

---

# Luaran Pengobatan Fase Induksi Pasien Leukemia Limfoblastik Akut pada Anak di Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya

Widiaskara IM, \* Bambang Permono, \*\* Ugrasena IDG, \*\* Mia Ratwita\*\*

\*Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUD Wangaya, Denpasar

\*\* Bagian Ilmu Kesehatan Anak Universitas Airlangga RS. Dr. Soetomo, Surabaya

**Latar belakang.** Kasus baru leukemia limfoblastik akut (LLA) menduduki peringkat pertama keganasan pada anak di RSUD Dr. Soetomo – Surabaya

**Tujuan.** Mengetahui gambaran klinis, laboratorium, dan melihat hasil aspirasi sumsum tulang pada fase induksi pada pasien LLA

**Metode.** Penelitian menggunakan rancangan deskriptif, secara retrospektif menggunakan catatan medis terhadap pasien LLA selama 1 tahun (1 Januari 2006 s/d 31 Desember 2006). Semua pasien berumur  $\leq 15$  tahun yang pertama kali didiagnosis sebagai LLA dan belum mendapat terapi sitostatik. Pengobatan menggunakan protokol Indonesia tahun 2006.

**Hasil.** Didapatkan 82 pasien baru, umur 4 bulan – 15 tahun, sebagian besar berumur antara 2 – 5 tahun. Gambaran klinis berupa demam 70,7%, pucat 50%, perdarahan 62,1%, hepatomegali 60,9%, splenomegali 52,4%. Pada aspirasi sumsum tulang fase induksi didapatkan remisi 33(48,5%), non remisi 10 (14,7%) dan meninggal 25 (36,8%), sisanya tidak dikerjakan oleh karena menolak sitostatik 6 pasien dan pulang permintaan keluarga 8 pasien.

**Kesimpulan.** Aspirasi sumsum tulang fase induksi didapatkan remisi 48,5 %, meninggal 36,8% dan non remisi 14,7%. Pasien LLA dengan risiko tinggi mempunyai angka kematian 2 kali lebih tinggi daripada risiko standar, dan penyebab kematian tersering adalah infeksi 19 (76%). (*Sari Pediatri* 2010;12(2):128-34).

**Kata kunci:** leukemia limfoblastik akut, aspirasi sumsum tulang, anak, fase induksi

---

## Alamat korespondensi:

Dr. I Made Widiaskara, SpA, Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUD Wangaya – Denpasar. Jalan Kartini Nomor 133 Denpasar Bali. Telpon (0361) – 222487 ; Faksimile (0361) 224114. Email : [widiaskara@yahoo.com](mailto:widiaskara@yahoo.com)

**L**eukemia akut didefinisikan sebagai penyakit keganasan sel darah yang berasal dari sumsum tulang, ditandai dengan proliferasi sel-sel darah putih, dengan manifestasi sel abnormal dalam darah tepi. Leukosit dalam darah berproliferasi secara tidak teratur, tidak terkontrol dan fungsinya menjadi tidak normal. Oleh karena proses tersebut, fungsi-

fungsi lain dari sel darah normal juga terganggu hingga menimbulkan gejala leukemia.<sup>1</sup> Leukemia akut pada anak-anak mencakup 30%-40% dari keganasan pada anak, yang dapat terjadi pada semua umur, insidens terbesar terjadi pada usia 2-5 tahun dengan insidens rata-rata 4-4,5 kasus/tahun/100.000 anak di bawah umur 15 tahun.<sup>2,3</sup> Beberapa penelitian melaporkan bahwa proporsi pasien laki-laki lebih besar dari pada perempuan, terutama terjadi setelah usia pertama kehidupan. Proporsi tersebut menjadi lebih dominan pada usia 6-15 tahun. Pada keseluruhan kelompok umur, rasio laki-laki dan wanita pada LLA adalah 1,15. Leukemia akut jenis LLA (leukemia limfoblastik akut) terdapat pada ±90% kasus, sisanya 10% merupakan leukemia mieloblastik akut (AML), dan leukemia mono sitik akut (AMoL). Sedangkan leukemia limfositik kronik maupun eosinofilik, basofilik, megakariosit, dan eritroleukemia sangat jarang terjadi pada anak-anak. Dikatakan bahwa angka kejadiannya di negara berkembang kurang lebih sama yaitu berkisar antara 83% untuk LLA dan sisanya 17% untuk AML.

Di Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya, leukemia akut menduduki peringkat pertama pasien keganasan pada anak dalam kurun waktu 10 tahun (1991-2000) yaitu 524 kasus atau 59% dari seluruh keganasan pada anak. Dari jumlah tersebut 430 anak (82%) didiagnosis sebagai leukemia limfoblastik akut, 52 (10%) kasus sebagai leukemia nonlimfoblastik akut dan sisanya 42 kasus (8%) sebagai leukemia mieloblastik kronis. Insiden dari leukemia limfoblastik akut pada tahun 2005 terdapat 85 kasus baru. Tingginya kasus LLA yang kami temukan di RSUD Dr Soetomo tentu saja menuntut perhatian lebih untuk mengetahui gambaran klinis, laboratorium yang penting untuk menegakkan diagnosis, karena kesadaran akan pentingnya diagnosis dini dan tata laksana yang tepat merupakan faktor yang turut menentukan prognosis pada leukemia limfoblastik akut.

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut, penulis melakukan penelitian LLA untuk mengevaluasi gambaran klinis, laboratorium, dan kemudian melihat hasil gambaran aspirasi sumsum tulang pada fase induksi pasien LLA di Laboratorium Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr Soetomo Surabaya melalui pendekatan epidemiologi.

## Metode

Penelitian merupakan evaluasi deskriptif secara

retrospektif, selama kurun waktu satu tahun terakhir (1 Januari 2006 – 31 Desember 2006). Penelitian dilakukan di Bangsal Anak dan poliklinik Hematologi-Onkologi Lab/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Data dari catatan medis pasien LLA yang dirawat di Bangsal Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Kriteria inklusi semua pasien yang berumur kurang dari/sama dengan 15 tahun yang pertama kali didiagnosis sebagai LLA, dan belum mendapatkan terapi sitostatik di tempat lain. Semua pasien dilengkapi identitasnya (nama, umur, jenis kelamin), keluhan dan gejala klinis saat pertama kali masuk rumah sakit, pemeriksaan darah tepi dan aspirasi sumsum tulang. Sedangkan kriteria eksklusi apabila data tidak lengkap. Data diolah dengan melakukan tabulasi dari seluruh variabel yang diselidiki, kemudian disajikan dalam bentuk tabel, grafik maupun diagram. Data dianalisis secara deskriptif dan analitik menggunakan *chi-square*. Variabel bebas meliputi karakteristik pasien terdiri dari umur, jenis kelamin, dan keluhan. Variabel tergantung adalah gejala klinis dari leukemia limfoblastik akut yang diagnosis nya berdasarkan pemeriksaan aspirasi sumsum tulang.

## Definisi operasional

Diagnosis LLA ditegakkan dengan pemeriksaan aspirasi sumsum tulang, didapatkan komponen sumsum tulang mengandung 30% sel muda (blast). Pasien dimasukkan kategori resiko tinggi (HR) bila jumlah leukosit darah tepi >50.000/ml, ditemukan sel blast pada susunan saraf pusat, jumlah total blast setelah 1 minggu diterapi lebih dari 1000/mm, ada masa di mediastinum, dan umur <1 tahun atau >10 tahun. Remisi bila aspirasi sumsum tulang menunjukkan jumlah blast <5% dari sel berinti. Umur pasien ditentukan berdasarkan data yang tercantum pada catatan medis dengan pembagian, <2 tahun, 2-<5 tahun, 5-10 tahun dan >10 tahun.

## Hasil

Dalam kurun waktu satu tahun (1 Januari – 31 Desember 2006) terdapat 82 pasien baru yang didiagnosis LLA yang memenuhi kriteria inklusi maupun eksklusi. Selama fase induksi terdapat 6 orang pasien menolak sitostatik dan 8 pasien pulang atas

**Tabel 1.** Gambaran klinis pasien dengan LLA

	Jumlah	Persentase
Umur (tahun)		
< 2	8	9,8
2 – 5	37	45,1
5 – 10	25	30,5
> 10	12	14,6
Jenis kelamin		
Laki – laki	44	53,7
Perempuan	38	46,3
Keluhan		
Demam	58	70,7
Pucat	41	50
Petekie/purpura	28	34,1
Perdarahan lain	23	28
Nyeri sendi	18	21,9
Lemah	15	18,3
Muntah	8	9,8
Penurunan nafsu makan	13	15,9
Penurunan berat badan	4	4,9
Pemeriksaan fisik		
Hepatomegali	50	60,9
Splenomegali	43	52,4
Limfadenopati	16	19,5

permintaan keluarga, sehingga untuk evaluasi luaran hanya 65 pasien yang dapat dinilai.

### 1. Distribusi umur jenis kelamin

Umur pasien pada penelitian kami berkisar antara 4 bulan hingga 15 tahun, dan sebagian besar pasien berumur antara 2–5 tahun. Lima puluh empat persen pasien adalah laki-laki dan sisanya anak perempuan.

Ditinjau dari masing-masing kelompok umur, terlihat bahwa perbandingan pasien laki-laki dan perempuan kelompok umur <2 tahun hampir sama, namun pada kelompok umur yang lebih tua tampak jumlah pasien laki-laki lebih banyak dari perempuan (Tabel 1). Secara keseluruhan sebagian besar pasien LLA tersebut menderita pucat 41 (50%) dan demam 58 (70,7%) keluhan lainnya yaitu petekie/purpura (34,1%), nyeri sendi (21,9%), lemah badan (18,3%), muntah (9,8 %), dan penurunan nafsu makan (15,9%). Gambaran laboratorium saat pertama kali didiagnosis, sebagian besar pasien menunjukkan anemia dan trombositopenia. Kadar hemoglobin bervariasi,

**Tabel 2.** Gambaran klinis dan laboratorium pasien menurut faktor risiko

Gambaran klinis dan laboratorium	Faktor risiko	
	Standard risk	High risk
Hepatomegali (cm)		
>2	21	19
≤2	6	4
Tidak teraba	27	5
Splenomegali		
≥S III	12	9
≤S II	13	9
Tidak teraba	29	10
Limfadenopati (lokasi)		
1	5	4
>1	5	2
Tidak dijumpai	44	22
Hemoglobin (g/dl)		
<5	6	4
5–10	37	14
>10	11	10
Jumlah leukosit (mm <sup>3</sup> )		
<3.000/	10	1
3.000 – 20.000	33	3
20.000 – 49.000	11	5
>50.000		19
Trombosit (mm <sup>3</sup> )		
<10.000	8	3
10.000 – 50.000	19	7
50.000 – 150.00	25	12
>150.000	2	6

51 (62,2%) kasus mempunyai kadar hemoglobin antara 5–10 gr/dl. Jumlah trombosit terendah 1000/mm<sup>3</sup>. Jumlah leukosit bervariasi, 19 (23,2 %) pasien memiliki jumlah leukosit >50.000/mm<sup>3</sup>, dan netropeni 30 (36,6%) (Tabel 2).

Bila dilihat berdasarkan risiko prognosis maka didapatkan hepatomegali 50 (60,9), splenomegali 43 (52,4%) limfadenopati 16(19,5%), leukositosis 19 (29,2%) lebih sering terjadi pada ALL dengan *high risk* dibandingkan *standard risk*.

Pasien dengan keluhan pucat, memiliki kadar hemoglobin kurang dari 10 g/dl dan perdarahan pada umumnya terjadi bila jumlah trombosit kurang dari 50.000/mm<sup>3</sup>, namun demikian dua pasien menderita perdarahan mempunyai jumlah trombosit lebih dari 50.000/mm<sup>3</sup>.

Gambaran hapusan sumsum tulang pada pasien

**Tabel 3.** Hubungan gambaran klinis dan laboratorium dengan aspirasi sumsum tulang

Gambaran klinis	aspirasi sumsum tulang		
	Hiposelular	Normohiposelular	Hiperselular
Hepatomegali	13	14	23
Splenomegali	11	12	20
Limfadenopati	2	5	9
Leukosit (mm <sup>3</sup> )			
<3.000	4	3	4
3.000–20.0	5	11	20
20.000–50.000	10	2	4
>50.000	2	4	13
<i>Blast</i> (darah tepi)	5	3	9

**Tabel 4.** Luanan pengobatan fase induksi berdasarkan gambaran aspirasi sumsum tulang

Klasifikasi LLA	Aspirasi sumsum tulang		
	Remisi	Tidak remisi	Meninggal
<i>Standar risk</i> (SR)	27	5	8
<i>High risk</i> (HG)	6	5	17
Jumlah	33 (48,5 %)	10 (14,7%)	25 (36,8 %)

**Tabel 5.** Penyebab kematian pasien LLA

Klasifikasi LLA	Meninggal n (%)			Jumlah
	Infeksi	Perdarahan intra kranial	Hiperleukosis	
<i>High risk</i> (HR)	13 (52)	2 (8)	2 (8)	17 (68)
<i>Standar risk</i> (SR)	6 (24)	2 (8)	-	8 (32)
Jumlah	19 (76)	4 (16)	2 (8)	25 (100)

LLA sebagian besar memiliki apusan sumsum tulang hiperselular 46%, hiposelular 26%, dan 28% normohiperselular. Gambaran sel *blast* pada darah tepi ditemukan pada 39,1 % pasien dengan apusan sumsum tulang yang hiperselular (Tabel 3).

Pada aspirasi sumsum tulang setelah fase induksi didapatkan remisi 33 (48,5%), tidak remisi 10 (14,7%) dan meninggal 25 (36,8%) (Tabel 4). Jumlah pasien LLA dengan risiko tinggi yang meninggal dua kali lebih besar dari pasien risiko standar. Penyebab kematian yang tersering dari LLA adalah infeksi (52%) pada risiko tinggi dan 24% pada risiko standar (Tabel 5).

## Pembahasan

Leukemia limfoblastik akut adalah penyakit keganasan yang paling sering menimpa anak

meliputi tiga perempat dari seluruh diagnosis leukemia dan seperempat dari seluruh keganasan pada anak. Di Amerika Serikat diperkirakan terdapat 5.200 kasus baru setiap tahunnya.<sup>1,4</sup> Sedangkan di RSUD Dr. Soetomo selama kurun waktu 1 Januari – 31 Desember 2006 didiagnosis 80 kasus baru pertahun.

Terdapat dua klasifikasi penting kasus LLA, yaitu berdasarkan morfologi, imunofenotipe, dan gambaran sitogenetik. Klasifikasi yang sering digunakan adalah klasifikasi berdasarkan sistem FAB (*French-American-British*). Gambaran menurut sistem FAB dibagi menjadi 3 yaitu,<sup>2,13</sup> L1 terdiri dari sel-sel limfoblas kecil serupa dengan kromatin homogen, anak inti umumnya tidak tampak dan sitoplasma sempit, L2 sel limfoblas lebih besar tetapi ukurannya bervariasi, kromatin lebih besar dengan satu atau lebih anak inti dan L3 sel limfoblas

besar, homogen dengan kromatin berbercak, banyak ditemukan anak inti serta sitoplasma yang basofilik dan bervakuolisasi.

Kurang lebih delapan puluh persen anak memiliki gambaran L1 dengan sel-sel berukuran kecil dan uniform, dengan sitoplasma jernih sedikit berwarna kebiruan, dan inti yang teratur bentuknya. Di RSU Dr. Soetomo selama satu tahun terdapat 75,6% pasien menunjukkan gambaran ALL (L1) dari apusan sumsum tulang, sisanya L2 dan L3 24,4 %.

Insiden LLA terbanyak terjadi pada umur kurang dari 10 tahun, dan akan meningkat lagi pada usia awal 50-an. Puncak insiden pada leukemia anak adalah usia 2 – 5 tahun, dan kurang lebih 40% kasus terjadi pada kelompok usia ini. Rasio laki-laki dan perempuan adalah 1,15, pada usia 6-15 tahun tampak jelas bahwa laki-laki lebih sering terkena dibanding perempuan.<sup>6,7</sup> Pada penelitian kami puncak insidens LLA pada anak terjadi pada usia 2–5 tahun, rasio antara laki-laki dan perempuan 1,16 namun pada kelompok umur >10 tahun perbandingan antara laki-laki dan perempuan sama.

Leukemia akut dapat terjadi perlahan maupun progresif mulai dari seminggu hingga bulanan. Tidak jarang pasien ditemukan pada pemeriksaan kesehatan rutin pada anak tanpa gejala, namun dapat pula timbul gejala perdarahan hebat, infeksi, dan gangguan pernafasan. Keluhan utama pasien pada umumnya adalah pucat dan lemah yang berkaitan dengan anemia.<sup>8</sup> Pada penelitian kami keluhan utama yang dirasakan pasien adalah pucat 41 (50%), demam 58 (70,7%), perdarahan 51 (62,2%), dan nyeri tulang 18 (21,9%).

Diagnosis leukemia akut diduga berdasarkan penemuan klinis yang abnormal antara lain pucat, adanya petekie atau purpura, perdarahan pada mukosa, demam, limfadenopati, splenomegali, hepatomegali, dan perdarahan fundus.<sup>3</sup> Pemeriksaan laboratorium menunjukkan anemia, perdarahan, dan infeksi. Lebih dari 50 persen pasien ditemukan hepatosplenomegali dengan atau tanpa limfadenopati. Infiltrasi ke susunan saraf pusat pada pasien di Norwegia sekitar 3% pada LLA dan 4% pada AML (*acute myeloblastic leukemia*). Pucat dan lemah berkaitan dengan derajat anemia. Demam pada leukemia dapat timbul akibat proses infeksi maupun proses leukemia sendiri karena ternyata demam berkurang setelah pemberian kemoterapi. Limfadenopati dan hepatosplenomegali timbul karena invasi ekstramedular dari sel leukemia.

Invasi lain dapat mengenai susunan saraf pusat, pembesaran testis, pembesaran ginjal, infiltrasi gastrointestinal hipertrofi gingiva dan infiltrasi ke periosteum.<sup>8</sup>

Pada penelitian kami hepatomegali ditemukan 60,9%, splenomegali 52,4%, dan limfadenopati 19,5%. Delapan belas pasien mengeluh nyeri pada tulang namun karena pemeriksaan radiologis tidak rutin dilakukan, adanya infiltrasi di periosteum tidak dapat dibuktikan. Infiltrasi ke tempat lain seperti pembesaran testis dan ginjal atau susunan saraf pusat juga tidak ditemukan pada pemeriksaan fisik. Wolfgang Hogler dkk,<sup>5</sup> mendapatkan nyeri pada tulang 12,3% dari kasus LLA yang dilakukan pemeriksaan radiologis secara rutin.

Gambaran laboratorium pada pasien leukemia bervariasi mulai ringan sampai berat. Pada penelitian kami hemoglobin bervariasi antara 2,3 g/dl sampai 14 g/dl namun semua pasien dengan kadar hemoglobin lebih dari 10 g/dl telah mendapat transfusi sebelumnya. Sepuluh pasien mengalami anemia berat dengan kadar hemoglobin kurang dari 5 g/dl. Pasien mulai mengeluh pucat atau lemah, bila kadar hemoglobin kurang dari 8 g/dl. Seorang pasien dengan kadar hemoglobin 2,3 g/dl mengeluh sesak nafas yang membaik dengan peningkatan hemoglobin. Kadar leukosit pada penelitian ini bervariasi berkisar antara 10.000 sampai 49.000/mm<sup>3</sup>. Lima pasien mengalami hiperleukositosis lebih dari 100.000/mm<sup>3</sup>, namun tanda-tanda leukostasis tidak ditemukan. Tiga puluh pasien mengalami netropenia, dengan kadar neutrofil kurang dari  $1 \times 10^9/L$  dan dua pasien tidak ditemukan neutrofil pada darah tepi. Gambaran klinis pasien LLA menggambarkan kegagalan fungsi sumsum tulang untuk memproduksi sel-sel darah yang normal dalam jumlah dan fungsinya.<sup>9</sup> Pada penelitian kami pucat ditemukan bila kadar hemoglobin kurang dari 10 g/dl, dan perdarahan timbul bila trombosit <50.000/mm<sup>3</sup>, walaupun perdarahan dapat pula timbul pada trombosit >50.000/mm<sup>3</sup> (pada 2 pasien). Keluhan pasien LLA berhubungan dengan gambaran klinis dan laboratorium. Pada penelitian kami didapatkan bahwa hepatomegali seringkali terjadi pada pasien dengan hemoglobin <10 g/dl. Pada penyakit yang timbul lebih perlahan hepatomegali diikuti dengan splenomegali, limfadenopati, dan hiperleukositosis.

Umur merupakan faktor prognostik yang signifikan pada pasien ALL. Pada pasien umur 2 – 5 tahun *survival rate* dua kali lebih besar dibandingkan

pasien umur kurang dari 2 tahun atau lebih dari 10 tahun. Sedangkan jenis kelamin tidak berpengaruh pada tampakan klinis. Begitu pula pada penelitian kami didapatkan bahwa gambaran klinis dan laboratorium kurang lebih sama pada distribusi usia dan jenis kelamin yang berbeda. Selain umur pasien, beberapa faktor prognostik pada LLA,<sup>9,10</sup> jumlah leukosit awal  $>50.000/\text{mm}^3$ , fenotipe imunologis (*immunophenotype*) dari limfoblast saat diagnosis, L3 pada klasifikasi FAB. Pada berbagai penelitian didapati anak laki-laki mempunyai prognosis buruk apabila timbul relaps pada testis, dan jumlah sel *blast* di dalam darah tepi sesudah satu minggu terapi prednison di mulai.

Pemeriksaan sumsum tulang merupakan prosedur penting untuk menegakkan diagnosis leukemia akut dan menentukan sel yang predominan. Gambaran sumsum tulang pada pasien LLA seringkali hiperselular disertai dengan kurangnya jaringan lemak dan partikel tulang, 80%–90% sumsum tulang digantikan oleh sel-sel muda (*blast*) dan penurunan jumlah *precursor* untuk eritroid dan granulositik. Gambaran hiposelular jarang ditemukan dan bila timbul sulit dibedakan dengan keadaan anemia aplastik.<sup>11,12,13</sup> Pada penelitian kami 46% pasien LLA memiliki gambaran sumsum tulang yang hiperselular, 26% hiposelular dan sisanya normoselular hingga normohiperselular.

Gambaran aspirasi sumsum tulang pada fase induksi didapatkan 33 (48,5%) remisi, 10 (14,7%) non remisi dan 25 (36,8%) meninggal.

## Kesimpulan

Penelitian dilakukan dengan desain *cross-sectional* retrospektif. Didapatkan ratio antara laki-laki lebih tinggi daripada perempuan. Keluhan yang didapatkan terbanyak berupa demam dan pucat. Gambaran klinis berupa petekie/purpura dan perdarahan kulit. Pada pemeriksaan fisik didapatkan hepatomegali yang terbanyak, selanjutnya splenomegali dan limfadenopati. Gambaran aspirasi sumsum tulang hiperselular yang terbanyak dan aspirasi sumsum tulang pada fase induksi didapatkan 33(48,5%) remisi, non remisi 10(14,7%), dan meninggal 25(36,8%). Pasien LLA dengan risiko tinggi mempunyai angka kematian tiga kali lebih tinggi daripada risiko standar, dengan penyebab kematian tersering adalah infeksi.

## Daftar pustaka

1. Bambang P, Ugrasena IDG, penyunting. Leukemia akut. Dalam: Buku ajar hematologi – onkologi anak. Edisi Pertama. IDAI: 2005.h.236-47.
2. Silverman LB, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia. Dalam: Nathan BG, Oski SH, penyunting. Hematologi of infancy and children, Edisi keenam. Saunder; 2003.h.1135-66.
3. Margolin JR, Stember CP, Poblack DG. Acute lymphoblastic leukemia, Dalam: Pizzo PA, Poblack DG, penyunting. Principles and practice of pediatric Oncology. Edisi Keempat. Philadelphia; 2002; h.489-544.
4. Schrappe M, Stanulla M. Treatment of Childhood acute lymphoblastic leukemia. Dalam: Pui CH, penyunting. Treatment of acute leukemia. New Jersey: Human Press Totowa; 2003.h.87-104.
5. Hogler W, Wehl G, Staa TV. Incidence of skeletal complications during treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: compariton of fracture risk with the general practice research database. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:21-7.
6. Setiawan L, Maharani DA. Leukemia akut. Dalam: Hoff Brand Av, Pettit JE, Moss PA, penyunting. Kapita Selektta Hematologi (Essensial Haematologi), Edisi keempat. Jakarta: EGC; 2005.h.150-76.
7. Kelly KM. Acute lymphoblastic leukemia. Dalam: Weiner MA, Cairo MS, penyunting. Pediatric Hemotologi/ Onkology Secrets. Philadelphia: Hanley and Belfus Inc; 2002 .h.109-14.
8. Egniguren JM, Schell MJ, Crist WM. Complication and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with hiperleukocytosis. *Blood* 1992;79:8714.
9. Majhail NS, Lichtin Ac. Acute leukemia with a very high leucocyte count: confronting a medical emergency. *J Med* 2004;71:633-7.
10. Irhen G, Areni H, Oniz H. Hiperleukocytosis in childhood acute lymphoblastic leukemia : complication and treatment outcame. *Turk J Hematol* 2006;23:142-6.
11. Ishii E, Oda M, Kinugawa N. Features and outcome of neonatal leukemia in Japan: experience of the Japan infant leukemia stundy group. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:268-72.
12. Tubergen DG, Bleyer A. The leukemias. Dalam: Berman, Kleigman, Jenson, penyunting. Nelson text book of pediatrics. Edisi ketujuhbelas. Saunder; 2003.h.1694-8.
13. Frederick G.Behn. Classification of acute leukemia. Dalam: Ching-Hon Pui, penyunting. Treatment of acute

leukemias. New direction for clinical research. New Jersey: Human press; 2003 .h.43-58.

14. Pieters R. Biology and Treatment of infant leukemia.

Dalam: Ching-Hon Pui, penyunting. Treatment of acute leukemias. New direction for clinical research. New jersey: Human press; 2003.h.61-73