

ABSTRAK

Leukemia Mieloblastik Akut merupakan salah satu kelainan sel darah berupa keganasan yang ditandai dengan proliferasi dan pertumbuhan dari sel hematopoietik yang imatur di dalam sum-sum tulang dan darah. Pasien dengan AML memiliki gejala khas seperti mudah lelah, sulit bernapas atau sesak, perdarahan, dan tanda-tanda infeksi yang merupakan akibat dari kegagalan sumsum tulang. Penyakit ini dapat didiagnosis dengan pemeriksaan darah lengkap, analisis darah tepi, serta pemeriksaan sampel sumsum tulang. Insidensi penyakit ini tinggi pada orang dewasa. Hampir 80% kasus leukemia akut terjadi pada orang dewasa dan 20% kasus leukemia akut terjadi pada anak-anak. Kejadiannya meningkat seiring dengan bertambahnya usia seseorang. Oleh karena penyebab pasti dari leukemia belum diketahui, beberapa faktor risiko terkait penyakit ini telah diidentifikasi. Beberapa faktor risiko absolut dan relatif dari leukemia akut dikelompokkan menjadi faktor genetik, gaya hidup dan lingkungan. Merokok, obesitas, konsumsi alkohol serta asupan makanan berpengaruh terhadap perkembangan dari leukemia sendiri. Faktor risiko lingkungan yang dapat menyebabkan AML ialah paparan benzen, radiasi ionisasi dosis tinggi, agen kemoterapeutik, dan paparan zat atau bahan elektromagnetik.

Kata Kunci: Faktor Risiko, Keganasan, Leukemia Mieloblastik Akut

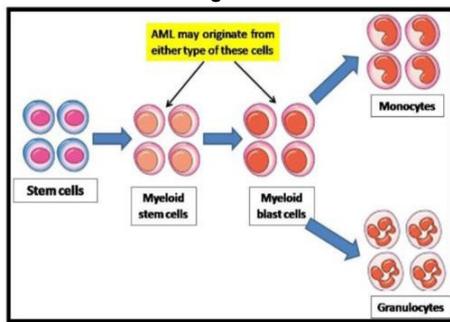
ABSTRACT

Acute Myeloblastic Leukemia (AML) is a blood cell disorder in the form of malignancy characterized by the proliferation and growth of immature hematopoietic cells in the bone marrow and blood. Patients with AML have typical symptoms such as fatigue, difficulty breathing or tightness, bleeding, and signs of infection that result from bone marrow failure. The disease can be diagnosed by a complete blood count, peripheral blood analysis, and examination of bone marrow samples. The incidence of this disease is high in adults. Nearly 80% of cases of acute leukemia occur in adults and 20% of cases of acute leukemia occur in children. The incidence increases with age. Because the exact cause of leukemia is unknown, several risk factors associated with this disease have been identified. Some absolute and relative risk factors for acute leukemia are grouped into genetic, lifestyle and environmental factors. Smoking, obesity, alcohol consumption and food intake influence the development of leukemia itself. Environmental risk factors that can cause AML are benzene exposure, high dose ionizing radiation, chemotherapeutic agents, and exposure to substances or electromagnetic materials.

Keywords: Risk Factor, Malignancy, Acute Myeloid Leukemia

1. PENDAHULUAN

Leukemia Mieloblastik akut atau *Acute Myeloid Leukemia (AML)* merupakan salah satu kelainan sel darah berupa keganasan yang ditandai dengan proliferasi dan pertumbuhan dari sel hematopoietik yang imatur dalam sumsum tulang dan darah.^[1] Pengulangan hematopoiesis yang pada akhirnya menyebabkan leukemia merupakan akibat dari perubahan genetik di dalam sel stem darah dan sel progenitor yang memproduksi sejumlah besar sel darah merah dan sel darah putih matang. Sel-sel *blast* atau sel darah imatur kehilangan kemampuan untuk diferensiasi dan merespon terhadap regulasi normal dari proliferasi dan pertahanan. Sehingga secara progresif sel-sel ini digantikan oleh sel darah normal dalam sumsum tulang dengan manifestasi infeksi berat, perdarahan, serta infiltrasi ke organ lain.^[2]



Gambar 1. Asal usul AML.^[5]

Pasien dengan AML memiliki gejala khas seperti mudah lelah, sulit bernapas atau sesak, perdarahan dan tanda-tanda infeksi yang merupakan akibat dari kegagalan sumsum tulang. Perdarahan yang mengacu kepada DIC atau *Disseminated Intravascular Coagulation* sering terjadi pada pasien AML.^[3] Penyakit ini dapat didiagnosis dengan pemeriksaan darah lengkap yang terdapat penurunan jumlah eritrosit (anemia), trombosit (trombositopenia), dan neutrofil (neutropenia). Namun jumlah leukosit secara keseluruhan meningkat (leukositosis) oleh karena akumulasi sel *blast* dari leukemia. Sel ini dapat diketahui dengan analisis darah tepi, tetapi diagnosis definitif ditegakkan dengan pemeriksaan sampel sumsum

tulang sehingga secara morfologi diamati dengan mikroskop.^[2]

Leukemia mewakili 2,5% dari semua kejadian kanker dan sekitar 3,5% kematian akibat kanker di Amerika Serikat. Prognosis dari AML masih meragukan dan mewakili 1,2% dari semua kanker di hampir seluruh negara barat. Hal ini menyebabkan AML dipertimbangkan sebagai penyakit yang jarang, tetapi penyakit ini sering digunakan sebagai penelitian karena bersifat progresif dan menimbulkan kematian pada lebih dari 40% kasus.^[4]

Insidensi penyakit ini tinggi pada orang dewasa. Hampir 80% kasus leukemia akut terjadi pada orang dewasa dan 20% kasus leukemia akut terjadi pada anak-anak. Kejadiannya meningkat seiring dengan bertambahnya usia seseorang. Nilai median usia dari pasien dengan AML ialah 70 tahun. Perbandingan kejadian AML antara laki-laki dan perempuan ialah 2,5:1.^[1]

AML merupakan salah satu penyakit leukemia yang jarang terjadi. Namun penyakit ini menjadi penyebab kematian akibat kanker yang cukup besar. Insidensinya mendekati angka yang stabil dalam beberapa tahun terakhir. Secara terus menerus penyakit ini menunjukkan 2 puncak kejadian yaitu pada anak-anak dan orang dewasa. Insidensi kejadian AML adalah 3,7 per 100.000 orang dengan mortalitas sesuai usia ialah 2,7 mendekati 18 per 100.000 orang.^[5]

Insidensinya meningkat dari 1,3 per 100.000 orang pada usia kurang dari 65 tahun menjadi 12,2 kasus per 100.000 orang pada usia lebih dari 65 tahun. Walaupun pengobatan yang semakin maju dapat membantu dalam perbaikan yang signifikan pada pasien-pasien usia muda, prognosis pasien usia tua yang tercatat untuk kasus baru cukup buruk.^[6]

Studi berdasarkan populasi terbaru menunjukkan angka harapan hidup 5 tahun ke depan sebesar 15% dari pasien dengan variasi usia. Terdapat 50% dari pasien berusia kurang dari 40 tahun dan <5% berusia lebih dari 70 tahun.^[7] Angka harapan hidup orang dewasa dengan AML telah meningkat

secara bertahap selama kurang lebih 4 dekade terakhir. Sebagian besar hal tersebut dikarenakan perawatan suportif dan transplantasi sel hematopoietik.^[8]

2. PEMBAHASAN

Leukemia adalah penyakit yang dikaitkan dengan adanya mutasi gen yang mengontrol pertumbuhan sel darah, sehingga terjadi pertumbuhan sel darah yang tidak terkontrol di sumsum tulang. Leukemia juga disebut dengan kelainan heterogen akibat persebaran sel *blast* di sumsum tulang dan darah perifer. Oleh karena penyebab pasti dari leukemia belum diketahui, beberapa faktor risiko terkait penyakit ini telah diidentifikasi.^[9,22]

Berdasarkan hasil studi *case control*, didapatkan AML sebagai penyakit heterogen dengan faktor risiko spesifik yang harus dipertimbangkan.^[15] Beberapa faktor risiko absolut dan relatif dari leukemia akut dikelompokkan menjadi faktor genetik, gaya hidup dan lingkungan.^[10] Faktor etiologi dari AML bervariasi dan cukup luas mulai dari translokasi genetik hingga mutasi gen yang bertanggung jawab untuk memperbaiki pewarisan genetik yang eror oleh karena faktor ekstrinsik seperti ionisasi, radiasi nonionisasi, organofosfat, dan agen karsinogenik lainnya.^[4] Beberapa gen yang dapat mengalami mutasi sehingga menjadi faktor risiko terjadinya AML adalah gen KIT, FLT3, NPM1, dan CEBPA.^[16]

Penelitian menunjukkan bahwa terdapat zat yang bersifat leukemogenik dalam regimen kemoterapi penyakit keganasan lain. Hal ini berkaitan dengan translokasi pada AML termasuk abnormalitas yang berisiko diikuti oleh leukemia faktor ikatan inti (translokasi 8;21 dan inversi kromosom 16). Berbeda dengan alterasi genetik, lesi epigenetik seperti hilangnya promotor oleh hipermetilasi dari gen p15/INK4b dan lainnya diketahui berperan dalam patogenesis AML.^[5]

Leukemia dan keganasan lain pada anak-anak dapat berupa hasil gabungan antara faktor genetik dan lingkungan. Peristiwa genetik yang

terjadi selama kehamilan sangat berpengaruh terhadap penyakit ini. Hal ini dibuktikan dengan studi pada pasien leukemia yang kembar identik. Seorang kembar identik memiliki peluang 2 kali lebih besar untuk mendapatkan leukemia apabila saudara kembarnya menderita penyakit tersebut saat berusia kurang dari 7 tahun. Konsep ini berasal dari studi genetik yang menemukan translokasi leukomogenik atau sekuens fusi gen klonotip yang sama dalam sampel darah keduanya. Penyakit AML memiliki insiden yang lebih tinggi pada fase neonatal dengan riwayat anemia *fanconi*, sindrom *bloom*, serta sindrom *down*.^[11]

Salah satu faktor risiko lain terjadinya leukemia adalah gaya hidup. Merokok, obesitas serta asupan makanan berpengaruh terhadap perkembangan dari leukemia sendiri. Rokok mengandung zat penyebab leukemia seperti benzen.^[10] Terdapat sekitar 20% penderita AML yang memiliki riwayat merokok.^[9] Beberapa penelitian masih meragukan apakah antara merokok saat hamil dengan sebelum hamil merupakan faktor yang mendukung terjadinya AML pada anak juga. Dua studi menemukan bahwa frekuensi, jumlah, dan durasi merokok sebelum hamil sangat berkaitan dalam meningkatkan risiko.^[11]

Sedangkan konsumsi alkohol berkaitan dengan kejadian kanker pada tahun 2014, tetapi tidak berhubungan dengan leukemia maupun AML. Namun apabila alkohol dikonsumsi oleh ibu hamil maka dapat meningkatkan risiko terjadinya leukemia pada anak yang lahir.^[9] Efek dari konsumsi alkohol dalam menyebabkan leukemia pada anak dimulai dari 1 bulan sebelum hingga akhir dari kehamilan.^[11] Penelitian studi *cohort* lain menyatakan bahwa terdapat hubungan antara konsumsi daging dan olahannya, minuman anggur, ataupun alkohol pada wanita. Daging yang dimasak pada suhu tinggi dan waktu yang lama merupakan sumber amina heterosiklik dan hidrokarbon aromatik polisiklik. Senyawa tersebut menghasilkan tambahan DNA dan

memicu beberapa keganasan salah satunya leukemia.^[17]

Obesitas merupakan salah satu faktor risiko. Walaupun mekanismenya belum begitu jelas, tetapi diperkirakan adanya penurunan respon imun dan peningkatan kadar leptin dalam plasma menjadi penyebabnya.^[11] Mekanisme biologi yang berperan dalam peningkatan risiko masih belum diketahui secara pasti, tetapi perubahan metabolisme hormon endogen seperti steroid seks, insulin, faktor pertumbuhan menyerupai insulin, leptin, dan adiponektin telah menjadi hipotesis atau dicurigai cukup berperan.^[19,20] Salah satu contohnya seperti hormon leptin, hormone peptide yang disekresikan oleh sel lemak dapat menstimulasi sel neoplasma, bukan sel normal.^[20] Namun secara mengejutkan, beberapa studi *case control* menunjukkan bahwa risiko terjadinya AML pada perokok akan menurun bila mengalami obesitas (IMT >30 kg/m²).^[10,18]

Orang yang jarang mengonsumsi sayur dapat meningkatkan risiko terjadinya AML. Studi lain juga menunjukkan adanya penurunan risiko terjadinya AML dengan konsumsi sayur yang meningkat.^[18] Selain itu konsumsi teh dan kopi juga berkaitan dengan terjadinya leukemia. Namun dari beberapa penelitian hasilnya bervariasi. Sebagian menunjukkan dapat meningkatkan risiko sedangkan sebagian lain menunjukkan sebaliknya. Selama setiap orang memetabolisme kopi dan teh dalam berbagai cara (cepat atau lambat), kopi dan teh dapat memberikan efek yang berbeda juga.^[9]

Faktor risiko lingkungan yang dapat menyebabkan AML ialah paparan benzen, radiasi ionisasi dosis tinggi, agen kemoterapeutik, dan paparan zat atau bahan elektromagnetik. Paparan zat ini dapat meningkatkan risiko AML melalui polimorfisme dari enzim yang menghambat aktivitas enzim metabolisasi xenobiotik, enzim yang berperan dalam mengeliminasi zat toksik dalam tubuh.^[12,19] Beberapa penelitian menemukan peningkatan risiko dari AML pada pekerja semikonduktor, pencuci baju, guru, perawat, pekerja salon,

mekanik, dan pekerja di industri gas dan minyak. Hal ini disebabkan oleh pekerjaan tersebut yang berisiko tinggi terpapar virus atau agen infeksi lainnya. Selama sistem hematopoietik termasuk ke dalam bagian sistem imun yang menjadi awal terjadinya AML, frekuensi terpaparnya virus dan gen infeksi lainnya dapat menginisiasi respon imun yang memicu keganasan hematopoietik.^[13]

Benzen merupakan salah satu bahan pelarut yang banyak digunakan di bidang industri dengan berbagai macam variasinya. Paparan benzen dapat terjadi di lingkungan kerja seperti pekerja konstruksi atau bangunan atau dari asap rokok dapat meningkatkan risiko terjadinya AML. Berkaitan dengan insiden leukemia, mortalitas khususnya pada AML telah ditemukan dalam beberapa dekade terakhir.^[10,13] Penelitian menemukan bahwa terdapat peningkatan risiko terjadinya AML sebesar 40% pada seorang perokok aktif dan 20% pada seseorang yang pernah merokok. Rokok memberikan sekitar 7.000 zat kimia dimana 70 diantaranya berkaitan dalam perkembangan kanker. Beberapa zat toksik tersebut ialah benzen, formaldehid, polonium 210, arsen, dan amonia. Benzen merupakan zat karsinogenik yang paling kuat terkait dengan leukemogenesis.^[7]

Selain benzen, bahan kimia lain yang dapat berpengaruh pada risiko AML adalah pestisida. Beberapa studi menunjukkan adanya hubungan antara paparan pestisida terhadap risiko terjadinya leukemia. Namun pestisida lebih menimbulkan efek pada anak-anak dibandingkan dengan dewasa oleh karena sensitivitasnya pada zat karsinogenik. Paparan ini dapat berasal dari penggunaan di rumah, lapangan, atau taman. Sumber lain pestisida juga berasal dari pemakaian pada pertanian, kontaminasi makanan, pekerjaan, serta produk untuk hewan.^[11,21]

Radiasi ionisasi menjadi faktor risiko hingga kematian akibat leukemia. Namun hanya paparan radiasi dosis tinggi yang meningkatkan risiko leukemia, sedangkan dosis kecil tidak.^[10]



Durasi dari paparan serta usia seseorang juga menentukan besarnya risiko. Potensial efek dari paparan radiasi pada anak dapat terjadi saat sebelum konsepsi, kehamilan, atau periode setelah kelahiran.^[11] Selain radiasi, kemoterapi sebagai risiko AML telah diteliti sejak sekitar tahun 1970, terutama yaitu pada zat-zat alkilasi. Peningkatan dosis, frekuensi, jumlah obat, dan waktu atau lama pemberian obat menyebabkan risikonya akan meningkat.^[10] Terdapat juga hubungan yang signifikan antara riwayat paparan radiasi seperti pemeriksaan radiologi dengan insiden leukemia.^[21]

Area elektromagnetik merupakan daerah dengan energi yang dikelilingi oleh sumber elektrik dan diproduksi oleh saluran listrik. Oleh karena area ini dapat melakukan penetrasi ke dalam tubuh, peneliti mengamati hubungannya dengan leukemia. Banyak studi yang menunjukkan hubungannya tetapi tidak konsisten seiring berjalannya waktu.^[10]

Seseorang yang lahir pada saat musim dingin memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya AML pada usia anak-anak. Hal ini berkaitan dengan adanya variasi paparan perinatal seperti infeksi. Beberapa virus, khususnya RNA retrovirus menyebabkan leukemia dengan mengganggu proses regulasi hematopoietik. Virus-virus lain seperti parvovirus B19 juga berhubungan dengan leukemia akut.^[14]

3. SIMPULAN

Beberapa faktor risiko terjadinya AML ialah faktor genetik, gaya hidup, dan lingkungan. Faktor genetik yaitu terjadinya translokasi genetik seperti pada kromosom 8;21 serta inversi kromosom 16. Faktor gaya hidup seperti asupan makanan, merokok, alkohol, dan terjadinya obesitas. Faktor risiko lingkungan yang dapat menyebabkan AML ialah paparan benzen, radiasi ionisasi dosis tinggi, agen kemoterapeutik, dan paparan zat atau bahan elektromagnetik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chang, F, Shamsi, TS, Waryah, AM. Clinical and hematological profile of acute myeloid leukemia (AML) patients of sindh. *J Hematol Thrombo Dis.* 2016; 4(2):1-5
2. Reckzeh, K. Dechipering the pathogenesis of acute myeloid leukemia [disertasi]. Swedia: Lund University. 2012
3. Duncan, N. Adult myeloid leukaemias pathogenesis, clinical features and classification. *Clinic Pharm J.* 2010; 2:117-21
4. Carvalho, QGS, Pedrosa, WA, Sebastiao, QP. Acute myeloid leukemia versus professional occupation: the profile of workers treated at the Recife Hematology Hospital. *Rev Esc Enferm USP.* 2011; 45(6):1438-43
5. Kabel, AM, Zamzami, F, Al-Talhi, M, Al-Dwila-K, Hamza, R. Acute Myeloid Leukemia: a focus on risk factors, clinical presentation, diagnosis and possible lines of management. *Jcrt.* 2017; 5(2):62-7
6. Kouchkovsky, ID, Abdul-Hay, M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Bcj.* 2016; 6(441):1-10
7. Fircanis, S, Merriam, P, Khan, N, Castillo, JJ. The relation between cigarette smoking and risk of acute myeloid leukemia: an updated meta-analysis of epidemiological studies. *Ajh.* 2014; 89(8): 125-32
8. Halpern, AB, Culakova, E, Walter, Rb, Lyman, GH. Association of risk factors, mortality, and care costs of adults with acute myeloid leukemia with admission to the intensive care unit. *JAMA Oncol.* 2017; 3(3):374-81
9. Raymakers, K. Causes and risk factors of leukemia [Internet]. USA: Verywell Health;2019 [diperbaharui tanggal 26 Agustus 2019; disitasi tanggal 29 Agustus 2019]. Tersedia dari: <https://www.verywellhealth.com/leukemia-causes-risk-factors-2252385>
10. Ilhan, G, Karakus, S, Andic, N. Risk factors and primary prevention of acute leukemia. *Asian Pasific J Cancer Prev.* 2006; 7:515-7
11. Belson, M, Kiingsley, B, Holmes, A.



- Risk factors of acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect.* 2007; 115(1): 138-45
12. Kaltoum, ABO, Sellama, N, Hind, D, Yaya, K, Mouna, L, Asma, Q. Association of glutathione transferase genes (m1 and t1) with the risk of acute myeloid leukemia in a moroccan population. *Middle East J Cancer.* 2017; 8(1):7-12
 13. Tsai, RJ, Luckhaupt, SE, Schumacher, P, Cress, RD, Deapen, DM, Calvert, GM. Acute myeloid leukemia risk by industry and occupation. *Leuk Lymphoma.* 2014; 55(11):2584-91
 14. Crump, C, Sundquist, J, Sieh, W, Winkleby, MA, Sundquist, K. Perinatal risk factors for acute myeloid leukemia. *Eur J Epidemiol.* 2015; 30(12):1277-85
 15. Strom, SS, Oum, R, Gbitto, KYE, Manero, GG, Yamamura, Y. De novo acute myeloid leukemia risk factors. *Cancer J.* 2012; 118: 4589-96
 16. Liersch, R, Tidow, CM, Berdel, WE, Krug, U. Prognostic factors for acute myeloid leukemia in adults – biological significance and clinical use. *Bjh.* 2014; 165: 17-38
 17. Xiaomei, M, Yikyung, P, Mayne, ST, Rong, W, Sinha, R, Hollenbeck, AR, et al. Diet, lifestyle, and acute myeloid leukemia in the NIH-AARP cohort. *Am J Epidemiol.* 2010; 171(3):312-22
 18. Kasim, K, Levallois, P, Abdous, B, Auger, P, Johnson, KC. Lifestyle factors and the risk of adult leukemia in Canada. *Canc Caus Contr.* 2005; 16: 489-500
 19. Poynter, JN, Richardson, M, Blair, CK, Roesier, MA, Hirsch, BA, Nguyen, P, et al. Obesity over the life course and risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Cancer Epidemiol.* 2016; 40: 134-40
 20. Litchman, MA. Obesity and the risk for a hematological malignancy: leukemia, lymphoma, or myeloma. *The Oncologist.* 2010; 15: 1083-101
 21. Ahmadi, Z, Shariati, AA, Fayazi, S, Latifi, M. The association between lifestyle and incidence of leukemia in adults in Ahvaz, Iran. *Jundishapur J Chronic Dis Care.* 2016 ; 5(2): 1-6
 22. Saultz, JN, Garzon, R. Acute myeloid leukemia: a concise review. *J Clin Med.* 2016; 5(33): 117