



Artikel Penelitian

## PERBEDAAN HASIL HITUNGAN DARAH LENGKAP SEBELUM DAN SESUDAH FASE INDUKSI PADA ANAK DENGAN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT

### *DIFFERENCES IN COMPLETE BLOOD COUNT RESULTS BEFORE AND AFTER THE INDUCTION PHASE IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA*

*\*Yoga Rhamada Siregar<sup>a</sup>, Adi Koesoema Aman<sup>a</sup>, Malayana Rahmita Nasution<sup>a</sup>, Nindia Sugih Arto<sup>a</sup>, Ranti Permatasari<sup>a</sup>*

*<sup>a</sup>Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, RSUP H. Adam Malik Medan, Medan, 20155, Indonesia*

#### Histori Artikel

Diterima:  
25 Februari 2025  
Revisi:  
27 Maret 2025  
Terbit:  
21 April 2025

#### Kata Kunci

hemoglobin, leukosit, leukemia limfoblastik akut, trombosit

#### Keywords

*hemoglobin, leukocytes, acute lymphoblastic leukemia, platelets*

#### \*Korespondensi

Email:  
yoga\_regar@yahoo.com

#### ABSTRAK

Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) merupakan kanker darah tersering pada anak-anak dengan manifestasi klinis utama berupa anemia, leukositosis, dan trombositopenia. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi perbedaan hasil hitung darah lengkap (hemoglobin, leukosit, trombosit) sebelum diagnosis dan setelah fase induksi terapi pada pasien anak dengan LLA. Penelitian ini merupakan studi observasional analitik retrospektif terhadap 40 pasien anak LLA di RSUP H. Adam Malik Medan tahun 2023. Hasil penelitian menunjukkan peningkatan bermakna kadar hemoglobin ( $5,86 \pm 2,46$  g/dL vs  $11,70 \pm 1,30$  g/dL), penurunan jumlah leukosit ( $15.640$  vs  $6.655$  sel/ $\mu$ L), dan peningkatan jumlah trombosit ( $35.375 \pm 41.097$  vs  $303.000 \pm 119.108$  sel/ $\mu$ L) setelah fase induksi terapi ( $p < 0,05$ ). Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat perbedaan signifikan parameter darah lengkap sebelum diagnosis dibandingkan setelah fase induksi, yang menunjukkan respons baik terhadap terapi induksi pada pasien LLA anak.

#### ABSTRACT

*Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is the most common blood cancer in children, characterized by anemia, leukocytosis, and thrombocytopenia. This study aimed to evaluate differences in complete blood count results (hemoglobin, leukocytes, platelets) before diagnosis and after induction therapy in pediatric ALL patients. This retrospective analytic observational study involved 40 pediatric patients at H. Adam Malik General Hospital Medan in 2023. Results showed significant improvements in hemoglobin levels ( $5.86 \pm 2.46$  g/dL vs  $11.70 \pm 1.30$  g/dL), reductions in leukocyte counts ( $15,640$  vs  $6,655$  cells/ $\mu$ L), and increases in platelet counts ( $35,375 \pm 41,097$  vs  $303,000 \pm 119,108$  cells/ $\mu$ L) after induction therapy ( $p < 0.05$ ). In conclusion, significant differences in complete blood count parameters before and after induction phase indicate favorable responses to induction therapy in pediatric ALL patients.*

DOI: <http://doi.org/10.30743/jkin.v14i1.858>



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## PENDAHULUAN

Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) adalah jenis kanker darah yang melibatkan pertumbuhan limfosit abnormal yang tidak terkendali dan belum matang dari tipe B atau T,<sup>1</sup> yang menyebabkan perubahan signifikan pada sumsum tulang dan organ limfoid lainnya.<sup>2</sup> LLA mendominasi leukemia anak-anak, dengan 75% kasus terjadi pada anak-anak di bawah usia 15 tahun, terutama dalam rentang usia 2-4 tahun.<sup>3</sup> Pada orang dewasa, LLA mencakup sekitar 20% kasus leukemia akut, namun hampir 45% kasus baru LLA juga terjadi pada orang dewasa, yang menunjukkan relevansi penyakit ini di semua kelompok usia.<sup>4,5</sup>

Penyebab LLA kemungkinan besar melibatkan beberapa faktor, termasuk faktor genetik, imunologi, dan infeksi. Anak-anak dengan Sindrom Down, misalnya, memiliki risiko 15 kali lebih tinggi untuk mengalami LLA.<sup>6</sup> Faktor-faktor lain seperti sosioekonomi, respons host, dan protokol terapi juga memengaruhi hasil manajemen penyakit.<sup>7</sup> Gejala umum LLA meliputi kelelahan ekstrem, demam yang penyebabnya tidak jelas, pembengkakan kelenjar getah bening, pembesaran hati dan limpa, penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan, dan gangguan pembekuan darah yang dapat menyebabkan mudah memar atau pendarahan.<sup>8</sup>

Proses diagnosis LLA melibatkan tes darah lengkap/ *complete blood count* (CBC), biopsi sumsum tulang, dan pemeriksaan radiologi. CBC memainkan peran penting dalam evaluasi, termasuk jumlah sel darah putih, eritrosit, kadar hemoglobin, dan jumlah trombosit. Perubahan pada sel darah putih,<sup>9</sup>

hemoglobin, dan trombosit dapat mengindikasikan infeksi atau leukemia, yang dapat mempercepat diagnosis dan pengobatan LLA.<sup>10</sup> Penelitian yang berfokus pada fase induksi terapi bertujuan untuk memahami hubungan antara hasil CBC awal dan gejala klinis untuk meningkatkan manajemen LLA yang efektif.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik retrospektif yang mengevaluasi hubungan antara pemeriksaan darah lengkap awal dan manifestasi klinis pada pasien LLA pasca fase induksi. Data diambil dari rekam medis pasien LLA yang menjalani fase induksi di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik (RSUPHAM) Medan antara bulan Januari sampai Desember 2023. Penelitian dilakukan setelah mendapat persetujuan (*ethical clearance*) dari komite Penelitian Bidang Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan dengan nomor 81/KEPK/ USU/ 2024 dan izin penelitian dari Instalasi Litbang RSUPHAM Medan dengan nomor DP.04.03/ D.XXVIII.2.2.3/ 4684/ 2024, dengan 40 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yakni pasien anak usia <18 tahun yang telah didiagnosis dengan LLA berdasarkan hasil pemeriksaan klinis, morfologi sel darah tepi, dan hasil aspirasi sumsum tulang, pasien yang menjalani fase induksi yang mengikuti protokol pengobatan LLA, pasien yang memiliki catatan medis lengkap selama fase induksi siklus pertama hingga selesai, termasuk pemeriksaan awal darah lengkap, dan dokumentasi

manifestasi klinis. Kriteria eksklusi yakni pasien yang memiliki riwayat penyakit dengan komplikasi malnutrisi dan penyakit infeksi lainnya, pasien dengan penyakit menular aktif selama fase induksi, yang dapat mempengaruhi interpretasi hasil pemeriksaan awal darah lengkap. Pemeriksaan darah lengkap dilakukan sebelum diagnosis LLA dan setelah fase induksi terapi.

## HASIL

Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan retrospektif berasal dari data rekam medis selama periode Januari 2023 hingga Desember 2023 di RSUP HAM Medan. Sejumlah 40 pasien anak yang belum terdiagnosis LLA sampai terdiagnosis LLA oleh Departemen Ilmu Kesehatan Anak dan telah menjalani fase induksi di RSUPHAM Medan.

**Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian**

Karakteristik	Jumlah n (%)
<b>Usia (Tahun)</b>	
2-5	13(32,5)
6-9	17 (42,5)
10-13	6(15)
14-17	4(10)
<b>Jenis Kelamin</b>	
Laki-laki	22(55)
Perempuan	18(45)
<b>Keluhan</b>	
Muka pucat	38 (65)
Demam	31 (77,5)
Nyeri sendi	2(55)
Kelemahan	32(80)
Nafsu makan menurun	20(50)
Pendarahan	25(62,5)
Hepatomegali	8(20)
Splenomegali	10(25)

Berdasarkan tabel 1 diperoleh data umur subjek penelitian paling sedikit pada rentang umur 14-17 tahun yaitu sebanyak 4 orang dan paling banyak pada rentang umur 6-9 tahun sebanyak 17 orang.

**Tabel 2. Nilai Hemoglobin, Leukosit, dan Trombosit pada Awal dan Setelah Fase Induksi**

Karakteristik Subjek	Pemeriksaan awal	Pemeriksaan setelah fase induksi	p
Hemoglobin (g/dL)	5,86±2,46*	11,70±1,30*	0,00
Leukosit (sel/ $\mu$ L)	15.640 (1040-450.170)**	6.655 (2.760-18.720)**	0,00
Trombosit (sel/ $\mu$ L)	35.375±41.097*	303.000±119.108*	0,00

\*Data terdistribusi normal

\*\*Data tidak terdistribusi normal

Berdasarkan tabel 2, rerata hemoglobin pada pemeriksaan darah lengkap awal pasien yang belum terdiagnosis LLA adalah 5,86 ± 2,46 g/dL, rerata hemoglobin pada pemeriksaan darah lengkap pasien LLA setelah fase induksi adalah 11,70±1,30 g/dL. Nilai hemoglobin berdistribusi normal, sehingga dilakukan analisis uji t berpasangan, diperoleh p=0,00 (p<0,05) yang berarti terdapat perbedaan bermakna kadar hemoglobin anak yang belum terdiagnosis LLA dengan kadar hemoglobin anak setelah fase induksi. Median leukosit pada pemeriksaan darah lengkap awal pasien yang belum terdiagnosis LLA adalah 15.640 (1040-450.170)sel/ $\mu$ L, median leukosit pada pemeriksaan darah lengkap pasien LLA setelah fase induksi adalah 6.655 (2.760-18.720) sel/ $\mu$ L. Nilai leukosit tidak berdistribusi normal, sehingga dilakukan analisa uji beda Wilcoxon, didapatkan p=0,00 (p<0,05), yang artinya ada perbedaan bermakna jumlah leukosit pasien anak yang belum terdiagnosa LLA dengan

jumlah leukosit pasien anak setelah fase induksi. Kemudian rerata trombosit pada pemeriksaan darah lengkap awal pasien yang belum terdiagnosis LLA adalah  $35.375 \pm 41.097$  sel/ $\mu$ L, rerata trombosit pada pemeriksaan darah lengkap pasien LLA setelah fase induksi adalah  $303.000 \pm 119.108$  sel/ $\mu$ L. Nilai trombosit mempunyai distribusi data normal, sehingga dilakukan analisis uji t berpasangan, diperoleh  $p=0,00$  ( $p<0,05$ ) yang berarti terdapat perbedaan bermakna jumlah trombosit pasien anak yang belum terdiagnosis LLA dengan jumlah trombosit pasien anak setelah fase induksi.

## DISKUSI

Usia subjek penelitian paling sedikit pada rentang usia 14-17 tahun yaitu 4 orang (10%), dan terbanyak pada rentang 6-9 tahun sebanyak 17 orang (42,5%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Wolley dkk. di Makasar,<sup>11</sup> bahwa pasien anak dengan LLA paling banyak pada rentang usia 5-10 tahun sebesar 72%. Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Hasni dkk. di Padang,<sup>12</sup> bahwa pasien anak LLA banyak terjadi pada anak berusia <15 tahun.

Jenis kelamin subjek penelitian lebih banyak laki-laki yaitu 22 orang (55%) dibandingkan perempuan yaitu 18 orang (45%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Widiaskara dkk. di Surabaya<sup>13</sup> bahwa anak laki-laki lebih banyak menderita LLA. Kecenderungan bahwa anak laki-laki lebih rentan mengalami leukemia dibandingkan perempuan belum sepenuhnya dipahami. Masih belum jelas mengapa kasus LLA lebih banyak terjadi pada lelaki dan faktor-faktor yang menyebabkannya masih menjadi bidang

penelitian yang aktif. Beberapa teori dan penelitian menyatakan bahwa perbedaan dalam respons sistem kekebalan tubuh, ekspresi genetik, atau hormon seks mungkin berperan dalam ketidaksetaraan ini. Namun, ini masih merupakan area penelitian yang kompleks dan memerlukan lebih banyak penelitian selanjutnya. Penelitian oleh Ibagy,<sup>14</sup> menyatakan penderita leukemia dengan jenis LLA pada usia di bawah 1 tahun lebih sering pada perempuan.

Berdasarkan tabel 2, didapatkan rerata hemoglobin pada pemeriksaan darah lengkap awal pasien yang belum terdiagnosa LLA yakni  $5,86 \pm 2,46$  gr/dl. Semua pasien anak yang belum terdiagnosa LLA dengan keluhan pucat mengalami anemia. Penelitian ini berbeda dengan penelitian Rahmat dkk. di Denpasar<sup>15</sup> yang menyatakan bahwa sebesar 54,7% mengalami anemia sedang (7-9,9 gr/dL), dan 2,2% mengalami anemia berat (<7 gr/dl). Perbedaan penelitian ini bisa disebabkan pasien yang datang berobat pada penelitian ini datang dengan keluhan dan manifestasi klinis yang tidak baik, hal ini bisa disebabkan karena faktor pendidikan, faktor ekonomi dari orang tua pasien sehingga datang dengan kadar hemoglobin yang rendah.

Rerata hemoglobin pada pemeriksaan darah lengkap pasien LLA setelah fase induksi yakni  $11.7 \pm 1,3$  gr/dl. Nilai hemoglobin berdistribusi normal, sehingga dilakukan analisa uji t berpasangan, didapatkan  $p=0,00$  ( $p<0,05$ ), yang artinya ada perbedaan bermakna kadar hemoglobin pasien anak yang belum terdiagnosa LLA dengan kadar hemoglobin pasien anak setelah fase induksi. Fase induksi merupakan rangkaian kemoterapi pada LLA. Kemoterapi

tersebut terbagi menjadi tiga fase, yaitu fase induksi, fase konsolidasi dan fase pemeliharaan. Fase induksi adalah fase yang dilakukan untuk mengeliminasi sel penyebab kanker dengan menggunakan kombinasi berbagai macam obat, yaitu vinkristin, prednison atau deksametason dan tambahan agen sitotoksik seperti daunorubisin, doksorubisin, dan l-asparaginase. Hasil penelitian di Manado menyatakan terdapat hubungan bermakna antara kadar hemoglobin dengan peluang remisi pada pasien LLA, bahwa semakin tinggi hemoglobin di awal sebelum kemoterapi, semakin besar peluang terjadinya perbaikan.<sup>16</sup>

Kadar hemoglobin yang naik setelah kemoterapi pada pasien dengan leukemia dapat disebabkan oleh beberapa faktor yang terkait dengan respons terhadap pengobatan. Kemoterapi bertujuan untuk mengurangi atau menghilangkan sel-sel leukemia yang abnormal. Setelah pengurangan jumlah sel leukemia, sumsum tulang dapat kembali memproduksi lebih banyak sel darah merah (eritrosit) normal. Ini bisa meningkatkan kadar hemoglobin dalam darah karena eritrosit baru yang diproduksi memiliki hemoglobin yang normal. Berkurangnya sel *blast* dan pemulihan produksi sel darah merah normal dapat memperbaiki kondisi anemia dan meningkatkan kadar hemoglobin. Beberapa pasien mungkin mengalami kehilangan darah ringan selama perawatan atau prosedur medis yang diperlukan. Setelah periode pemulihan, kadar hemoglobin bisa kembali normal atau meningkat karena tidak ada lagi kehilangan darah yang signifikan.

Rerata leukosit pada pemeriksaan darah lengkap awal pasien yang belum terdiagnosa

LLA yakni  $59.653 \pm 96.296$  sel/ $\mu$ L. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian terdahulu yang memberikan hasil bahwa sebanyak 41% pasien mengalami leukositosis.<sup>15</sup>

Rerata leukosit pada pemeriksaan darah lengkap pasien LLA setelah fase induksi yakni  $7.287 \pm 3.538$  sel/ $\mu$ L. Nilai leukosit berdistribusi data tidak normal, sehingga dilakukan analisa uji beda Wilcoxon, didapatkan  $p=0,00$  ( $p<0,05$ ), yang artinya ada perbedaan bermakna jumlah leukosit pasien anak yang belum terdiagnosa LLA dengan jumlah leukosit pasien anak setelah fase induksi. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Rahmat dkk., bahwa ada perbaikan jumlah leukosit setelah mendapatkan kemoterapi, nilai leukosit pada rentang 4500-13500/mm<sup>3</sup>.<sup>15</sup> Pada penelitian ini ada yang mengalami leukopenia setelah fase induksi, hal ini sejalan dengan penelitian Susanto<sup>17</sup> yang menyatakan bahwa jumlah leukosit bukan merupakan faktor prognostik. yang signifikan karena pasien dengan jumlah leukosit sangat tinggi bereaksi sangat baik terhadap kemoterapi. Perbedaan ini mungkin oleh faktor prognostik lain yang menguntungkan seperti kelompok usia tertentu dan morfologi sel blas pasien serta faktor di luar persentase jumlah leukosit.

Berdasarkan tabel 2, didapatkan rerata trombosit pada pemeriksaan darah lengkap awal pasien yang belum terdiagnosa LLA yakni  $35.375 \pm 41.097$  sel/ $\mu$ L, rerata trombosit pada pemeriksaan darah lengkap pasien LLA setelah fase induksi yakni  $303.000 \pm 119.108$  sel/ $\mu$ L. Ada perbedaan bermakna jumlah trombosit pasien anak yang belum terdiagnosa LLA dengan jumlah trombosit pasien anak setelah fase

induksi. Kejadian trombositopenia pada penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa 97,1% anak LLA dengan trombositopenia.<sup>17</sup> Studi sebelumnya menyatakan dari 189 pasien dengan LLA, 162 ditemukan mengalami trombositopenia. Trombositopenia dapat terjadi sebagai salah satu hasil disfungsi hematopoietik. Hasil penelitian Munte di Medan menyatakan trombositopenia sebanyak 43,9% dan trombositosis sebanyak 8,5%, dan mengalami tanda tanda perdarahan sebanyak 7 orang.<sup>18</sup>

Rerata trombosit pada pemeriksaan darah lengkap pasien LLA setelah fase induksi yakni  $303.000 \pm 119.108$  sel/ $\mu$ L. Penelitian ini menggambarkan adanya perbaikan nilai trombosit yang awalnya trombositopenia, setelah menjalani fase induksi, trombosit menjadi normal. Kemoterapi yang efektif dapat mengurangi gangguan pada sumsum tulang yang disebabkan oleh sel-sel leukemia, sehingga memungkinkan untuk pemulihan produksi trombosit yang normal. Efek sementara kemoterapi bisa menyebabkan trombositopenia, namun setelah periode pemulihan, sumsum tulang cenderung memulai kembali produksi trombosit normal. Ini terjadi karena sel-sel megakariosit dapat bertahan dan berfungsi kembali setelah pengurangan dosis atau istirahat dari pengobatan kemoterapi. Hal ini memungkinkan proses normal pembentukan dan pelepasan trombosit ke dalam sirkulasi darah untuk menjaga fungsi koagulasi yang optimal. Perbaikan trombosit setelah kemoterapi merupakan indikasi dari respons yang baik terhadap pengobatan leukemia dan merupakan bagian penting dari pemulihan pasien.

Monitoring teratur terhadap kadar trombosit dan parameter lainnya penting untuk memantau respons terhadap pengobatan dan mengidentifikasi perubahan yang perlu ditangani secara medis.<sup>19</sup>

Perbaikan parameter laboratorium seperti hemoglobin, leukosit, dan trombosit setelah mendapatkan fase induksi yakni menggunakan kombinasi berbagai macam obat, yaitu metotreksat, vinkristin, prednison, atau deksametason dan tambahan agen sitotoksik seperti daunorubisin, doksorubisin, dan l-asparaginase. Agen kemoterapi ini dikombinasikan dan pada jangka waktu tertentu untuk meningkatkan efektifitas dalam menghambat pertumbuhan sel *blast*. Metotreksat adalah analog asam folat yang menghambat enzim dihidrofolat reduktase. Enzim ini penting dalam metabolisme asam folat yang diperlukan untuk sintesis purin dan pirimidin, yang merupakan komponen penting dari *deoxyribonucleic acid* (DNA) dan *ribonucleic acid* (RNA) sel-sel leukemik, dengan menghambat enzim ini, Metotreksat mengganggu kemampuan sel leukemik untuk memproduksi nukleotida yang diperlukan untuk sintesis DNA, dapat menginduksi apoptosis (kematian sel program) dalam sel-sel leukemik. Proses ini terjadi melalui beberapa mekanisme yang melibatkan akumulasi metabolit dari folat dan gangguan sintesis asam nukleat, yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel, menghambat proliferasi sel-sel leukemik dengan mengganggu siklus sel. Ini terutama terjadi pada fase S dari siklus sel, di mana metotreksat mengganggu sintesis DNA yang diperlukan untuk replikasi sel. Vinkristin termasuk dalam

kelas obat-obatan *vinca* alkaloid yang mengikat pada protein tubulin dalam sel. Mekanisme kerjanya dengan mengganggu pembentukan mikrotubulus yang diperlukan untuk struktur sel dan mitosis. Tanpa mikrotubulus yang berfungsi dengan baik, sel-sel leukemik tidak dapat membagi diri secara normal dan akhirnya mengalami kematian. Vinkristin bekerja menghambat mitosis dengan mengganggu pembentukan gelendong mitotik. Hal ini menyebabkan sel-sel leukemik terjebak dalam fase metafase mitosis dan akhirnya mengalami kematian sel. Vinkristin juga memiliki efek anti-angiogenesis, yaitu menghambat pembentukan pembuluh darah baru yang diperlukan untuk pertumbuhan dan penyebaran sel-sel kanker. Meskipun tidak langsung, vinkristin juga dapat menginduksi apoptosis (kematian sel program) dalam sel-sel leukemik. Proses ini sering kali terjadi sebagai akibat dari gangguan struktural yang ditimbulkan oleh penghambatan pembentukan mikrotubulus.<sup>20</sup> Penggunaan vinkristin dalam protokol pengobatan LLA pada anak-anak biasanya dikombinasikan dengan obat-obatan lain seperti steroid (seperti prednison), asparaginase, dan metotreksat. Kombinasi ini dirancang untuk menargetkan sel-sel leukemik secara efektif dengan memanfaatkan berbagai mekanisme kerja obat-obatan yang berbeda, sehingga meningkatkan peluang mencapai remisi dan kesembuhan pada pasien. Penggunaan prednison memiliki efek sitotoksik, yang efeknya langsung terhadap sel *blast*, membantu menghambat pertumbuhan dan proliferasi sel *blast*. Prednison dapat memicu proses apoptosis (kematian sel program) dalam sel *blast*. Hal ini membantu mengurangi jumlah

sel *blast* dalam darah dan sumsum tulang, yang merupakan tujuan utama dari fase induksi kemoterapi.<sup>21</sup>

#### DAFTAR REFERENSI

1. Puckett Y, Chan O. Acute Lymphocytic Leukemia.[Updated 2023 Aug 26]. *StatPearls Treasure Isl StatPearls Publ.* 2025;2025.
2. Mejía-Aranguré JM. *Etiology of Acute Leukemias in Children.* Springer; 2016.
3. Arviananta R, Syuhada S, Aditya A. Perbedaan jumlah eritrosit antara darah segar dan darah simpan. *J Ilm Kesehat Sandi Husada.* 2020;9(2):686-694.
4. Yi M, Zhou L, Li A, Luo S, Wu K. Global burden and trend of acute lymphoblastic leukemia from 1990 to 2017. *Aging (Albany NY).* 2020;12(22):22869.
5. Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and etiology of leukemia and lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020;10(6):a034819.
6. Kaplan JA. Leukemia in children. *Pediatr Rev.* 2019;40(7):319-331.
7. Neaga A, Jimbu L, Mesaros O, et al. Why do children with acute lymphoblastic leukemia fare better than adults? *Cancers (Basel).* 2021;13(15):3886.
8. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2020;105(11):2524.
9. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood, J Am Soc Hematol.* 2016;127(20):2375-2390.

10. Seo IH, Lee YJ. Usefulness of complete blood count (CBC) to assess cardiovascular and metabolic diseases in clinical settings: a comprehensive literature review. *Biomedicines*. 2022;10(11):2697.
11. Wolley ZA, Julyani S, Rasfayanah R, Bamahry A, Natsir P. Pengaruh Dosis Kemoterapi Terhadap Perubahan Leukosit Dan Status Gizi Anak Penderita Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) Di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin. *Innov J Soc Sci Res*. 2024;4(2):6470-6482.
12. Hasni H, Mayetti M, Novrianda D. Mukositis Pada Anak Kanker Yang Menjalani Kemoterapi di RSUP dr. M. Djamil Padang. *J Kesehatan Andalas*. 2020;8(4).
13. Widiaskara IM, Permono B, Ugrasena IDG, Ratwita M. Luaran Pengobatan Fase Induksi Pasien Leukemia Limfoblastik Akut pada Anak di Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya. *Sari Pediatr*. 2016;12(2):128-134.
14. Ibagy A, Silva DB, Seiben J, et al. Acute lymphoblastic leukemia in infants: 20 years of experience. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:64-69.
15. Rahmat R, Tjong DH, Almurdi A, Wulandari M. Nilai Leukosit, Eritrosit dan Trombosit pada Penderita Leukemia Limfoblastik Akut Pasien Anak. *J Kesehatan Perintis*. 2022;9(2):76-81.
16. Tewuh S, Mantik MFJ, Warouw SM. Hubungan kadar hemoglobin dengan peluang remisi pada anak penderita leukemia limfoblastik akut periode 2010-2014 di RSUP Prof. Dr. RD Kandou Manado. *e-CliniC*. 2016;4(2).
17. Susanto TN, Hernaningsih Y, Ugrasena IDG. Peran profil terhadap luaran kemoterapi fase induksi pasien leukemia limfoblastik akut anak. *J Kesehatan Soetomo*. 2018;5(1):1-5.
18. Munthe JJP. Gambaran Jumlah Trombosit Pada Penyakit Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) Anak di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan Tahun 2020-2021. Published online 2021.
19. Cronstein BN, Aune TM. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):145-154.
20. Triarico S, Romano A, Attinà G, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy (VIPN) in pediatric tumors: mechanisms, risk factors, strategies of prevention and treatment. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4112.
21. Olivás-Aguirre M, Torres-López L, Pottosin I, Dobrovinskaya O. Overcoming glucocorticoid resistance in acute lymphoblastic leukemia: repurposed drugs can improve the protocol. *Front Oncol*. 2021;11:617937.