

TESIS

**PAPARAN PLASTIK SEBAGAI FAKTOR RISIKO
KEJADIAN LEUKEMIA AKUT ANAK**



Disusun Oleh :

dr. Agung Hari Wibowo

Pembimbing :

dr. Yetty Movieta Nancy, Sp.A(K), IBCLC

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SEPSIALIS – 1
BAGIAN ILMU KESEHATAN ANAK
UNIVERSITAS DIPONEGORO /
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. KARIADI SEMARANG
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

TESIS

**PAPARAN PLASTIK SEBAGAI FAKTOR RISIKO
KEJADIAN LEUKEMIA AKUT ANAK**

Disusun oleh:

dr. Agung Hari Wibowo

Menyetujui, Pembimbing

dr. Yetty Movieta Nancy, Sp.A(K), IBCLC

NIP. 19740401 200812 2 001

Mengetahui,

Ketua Penguji

Anggota Penguji

DR. dr. Moedrik Tamam, Sp.A(K) NIP.

DR. dr. Omega Mellyana, Sp.A(K) NIP.

196702271995092001

197007311999072001

Ketua Bagian IKA FK UNDIP SMF Ilmu
Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi
Semarang

Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran UNDIP

dr. Yetty Movieta Nancy, Sp.A(K), IBCLC

NIP. 19740401 200812 2 001

DR. dr. Anindita Soetadji, Sp.A(K) NIP.

19660930 200112 2 001

PERNYATAAN

Saya Agung Hari Wibowo, yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur-unsur yang tergolong plagiarisme, sebagaimana yang dimaksud dalam Permendiknas no. 17 tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan, maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dituliskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Oktober 2022

Agung Hari Wibowo

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Agung Hari Wibowo
Tempat dan tanggal lahir : Salatiga / 13 September 1986
Agama : Agung Hari Wibowo
Jenis kelamin : Laki-laki
Alamat : Klipang Pesona Asri 3 D/26 RT 9 RW 28
Kelurahan Sendangmulyo Kecamatan Tembalang
Semarang

B. Riwayat Pendidikan

1. SDN Mangunsari 3 Salatiga, 1992-1998
2. SMP 1 Salatiga, 1998-2001
3. SMA Al-Azhar Syifa Budi Jakarta, 2001-2003
4. Pendidikan Dokter, FK Universitas Diponegoro, 2003-2010
5. PPDS-I Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang, 2018 – Sekarang.

C. Riwayat Pekerjaan

1. Dokter Puskesmas Tegalorejo Salatiga, 2010 – 2012

2. Dokter Puskesmas Mangunsari Salatiga, 2012 - 2014
3. Dokter Puskesmas Panarung Palangka Raya, 2014 – 2016
4. Dokter Umum RSUD Kota Palangkar Raya, 2016-2018

D. Keterangan Keluarga

1. Ayah kandung : Musyowir
2. Ibu kandung : Siti Rochmatin, M.Ag
3. Saudara kandung :
 - 1) Ifan Aji Pambudi, S.E.
 - 2) Fahmi Ali Afi, M.Si
4. Istri : dr. Asri Kurnia Rahmani

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirobbil 'alamin, segala puji dan syukur penulis haturkan ke hadirat Allah SWT, Tuhan Yang Maha Esa, atas limpahan nikmat dan rahmat-Nya, sehingga laporan penelitian dengan judul: "Paparasi Plastik sebagai Faktor Risiko Kejadian Leukemia Akut Anak" dapat diselesaikan guna memenuhi sebagian persyaratan dalam memperoleh keahlian di bidang Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna karena keterbatasan penulis. Dorongan keluarga, bimbingan para guru dan kerjasama yang baik dari rekan-rekan telah membuat laporan ini dapat terwujud, sehingga pada kesempatan ini saya menghaturkan rasa terima kasih dan penghormatan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang Prof. DR. Yos Johan Utama, S.H, M.Hum beserta jajarannya yang telah memberikan ijin bagi kami untuk menempuh PPDS-1 Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang DR. dr. H. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S(K) dan mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang Prof. DR. dr. Tri Nur Kristina, DMM, MKes beserta jajarannya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS-1 Ilmu Kesehatan anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

3. Direktur Utama Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Kariadi Semarang drg. Farichah Hanum, M.Kes dan mantan Direktur Utama dr. Agus Suryanto, Sp. PDKP, MARS, beserta jajaran direksi yang memberikan ijin bagi penulis untuk menempuh PPDS – 1 di Bagian Ilmu Kesehatan Anak / SMF Kesehatan Anak di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
4. Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, dr. Yetty Movieta Nancy, SpA(K), IBCLC dan mantan Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr.Kariadi Semarang, dr. Dwi Wastoro Dadiyanto, Sp.A(K) (Alm) yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS-1 dan atas segala ketulusannya dalam memberikan motivasi, bimbingan, wawasan dan arahan untuk menyelesaikan studi.
5. Ketua KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang, dr. Wistiani, SpA(K), Msi.Med dan mantan Ketua KSM Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr.Kariadi Semarang, dr. Gatot Irawan Sarosa, Sp.A(K) yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS-1 dan atas segala ketulusannya dalam memberikan motivasi, bimbingan, wawasan dan arahan untuk menyelesaikan studi.
6. Ketua Program Studi PPDS-1 Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, DR. dr. Anindita Soetadji, Sp.A(K) dan mantan Ketua Program Studi PPDS-1 Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, DR. dr.M.Heru Muryawan, Sp.A(K), terima kasih

dan penghargaan setinggi-tingginya atas arahan, dorongan dan motivasi.

7. Penghargaan yang setinggi-tingginya dan rasa terima kasih saya haturkan kepada dr. Yetty Movieta Nancy, SpA(K), IBCLC sebagai pembimbing pada penelitian ini, atas segala kesabaran dan ketulusannya yang selalu memberikan bimbingan, motivasi, wawasan, dan arahan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
8. Penghargaan yang setinggi-tingginya dan rasa terima kasih saya haturkan kepada Dr. dr. Suhartono, M.Kes dan dr. Aryu Candra, SpGK, M.Kes sebagai pembimbing ilmu statistic pada penelitian ini, atas segala kesabaran dan ketulusannya yang selalu memberikan bimbingan, motivasi, wawasan, dan arahan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
9. Penghargaan yang setinggi-tingginya dan rasa terimakasih saya haturkan kepada DR. dr. Moedrik Tamam, Sp.A(K) dan DR. dr. Omega Mellyana, SpA(K) sebagai pemberi masukan yang sangat berguna pada penelitian ini.
10. Para guru besar dan guru-guru kami staf pengajar di bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP dr. Kariadi Semarang: Prof. DR. dr. Hariyono Suyitno, Sp.A(K); Prof. DR. dr. Ag. Soemantri, Sp.A(K), Ssi (Stat)(Alm); Prof. DR. dr. Harsoyo N, SpA(K), DTM&H; Prof. dr. M. Sidhartani Zain, MSc, Sp.A(K); dr. R. Rochmanadji Widajat, Sp.A(K), MARS; dr. Kamilah Budhi R, Sp.A(K); dr. Budi Santosa, Sp.A(K); DR. dr. Moedrik Tamam, Sp.A(K); DR. dr. Hendriani Selina, Sp.A(K), MARS; dr. Agus Priyatno, Sp.A(K); DR. dr. Asri Purwanti, Sp.A(K), M.Pd; dr. JC Susanto, Sp.A(K) (Alm), dr. Dwi Wastoro Dadiyanto, Sp.A(K) (Alm), dr. Bambang Sudarmanto, Sp.A(K),

MARS; DR. dr. Alifiani Hikmah P, Sp.A(K); dr. Gatot Irawan Sarosa, Sp.A(K); dr. M. Supriatna TS, Sp.A(K); DR. dr. Fitri Hartanto, Sp.A(K); dr. Ninung Rose D. K., MSi.Med, Sp.A(K); dr. Nahwa Arkhaesi, MSi.Med, Sp.A; dr. Yusrina Istanti, MSi.Med, Sp.A(K); dr. Tun Paksi S, MSi.Med, Sp.A; dr. MS. Anam, MSi.Med, Sp.A; dr. Arsita Eka Rini, MSi.Med, Sp.A(K); dr. Dewi Ratih, MSi.Med, Sp.A(K); DR. dr. Agustini Utari, MSi.Med, Sp.A(K); dr. Adhie Nur Radityo, MSi.Med, Sp.A(K); dr. Galuh Hardaningsih, MSi.Med, Sp.A(K); dr. Farid Agung Rahmadi, MSi.Med, Sp.A; dr. Helmia Farida, M.Kes, Sp.A(K), PhD; dr. Mulyono, Sp.A, dr. Dimas Tri Anantyo, Sp.A; dr. Riza Sahyuni, Sp.A(K); dr. Juwita Pratiwi, Sp.A; dr. Ariawan, Sp.A; dr. Stephanie Adelia, Sp.A; dr. Nisa Alifia Rahmi, Sp.A; dr. Astra Parahita, Sp.A yang telah berperan besar dalam proses pendidikan kami, hanya Allah Yang Maha Kuasa yang dapat membalasnya dengan yang lebih baik.

11. Teman-teman PPDS-1 Ilmu Kesehatan Anak angkatan Januari 2018: dr. Vianandra Retnani, Sp. A, dr. Martvera Susilawati, SpA, dr. Marcella Trixie Kartika, Sp.A, dr. Muhammad Fathah, Sp.A, dr. Ahmad Ulil Azmi, dr. Dewi Apriani, dr. Fitri Amalia, dr. Kartika Istiningtyas, dr. Loraine Harinda, dr. Nensy Anggrainy, dr. Ratna Ardiana Novianti, dr. Ayu Asyifa Rahmi Fauziah, dr. Okkie Prayudi dan segenap teman sejawat peserta PPDS - 1, yang telah berbagi suka dan duka, saling memotivasi dan saling membantu selama menempuh pendidikan.
12. Seluruh teman sejawat peserta PPDS-1, atas kerjasama yang baik, saling membantu dan memotivasi. Juga tak lupa rasa terima kasih dan penghargaan kepada rekan-rekan paramedis RSUP Dr. Kariadi Semarang di bangsal maupun

laboratorium yang telah banyak membantu selama penulis menimba ilmu.

13. Bakti, hormat dan doa serta terima kasih kepada orang tua tercinta Musyowir dan Siti Rochmatin, M.Ag yang dengan penuh kasih sayang, doa dan pengorbanan luar biasa telah mengasuh, membesarkan, mendidik dan menanamkan kemandirian dan tanggung jawab, serta memberikan dorongan semangat, bantuan moril dan material, yang tidak akan mungkin penulis bisa membalasnya.
14. Terima kasih kepada kedua adik tercinta, Ifan Aji Pambudi, S.E. dan Fahmi Ali Afi, M.Si., untuk kasih sayangnya yang tulus selama ini, telah sabar memberikan dukungan, semangat, doa dan pengertiannya selama menyelesaikan pendidikan.
15. Terima kasih kepada istri dr. Asri Kurnia Rahmani atas dukungan, cinta, kesabaran dan pengorbanan yang begitu besar dalam mengiringi langkah penulis menempuh PPDS.
16. Terima kasih kepada staf administrasi bagian Ilmu Kesehatan anak : Mbak Tri, Mbak Deny, Mbak Hanna, Mbak Ika, Mbak Risna, Mbak Putri, Mbak Dewi, Mbak Tyas, Mbak Indri, Mbak Nesa, Mbak Dina, Mbak Titi, Mbak Amel, Mas Anto, Bu Wartini.

Semoga semua usaha dan jerih payah yang telah melibatkan begitu banyak tenaga, waktu dan biaya kiranya bermanfaat untuk perkembangan ilmu kesehatan anak. Terima kasih penulis ucapkan kepada semua pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu-persatu yang telah membantu dalam penyelesaian makalah tesis ini. Kiranya Allah SWT, Tuhan Yang Maha Kuasa yang akan melimpahkan karunia-Nya secara berlipat ganda kepada semuanya, Penulis juga menyampaikan permohonan maaf kepada semua pihak yang mungkin telah mengalami hal yang kurang berkenan dalam berinteraksi dengan

penulis selama kegiatan penelitian ini. Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa senantiasa melimpahkan berkah dan karunia-Nya kepada kita semua.

Semarang, Oktober 2022

Penulis

ABSTRAK

Paparan Plastik Sebagai Faktor Risiko Kejadian Leukemia Akut Anak

Yetty Movieta Nancy, Agung Hari Wibowo
Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro / RS Dr. Kariadi Semarang

Pendahuluan: Plastik merupakan bahan polimer atau zat lain untuk meningkatkan kinerja atau mengurangi biaya, namun kemudahan yang didapatkan dengan menggunakan plastik berdampak terhadap kesehatan manusia dan lingkungan. Bahkan paparan plastik menjadi salah satu ancaman bagi kesehatan dalam skala global, baik melalui penggunaan maupun dari pembakarannya. Ancaman kesehatan dari plastik diantaranya adalah leukemia akut anak.

Tujuan: Untuk mengetahui bahwa paparan plastik sebagai faktor risiko terhadap kejadian leukemia akut anak.

Metode: Penelitian observasional analitik, dengan rancangan atau desain studi case control pada 80 anak (40 kasus leukemia akut dan 40 kontrol). Subjek diperiksa kadar tt-MA urin rutin dan pemberian kuesioner. Data dianalisis menggunakan SPSS.

Hasil: Analisis bivariat menunjukkan bahwa penggunaan plastik berisiko bermakna ($p < 0,001$) dan memiliki *OR* 9,081 (CI 95%), tempat pembakaran plastik dengan risiko tinggi bermakna ($p 0,007$) dan memiliki *OR* 3,46 (CI 95%), sedangkan kadar tt-MA tidak terdapat hubungan yang bermakna ($p 0,496$) terhadap kejadian leukemia akut anak. Pada Analisis multivariat didapatkan penggunaan plastik memiliki *adjusted OR* 7,954 (CI 95%, $p < 0,001$) terhadap kejadian leukemia akut anak, sedangkan tempat pembakaran plastik tidak bermakna ($p 0,065$).

Kesimpulan: Penggunaan plastik berisiko sebagai faktor risiko kejadian leukemia akut anak, tidak terdapat hubungan antara kadar tt-MA urin rutin dengan kejadian leukemia akut anak, tempat pembakaran plastik risiko tinggi bukan sebagai faktor risiko kejadian leukemia akut anak.

Kata kunci: Paparan plastik, Kadar tt-MA urin rutin, Leukemia akut anak.

ABSTRACT

Plastic Exposure as a Risk Factor for Acute Leukemia in Children

Yetty Movieta Nancy, Agung Hari Wibowo
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine
Diponegoro University / Dr. Kariadi Hospital Semarang

Introduction: Plastic is a polymer material or other substance to improve performance or reduce costs, but the convenience obtained by using plastic has an impact on human health and the environment. In fact, plastic exposure is a threat to health on a global scale, both through its use and by burning it. Health threats from plastic include acute leukemia in Children.

Aims: To find out that plastic exposure is a risk factor for the incidence of acute leukemia in children.

Methods: Analytical observational study, with a case-control study design in 80 children (40 cases of acute leukemia and 40 controls). Subjects were checked for routine urine tt-MA levels and administered a questionnaire. Data were analyzed using SPSS.

Results: Bivariate analysis showed that the use of plastics had a significant risk ($p < 0.001$) and had an OR of 9.081 (95% CI), a plastic incinerator with a high risk was significant ($p 0.007$) and had an OR of 3.46 (95% CI), while the levels of tt-MA had no significant relationship ($p 0.496$) to the incidence of acute leukemia in children. In the multivariate analysis, it was found that the use of plastic had an adjusted OR of 7.954 (95% CI, $p < 0.001$) on the incidence of acute leukemia in children, while the plastic incinerator was not significant ($p 0.065$).

Conclusions: The use of risky plastics as a risk factor for the incidence of acute leukemia in children, there is no relationship between routine urine tt-MA levels with the incidence of acute leukemia in children, high-risk plastic incinerator is not a risk factor for the incidence of acute leukemia in children.

Keywords: Plastic exposure, tt-MA urin level, Acute leukemia in children

PENDAHULUAN

Dunia industri berkembang pesat dan didukung dengan perkembangan sektor pertanian dengan penggunaan berbagai bahan kimia, salah satu sisi, mempunyai dampak positif dengan adanya kesempatan kerja dan peningkatan sektor ekonomi, namun di sisi lain, mempunyai efek negatif dengan berbagai masalah salah satunya pengaruh bahan atau produk senyawa kimia tersebut terhadap kesehatan manusia, khususnya anak sebagai generasi penerus yang berkualitas. Salah satu senyawa kimia yang paling banyak digunakan dalam industri di dunia adalah plastik dengan berbagai produknya.¹

Plastik merupakan istilah umum yang digunakan dalam kasus bahan polimer atau mungkin mengandung zat lain untuk meningkatkan kinerja atau mengurangi biaya.² Namun demikian, kemudahan yang didapatkan dengan menggunakan plastik, efek terhadap kesehatan manusia dan lingkungan tetaplah perlu diperhatikan. Bahkan plastik menjadi salah satu ancaman bagi kesehatan dalam skala global.²

Benzena merupakan salah satu produk plastik yang digunakan secara luas sebagai pelarut dan industri obat, sebagai bahan baku atau bahan intermediet dalam pembuatan banyak senyawa kimia, juga sebagai zat adiktif pada bensin dan asap rokok. Pada anak, Paparan kronis terhadap benzena pada konsentrasi tertentu dapat meningkatkan kemungkinan terkena leukemia.^{3,4,5}

Leukemia merupakan jenis kanker yang sering ditemukan pada anak di bawah usia 15 tahun dan merupakan sepertiga dari semua keganasan pada anak.¹ Leukemia merupakan penyakit keganasan sel darah yang berasal dari sumsum tulang, ditandai oleh proliferasi sel darah putih abnormal yang kemudian akan beredar di dalam darah tepi. Hal tersebut terjadi karena pertumbuhan sel tersebut dalam sumsum tulang tidak terkendali dan fungsi yang tidak normal. Karena proses tersebut, sel darah normal menjadi terdesak dan menimbulkan berbagai gejala.^{3,4,5}

Hubungan antara paparan benzena dengan peningkatan *Acuted Myeloid Leukemia* (AML) telah dibuktikan oleh penelitian Rushton dan Romaniuk. Bloemen juga menemukan adanya hubungan kejadian leukemia akut dengan durasi paparan benzena. Schnatter et al meneliti hubungan antara paparan benzena kadar rendah dan kejadian leukemia pada tenaga kerja distribusi minyak bumi di Kanada. Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa durasi paparan sangat erat berhubungan dengan kejadian leukemia dibandingkan dengan intensitas paparan atau paparan kumulatif, sehingga leukemia dapat diinduksi berapapun konsentrasi benzena.⁶⁻⁹

Benzena diubah menjadi metabolit dalam liver dan sumsum tulang. Efek yang berbahaya dari paparan benzena disebabkan oleh metabolitnya. Sebagian besar metabolit benzena dikeluarkan tubuh melalui urin dalam 48 jam setelah paparan. Beberapa metabolit benzena seperti *trans-trans Muconic Acid (tt-MA)* dan asam s-fenilmerkapturik dapat diukur dalam urin. Pemeriksaan medis dilakukan untuk mengukur kadar dalam tubuh, dan mengetahui paparan benzena. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara riwayat paparan plastik terhadap kejadian leukemia akut anak di RSUP Kariadi.

METODE

Jenis penelitian adalah penelitian observasional analitik, dengan rancangan atau desain studi *case control*. Pasien dilakukan pemeriksaan tt-MA urin rutin (sebagai biomarker paparan benzene) dan pemberian kuesioner.

Penelitian dilakukan Juli 2021 sampai dengan Desember 2021 di poliklinik dan bangsal Hematologi dan Onkologi Ruang Rawat C1L1 dan C1 lantai dasar RSUP Dr. Kariadi Semarang pada 80 subyek, 40 subyek dalam kelompok sebagai kasus yaitu pasien yang menderita leukemia akut dan 40 yang lain sebagai kontrol.

Kriteria inklusi : Usia pasien leukemia akut 1 - 18 tahun untuk kasus, dan untuk kontrol pasien berusia sama dengan kasus yang bukan menderita leukemia akut, pasien bersedia diikutsertakan dalam penelitian ini setelah mendapatkan *informed consent* dari peneliti. Kriteria eksklusi : Pasien dengan riwayat radiasi dosis tinggi, pasien dengan kelainan genetik dan orang tua atau pendamping pasien tidak bisa memberikan jawaban seperti yang diharapkan peneliti.

Data hasil pemeriksaan laboratorium penderita di lakukan editing, coding dan entry data, Selanjutnya data diolah dan di analisa menggunakan komputer program SPSS.

HASIL

Karakteristik subyek penelitian tertera pada tabel 1. Setelah dilakukan uji beda dari karakteristik yang ada, usia, jenis kelamin dan lokasi tempat tinggal antara kasus dan kontrol, tidak memiliki perbedaan yang bermakna.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	Kasus	Kontrol	p
Usia (mean ± SD)	7,25 ± 4,27	7,18 ± 4,37	0,915 ^e
Jenis kelamin			
Laki-laki	25 (52,1 %)	23 (47,9 %)	0,648 ^e
Perempuan	15 (46,9 %)	17 (53,1 %)	
Jenis Leukemia			
LLA	36 (90)		
LMA	4 (10)		
Lokasi tempat tinggal			
Kota	20 (51,3)	19 (48,7)	0,824 ^{e*}
Desa	20 (48,8)	21 (51,2)	

Analisis bivariat (tabel 2) menunjukkan bahwa faktor risiko kejadian leukemia adalah penggunaan plastik dan tempat pembakaran plastik. Penggunaan plastik selain kode 4 dan 5 meningkatkan risiko kejadian leukemia akut anak. Lokasi tempat tinggal yang jaraknya ≤ 50 meter dari tempat pembakaran plastik meningkatkan risiko kejadian leukemia akut anak.

Tabel 2. Analisis bivariat penggunaan plastik, tempat pembakaran plastik dan paparan benzena dengan leukemia akut pada anak

Variabel	Leukemia		OR (95 CI)	p
	Kasus	Kontrol		
Jenis paparan produk plastik	n (%)	n (%)		
Penggunaan Plastik				
Berisiko	12 (30)	28 (70)	9,081 (2,09 – 14,17)	<0,001 [¥] *
Aman	28 (70)	12 (30)		
Tempat Pembakaran Plastik				
Risiko tinggi	27 (64,3)	18 (35,7)	3,46 (1,38 – 8,69)	0,007 ^{¥*}
Risiko rendah	13 (34,2)	25 (65,8)		
Paparan benzena				
Terpapar	25(53,2)	22 (46,8)	1,36 (0,56 – 3,33)	0,496 [¥]
Tidak terpapar	15(45,5)	18 (45,0)		

Keterangan : * Signifikan (p <0,05), [¥]Chi square

Dari hasil analisis multivariat dengan regresi logistik didapatkan faktor yang mempengaruhi kejadian leukemia akut adalah penggunaan plastik.

Tabel 3. Analisis multivariat penggunaan plastik dan tempat pembakaran plastik dengan leukemia akut anak.

Variabel	Adjusted OR (95% CI)	p
Penggunaan Plastik	7,954 (1,04 – 1,36)	<0,001 ^{u*}
Tempat Pembakaran Plastik	2,66 (0,94 – 7,51)	0,065 ^u

Keterangan : * Signifikan (p <0,05), ^uLogistic regression

PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik untuk mengetahui paparan plastik terhadap kejadian leukemia akut anak dengan pengukuran metabolit dari benzena yaitu *tt-MA* pada urin pasien, kemudian menganalisis masing-masing paparan terhadap leukemia itu sendiri dan metabolitnya.

Produk plastik dalam wujud benzena telah terlibat dalam perkembangan leukemia

masa anak-anak. Penelitian kohort toksikologi hewan dan okupasi telah menghubungkan paparan benzena dengan perkembangan leukemia. Anak-anak dapat menderita leukemia akibat paparan benzena melalui beberapa jalur paparan termasuk paparan melalui produk plastik.^{1,2,10,11}

Cara penentuan konsentrasi benzena dalam tubuh yang paling spesifik adalah dengan mengukur kadar *S-phenil mercapturic acid* dalam urin, tetapi pengukuran metabolit ini hanya dapat dilakukan dalam waktu dekat setelah terjadi paparan. Metabolit benzena lain yang dapat diukur adalah *trans,transmuconic acid* (asam trans,trans-mukonat) dalam urin dengan menggunakan *High Performance Liquid Chromatography (HPLC)* dan Detektor UV merupakan penentuan adanya benzena dalam tubuh. Tetapi pengukuran metabolit-metabolit ini tidak dapat menentukan jumlah tepat paparan benzena dari suatu sumber, karena benzena bisa berasal dari banyak sumber dalam kehidupan sehari-hari.¹²⁻¹⁴ Oleh karena itu pada penelitian ini juga menggunakan kuisioner untuk analisis sumber paparan plastik.

TT-MA, suatu metabolit rantai lurus, telah terbukti menjadi biomarker yang sensitif dan spesifik untuk paparan serendah 0,5 ppm. Pemeriksaan ini relatif cepat dan sederhana, sehingga ideal untuk surveilans medis dan penelitian epidemiologi yang memerlukan analisis sejumlah besar sampel.^{12,15} Pada penelitian ini, paparan produk plastik diukur kadarnya melalui pengukuran kadar *tt-MA* urin. *Tt-MA* dipilih karena merupakan pemeriksaan yang spesifik dan sensitif dengan metode HPLC, tidak invasif, biaya lebih murah dan pemeriksaan satu-satunya sampai saat ini yang bisa dilakukan laboratorium di Semarang dan dalam pemeriksaan selanjutnya dikirim ke Laboratorium AAS Jakarta yang mempunyai fasilitas HPLC. Kadar *tt-MA* ini bisa menggambarkan konsentrasi benzena di dalam tubuh, namun tidak bisa menggambarkan apakah itu akibat suatu paparan akut atau kronis.^{2,14}

Pada penelitian ini, pengukuran *tt-MA* dilakukan sama pada kasus dan kontrol, dilakukan pemeriksaan sewaktu, tidak ada waktu yang ditetapkan untuk pengambilan urin subjek penelitian. Pada pasien yang dirawat inap kebanyakan adalah kasus, sample urin yang dianalisis di ambil saat pagi hari yaitu saat pasien perawatan hari pertama. Pada pasien rawat jalan pengambilan urin dikondisikan saat pasien datang. Waktu pengambilan urin ini akan mempengaruhi hasil *tt-MA*, karena pengaruh absorpsi makanan (asam sorbit dan pengawet makanan) akan mempengaruhi hasil. Pada pasien yang di ambil urin pagi hari diharapkan agar tidak ada perancu dari konsumsi makanan. Namun hal ini terkendala untuk pasien rawat jalan. Selain itu, kadar *tt-MA* dipengaruhi oleh distribusi dalam tubuh dan metabolisme, sehingga usia dan berat badan subjek penelitian harus homogen. Hal ini terlihat dari karakteristik usia pada penelitian ini tidak berbeda bermakna kasus dan kontrol. Namun untuk berat badan tidak dilakukan analisis. Selain itu, kadar *tt-MA* juga dipengaruhi oleh fungsi ginjal. Analisis terhadap faktor ini juga tidak dilakukan.

Penelitian terbaru menunjukkan peningkatan *tt-MA* urin setelah mengkonsumsi asam sorbat murni. Dampak terhadap spesifitas *tt-MA* ini sebagai biomarker benzena tidak jelas karena jumlah pengawet berbasis asam sorbat dalam makanan harus diperkirakan dari jumlah data yang terbatas. Penelitian tersebut mengukur tingkat *tt-MA* dalam sampel urine sesaat setelah subjek mengkonsumsi makanan yang mengandung asam sorbat. Didapatkan bahwa minuman rasa yang didinginkan dan makanan ringan

yang manis menghasilkan ekskresi *tt-MA* dalam jumlah besar pada orang dewasa dan anak-anak.^{16,17}

Penelitian ini melakukan pemeriksaan kadar benzena sebagai salah satu produk plastik melalui metabolitnya pada pasien leukemia anak. Penelitian sebelumnya, di Indonesia dan sejumlah besar negara maju meneliti kadar metabolit benzena baik di urin maupun darah pada para pekerja yang berisiko terpajan benzena. Kadar *tt-MA* pada penelitian ini menunjukkan hubungan yang tidak bermakna dengan kejadian leukemia akut anak ($p < 0,05$). Hal ini berbeda dengan bukti adanya polutan benzena yang merupakan salah satu sumber karsinogenik untuk terjadinya leukemia akut. Hal yang mungkin mempengaruhi adalah masalah waktu paparan penggunaan plastik oleh pasien dan waktu pengambilan sampel urin.⁷

Terdapat perbedaan yang tidak bermakna antara paparan benzena pada kasus yang terpajan dan kontrol terhadap kadar *tt-MA*. Sumber paparan yang dikaji pada penelitian ini adalah label plastik yang digunakan untuk penyimpanan makanan, rumah yang jaraknya lebih atau kurang dari 50 meter dari tempat pembakaran plastik.

Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang signifikan antara penggunaan plastik yang berisiko dengan kejadian leukemia, yaitu penggunaan plastik berisiko memiliki risiko 9,081 kali untuk kasus dibandingkan kontrol dari uji bivariat dan 7,954 kali pada uji multivariat, namun tidak didapatkan hubungan yang signifikan pada kadar zat *tt-MA*. Hal tersebut berbeda dengan penelitian di Amerika Serikat, didapatkan kadar zat *tt-MA* yang tidak terdeteksi pada 12 dari 42 pengguna plastik berisiko.^{3,16} Hal ini diduga adanya *tt-MA* pada individu ini mungkin mencerminkan penyerapan sejumlah kecil benzena dari produk plastik yang tidak sesuai dengan bahan rekomendasi.

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan bermakna antara paparan dari tempat pembakaran plastik dengan kejadian leukemia akut. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Knox dan Gilman dengan jumlah subjek besar yang menemukan sebuah hubungan peningkatan risiko leukemia dan kanker pada masa kanak-kanak di tempat tinggal yang dekat dengan berbagai lokasi bakaran plastik. Tempat pembakaran plastik secara konsisten dikaitkan dengan kedekatan dengan situs yang memproduksi dua jenis utama atmosfer dari bakaran : Volatil yang berasal dari berbagai bahan bakaran, dan asap dan gas dari dalam bakaran.^{17,18,19}

Kerentanan genetik yang diketahui untuk leukemia masa kanak-kanak harus juga dipikirkan. Data tentang faktor risiko genetik untuk kasus leukemia pada anak-anak untuk penelitian ini tidak tersedia.

Penggunaan *tt-MA* sebagai biomarker untuk paparan benzena tingkat rendah diperumit oleh fakta bahwa seperti fenol, *tt-MA* tidak sepenuhnya spesifik untuk benzena. Asam sorbat dan kalium sorbat, yang merupakan bahan pengawet makanan, juga dimetabolisme menjadi *tt-MA*. Sebuah penelitian yang mengevaluasi metabolisme ini telah menemukan bahwa $\pm 0,05 - 0,5\%$ tablet asam sorbat yang tertelan dimetabolisme tubuh menjadi *tt-MA*. Pengawet berbasis asam sorbat digunakan dalam beberapa kategori makanan termasuk irisan keju olahan dan selai, minuman rasa yang didinginkan, makanan panggang manis, mayones, margarin, dan saus salad.⁴

Hasil penelitian terbaru yang menilai respons *tt-MA* urine setelah mengonsumsi asam sorbat atau kalium sorbat dalam bentuk pil menunjukkan bahwa spesifisitas *tt-MA*

sebagai biomarker untuk paparan benzena tingkat rendah mungkin terbatas pada populasi dengan konsumsi substansial makanan olahan berbasis asam sorbat. Namun, tingkat perbedaan hasil yang sesungguhnya tidak diketahui karena jumlah asam sorbat dalam makanan harus diperkirakan.^{4,5}

Mengonsumsi makanan yang diawetkan bervariasi menurut negara. Oleh karena itu, kemungkinan konsumsi asam sorbat adalah faktor perancu dalam korelasi variabel antara *tt-MA* dan paparan benzena yang dilaporkan dalam literatur. Hal ini juga merupakan penjelasan yang mungkin untuk beberapa hasil peningkatan yang terlihat pada subjek yang tidak terpantau. Tingkat *tt-MA* yang dihasilkan oleh konsumsi makanan yang mengandung asam sorbat meningkat sedemikian rupa sehingga ini merupakan sumber perancu untuk paparan kerja dan lingkungan. Jika menggunakan *tt-MA* sebagai biomarker benzena tingkat rendah di negara-negara dengan konsumsi makanan olahan asam sorbat yang signifikan, metode untuk menghindari bias akibat asam sorbat perlu dilakukan.⁴

Keterbatasan dari penelitian kami adalah kurangnya standar usia dan jenis kelamin. Ini adalah masalah bagi kanker masa kanak-kanak karena penelitian sebelumnya telah menunjukkan sedikit peningkatan kejadian pada laki-laki dibandingkan perempuan (rasio 1,3: 1) dan di bawah 5 tahun. Kami sudah meminimalkan perbedaan yang besar akibat distribusi dan metabolisme benzena dalam tubuh sangat dipengaruhi oleh usia dan berat badan, luas permukaan tubuh dengan membatasi usia subjek yaitu 1-18 tahun (*childhood leukemia*) selain itu efek kronisitas paparan semakin besar dengan semakin tua usia. Konsentrasi benzena di dalam tubuh dipengaruhi oleh antropometri dan pola paparan yang terdiri atas konsentrasi, waktu, frekuensi dan durasi paparan.

Pada penelitian ini tidak menganalisis tentang dosis dan durasi paparan karena perhitungan analisis dosis paparan dan durasi membutuhkan perhitungan khusus dan analisis juga kadar udara ambient di lingkungan subjek. Disamping itu variasi geografis juga turut mendukung. Ada sedikit bukti yang dipublikasikan yang menunjukkan hubungan antara emisi polutan dari stasiun tol atau stasiun kereta api terhubung dengan arus padat pada populasi umum, tidak termasuk kelompok yang terpapar pekerjaan. Benzena di udara diperkirakan $2,2 \times 10^{-6} - 7,8 \times 10^{-6}$. Meningkatkan risiko terpajan $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ benzena di udara.^{2,6}

Kekurangan yang lain dari penelitian adalah berbagai variasi sumber benzena, relatif sedikitnya sampel pada penelitian ini dan hubungan antara *tt-MA* dengan kuesioner mengenai data paparan benzena yang terbatas. Perbedaan waktu pengambilan urin untuk diperiksa *tt-MA*, dipengaruhi oleh waktu, selain karena konsumsi makanan yang mungkin mengandung asam sorbat seperti yang telah disebutkan, anak-anak di kawasan perkotaan sering bermain di dekat jalanan karena tidak adanya lapangan bermain yang luas. Hal ini dapat membuat mereka lebih terpapar dengan benzena dari bensin dan asap kendaraan bermotor. Peningkatan kadar *tt-MA* antara pagi hari dan siang hari kemungkinan disebabkan oleh perbedaan paparan karena waktu paruh *tt-MA* yang singkat. Paparan benzena pada anak-anak yang mengunjungi klinik di pagi hari diketahui lebih rendah. Selain itu, variasi diurnal pada konsentrasi urin menjadi penting pada anak-anak.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan penelitian : 1. Penggunaan plastik berisiko sebagai faktor risiko kejadian leukemia akut anak. 2. Tidak terdapat hubungan antara kadar tt-MA urin rutin dengan kejadian leukemia akut anak. 3. Tempat pembakaran plastik risiko tinggi bukan sebagai faktor risiko kejadian leukemia akut anak. Saran penelitian : 1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh paparan produk plastik dilakukan di lingkungan dan sosial ekonomi yang lebih homogen. 2. Penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hossain, M. J., Xie, L., & McCahan, S. M. (2014). Characterization of pediatric acute lymphoblastic leukemia survival patterns by age at diagnosis. *Journal of cancer epidemiology*, 2014, 865979. doi:10.1155/2014/865979
2. Wijaya, Caroline. Deteksi Dini Penyakit Akibat Kerja. EGC, Jakarta, 1995.
3. Metayer C, Dahl G, Wiemels J, Miller M. Childhood Leukemia: A Preventable Disease. *Pediatrics*. 2016; 138(Suppl 1): S45–S55. doi:10.1542/peds.2015-4268H.
4. Widiastuti Endang, Nancy YM, Mulatsih Sri, Sudarmanto Bambang, Ugrasena IDG . Leukemia akut dalam : Buku Ajar hematologi-onkologi anak. 2018. Badan penerbit IDAI. P 276-87
5. Winick NJ, Carroll WL, Hunger SP. Childhood Leukemia — New Advances and Challenges. *N Engl J Med* 2009; 351(6): 601-603
6. WHO. *World Health Organization (WHO) Report 2012 : noncommunicable diseases a major health challenge of the 21st century*. Geneva: WHO; 2012
7. Depkes RI. *Data Prevalensi Kanker di Dunia dan Indonesia*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2009.
8. Gandasetiawan, R.Z. Mengoptimalkan IQ dan EQ anak melalui metode sensomotorik. Jakarta: Libri. 2009
9. Depkes. R.I. Stimulasi, deteksi, dan intervensi dini tumbuh kembang anak di tingkat pelayanan kesehatan. Jakarta : Depkes RI. 2006
10. Whitehead TP, Metayer C, Wiemels JL, Singer AW, Miller MD. Childhood Leukemia and Primary Prevention. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2016;46(10):317–352. doi:10.1016/j.cppeds.2016.08.004

11. Davidson, R. Duarte., Courage, C., Rushton, L and Levy, L. Benzene in the environment : an assesment of the potential risk to the health of the population. *Occup Environ Med.* 2001 ; 58: 2-13
12. Bloemen, L.J., Youk, A., Bradley, T.D., Bodner, K.M. and Marsh, G. Lymphohaematopoietic cancer risk among chemical workers exposed to benzene. *Occup Environ Med.* 2004.; 61 : 270-274
13. Schnatter R, Armstrong T, Thompson L, Nicolich M, Katz A, Huebner W. The Relationship between Low-level Benzene Exposure and Leukemia in Canadian Petroleum Distribution Workers. *Environmental Health Perspectives.* 1996;104:1375-1378
14. McKenzie SB. *Text book of hematology.* Baltimore: William & Wilkins; 1996.
15. Selevan, S. G., Kimmel, C. A. and Mendola, P.. Identifying critical windows of exposure for children's health. *Environmental Health Perspectives.* 2000;108(Suppl 3): 451-5
16. Buffler, P. A., Kwan, M. L., Reynolds, P. and Urayama, K. Y. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Investigation.* 2005; 23(1): 60-75.
17. Wirawan R. *Diagnosis keganasan darah dan sumsum tulang. Dalam: Suryaatmadja, ed. Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik.* Jakarta: Bagian Patologi Klinik FKUI; 2003
18. Noviyanti D, Hutomo V. Faktor Risiko Leukemia. *Semijurnal Farmasi dan Kedokteran.* 2006;IV(26):1-10
19. Vinceti M, Rothmann K, Crespi CM, et al. Leukemia risk in children exposed to benzene and PM10 from vehicular traffic: a case-control study in an Italian population. *Eur J Epidemiol.* 2012; 27 : 781-90
19. Center for International Environmental Law (CIEL) et al. "Plastic & Health : The Hidden Costs of A Plastic Planet". 2019; 5: 5-10.

DAFTAR SINGKATAN

AhR	: Aryl hydrocarbon Receptor
ACGIH	: American Conference on Governmental Industrial Hygienist
ANLL	: Acute non limfositik leukemia
BFU-E	: Burst forming unit
CFU-E	: Colony forming unit – Erythrocyte
CFU-G	: Colony forming unit- Granulocytes
CFU-GM	: Colony forming unit- Granulocytes Macrophage
CYP2E1	: Cytochrome P450 2E1
EPA	: Enviromental Protection Agency
GSH	: Gluthation
HSC	: Hematopoetic Stem Cell
IARC	: International Agency for Research on Cancer
LLA	: Leukemia limfositik akut
LMA	: Leukemia melositik akut
LLK	: Leukemia limfositik kronik
LMK	: Leukemia mielositik kronik
MPO	: Mieoloperoksidase
NIOSH	: National Institute for Occupational Safety and Health
NQO1	: NADPH quinone oxireductase
OSHA	: Occupational Safety and Health Administration

PHS : Prostaglandin H sintase

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Jalur metabolisme benzena dalam tubuh	16
Gambar 2. Leukemogenesis yang diinduksi metabolisme benzena	21
Gambar 3. <i>Mode of action</i> benzena menginduksi leukemia	22
Gambar 4. Kerangka teori kejadian leukemia akut pada anak	25
Gambar 5. Desain case control	27
Gambar 6. Gambar alur penelitian	31

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Beberapa Penelitian Tentang Paparan Benzena dan Kejadian Leukemia Akut	3
Tabel 2. Mekanisme biologis terkait rute paparan dan periode terpapar karsinogen	23
Tabel 3. Definisi Operasional, Cara Pengukuran dan Skala Variabel	29
Tabel 4. Karakteristik Subjek Penelitian	33
Tabel 5. Analisis bivariat hubungan penggunaan plastik, tempat pembakaran plastik dan paparan benzene dengan kejadian leukemia akut pada anak	33
Tabel 6. Analisis multivariat penggunaan plastik dan tempat pembakaran plastik dengan leukemia akut anak	34

DAFTAR ISI

DAFTAR SINGKATAN	i
DAFTAR GAMBAR.....	ii
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR ISI	iv
BAB I. PENDAHULUAN	1
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
BAB III. KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS	26
BAB IV. METODE PENELITIAN	28
BAB V. HASIL PENELITIAN	32
BAB VI. PEMBAHASAN	38
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	45
DAFTAR PUSTAKA	46