

## BAB 1: PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Leukemia limfoblastik akut (LLA) merupakan kanker darah yang paling sering terjadi pada anak-anak, meskipun juga dapat dijumpai pada orang dewasa. LLA ditandai dengan proliferasi sel-sel limfoblas muda yang berlebihan di sumsum tulang, kelenjar limfa, dan darah, sehingga menggantikan sel-sel normal pembentuk darah. Kondisi ini menyebabkan kekurangan sel darah normal dan menimbulkan gejala berupa kelelahan, pucat, sesak napas, demam, penurunan berat badan, infeksi berulang, memar, atau perdarahan.<sup>(1-3)</sup> Perjalanan penyakit LLA berlangsung cepat, sehingga tanpa terapi yang tepat penderita dapat meninggal hanya dalam hitungan minggu hingga bulan.<sup>(2)</sup>

Faktor risiko terjadinya LLA meliputi paparan radiasi dosis tinggi, bahan kimia tertentu, kelainan kromosom, serta infeksi virus seperti *Epstein-Barr Virus* (EBV) dan *Human T-cell Lymphotropic Virus* (HTLV-1).<sup>(2)</sup> Diagnosis ditegakkan berdasarkan gejala klinis yang didukung oleh pemeriksaan laboratorium, termasuk darah lengkap, aspirasi sumsum tulang, radiografi, hingga analisis cairan serebrospinal.<sup>(2)</sup>

Demam neutropenia merupakan salah satu komplikasi serius pada pasien leukemia limfoblastik akut (LLA) yang berhubungan dengan peningkatan morbiditas, mortalitas, serta kebutuhan perawatan intensif. Meskipun demam neutropenia sering dikaitkan dengan efek mielosupresif kemoterapi, kondisi ini juga dapat terjadi pada fase awal penyakit sebelum pemberian terapi sitotoksik.<sup>(4-</sup>

7)

Demam neutropenia sering terjadi pada pasien LLA dengan suhu tubuh  $\geq 38^\circ\text{C}$  dengan jumlah neutrofil absolut  $\leq 1.000/\text{mm}^3$ .<sup>(4,8,9)</sup> Pada fase induksi, gangguan hematopoiesis akibat infiltrasi sel leukemik ke sumsum tulang telah menyebabkan penurunan jumlah sel darah, termasuk neutrofil, sehingga daya tahan tubuh pasien terhadap infeksi menjadi sangat rendah. Pada fase ini, kondisi hematologis pasien lebih mencerminkan dampak langsung penyakit terhadap sistem imun dibandingkan efek terapi. Penurunan neutrofil yang terjadi sejak awal penyakit dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi, yang secara klinis bermanifestasi sebagai demam neutropenia. Selain itu, perubahan biomarker hematologis dan inflamasi pada fase induksi dapat menjadi indikator penting terhadap kerentanan pasien mengalami komplikasi infeksi, bahkan sebelum kemoterapi dimulai.<sup>(5-7)</sup>

Biomarker merupakan indikator biologis yang dapat diukur secara objektif dan mencerminkan kondisi fisiologis maupun patologis pasien, sehingga berperan penting dalam identifikasi risiko dan pemantauan perjalanan penyakit. Biomarker hematologis seperti kadar hemoglobin, jumlah trombosit, dan monosit dapat mencerminkan gangguan hematopoiesis dan status imun pasien, sehingga berpotensi digunakan untuk menilai risiko terjadinya komplikasi infeksi termasuk demam neutropenia. Oleh karena itu, demam neutropenia bukan merupakan penyebab leukemia limfoblastik akut, melainkan konsekuensi dari penyakit.<sup>(10-13)</sup>

Secara global, LLA merupakan jenis leukemia terbanyak pada anak. Data *Global Burden of Disease* (GBD) 2019, melaporkan peningkatan kasus LLA hingga 31% setiap tahunnya.<sup>(14)</sup> Meskipun GBD 2021, menunjukkan adanya penurunan angka kematian dan DALYs akibat LLA secara global, insidensi masih

berfluktuasi. Pada tahun 2021, terdapat 53.485 kasus baru, 23.991 kematian, dan 1.960.922 DALYs pada anak dan remaja dengan LLA. Di Asia Tenggara, Singapura mencatat insidensi leukemia tertinggi, dengan crude incidence rate (CIR) sebesar sekitar 11,1 per 100.000 penduduk (ASIR 8,9 per 100.000), sedangkan Filipina mencatat insidensi pada anak sebesar sekitar 4,81 per 100.000. Di Indonesia, estimasi insidensi LLA anak berkisar antara 2,5-4,0 per 100.000 anak, yang setara dengan 2.000-3.200 kasus baru tiap tahun. Analisis meta menunjukkan angka insidensi sekitar 4,32 per 100.000 anak (95% CI: 2,65-5,99), dengan insidensi pada anak laki-laki (2,45/100.000) lebih tinggi dibandingkan perempuan (2,05/100.000). Angka kematian LLA anak di Indonesia diperkirakan berkisar antara 0,44-5,3 per 100.000 anak, dengan case fatality rate (CFR) sekitar 3,58 %, menunjukkan tantangan yang signifikan terhadap penatalaksanaan di negara dengan sumber daya terbatas. Selain itu, laki-laki memiliki beban penyakit yang lebih tinggi dibanding perempuan mencakup 58-60% dari kasus insidensi, kematian, dan DALYs. Hal ini mencerminkan ketidaksamarataan epidemiologi berdasarkan jenis kelamin dan menguatkan relevansi penelitian faktor risiko *host susceptibility* di kelompok ini.<sup>(4)</sup>

Di Indonesia, LLA menempati urutan pertama kanker terbanyak pada anak tahun 2020, dengan 2.251 kasus baru.<sup>(15)</sup> Menurut Riskesdas 2018, Sumatera Barat menempati urutan kedua provinsi dengan prevalensi leukemia tertinggi (2,47/1000 penduduk) setelah DI Yogyakarta (4,86/1000 penduduk).<sup>(16,17)</sup> Data Dinas Kesehatan Sumatera Barat tahun 2022 juga menunjukkan bahwa RSUP Dr. M. Djamil Padang merupakan rumah sakit dengan kasus leukemia terbanyak, yaitu 458 kasus.

Data survei awal di RSUP Dr. M. Djamil Padang memperlihatkan tren peningkatan kasus LLA anak dalam lima tahun terakhir. Pada tahun 2019 terdapat 128 kasus, meningkat menjadi 146 kasus pada 2020. Meski sempat turun pada 2021 (24 kasus) dan 54 kasus pada tahun 2022, jumlah kasus kembali meningkat menjadi 163 pada 2023 dan melonjak hingga 304 kasus pada 2024. Analisis distribusi pasien menunjukkan bahwa anak laki-laki (53%) lebih banyak menderita LLA dibanding perempuan (47%), serta kelompok usia 0-10 tahun (62%) lebih dominan dibanding usia 11-18 tahun.

Studi epidemiologis menunjukkan bahwa sekitar 80% pasien *hematologic malignancies* dapat mengalami demam neutropenia, jauh lebih tinggi dibandingkan dengan kanker padat. Kanker padat adalah jenis kanker yang tumbuh sebagai benjolan atau tumor pada organ tubuh, seperti payudara, paru-paru, usus, atau hati.<sup>(18)</sup> Beberapa penelitian melaporkan bahwa insiden demam neutropenia pada pasien leukemia limfoblastik akut bervariasi tergantung pada populasi dan fase terapi. Dalam suatu studi prospektif pada pasien leukemia akut yang menerima kemoterapi intensif, sekitar 21,4% pasien dengan LLA mengalami demam neutropenia selama fase induksi terapi, menunjukkan bahwa komplikasi ini cukup sering terjadi dan memerlukan kewaspadaan klinis yang tinggi.<sup>(19)</sup> Di antara pasien leukemia yang menjalani kemoterapi, laporan dari studi retrospektif menunjukkan bahwa lebih dari 80% pasien mengalami demam neutropenia selama perjalanan terapi mereka.<sup>(20)</sup>

Perbedaan antara pasien dengan demam neutropenia dan tanpa demam neutropenia tercermin pada pola klinis dan kejadian infeksi. Pasien dengan keganasan hematologi, termasuk leukemia limfoblastik akut merupakan kelompok

yang sering mengalami demam neutropenia dibandingkan dengan pasien non-hematologi, menunjukkan besarnya beban komplikasi demam neutropenia pada kanker darah.<sup>(21)</sup> Selain itu, studi komparatif antara pasien neutropenia yang demam dan yang tidak demam menunjukkan bahwa infeksi serius lebih sering ditemukan pada kasus demam neutropenia meskipun derajat neutropenia tidak selalu berbeda, menegaskan bahwa demam neutropenia mempunyai implikasi klinis tersendiri dibandingkan neutropenia tanpa demam.<sup>(9,22)</sup>

Tingginya kadar biomarker juga berkaitan dengan peningkatan risiko infeksi berat, kebutuhan pemantauan klinis yang lebih ketat, serta pemeriksaan penunjang berulang seperti kultur darah, pemeriksaan laboratorium serial, dan pencitraan. Akibatnya, pasien berisiko mengalami perpanjangan lama rawat inap dan peningkatan biaya perawatan kesehatan.<sup>(23–25)</sup> Dari biomarker dapat diketahui faktor-faktor yang berpeluang menyebabkan demam neutropenia pada leukemia limfoblastik akut. Pada pasien demam neutropenia pada leukemia limfoblastik akut, parameter hematologis berat umumnya ditandai dengan ANC  $<500$  sel/mm<sup>3</sup>, hemoglobin  $\leq 7$  g/dL, trombosit  $\leq 50.000$ /mm<sup>3</sup>, monosit  $<100$  sel/mm<sup>3</sup>, serta kadar albumin  $<3,0$  g/dL, yang mencerminkan gangguan hematopoiesis dan penurunan imunitas yang signifikan.<sup>(26–29)</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan adanya faktor risiko yang berhubungan dengan meningkatnya kejadian demam neutropenia, di antaranya malnutrisi, anemia, trombositopenia, monositopenia, hipoalbuminemia dan stratafikasi risiko tinggi.<sup>(26,29–31)</sup> Malnutrisi memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian leukemia limfoblastik akut dengan demam neutropenia. Hal ini dinyatakan dalam penelitian Hanzelina *et al.* (2022) bahwa anak yang mengalami



malnutrisi memiliki peluang 4,53 kali lebih tinggi mengalami demam neutropeniadibanding anak yang tidak malnutrisi.<sup>(29)</sup> Hal ini didukung oleh penelitian Agnes *et al.* (2017) yang menyatakan bahwa malnutrisi memiliki peluang 2,62 kali lebih tinggi mengalami demam neutropeniadibanding anak yang tidak malnutrisi.<sup>(26)</sup>

Anemia dan trombositopenia juga berperan selama demam neutropenia berlangsung. Dikatakan anemia ketika kadar hb sebesar  $\leq 7$  g/dl dan trombositopenia ketika jumlah trombosit  $\leq 50.000 \text{ mm}^3$ .<sup>(8,31)</sup> Kemudian penelitian Haspari *et al.* (2013), menemukan hipoalbuminemia terjadi lebih banyak pada pasien LLA yang mengalami demam neutropenia yaitu 76,9% dari kelompok kasus dan 65,4% dari kelompok kontrol.<sup>(28)</sup> Hal tersebut terjadi akibat *leakage* sehingga albumin keluar dari pembuluh darah, mengakibatkan kadar albumin dalam darah menjadi berkurang. Sebagian besar anak datang dengan kondisi kadar albumin rendah, kemungkinan disebabkan asupan gizi yang rendah disertai dengan meningkatnya pemakaian oleh sel kanker.<sup>(28)</sup> Serta penelitian Hanzelina *et al.* (2022), menemukan 64% pasien dengan stratafikasi risiko tinggi (*high risk*). Pada kelompok kasus 66% dengan stratafikasi risiko tinggi dan 62% pada kelompok kontrol.<sup>(29)</sup>

Untuk itu, pada penelitian ini peneliti memfokuskan pada biomarker hematologis karena parameter tersebut mencerminkan kondisi biologis dasar pasien leukemia limfoblastik akut (LLA) serta kerentanannya terhadap komplikasi infeksi, termasuk demam neutropenia. Kadar hemoglobin digunakan sebagai indikator anemia yang terjadi akibat gangguan eritropoiesis karena infiltrasi sel leukemik pada sumsum tulang, yang dapat menurunkan kapasitas oksigenasi

jaringan dan memengaruhi fungsi imun. Jumlah trombosit dan monosit mencerminkan derajat penekanan fungsi sumsum tulang serta gangguan sistem imun bawaan, yang berperan dalam peningkatan risiko infeksi. Kadar albumin digunakan sebagai biomarker status nutrisi dan inflamasi sistemik, di mana hipoalbuminemia sering berkaitan dengan malnutrisi, kondisi penyakit kronis, dan luaran klinis yang lebih buruk. Selain biomarker tunggal, stratifikasi risiko digunakan sebagai variabel komposit yang menggambarkan tingkat keparahan penyakit dan menentukan intensitas terapi, sehingga berhubungan dengan derajat immunosupresi dan kerentanan terhadap demam neutropenia. Dengan demikian, pemilihan biomarker ini diharapkan mampu memberikan gambaran komprehensif mengenai faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian demam neutropenia pada pasien LLA.<sup>(26–29)</sup>

Pemahaman terhadap faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian demam neutropenia pada fase induksi menjadi penting karena dapat membantu identifikasi pasien berisiko tinggi sejak awal, sehingga upaya pencegahan dan penatalaksanaan dapat dilakukan lebih dini. Namun, hingga saat ini, penelitian yang secara khusus mengevaluasi faktor risiko demam neutropenia pada pasien LLA pada fase induksi, terutama yang belum mendapatkan kemoterapi, masih terbatas, khususnya berdasarkan data lokal di Indonesia. Oleh karena itu, diperlukan penelitian **“Faktor Risiko Demam Neutropenia pada Anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2019-2024”** untuk menganalisis faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian demam neutropenia pada pasien LLA pada fase induksi sebagai dasar penguatan strategi pencegahan dan pengelolaan klinis yang lebih optimal.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana distribusi frekuensi faktor risiko (malnutrisi, anemia, trombositopenia, monositopenia, kadar albumin, dan stratafikasi risiko) demam neutropenia pada leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2019-2024?
2. Bagaimana hubungan malnutrisi dengan demam neutropenia pada leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2019-2024?
3. Bagaimana hubungan anemia dengan demam neutropenia pada leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2019-2024?
4. Bagaimana hubungan trombositopenia dengan demam neutropenia pada leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2019-2024?
5. Bagaimana hubungan monositopenia dengan demam neutropenia pada leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2019-2024?
6. Bagaimana hubungan kadar albumin dengan demam neutropenia pada leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2019-2024?
7. Bagaimana hubungan stratafikasi risiko dengan demam neutropenia pada leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2019-2024?



8. Apa faktor dominan yang memengaruhi kejadian demam neutropenia pada leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2019-2024?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis faktor risiko demam neutropenia pada leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. M. Jamil Padang tahun 2019-2024.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui distribusi frekuensi faktor risiko (malnutrisi, anemia, trombositopenia, monositopenia, kadar albumin, dan stratafikasi risiko) demam neutropenia pada leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2019-2024.
2. Untuk mengetahui risiko malnutrisi dengan demam neutropenia pada leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. M. Jamil Padang tahun 2019-2024.
3. Untuk mengetahui risiko anemia dengan demam neutropenia pada leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. M. Jamil Padang tahun 2019-2024.
4. Untuk mengetahui risiko trombositopenia dengan demam neutropenia pada leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. M. Jamil Padang tahun 2019-2024.

5. Untuk mengetahui risiko monositopenia dengan demam neutropenia pada leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. M. Jamil Padang tahun 2019-2024.
6. Untuk mengetahui risiko kadar albumin dengan demam neutropenia pada leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. M. Jamil Padang tahun 2019-2024.
7. Untuk mengetahui risiko stratafikasi risiko dengan demam neutropenia pada leukemia limfoblastik akut di RSUP Dr. M. Jamil Padang tahun 2019-2024.
8. Untuk mengetahui faktor dominan yang mempengaruhi demam neutropenia pada leukemia limfoblastik akut di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Jamil Padang tahun 2019-2024.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat Praktis**

Adapun manfaat praktis penelitian ini yaitu:

1. Menjadi bahan pertimbangan bagi Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang dalam mengambil keputusan, menetapkan kebijakan, serta penemuan solusi dan menetapkan strategi intervensi untuk kedepannya.
2. Memberikan informasi kepada masyarakat luas mengenai faktor yang memengaruhi demam neutropenia pada leukemia limfoblastik akut.
3. Menambah pembelajaran dan pengalaman dalam mengaplikasikan ilmu-ilmu yang telah dipelajari selama perkuliahan.

### 1.4.2 Manfaat Teoritis

Memberikan informasi mengenai faktor risiko demam neutropenia pada leukemia limfoblastik akut di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang tahun 2019-2024 dan dapat dijadikan sebagai bahan rujukan bagi penelitian selanjutnya.

### 1.5 Ruang Lingkup Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain studi *case control* 1:2 dengan *matching* umur dan jenis kelamin. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara faktor-faktor yang memengaruhi demam neutropenia pada pasien leukemia limfoblastik akut (LLA). Faktor tersebut merupakan variabel independen yaitu malnutrisi, anemia, trombositopenia, monositopenia, kadar albumin, dan stratafikasi risiko. Sedangkan variabel dependen demam neutropenia pada pasien leukemia limfoblastik akut. Penelitian ini dilakukan pada tahun 2025 dengan menggunakan data sekunder (data rekam medis) pasien anak dengan diagnosis utama leukemia limfoblastik akut yang menjalani pengobatan rawat inap di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang tahun 2019-2024, dengan menggunakan perbandingan *case control* (1:2). Data sekunder yang digunakan dalam penelitian ini murni secara keseluruhan diambil dari data rekam medis tempat penelitian yaitu Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Jamil Padang.