**KARAKTERISTIK PASIEN LEUKEMIA MIELOID KRONIK DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT SANGLAH DENPASAR TAHUN 2014-2015**

**Dewa Gede Angga Juliawan1 , Renny A Rena2, Ketut Suega2**

1. Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
2. Divisi Hematologi Onkologi Medik, Bagian Ilmu Penyakit Dalam

Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

**ABSTRAK**

Leukemia mieloid kronik memiliki insiden yang cukup banyak di RSUP Sanglah. Tujuan studi ini untuk mengetahui karakteristik penderita LMK. Terapinya berupa *Tyrosine Kinase Inhibitor* dan *Non Tyrosine Kinase Inhibitor*. Penelitian ini menggunakan metode *total sampling*. Sampelnya adalah pasien yang didiagnosis dan masih melakukan pengobatan pada tahun 2014-2015. Data yang diperoleh dari rekam medis pasien antara lain jenis kelamin, umur, fase LMK, manifestasi klinis, riwayat transfusi, hasil pemeriksaan darah, BCR ABL kualitatif, dan riwayat terapi. Pada penelitian ini terdapat 41 orang yang memenuhi kriteria inklusi. Didapatkan lelaki 27 orang (65,9%). Rerata umur sampel adalah 38,22±14,09 tahun. Sejumlah 38 orang (92,7%) berada pada fase kronis, dan 3 orang (7,3%) pada fase akselerasi. Manifestasi klinis yang didapat yaitu demam 24 orang (58,5%), penurunan berat badan 38 orang (92,7%), anemia 34 orang (82,9%), perdarahan 15 orang (36,6%), splenomegali 37 orang (90,2%), hepatomegali 11 orang (26,8%). Diketahui rerata leukosit, hemoglobin, dan trombosit sebesar 232,50 x 103/µl, 9,25 g/dl, dan 436,41 x 103/µl. Dari 41 sampel, 24 orang (58,5%) melakukan transfusi darah dan 35 orang (85,4%) BCR ABL kualitatifnya positif. Adapun pengobatan yang pernah diberikan, antara lain TKI saja 13 orang (31,7%), NON TKI saja 6 orang (14,6%), dan keduanya 22 orang (53,7%). Lebih banyak lelaki yang menderita LMK, dan manifestasi klinis yang paling sering muncul pada sampel adalah penurunan berat badan, dan sebagian besar ada pada fase kronis.

**Kata kunci :** Karakteristik, LMK, BCR ABL, RSUP Sanglah

**CHARACTERISTICS OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS IN SANGLAH HOSPITAL DENPASAR ON 2014-2015**

**ABSTRACT**

In Sanglah Hospital, there are pretty much incidences of chronic myeloid leukemia. There are some characteristic of the patients that can be observed. The treatments are *Tyrosine Kinase Inhibitor* and *Non Tyrosine Kinase Inhibitor*. This study use total sampling method. The samples are all patients that had been diagnosed and still seek a medications on 2014-2015. The information are obtained from their medical record, such as gender, age, CML phase, clinical manifestation, history of blood transfusion, Complete Blood Count, BCR ABL qualitative, and medication history. In this study, 41 cases meet inclusion criteria and included as a samples. There are 27 males (65,9%). The mean of age is 38,22±14,09 years old. There are 38 samples (92,7%) in chronic phase, and 3 samples (7,3%) in acceleration phase. Clinical manifestations that have been showed are fever 24 samples (58,5%), decreased body weight 38 samples (92,7%), anemia 34 samples (82,9%), bleeding 15 samples (36,6%), splenomegaly 37 samples (90,2%), and hepatomegaly 11 samples (26,8%). The mean of leukocyte, hemoglobin, and thrombocyte are 232,50 x103/µl, 9,25 g/dl, and 436,41x 103/µl. There are 24 samples (58,5%) get blood transfusion. In this study 35 samples (85,4%) have positive BCR ABL qualitative. The medication history are TKI only : 13 samples (31,7%), NON TKI only : 6 samples (14,6%), and both 22 samples (53,7%). Males is dominant, decreased body weight is the most common clinical manifestation and most cases is in chronic phase.

**Keywords :** Characteristic, CML, BCR ABL, RSUP Sanglah.

**PENDAHULUAN**

Leukemia mieloid kronik (LMK) merupakan penyakit keganasan sel yang berasal dari sel hematopoetik. Insiden LMK terjadi pada usia anak-anak, remaja, dan dewasa. Puncaknya pada usia 50-60 tahun. Pada CML ditemukan translokasi resiprokal kromosom 9 dan 22, yang mengakibatkan terbentuk onkogen BCR ABL.1

Di USA dari tahun 2008 - 2012 ditemukan kasus baru dan kematian berturut-turut sebesar 1,7 per 100.000 dan 0,3 per 100.000 lelaki dan perempuan setiap tahunnya. Menurut data tahun 2005 - 2011, penderita CML memiliki harapan untuk hidup selama 5 tahun sebesar 63,2%. Dalam perkembangannya, kematian akibat CML cenderung menurun.2

Terapi untuk penderita CML disesuaikan dengan fase penyakitnya. Imatinib merupakan obat yang diberikan untuk menghambat kerja domain BCR ABL tyrosine kinase.1 Pada fase kronis Imatinib bisa digunakan sebagai pengobatan baris pertama, kedua, dan *advanced disease (accelerated and blast crisis*). Pada penderita LMK yang memiliki respon buruk pada imatinib, bisa digantikan dengan dasatinib dan nilotinib.3 Ada beberapa pilihan terapi yang bisa digunakan seperti *Donor Lymphocyte Infusion* (DLI), *Allogenic* *Stem Cell Transplantation,* dan *Autologous Stem Cell Transplantation*

Setelah mendapat pengobatan pasien cenderung lebih mampu beradaptasi dengan penyakitnya dan prognosis ke depannya akan lebih baik.4

Insiden LMK cukup banyak terjadi di RSUP Sanglah, dengan imatinib sebagai obat pilihan utama. Maka dari itu peneliti akan membahas karakteristik pasien LMK di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2014-2015.

**METODE**

 Penelitian ini menggunakan metode deskriptif retrospektif. Bertempat di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar pada bulan Januari sampai Juli 2015.. Instrumen penelitian menggunakan data sekunder dari rekam medis di Instalasi Rekam Medis RSUP Sanglah. Sampel yang diikutkan sebanyak 41 orang yang sudah terdiagnosis LMK dan tercatat di rekam medis pasien RSUP Sanglah Denpasar dari tahun 2014-2015.

**HASIL**

Dari waktu yang sudah ditentukan, peneliti mendapatkan 45 pasien LMK di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar. Sebanyak 41 sampel dijadikan sebagai sampel penelitian dan 4 orang diantaranya dieksklusi karena dinyatakan meninggal pada rekam medis.

**Tabel 1.** Karakteristik Dasar Penderita LMK

|  |  |
| --- | --- |
| Karakteristik penderita | Kasusn=41 |
| Jenis kelaminLelakiPerempuan | 27 (65.9%)14 (34.1%) |
| Umur (tahun) mean$\pm $SDRentang umur | 38.22±14.0918-75 |
| Fase LMKKronisAkselerasi*Blast crisis* | 38 (92.7%)3 (7.3%) 0 (0%) |

Berdasarkan tabel diatas diketahui penderita LMK dengan jenis kelamin lelaki lebih banyak daripada perempuan. Pada penelitian ini didapatkan rerata umur sebesar 38,22±14.09 tahun. Umur sampel berada pada rentang angka 18-75 tahun. Terdapat 38 sampel (92.7%) berada pada fase kronis, sedangkan 3 sampel lainnya (7.3%) berada pada fase akselerasi.

**Tabel 2.** Manifestasi Klinis Penderita LMK

|  |  |
| --- | --- |
| Manifestasi klinis  | Kasus  |
| Demam | 24 (58,5%) |
| Penurunan berat badan | 38 (92,7%) |
| Anemia | 34 (82,9%) |
| Perdarahan | 15 (36,6%) |
| Splenomegali | 37 (90,2%) |
| Hepatomegali | 11 (26,8%) |

Manifestasi klinis yang paling dominan adalah penurunan berat badan, ini dialami oleh 38 orang (92,7%). Diikuti oleh splenomegali 37 orang (90,2%), anemia 34 orang (82,9%), demam 24 orang (58,5%), perdarahan 15 orang (36,6%), dan hepatomegali 11 orang (26,8%).

**Tabel 3.** Transfusi Darah Pada Penderita LMK

|  |  |
| --- | --- |
| Tindakan medis  | Kasusn=41 |
| Transfusi darahYaTidak | 24 (58,5%)17 (41,5%) |

Pada penelitian ini lebih dari setengah penderita LMK melakukan transfusi darah, yaitu sejumlah 24 orang (58,5%).

**Tabel 4.** Hasil Darah Lengkap Pasien LMK

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Hasil pemeriksaan darah | Rerata  | Median  |
| Leukosit  | 232,50 x 103 sel /µl | 170,60 x 103 sel/µl |
| Hemoglobin  | 9,25 g/dl | 9,10 g/dl |
| Trombosit  | 436,41 x 103 sel/µl | 336,00 x 103 sel/µl |

 **Tabel 5.** Tabel Silang Antara Hasil Darah Lengkap Dengan Jenis Kelamin

|  |  |
| --- | --- |
| Hasil Darah Lengkap | Jenis Kelamin |
| Lelaki | Perempuan |
| Leukosit | LeukopeniaNormalLeukositosis | 0027 | 0014 |
| Hemoglobin | Anemia RinganAnemia SedangAnemia BeratNormal | 81162 | 0860 |
| Trombosit | TrombositopeniaNormalTrombositosis | 2187 | 0410 |

Dalam penelitian ini didapatkan rerata dan median leukosit sebesar 232,50 x 103 sel/µl, dan 170,60 x 103 sel/µl ; rerata dan median hemoglobin sebesar 9,25 g/dl, dan 9,10 g/dl; rerata dan median trombosit sebesar 436,41 x 103 sel/µl, dan 336,00 x 103 sel/µl.

Pada penelitian ini diketahui rerata jumlah leukosit melebihi batas normal sehingga seluruh pasien mengalami leukositosis. Berdasarkan tabel silang antara jenis kelamin dan kategori anemia sesuai ketentuan WHO, pada penelitian ini terdapat 8 perempuan mengalami anemia sedang dan 6 orang mengalami anemia berat. Dari 27 sampel lelaki 2 orang tidak mengalami anemia, 8 orang anemia ringan, 11 orang anemia sedang, dan 6 orang anemia berat.

 Berdasarkan jumlah trombositnya 2 orang mengalami trombositopenia, 22 orang memiliki jumlah trombosit normal, dan 17 orang mengalami trombositosis.

**Tabel 6.** BCR ABL Kualitatif Penderita LMK

|  |  |
| --- | --- |
| BCR ABL kualitatif | Kasusn=41 |
| Positif | 35 (85,4%) |
| Data kurang lengkap  | 6 (14,6%) |

Sebagian besar penderita LMK memiliki hasil positif pada pemeriksaan BCR ABL kualitatifnya, yaitu 35 orang (85,4%).

**Tabel 7.** Riwayat Pengobatan yang Pernah Diberikan Pada Sampel LMK

|  |  |
| --- | --- |
| Riwayat pengobatan | Kasusn=41 |
| TKI (Imatinib) | 13 (31,7%) |
| NON TKI (Hydroxyurea) | 6 (14,6%) |
| Keduanya (Imatinib dan Hydroxyurea) | 22 (53,7%) |

Riwayat pengobatan yang pernah diberikan pada penderita LMK berdasarkan rekam medis pasien meliputi TKI saja sejumlah 13 orang (31,7%), NON TKI saja sejumlah 6 orang (14,6%), dan keduanya (TKI dan NON TKI) sejumlah 22 orang (53,7%).

**PEMBAHASAN**

1. Jenis kelamin

Penderita LMK dominan berjenis kelamin lelaki. Hasil tersebut serupa dengan penelitian milik Reksodiputro A H dkk, yang menyatakan 12 dari 19 sampelnya berjenis kelamin lelaki.5

Demikian pula Au WY yang menyatakan, ratio lelaki dan perempuan penderita CML di Thailand adalah 1,7 : 1.6

Hal tersebut juga didukung oleh SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) USA yang menyatakan bahwa dari seluruh ras, ratio lelaki dan perempuan yang menderita CML adalah 2,2 : 1,3.2

1. Umur

Pada penelitian yang dilakukan oleh Reksodiputro A H dkk didapatkan umur penderita LMK yang lebih muda, yaitu pada rentang umur 13-62 tahun.5 Sedangkan *Leukemia & Lymphoma Society Guideline*, yang menyatakan bahwa biasanya LMK terjadi pada umur 66 tahun.4

Perbedaan ini kemungkinan disebabkan oleh beberapa factor antara lain jumlah sampel, umur keseluruhan sampel pada tiap penelitian, dan perbedaan angka harapan hidup.

Masih belum diketahui pasti asosiasi antara umur dan mutasi gen BCR ABL. Faktor umur dengan disfungsi imun atau perubahan hematopoietik kemungkinan berhubungan dengan progresifitas penyakit.7

1. Fase LMK

Hampir seluruh pasien LMK di penelitian ini, berada pada fase kronik. Hal ini serupa dengan hasil penelitian Reksodiputro A H dkk, yang menyatakan bahwa 15 dari 19 penderita LMK berada pada fase kronis.5 Demikian pula hasil penelitian Sahin F dkk mendapati 94,9% dari 1133 penderita LMK di Turki berada pada fase kronis, sedangkan sisanya berada pada fase akselerasi dan blastik. Banyaknya penderita yang berada pada fase kronis kemungkinan karena bagusnya respon penderita LMK pada terapi yang diberikan dan kemampuan diagnosis penyakit yang lebih baik.8

1. Manifestasi klinis

Menurut hasil penelitian, penurunan berat badan dan splenomegali merupakan manifestasi yang paling banyak dialami oleh pasien LMK. Menurut DeGennaro pasien yang memiliki gejala berat badan yang menurun, kemungkinan disebabkan oleh kurangnya asupan makan sehingga nutrisi yang dibutuhkan tubuh tidak optimal.9 Menurut Savage DG dkk, leukositosis yang abnormal, pembesaran splen, dan jumlah hemoglobin di bawah normal berhubungan dengan turunnya berat badan dan kelemahan.10 Demikian pula pernyataan oleh Sobecks R & Karl Theil, Pasien LMK yang mengalami hiperleukositosis dapat dijadikan tanda adanya splenomegali.11 Hal tersebut didukung oleh Longo yang menyatakan bahwa splenomegali disebabkan oleh peningkatan fungsi normal *spleen*, salah satunya akibat penyakit myeloproliferatif.12

1. Riwayat transfusi

Terdapat lebih dari setengah penderita LMK melakukan transfusi darah. Hasil ini berbeda dengan hasil yang didapat oleh Simamora, pada penelitiannya tidak ada yang melakukan transfusi darah dari total 4 orang penderita LMK.13

Hal ini kemungkinan disebabkan oleh perbedaan jumlah sampel yang cukup jauh, sehingga tidak dapat dilihat adanya kemiripan hasil antara kedua penelitian tersebut terkait dengan riwayat transfusi darah pada penderita LMK. Selain itu, kemungkinan sampel pada penelitian tersebut belum mengindikasikan transfusi darah.

1. Hasil darah lengkap

Menurut WHO rerata jumlah hemoglobin pada penelitian ini, dikategorikan sebagai anemia sedang (<9,8 gr/dl).14 Hal ini didukung oleh pendapat Bakta M yang menyatakan bahwa penderita LMK cenderung mengalami anemia sedang.15

Hasil ini serupa dengan penelitian milik Hakiki H, yang menemukan keseluruhan dari 19 orang, memiliki jumlah leukosit diatas normal.16 Pada penelitian oleh Rendra M dkk menunjukkan keseluruhan dari 16 sampel, mengalami leukositosis dan didapatkan pula orang yang mengalami trombositopenia, normal, dan trombositosis berturut-turut sejumlah 4, 4, dan 8 orang.17

1. Pemeriksaan BCR ABL Kualitatif

Sebagian besar penderita LMK memiliki hasil positif pada pemeriksaan BCR ABL kualitatifnya, sedangkan sisanya belum diketahui pasti, salah satunya dikarenakan tidak adanya hasil pemeriksaan BCR ABL kualitatif pada rekam medis pasien.

Menurut Reksodiputro AH dkk., terdapat kemungkinan gen BCR ABL untuk bermutasi sehingga dapat mempengaruhi penanganan penyakit ini.18

1. Riwayat terapi

Sebagian penderita LMK (53,7%) pernah mendapat 2 jenis pengobatan yaitu TKI dan NON TKI. Menurut Au WY dkk., Imatinib merupakan terapi pilihan pertama untuk mengobati LMK. Sebagian besar praktisi kesehatan di Asia mengikuti pedoman yang ada pada ELN (*European Leukemia Net*) atau NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*). Umumnya respon pasien yang berasal dari Asia, Eropa dan Amerika Serikat terhadap pemberian imatinib adalah sama baik. Beberapa Negara di Asia seperti India dan Filipina yang masih memiliki daerah dengan fasilitas diagnosis yang belum mumpuni, masih menggunakan Hidroxyurea sebagai inisial terapi. Di Negara Barat pemberian hydroxyurea masih bisa diberikan, yaitu pada kasus paliatif, gagalnya penggunaan imatinib, dan kontraindikasi pemberian interferon. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dikumpulkan mengenai respon pasien LMK terhadap imatinib, di Eropa dan Amerika Serikat menunjukkan komplit hematologi respon lebih dari 95%, sedangkan di Thailand, Filipina, India, Cina, Hongkong dan Korea Selatan sebesar 90-100%.6

Pendapat Reksodiputro AH dkk., menyebutkan, resistensi pemberian imatinib dapat disebabkan oleh beberapa hal seperti mutasi domain BCR ABL kinase, amplifikasi gen BCR ABL, farmakologi seluler, ekspresi BCR ABL yang berlebihan, dan evolusi klonal Ph+.18

**SIMPULAN**

Simpulan yang dapat diambil dari penelitian Karakteristik Pasien LMK di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2014-2015 adalah sebagai berikut:

1. Terdapat 41 sampel yang sesuai kriteria inklusi, dengan 27 orang lelaki dan 14 orang perempuan. Rerata umurnya adalah 38.22±14.09 tahun.
2. Manifestasi klinis yang muncul pada 41 sampel ini antara lain demam, penurunan berat badan, sindrom anemia, perdarahan, splenomegali, hepatomegali.
3. Berdasarkan hasil pemeriksaan darah lengkap, kelainan jumlah sel darah, seperti leukositosis, anemia, trombositosis, dan trombositopenia ada pada sampel yang diteliti
4. Pemeriksaan BCR ABL kualitatif dominan menunjukkan hasil positif
5. Dari riwayat terapi yang diberikan sebagian besar pasien mendapatkan 2 jenis terapi yaitu TKI (Imatinib) dan NON TKI (Hydroxyurea)

**DAFTAR PUSTAKA**

* + - 1. Kumar, Abbas, Fausto, Aster. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 8 edition. Philadelphia : Saunders Elsevier. 2010

# Anonim. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program Stat Fact Sheets: Leukemia.[Online] Tersedia di: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html> diakses pada 18 September 2015

# Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and Clinical Pharmacology 11th Edition. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2010

# Leukemia and Lymphoma Society. Chronic Myeloid Leukemia. 2012. h2

# Reksodiputro A H, Tadjoedin H, Rinaldi I. Clinical Characteristic, Hematologic Response and Gene Mutation of Patients with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML) to Imatinib at Cipto Mangunkusumo National Hospital (RSUPN CM). Depok: Indonesian Journal of Cancer. 2011. Vol 5, No 4. h149

# Au WY, Caguioa PB, Chuah C et al. Chronic Myeloid Leukemia in Asia. Springer, International Journal of Hematology. 2008. h15

# Balducci L, Dolan D. Chronic Myelogenous Leukemia (CML) in The Elderly. Florida: Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. 2014. h1-2

# Sahin F, Saydam G, Comert M dkk. Turkish Chronic Myeloid Leukemia Study: Retrospective Sectional Analysis of CML Patients. Turkey: Turk J Hematol. 2013. Vol 30: h351-8

# DeGennaro LJ. 2014. The CML Guide Information for Patients and Caregivers Chronic Myeloid Leukemia [Online] Tersedia di: <https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/cmlguide.pdf> diakses pada 14 November 2015

# Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM. Clinical Features at Diagnosis in 430 Patients with Chronic Myeloid Leukaemia Seen at a Referral Centre Over a 16-Year Period. London: British Journal of Haematology. 1997. h111-5

# Sobecks RM, Theil K. 2014. Chronic Leukemias. [Online] Tersedia di: [www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/hematology-oncology/chronic-leukemias](http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/hematology-oncology/chronic-leukemias) diakses pada 14 November 2015

# Longo, Fauci, Kasper et al. Harrison’s Principles of Internal Medicine 8 edition. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2012. h2065-69

# Simamora. Karakteristik Penderita Leukemia Rawat Inap Di RSUP H.Adam Malik Medan Tahun 2004-2007. Medan: FKM Univ. Sumatera Utara. 2009. h41

# de Regil. Haemoglobin Concentrations for The Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity. Geneva: WHO, Department of Nutrition for Health and Development. 2011

# Bakta M. Hematologi Klinis Ringkas. Jakarta: ECG. 2006

# Hakiki H. Manifestasi Klinis dan Gambaran Laboratorik Leukemia Mieloid Kronik di RSUP DR. Kariadi Periode 1 Januari 2005-31 Maret 2007. Semarang: FK Univ. Diponegoro. 2008. h10

# Rendra M, Yaswir R, Hanif AM. Gambaran Laboratorium Leukemia Kronik di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang. Padang: Jurnal Kesehatan Andalas. 2013. h141-5

# Reksodiputro H, Tadjoedin H, Supandiman I dkk. Epidemiology Study and Mutation Profile of Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Indonesia. Jakarta: J Blood Disord Transfus. 2015. Vol 6: h271