

BAB 1

PENDAHULUAN

Leukemia mieloid akut (LMA) merupakan keganasan yang ditandai dengan infiltrasi darah, sumsum tulang, dan jaringan lainnya oleh sel-sel hematopoietik yang proliferasi abnormal dari sel mieloid di sumsum tulang menyebabkan eritropoiesis dan megakariopoiesis yang tidak efektif, sehingga meningkatkan risiko infeksi, anemia, dan perdarahan. Leukemia ini diklasifikasikan sebagai leukemia akut karena perkembangannya yang cepat dan adanya sel yang belum matang, yang dikenal sebagai mieloblas, yang biasanya melebihi 20% sel berinti di darah tepi atau sumsum tulang.¹⁻³

Leukemia mieloid akut adalah bentuk leukemia akut yang paling umum pada orang dewasa yang mencakup 80% dari seluruh kasus leukemia akut. Data *Global Burden of Cancer Study* (GLOBOCAN) tahun 2020, didapati leukemia menduduki peringkat ke-15 secara global dengan 474.519 kasus baru dan 311.594 kematian atau 2,5% dari total kasus kanker. Insiden leukemia naik ke peringkat 13 dengan 487.294 kasus baru pada tahun 2022, sementara mortalitasnya berada di peringkat ke-10 dengan 305.405 kematian. Insiden LMA global mencakup 1% dari total kasus kanker, dengan angka 4-5 kasus per 100.000 populasi per tahun dan mortalitas 3-4 per 100.000 populasi. Data terbaru dari *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) menunjukkan tingkat kasus baru LMA di Amerika Serikat sebesar 4,2 per 100.000 orang dan mortalitas 2,7 per 100.000 orang, dengan perkiraan pada tahun 2024 terdapat 20.800 kasus baru dengan sekitar 11.220 kematian. Data dari *Cancer Research United Kingdom* pada

periode 2017-2019 menunjukkan LMA menyumbang 2.900 kasus baru dan 2.700 kematian per tahunnya. Leukemia mieloid akut terutama menyerang dewasa paruh baya dan lanjut usia, dengan usia rata-rata diagnosis adalah 68 tahun dengan kejadian laki-laki 1,6 : 1,3 daripada wanita.⁴⁻⁷

Data mengenai kejadian LMA secara nasional di Indonesia masih terbatas, namun beberapa penelitian lokal memberikan gambaran mengenai epidemiologi penyakit ini. Penelitian yang dilakukan oleh Irawan et al. (2022) pada pasien LMA menunjukkan mayoritas pasien adalah perempuan (53.3%) dengan rentang usia terbanyak antara 40-59 tahun (42.2%). Sebaliknya, penelitian yang dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar oleh Wibawa et al. (2021) melaporkan 34 pasien LMA, dengan mayoritas pasien berada pada kelompok usia 41-60 tahun (35,29%) dan dominasi laki-laki (58,82%).^{8,9}

Pencatatan kejadian LMA di Sumatera Barat juga masih terbatas. Penelitian oleh Rahmadin et al. (2018) di RSUP Dr. M. Djamil Padang mencatat 35 kasus LMA pada tahun 2014, mayoritas pada kelompok usia 20-39 tahun (45,71%) dan lebih banyak pada perempuan (51,43%). Jumlah pasien LMA di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Juli 2015 hingga Juni 2016 tercatat 39 pasien, terbanyak kelompok umur 41-50 tahun. Penelitian lain oleh Salsabila et al. (2024) menunjukkan bahwa mayoritas pasien LMA yang menjalani kemoterapi induksi berusia >40 tahun (53,3%) dan didominasi perempuan (60%). Meskipun data epidemiologi LMA telah tersedia dari beberapa penelitian lokal, informasi mengenai angka mortalitas LMA, baik ditingkat nasional maupun regional (Sumatera Barat) hingga saat ini belum tersedia.^{10,11}

Leukemia mieloid akut adalah salah satu kanker hematologi yang paling agresif dan sering dikaitkan dengan prognosis yang buruk, terutama pada pasien lanjut usia. Data dari *National Cancer Institute* didapatkan tingkat kelangsungan hidup lima tahun untuk LMA berkisar antara 29,8% hingga 31,9 %, namun sangat tergantung pada usia. Pasien di bawah 40 tahun memiliki tingkat kelangsungan hidup sekitar 50-60%, sementara pada usia 60-69 tahun hanya sekitar 15%, dan kurang dari 2% pada usia di atas 80 tahun. Sebagian besar kematian terjadi pada usia 75-84 tahun, yang menyumbang 32,1% dari total kematian akibat LMA. Walaupun kemajuan dalam pengobatan LMA, seperti penggunaan agen kemoterapi baru dan transplantasi sel punca hematopoietik telah meningkatkan angka remisi jangka panjang pada beberapa pasien, angka mortalitas awal tetap menjadi tantangan klinis yang signifikan.^{3,6,12}

Mortalitas awal pada pasien LMA merupakan kematian yang terjadi dalam 60 hari pertama setelah diagnosis atau setelah memulai terapi induksi. Periode ini merupakan fase awal perjalanan penyakit. Pasien pada periode ini berada dalam kondisi paling rentan akibat progresivitas penyakit, penurunan status gizi, sitopenia berat, dan komplikasi infeksi yang berkaitan dengan immunosupresi, atau perdarahan kritis dan gagal organ multipel yang secara signifikan dapat memengaruhi kelangsungan hidup pasien. Angka mortalitas awal dilaporkan bervariasi dari 10% hingga 50%, yang tergantung faktor demografi, intrinsik, ataupun ekstrinsik pada pasien. Angka mortalitas 60 hari ini memberikan gambaran akurat tentang *outcome* jangka pendek yang berhubungan langsung dengan faktor klinis dan manajemen awal pasien yang sudah digunakan di pedoman internasional seperti *European LeukemiaNet* (ELN).¹³⁻¹⁵

Faktor demografi yang memiliki pengaruh besar terhadap risiko kematian pada LMA salah satunya yaitu usia. Penelitian Abuelgasim et al. (2020) mendapatkan bahwa prognosis LMA secara keseluruhan buruk terutama pada pasien usia lanjut. Data secara keseluruhan dua tahun *disease free survival* (DFS) adalah 28,6%, sementara tingkat *Overall Survival* (OS) 2 tahun adalah 45,3%. Hasil yang berbeda didapatkan pada pasien usia muda (≤ 40 tahun) yang memiliki prognosis yang lebih baik, dengan DFS dan OS masing-masing sebesar 47,7% dan 78,6%. Sebaliknya, prognosis memburuk seiring bertambahnya usia, dengan DFS dan OS pada pasien usia ≥ 61 tahun hanya sebesar 11,7% dan 15,8%. Penelitian Jen-liu et al. (2020) didapatkan 29,9% kejadian mortalitas 60 hari pada pasien usia ≥ 60 tahun. Pasien usia lanjut memiliki status performa buruk dan komorbiditas yang signifikan, seperti penyakit kardiovaskular, diabetes melitus, atau penyakit ginjal kronis, yang membatasi toleransi pasien terhadap terapi intensif. Selain itu, LMA pada usia lanjut sering terkait dengan kelainan genetik yang buruk, seperti kompleks kariotip atau mutasi TP53, yang memberikan prognosis yang lebih buruk.¹⁵⁻¹⁸

Faktor risiko intrinsik yang berkaitan dengan mortalitas LMA yaitu status performa pasien yang dinilai dari skor *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Skor ECOG yang lebih tinggi mencerminkan performa fisik yang lebih buruk dan berhubungan dengan peningkatan risiko mortalitas, termasuk mortalitas awal. Penelitian Li et al. (2021) menunjukkan bahwa pasien dengan skor ECOG

≥ 2 memiliki risiko mortalitas 60 hari yang jauh lebih tinggi (44%) dibandingkan pasien dengan skor ECOG < 2 (14,1%). Skor ECOG yang tinggi sering kali terkait dengan status kesehatan yang buruk, banyaknya komorbiditas, dan

kemampuan tubuh yang terbatas mentolerir terapi intensif. Selain itu, penilaian status performa lain yang sedang diteliti yaitu menggunakan *barthel index*. Penelitian Morishima et al. (2021) menunjukkan bahwa *barthel index* memiliki hubungan signifikan dengan mortalitas pada pasien kanker, termasuk pasien yang berusia muda dan paruh baya. Penelitian ini meneliti pasien berusia 18–69 tahun dengan diagnosis baru kanker lambung, kolorektal, dan paru. Hasilnya mengindikasikan bahwa pasien dengan disabilitas fungsional berat, dengan *hazard ratio* (HR) sebesar 3,56 untuk kanker lambung, 2,37 untuk kanker kolorektal, dan 2,34 untuk kanker paru. Meskipun penelitian ini tidak secara khusus meneliti pasien dengan LMA, temuan tersebut menekankan bahwa penurunan kemandirian fungsional yang diukur melalui *barthel index* dapat berhubungan dengan peningkatan risiko mortalitas pada berbagai jenis kanker.

19,20

Jumlah komorbiditas juga merupakan faktor risiko intrinsik yang memengaruhi mortalitas pada pasien LMA. Penelitian Ho et al. (2018) menemukan bahwa pasien dengan ≥ 3 komorbiditas memiliki risiko mortalitas dalam 60 hari yang lebih tinggi, dengan *odds ratio* (OR) sebesar 1.97 (95% *confidence interval* (CI) :1,56-2,49), dibandingkan pasien tanpa komorbiditas. Hal ini menunjukkan bahwa pasien dengan lebih banyak komorbiditas memiliki risiko hampir dua kali lipat untuk mengalami mortalitas dalam periode tersebut.²¹

Selain karakteristik pasien, parameter laboratorium juga memainkan peran penting dalam memprediksi risiko kematian pada LMA. Jumlah leukosit yang tinggi ($>100 \times 10^9/L$) sering dikaitkan dengan leukostasis, yaitu komplikasi yang dapat menyebabkan kegagalan napas akut, gangguan perfusi serebral, dan

komplikasi trombotik lainnya. Jumlah *blast* pada pasien LMA memiliki hubungan signifikan terhadap prognosis, *blast* $\geq 20\%$ di sumsum tulang atau darah adalah kriteria diagnostik utama LMA, dan jumlah *blast* yang lebih tinggi mencerminkan derajat penyakit yang lebih agresif dan peningkatan jumlah sel leukemik yang tidak normal. Keterkaitan antara jumlah leukosit dan jumlah *blast* dengan mortalitas LMA tampak pada penelitian Jen-liu et al. (2019), dimana *blast* sumsum tulang $\geq 70\%$ (HR = 1.88) menunjukkan risiko hampir dua kali lipat lebih tinggi kejadian mortalitas 60 hari pada usia lanjut. Sehingga jumlah leukosit

$\geq 100 \times 10^9/L$ (HR 3.31) menjadi prediktor yang sangat kuat terhadap mortalitas 60 hari pasien LMA.^{1,15}

Peningkatan *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) juga berpengaruh terhadap prognosis buruk pada LMA, termasuk risiko mortalitas. Rasio tersebut merefleksikan respon imun pada pasien, inflamasi kronik persisten yang dapat menjadi faktor pemicu tumorigenesis, sekresi sitokin (IL-2, IL-10, TNF- α) yang selanjutnya meningkatkan perkembangan kanker dan penurunan respon antitumor. Penelitian Yilmaz et al (2023) menunjukkan bahwa pasien LMA dengan NLR tinggi (≥ 2.0) memiliki OS dan DFS yang lebih pendek dibandingkan dengan NLR rendah. Selain itu parameter labor lainnya seperti peningkatan kadar kreatinin mencerminkan adanya gangguan fungsi ginjal yang dapat memperburuk respons tubuh terhadap stres sistemik akibat penyakit maupun terapi LMA.²²

Komplikasi kemoterapi induksi juga menjadi salah satu penyebab utama mortalitas pasien LMA. Kemoterapi induksi standar, meskipun efektif pada pasien yang lebih muda dan tanpa komorbiditas, sering kali memiliki toksisitas yang signifikan pada kelompok pasien yang rentan. Pasien dengan status performa

rendah (misalnya, ECOG ≥ 2) atau fungsi organ yang terganggu tidak dapat mentoleransi kemoterapi dosis tinggi, sehingga lebih berisiko mengalami komplikasi seperti infeksi berat, perdarahan, dan gagal organ multipel. Penelitian Sasaki et al. (2021) menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam tingkat mortalitas empat minggu berdasarkan intensitas pengobatan untuk pasien yang menerima kemoterapi intensif dengan tingkat mortalitas mencapai 50% pada pasien berisiko tinggi, sebaliknya pada pasien yang menjalani terapi intensitas rendah dengan angka mortalitas 20%.^{23,24}

Penyebab kematian pada pasien LMA dari beberapa penelitian diketahui infeksi penyebab terbanyak mencapai >50%. *Prolonged neutropenia* akibat LMA dan kemoterapi meningkatkan risiko infeksi berat. Infeksi tersebut berkembang menjadi pneumonia, syok sepsis, dan gagal nafas akut. Penurunan fungsi imunitas juga menyebabkan pasien lebih rentan terhadap infeksi bakteri, jamur, dan virus. Sesuai dengan penelitian oleh Jen-liu et al. (2019) didapatkan bahwa penyebab kematian LMA terbanyak hingga 62.9% disebabkan oleh infeksi, kemudian diikuti oleh stroke atau perdarahan, gangguan ginjal akut, dan syok kardiogenik. Serupa dengan penelitian sebelumnya, Li et al. (2021) mendapatkan bahwa kematian terbanyak disebabkan oleh kejadian sepsis hingga mencapai 65.5% kasus.^{15,19}

Pemahaman yang lebih mendalam mengenai faktor risiko mortalitas 60 hari pasien LMA sangat penting untuk meningkatkan manajemen pasien pada masa kritis. Identifikasi faktor demografi, intrinsik, dan ekstrinsik yang berhubungan dengan mortalitas 60 hari pasien LMA dapat memprediksi pasien yang berisiko kematian lebih tinggi. Selain itu juga dapat membantu klinisi dalam

mengambil keputusan terapi yang lebih tepat sehingga mencegah pasien jatuh ke kondisi kritis. Sehingga peneliti menilai penting untuk melakukan penelitian mengenai —faktor risiko mortalitas 60 hari pasien leukemia mieloid akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.1 Rumusan Masalah

Apa saja faktor risiko yang berhubungan dengan mortalitas 60 hari pasien leukemia mieloid akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang?

1.2 Tujuan Penelitian

1.2.1 Tujuan Umum

Mengetahui faktor risiko yang berhubungan dengan mortalitas 60 hari pasien leukemia mieloid akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.2.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui distribusi frekuensi faktor-faktor yang berhubungan dengan mortalitas 60 hari pasien leukemia mieloid akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
- b. Mengetahui faktor usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, penyakit komorbid, status performa, derajat anemia, leukosit, trombosit, *blast* sumsum tulang, *blast* perifer, sub tipe LMA, kreatinin, SGPT, *neutrophil lymphocyte ratio*, *absolute neutrophil count*, status infeksi, status sepsis, status kemoterapi berhubungan secara independen dengan mortalitas 60 hari pasien leukemia mieloid akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
- c. Mengetahui faktor yang paling dominan dengan mortalitas 60 hari pasien leukemia mieloid akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan

Mengetahui informasi tentang faktor risiko yang berhubungan dengan mortalitas pasien leukemia mieloid akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang, sehingga dapat menjadi sumber informasi untuk penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat untuk Praktisi

Menjadi pengetahuan bagi klinisi tentang faktor risiko yang berhubungan dengan mortalitas pasien leukemia mieloid akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang dalam praktek klinis sehingga membantu dalam mengambil keputusan klinis sehingga mencegah pasien jatuh ke kondisi kritis yang diharapkan dapat mengurangi mortalitas pasien leukemia mieloid akut.

1.4.3 Manfaat untuk Masyarakat

Memperbaiki *outcome* klinis dan prognosis pasien sehingga dapat mengurangi beban pasien dan keluarga serta meningkatkan kualitas hidup pasien leukemia mieloid akut.