah ibu melahirkan, dan umur kehamilan tidak berhubungan dengan terjadinya ALL pada anak.¹⁴ Namun, hasil penelitian ini juga bertentangan dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa ibu dengan usia 35-45 tahun saat hamil lebih berisiko anaknya terjadi leukemia dengan *odds ratio* 1,12.⁸ Usia ibu yang lebih tua umumnya dikaitkan dengan risiko leukemia anak yang lebih tinggi, tetapi tidak semua penelitian mengamati hubungan ini. Satu penelitian melaporkan peningkatan risiko leukemia pada anak dengan usia ibu <20 tahun pada saat melahirkan.¹⁵ Mekanisme yang mungkin terjadi adalah adanya ekspresi diferensial gen dalam siklus sel, dan respon kerusakan DNA dalam oosit ibu yang lebih tua dibandingkan yang lebih muda.¹⁶

Penelitian ini menggambarkan bahwa jenis persalinan tidak berhubungan dengan kejadian leukemia pada anak. Penelitian yang mendukung penelitian ini adalah penelitian yang menyatakan bahwa jenis kelamin, cara persalinan, usia ayah, dan negara ayah dilahirkan tidak berkaitan dengan terjadinya AML pada anak.¹⁷ Persalinan secara *sectio caesaria* meningkatkan risiko terjadinya leukemia pada anak, hal ini dipengaruhi oleh adanya disregulasi sistem imun terhadap stress persalinan. Terjadinya peningkatan kadar katekolamin dan kortisol pada persalinan pervaginam menjadi salah satu faktor protektif terhadap kejadian leukemia pada anak. Hal ini disebabkan karena kortisol dapat menjadi umpan balik negatif terhadap terjadinya inflamasi dan reaksi imunologi sehingga mengurangi risiko terjadinya leukemia.¹⁸ Mekanisme lain adalah adanya kolonisasi mikrobiota yang berbeda setelah lahir melalui persalinan secara *sectio caesaria* dibandingkan dengan persalinan pervaginam.¹⁹

Faktor penyebab terjadinya kanker bisa berasal dari internal maupun eksternal. Faktor internal terutama gen-gen yang berperan pada siklus sel telah menjadi pusat perhatian dalam hubungannya dengan proses terjadinya pertumbuhan tumor. Hubungannya dengan pertumbuhan tumor adalah terdapatnya dua golongan gen. Pertama adalah kelompok pemicu terjadinya tumor yang lazim disebut tumor *oncogenes*, seperti gen c-myc dan gen ras; Kedua adalah kelompok penekan terjadinya tumor yang lazim disebut *tumor suppressor gene*, seperti gen p53 dan gen Rb. Hingga saat ini banyak peneliti sementara menyimpulkan bahwa penyebab terjadinya kanker (50%) adalah adanya mutasi pada gen-gen tersebut.²⁰

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan

penelitian. Pertama, tidak dilakukan pemeriksaan genetik pada kelompok subyek dan kontrol. Kedua, adanya *recall* bias dikarenakan data diambil dari wawancara dengan orang tua pasien dan tidak semua pasien langsung dapat diambil sebagai subjek penelitian karena apabila orang tua lupa berat lahir anaknya maka tidak bisa diambil sebagai subjek penelitian. Ketiga, karena penelitian dilakukan di rumah sakit, maka subjek tidak mewakili semua populasi yang ada. Keempat, dapat terjadi bias seleksi, terutama pada kelompok kontrol, karena populasi kontrol hanya diambil dari satu rumah sakit. Meskipun demikian, pada penelitian kasus kontrol kami secara individu sudah dilakukan *matching* umur dan jenis kelamin untuk mengurangi bias.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara berat lahir, cara persalinan dan usia kehamilan dengan kejadian leukemia pada anak. Hal ini dapat disebabkan oleh karena kelompok kontrol merupakan pasien yang dirawat di rumah sakit yang sama yang merupakan salah satu kelemahan penelitian ini. Penelitian terdahulu sebagian besar adalah penelitian epidemiologi yang mencakup banyak subjek penelitian dan terdapat perbedaan karakteristik subjek penelitian. Hasil penelitian kami didapatkan bahwa semua anak yang menderita leukemia mempunyai berat lahir yang normal.

Kesimpulan

Berat lahir, usia ibu saat hamil, dan cara persalinan tidak berhubungan dengan kejadian leukemia pada anak.

Daftar pustaka

1. Permono B, Urgasena I U. Leukemia akut. Dalam: Buku Ajar Hematologi-Onkologi Anak. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2005.
2. Paltiel O, Tikellis G, Linet M, dkk. Birthweight and childhood cancer: Preliminary findings from the International Childhood Cancer Cohort Consortium. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2015;29:335-45.
3. Neill KAO, Murphy MFG, Bunch KJ, dkk. Infant birthweight and risk of childhood cancer : international population-based case control studies of 40 000 cases. *Int J Epidemiol* 2015;77:1-16.
4. Spracklen CN, Wallace RB, Sealy-jefferson S, dkk. Birth weight and subsequent risk of cancer. *Cancer Epidemiol*. 2014;38:538-43.
5. Paltiel O, Harlap S, Deutsch L, dkk. Birth weight and other risk factors for acute leukemia in the Jerusalem Perinatal Study Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1057-65.
6. Contreras ZA, Ritz B, Virk J, Cockburn M. Maternal pregnancy and gestational diabetes, obesity, gestational weight gain , and risk of cancer in young children : a population-based study in California. *Cancer Causes Control* 2016;27: 1273-85
7. McLaughlin C, Baptiste M, Schymura M, Nasca P, Zdeb M. Birth weight, maternal weight and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 2006;94:1738-44.
8. Oksuzyan S, Crespi C, Cockburn M, Mezei G, Kheifets L. Birth weight and other perinatal characteristics and childhood leukemia in California. *Natl Institutes Heal* 2014;36:1-19.
9. Kliegman R, Behrman R, Jenson H. The leukemias. Dalam: Nelson Textbook of Pediatrics. Edisi ke-19. Philadelphia: Saunders; 2015.
10. Rudolph A, Hoffman J, Rudolph C. Leukemia in Rudolph's Pediatrics. New York: McGraw-Hill; 2011.
11. Pollak M. Insulin, insulin-like growth factors and neoplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:625-38.
12. Estrov BZ, Meir R, Barak Y, Zaizov R, Zadik Z. Human growth hormone and insulin-like growth factor-i enhance the proliferation of human leukemic blasts. *J Clin Oncol* 1991;9:394-9.
13. Ma'unah E. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian leukemia anak di Kota Semarang, skripsi. Universitas Negeri Semarang, 2016.
14. Crump C, Sundquist J, Sieh W, Winkleby MA. Perinatal and familial risk factors for acute lymphoblastic leukemia in a Swedish National Cohort. *Cancer* 2015;121:1040-7.
15. Schüz J, Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J. Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *Int J Epidemiol* 1999;28:631-9.
16. Pan H, Ma P, Zhu W, Schultz RM. Age-associated increase in aneuploidy and changes in gene expression in mouse eggs. *Dev Biol* 2008;316:397-407.
17. Crump C, Sundquist J, Sieh W, Winkleby MA, Sundquist K. Perinatal risk factors for acute myeloid leukemia. *Eur J Epidemiol* 2016;30:127785.
18. Marcotte EL, Thomopoulos TP, Infante-rivard C, dkk. Caesarean delivery and risk of childhood leukaemia : a pooled analysis from the Childhood Leukemia International Consortium (CLIC). *Lancet Haematol*.2016;3026:2-8.
19. Macpherson AJ, Martinic MM, Harris N. The functions of mucosal T cells in containing the indigenous commensal flora of the intestine. *Cell Mol Life Sci C* 2002;59:2088-96.
20. Puzstai L, Lewis CE, Yap E. Cell proliferation in cancer: regulatory mechanisms of neoplastic cell growth. Oxford University Press; 1996.
21. Bangun PK, Lubis B, Sofyani S, Rosdiana N, Siregar OR. Risk factor of childhood leukemia. *Paediatr Indones* 2014;54:358-64.