



Hubungan Anemia dengan Remisi Komplit Kemoterapi induksi pada Pasien Leukemia Mieloblastik Akut Dewasa di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Zahra Salsabila¹, Rudy Afriant², Zelly Dia Rofinda³, Dwitya Elvira², Rismawati Yaswir³, Amirah Zatil Izzah⁴

¹ S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

² Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

³ Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

⁴ Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

ABSTRACT

Abstrak

Latar Belakang: Leukemia mieloblastik akut merupakan salah satu keganasan darah yang terjadi akibat gangguan proses pertumbuhan sel mieloid, yang menyebabkan terjadinya penumpukan sel blast di sumsum tulang, dan menekan pembentukan sel darah merah yang menyebabkan anemia. Pengobatan yang diberikan pada penderita LMA adalah kemoterapi. Kondisi anemia dapat menyebabkan hipoksia di jaringan, yang dapat mengakibatkan berkurangnya efektivitas kemoterapi.

Objektif: Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis hubungan antara derajat anemia dengan tercapainya remisi komplit pada pasien LMA yang di kemoterapi induksi.

Metode: Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan desain *cross sectional* dengan pendekatan observasional analitik retrospektif. Sampel pada penelitian ini berjumlah 15 sampel yang diambil dari data rekam medik. Analisis univariate dilakukan untuk mendeskripsi frekuensi variable dan analisis bivariate dengan uji statistik *fisher exact test*.

Hasil: Hasil yang didapat dari penelitian ini adalah pasien LMA banyak yang berusia >40 tahun, berjenis kelamin perempuan, dengan klasifikasi LMA M4, keluhan utama lemah letih, derajat anemia ringan dan berhasil remisi komplit yang lebih banyak. Hasil uji statistik memperlihatkan tidak adanya hubungan derajat anemia dengan tercapainya remisi komplit pada pasien ($p=1,000$).

Kesimpulan: Tidak adanya hubungan antara derajat anemia dengan tercapainya remisi komplit pada pasien leukemia mieloblastik akut dewasa yang menjalani kemoterapi induksi di RSUP Dr. M Djamil Padang.

Abstract

Background: Acute myeloblastic leukemia is a blood malignancy that occurs as a result of disturbances in the process of myeloid cell growth, which causes an increase in blast cells in the bone marrow, and suppresses the formation of other blood cells which causes anemia. The treatment given to sufferers of LMA is chemotherapy. Anemia can cause hypoxia in the tissues, which can reduce the effectiveness of chemotherapy.

Objective: The purpose of this study was to analyze the relationship between the degree of anemia and the achievement of complete remission in LMA patients undergoing induction chemotherapy.

Methods: This study was conducted using a cross-sectional design with a retrospective analytic observational approach. The sample in this study amounted to 15 samples taken from medical record data. Univariate analysis was performed to describe the variable frequency and bivariate analysis with the Fisher Exact Test statistic.

Results: The results obtained from this study were that many LMA patients were aged >40 years, female, with M4 LMA classification, the main complaint being fatigue, mild anemia and complete remissions. The statistical test results revealed that there was no relationship between the degree of anemia and the achievement of complete remission in LMA patients ($p=1.000$).

Conclusion: There is no correlation between the degree of anemia and the achievement of complete remission in acute adult myeloblastic leukemia patients undergoing induction chemotherapy at RSUP Dr. M Djamil Padang.

Kata kunci: Leukemia mieloblastik akut, derajat anemia, kemoterapi induksi, remisi komplrit

Keywords: Acute myeloblastic leukemia, degree of anemia, induction chemotherapy, complete remission

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Anemia berkaitan dengan efektivitas terapi kanker.

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Hubungan derajat anemia dengan tercapainya remisi komplrit pada pasien leukemia mieloblastik akut.

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: 081224713715

E-mail: salsabilzahra25@gmail.com

ARTICLE INFORMATION

Received: June 27th, 2023

Revised: August 29th, 2023

Available online: March 14th, 2024

Pendahuluan

Leukemia mieloblastik akut atau yang disingkat dengan LMA adalah penyakit keganasan yang terjadi akibat gangguan pertumbuhan dari prekursor sel mieloid, sehingga mengakibatkan terjadinya penumpukan sel blast di sumsum tulang.¹ Sebuah studi mengatakan, gangguan yang terjadi pada LMA diakibatkan dari perubahan genetik pada sel induk hematopoietik.²

Prevalensi kejadian LMA pada tahun 2012 di dunia memiliki angka kasus berkisar 351.000 orang, dengan mortalitas sebesar 265.000 di tahun yang sama.³ Sementara, di Asia Tenggara kasus sebanyak 8970 kasus pada tahun 2017.⁴ Data kasus LMA di Indonesia masih sangat terbatas, ditemukan kasus di Yogyakarta sekitar 8 per satu juta populasi.⁵

Anemia merupakan salah satu tanda dan gejala pada penderita LMA. Menurut WHO, anemia adalah kondisi penurunan kadar hemoglobin (Hb) di dalam tubuh, sehingga menimbulkan kekurangan oksigen di tubuh untuk memenuhi kebutuhan fisiologis di dalam tubuh.⁶ Kondisi anemia pada LMA disebabkan karena kondisi infiltrasi sel leukemia yang mengakibatkan berkurangnya sel darah merah di tubuh penderitanya.²

Insiden anemia pada LMA memiliki angka sebesar 62,16% dari penelitian yang dilakukan di salah satu universitas di Spanyol (2020).⁷ Penelitian yang dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2018 didapatkan kejadian anemia berat pada LMA sebesar 48,57%.⁸ Anemia dapat diklasifikasikan menjadi anemia ringan, sedang dan berat.⁹

Pengobatan pada LMA dengan kemoterapi diharapkan dapat mencapai remisi komplrit. Remisi komplrit adalah kondisi dengan perbaikan setelah dilakukan terapi induksi, dengan hasil respons yang terdiri dari hasil pemeriksaan

sumsum tulang dan ditemukan sel blast <5%, dari pemeriksaan darah tepi tidak ditemukan sel blast dan jumlah platelet >100.000 μ L, neutrofil >1000/ μ L, tidak ada penyakit ekstramedular dan tidak ditemukan sel blast dengan auer rods.¹⁰

Hasil dari penelitian Nilsson dkk. menunjukkan angka keberhasilan remisi komplrit sebesar 78% pada siklus pertama terapi induksi.¹¹ Remisi pada penderita LMA dapat dijadikan sebagai belanda dari prognosis pada pasien LMA. Dalam sebuah studi, prognosis pasien LMA dipengaruhi oleh kelainan sitogenetik, beratnya gejala, umur penderita, komorbiditas pada pasien, tidak pernah mendapatkan terapi kanker sebelumnya dan kondisi hematologi.¹²

Kondisi hematologi dapat mempengaruhi dalam keberhasilan terapi induksi salah satunya adalah kadar Hb. Penurunan Kadar Hb dari standar normal mengakibatkan menurunnya efektivitas terapi yang dilakukan pada pasien tumor dan kanker. Anemia yang timbul pada pasien akan mempengaruhi kondisi dari kualitas hidup pasien, meningkatnya mortalitas hingga 65%, dan menurunkan efektivitas terapi. Kadar Hb yang rendah dapat menyebabkan keadaan hipoksia pada tubuh penderita, sehingga kejadian hipoksia pada tumor menyebabkan timbulnya resistensi kemoterapi.¹³

Penelitian yang dilakukan Frederick dkk. didapatkan tidak ada hubungan antara kadar Hb awal pasien ketika masuk rumah sakit dengan tercapainya remisi komplrit pada leukemia akut.¹⁴ Pada penelitian Christina Amalia pada tahun 2021 didapatkan hasil yang berbeda yaitu terdapat hubungan positif sedang antara kadar Hb dengan peluang remisi komplrit.¹⁵ Berdasarkan uraian yang telah dipaparkan di atas, peneliti tertarik untuk meneliti tentang hubungan derajat anemia dengan tercapainya remisi komplrit pada pasien

leukemia mieloblastik akut yang menjalani kemoterapi induksi di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Metode

Peneliti melakukan penelitian dengan menggunakan pendekatan observasional analitik retrospektif dan menerapkan desain *cross sectional*. Data yang digunakan adalah data rekam medis di RSUP Dr. M Djamil Padang tahun 2019-2022 menggunakan teknik *total sampling*. Sampel diambil dari pasien leukemia mieloblastik akut yang menjalankan kemoterapi induksi di RSUP Dr. M. Djamil Padang, yang disesuaikan dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan data sekunder yang diperoleh dari Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. M. Djamil Padang. Data yang di dapat akan di analisis dengan menggunakan uji alternatif *Fisher Exact Test*.

Hasil

Penelitian ini didapatkan sampel sebanyak 15 orang yang memiliki rekam medis lengkap dan menjalankan kemoterapi sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

Tabel 1. Karakteristik Pasien LMA

Karakteristik	Frekuensi (%) (n=15)
Jenis kelamin	
Laki - laki	6 (40,0)
Perempuan	9 (60,0)
Usia	
≤40 Tahun	7 (46,7)
>40 Tahun	8 (53,3)
Klasifikasi LMA	
LMA M2	2 (13,3)
LMA M4	9 (60,0)
LMA M5	4 (26,7)
Keluhan Utama	
Gusi Berdarah	1 (6,7)
Pucat	2 (13,3)
Lemah letih	12 (80,0)

Hasil dari data yang diambil dari pasien LMA dan didistribusikan ke dalam tabel 1 didapatkan bahwa pasien LMA berdasarkan jenis kelamin banyak dialami oleh perempuan sebesar (60%) dengan jumlah pasien yaitu 9 orang. Pasien LMA terbanyak yaitu usia di atas 40 tahun sebanyak 8 orang dengan proporsi sebesar (53,3%). Penderita LMA terbanyak yang dikelompokkan berdasarkan klasifikasi FAB adalah AML M4 sebanyak 9 orang (60%). Keluhan utama yang ditemukan pada penderita LMA. Keluhan

terbanyak yang dialami adalah lemah letih dengan jumlah 12 orang (80%).

Tabel 2. Distribusi frekuensi berdasarkan derajat anemia

Derajat Anemia	Frekuensi (%) (n=15)
Anemia Ringan	8 (53,3)
Anemia Sedang	5 (33,3)
Anemia Berat	2 (13,3)

Berdasarkan tabel derajat anemia di atas didapatkan kejadian anemia paling banyak yaitu anemia derajat ringan dengan jumlah 8 orang (53,3%%).

Tabel 3. Distribusi Frekuensi berdasarkan Remisi komplrit

Remisi Komplrit	Frekuensi (%) (n=15)
Sudah Remisi Komplrit	9 (60)
Belum Remisi Komplrit	6 (40)

Dari hasil tabel 3 didapatkan bahwa jumlah pasien LMA yang mengalami remisi komplrit sebanyak 9 orang (60%).

Tabel 4. Analisis Hubungan Derajat Anemia dengan Tercapainya Remisi Komplrit

Derajat Anemia	Remisi Komplrit		Total	Nilai p
	Sudah f (%)	Belum f (%)		
Anemia Ringan	5 (33,3)	3 (20)	8 (53,3)	1,000
Anemia Sedang-Berat	4 (26,7)	3 (20)	7 (46,7)	

Hasil dari tabel 4 di atas didapatkan pasien LMA yang anemia ringan didapatkan kejadian remisi komplrit sejumlah 5 orang (33,3%). Pasien LMA yang belum mengalami remisi komplrit memiliki anemia derajat ringan memiliki kesamaan dengan anemia derajat sedang-berat yaitu sebanyak 3 orang (20%). Hasil analisis hubungan derajat anemia dengan tercapainya remisi komplrit pada pasien LMA dewasa yang menjalani kemoterapi yang telah dilakukan analisis secara bivariat dan dilihat melalui uji *alternative fisher exact test*. Berdasarkan hasil analisis didapatkan nilai p = 1,000 yang artinya p > 0,05. Maka dapat diambil kesimpulan dari hasil tersebut bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara derajat anemia dengan tercapainya remisi komplrit pada pasien LMA dewasa yang menjalani kemoterapi di penelitian ini.

Pembahasan

Penelitian ini melihat karakteristik pasien, yang terdiri dari umur, jenis kelamin, klasifikasi, dan keluhan utama pasien LMA. Pasien-pasien dewasa berusia di atas 40 tahun mengalami lebih banyak kasus leukemia mieloblastik akut, yaitu sebanyak 8 orang (53,3%), sedangkan pasien LMA yang berusia di bawah 40 tahun berjumlah 7 orang (46,7%). Sejalan dengan penelitian oleh Yoo dkk. memiliki kesamaan yaitu jumlah pasien 40-60 tahun (41%) lebih banyak dibandingkan umur <40 tahun (28%).¹⁶ Seiring bertambahnya usia, risiko LMA lebih besar karena paparan faktor risiko dalam jangka waktu yang lama. Proses biokimia di sel atau paparan seperti bahan kimia, sinar UV, diet, dan lain-lain akan mengakibatkan kondisi mutasi terus menerus pada jaringan normal. Perubahan epigenetik serta perubahan ekspresi regulator epigenetik pada terkait dengan penuaan sel hematopoietik.¹⁷

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah perempuan sebanyak 9 orang (60%), sementara jumlah laki-laki adalah 6 orang (40%). Menurut Albrecht dkk., mayoritas pasien LMA adalah perempuan sebanyak 53% sesuai dengan hasil penelitian ini. Namun, hasil penelitian lain oleh Juliusson dkk. menunjukkan persentase 56% pasien berjenis kelamin laki-laki.¹⁹ Dalam sebuah studi dijelaskan jenis kelamin dapat memengaruhi mekanisme pengaturan dari sistem hematopoietik. Namun, penjelasan tentang mekanisme molekuler hematopoiesis melalui jalur hormon seks atau kontribusi tentang jenis kelamin terhadap keganasan hematopoietik masih belum diketahui sepenuhnya. Penelitian tahun 2020 dijelaskan mutasi yang terjadi berdasarkan jenis kelamin memiliki perbedaan, mutasi FLT3-ITD, NPM1 banyak ditemukan pada perempuan, sedangkan mutasi RUNX1 dan ASXL1 ditemukan pada laki - laki, mutasi gen tersebut merupakan faktor dari perkembangan LMA.²⁰ Faktor kebiasaan seperti merokok merupakan salah satu faktor risiko terjadinya LMA pada laki - laki.²¹ Pada Wanita bisa berisiko sebagai perokok pasif. Dalam sebuah penelitian pada tahun 2016 perokok pasif juga dapat meningkatkan faktor kejadian terjadinya LMA pada masa anak- anak.²²

Berdasarkan data penelitian ini, didapatkan jumlah klasifikasi LMA terbanyak adalah LMA M4 sebesar 60%, LMA M5 sebanyak 26,7% dan LMA M2 dengan persentase 13,3%. Sejalan dengan

penelitian Mahmood dkk. klasifikasi LMA yang paling sering adalah M4 sebesar 21,5%, namun berbeda dengan jumlah klasifikasi M2 dan M5 didapatkan 21,5% dan 16,3% secara berurutan.²³ Klasifikasi hasil temuan pada LMA yang berbeda bisa disebabkan karena perbedaan geografis dan heterogenitas yang dihubungkan dengan komposisi genetik dari individu dan adanya faktor lingkungan yang memengaruhi.²⁴ Sebuah penelitian juga menjelaskan adanya keterkaitan dengan mutasi pada FLT3 yang sering terjadi pada pasien LMA tipe M4 atau M5, dan terdapat abnormalitas kromosom 11q23 yang kerap ditemukan pada pasien LMA M4. Mutasi pada FLT3 dapat berperan dalam leukemogenesis pada pasien LMA.³ Mutasi pada FLT3 adalah perubahan genetik yang paling sering pada LMA sebesar 30% pada kasus LMA.²⁵

Dari hasil penelitian pada pasien LMA, keluhan utama yang paling umum dialami oleh pasien adalah rasa lemah dan letih, tercatat sebanyak 12 orang (80%), diikuti oleh keluhan pucat (13,3%) dan gusi berdarah (6,7%). Temuan ini sejalan dengan penelitian oleh Abuhelwa dkk., yang menemukan bahwa keluhan utama yang paling banyak dilaporkan adalah lemah dan letih sebesar 64,1%, diikuti oleh mudah perdarahan sebesar 28,1%, dan demam sebesar 46,9%.²⁴ Menurut penelitian tahun 2018 dijelaskan bahwa mekanisme keluhan lemah letih disebabkan oleh beberapa faktor yaitu faktor psikologis, kondisi peradangan yang meningkat, penurunan kadar hemoglobin. Sel leukemia memiliki tingkat oksidatif reaktif yang tinggi dibandingkan leukosit normal. Tingginya tingkat ROS menyebabkan kondisi stres oksidatif yang dapat menimbulkan kerusakan atau penurunan fungsi mitokondria yang dapat menyebabkan kelelahan.²⁶ Keluhan pucat pada pasien bisa disebabkan karena kondisi anemia. Dalam sebuah penelitian sensitivitas kejadian pucat akibat anemia sebesar 19-70%.²⁷ Penyebab gusi berdarah dapat disebabkan rendahnya kadar trombosit pada pasien LMA. Perdarahan ditemukan secara klinis terjadi pada 20%-30% pasien LMA yang mengalami trombositopenia.²⁸

Berdasarkan hasil penelitian, kondisi anemia pada pasien LMA terbanyak yaitu anemia derajat ringan dengan rentang 8-10g/dl memiliki persentase sebesar 53,3%, anemia sedang 33,3% dan derajat berat sebesar 13,3%. Sesuai dengan

Wibawa dkk. yang mendapatkan hasil derajat anemia terbanyak dengan rentang Hb 8-11g/dl (58,82%).³ Anemia pada LMA merupakan gejala umum, yang disebabkan oleh tertekannya proses pembentukan darah yang normal, proses tersebut dikarenakan terjadinya proliferasi sel leukosit dalam jumlah yang banyak di sumsum tulang, sehingga ditemukan rata-rata kadar Hb rendah pada LMA.² Aktivasi sistem imun IL-1 dan IFN sebagai tanda peningkatan sitokin merupakan salah satu faktor terjadinya anemia pada kanker.⁸

Jumlah pasien LMA yang mengalami remisi komplit lebih banyak didapatkan dibandingkan remisi tidak komplit yaitu sebanyak 9 orang (60%) dan 6 orang (40%). Sejalan dengan Hadisantoso dkk. didapatkan respons kemoterapi yang mencapai remisi komplit sebanyak 55,4%.²⁹ Hasil dari penelitian ini dinyatakan angka remisi komplit yang tinggi pada pemberian kemoterapi induksi di usia dewasa muda. Remisi komplit pada LMA dapat memengaruhi prognosis pada penderitanya. Sehingga, selain faktor usia yang memengaruhi keberhasilan terapi, terdapat faktor sitogenetika, mutasi gen dan parameter laboratorium.¹²

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan didapatkan kondisi pasien LMA yang mengalami remisi komplit yang memiliki derajat anemia ringan sebanyak 5 orang dengan persentase 33,3%. Kejadian remisi komplit dengan derajat anemia sedang - berat sebanyak 4 orang (26,7%). Pasien LMA yang belum mencapai remisi komplit menunjukkan bahwa 3 orang (20%) mengalami derajat anemia ringan, sementara 3 orang lainnya (20%) mengalami derajat anemia sedang hingga berat tanpa mencapai remisi komplit. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara tingkat keparahan anemia dengan tercapainya remisi komplit pada pasien LMA. Temuan ini sejalan dengan penelitian oleh Edith F (2019) yang tidak menemukan hubungan antara kadar Hb dan peluang mencapai remisi komplit pada pasien leukemia akut. Namun, hasil penelitian oleh Amalia C dkk. menunjukkan hasil yang berbeda, yakni adanya hubungan korelasi positif sedang antara kadar Hb dan tercapainya remisi komplit pada pasien LMA berdasarkan uji korelasi.¹⁵

Kadar Hb merupakan salah satu faktor prognostik pada LMA.¹² Kondisi prognostik yang

baik berhubungan dengan remisi komplit pada pasien. Kadar Hb dengan distribusi oksigen ke jaringan berkaitan dengan kondisi hipoksia.¹⁴ Sehingga, kondisi hipoksia pada jaringan dan hipoksia tumor dapat terjadi.¹³ Respons yang diakibatkan dari kondisi hipoksia di lingkungan mikro sumsum tulang dapat meningkatkan kelangsungan hidup sel leukemia, risiko peningkatan resistensi terhadap terapi, gangguan jalur apoptosis pada obat anti kanker, dan menghasilkan HIF 1 yang dapat bekerja sebagai onkogenesis.³⁰ Ekspresi HIF 1 yang berlebihan berkorelasi dengan keparahan dan hasil kemoterapi yang buruk. Konsekuensi dari ekspresi HIF 1 yaitu menurunkan fase S yang mengakibatkan kemo resistensi terhadap sitarabin.³¹

Kadar Hb dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor lain, seperti defisit nutrisi, kepadatan sel leukemia, dan infeksi. Faktor-faktor tersebut memiliki potensi memengaruhi kondisi anemia pada pasien LMA.¹⁵ Selain itu, tercapainya remisi komplit dapat terkait dengan faktor prognosis seperti usia, sitogenetik, mutasi gen, status kinerja, dan hasil pemeriksaan laboratorium lainnya. Oleh karena itu, hasil penelitian dapat dipengaruhi oleh kondisi-kondisi tersebut.

Simpulan

Pasien leukemia mieloblastik akut lebih banyak berusia >40 tahun, dengan jenis kelamin terbanyak adalah perempuan, klasifikasi berdasarkan FAB terbanyak adalah LMA M4 dan keluhan utama yang paling sering muncul adalah lemah letih. Pasien LMA banyak yang mengalami derajat anemia ringan dengan rentang 8-10g/dl. Didapatkan sebagian besar pasien LMA mengalami remisi komplit. Hasil uji Analisis tidak terdapat hubungan bermakna antara derajat anemia dengan tercapainya remisi komplit pada pasien LMA yang menjalani kemoterapi induksi pada penelitian ini.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Pelcovits A, Niroula R. Acute Myeloid Leukemia: A Review. *RI Med J*. 2020;103(3):38-40.

2. Kaushansky K, Lictman M, Prchal J LM, Press O, Burns L et al. Williams Hematology. 9th Edition. 9th ed. New York : McGrawHill; 2016. doi:10.1038/npg.els.0006094
3. Bagus IM, Wibawa C, Subawa AAN, Putu IW, Yasa S, Mahartini NN. Gambaran karakteristik pasien acute mieloid leukemia di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2018. *J Med Udayana*. 2021;10(6):38-45.
4. Irawan C, Steven R, Gunarsa RG, Tenggara JB. Luaran Hasil Leukemia Mieloid Akut yang Menjalani Terapi pada Ruang Kemoterapi Semi-Isolasi. *J Penyakit Dalam Indones*. 2022;9(3):155. doi:10.7454/jpdi.v9i3.857
5. Yuliana. Perkembangan Terapi Leukemia Mieloid Akut. *Cdk-250*. 2017;44(3):216-220.
6. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *World Heal Organ*. 2011:1-6.
7. Marsà A, Ascanio M, Diaz-García J, Darbà J. Epidemiology, management, and economic impact of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in Spain at the hospital level: a claims database analysis. *J Med Econ*. 2020;23(12):1477-1484. doi:10.1080/13696998.2020.1840180
8. Rahmadin B, Wahid I, Yaswir R. Profil Penderita Leukemia Mieloblastik Akut di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang. *J Kesehat Andalas*. 2018;6(3):495. doi:10.25077/jka.v6.i3.p495-501.2017
9. Bakta IM, (Khastrifah, Purba D, eds.). *Hematologi Klinik Ringkas*. EGC; 2006.
10. Maurillo L, Bassan R, Cascavilla N, Ciceri F. Quality of response in acute myeloid leukemia: The role of minimal residual disease. *Cancers (Basel)*. 2019;11(10):1-15. doi:10.3390/cancers11101417
11. Nilsson M, Hallner A, Brune M, et al. Complete remission after the first cycle of induction chemotherapy determines the clinical efficacy of relapse- preventive immunotherapy in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2020;188(4):49-53. doi:10.1111/bjh.16320
12. Bhargava, B. Consensus document for management of acute myeloid leukemia (AML). *Indian Counc Med Res*. 2019;13-68.
13. Rouli N, Amalia P, Pediatri S. Anemia pada Penyakit Keganasan Anak. *176 Sari Pediatri*. 2005;6(4):176-181.
14. Liem EF, Mantik M, Rampengan N, et al. Hubungan Kadar Hemoglobin Dan Tercapainya Remisi Pada Anak Penderita Leukemia Akut. *J Med dan Rehabil (JMR)*. 2019;1(3):1-7.
15. Amalia C, Hanggara DM. Hubungan profil hematologi terhadap peluang remisi kompli pada anak leukemia mieloblastik akut. *CHMK Heal J*. 2021;5(1):269-273.
16. Han K, Id Y, Kim HJ, Min YH, Hong DS, Lee WS, et al. Age and remission induction therapy for acute myeloid leukemia: An analysis of data from the Korean acute myeloid leukemia registry. *PLoS One*. 2021;16(5):1-14. Zjablovskaja P, Florian MC. Acute myeloid leukemia: Aging and epigenetics. *Cancers (Basel)*. 2020;12(1):1-18. doi:10.3390/cancers12010103
17. Zjablovskaja P, Florian MC. Acute myeloid leukemia: Aging and epigenetics. *Cancers (Basel)*. 2020;12(1):1-18. doi:10.3390/cancers12010103
18. Albrecht TA, Boyiadzis M, Elswick RK Jr, Starkweather A RM. Symptom management and psychosocial needs of adults with acute myeloid leukemia during induction treatment: A Pilot Study. *Cancer Nurs*. 2018;40(6):1-18. doi:10.1097/NCC.0000000000000428.Symptom
19. Juliusson G, Jädersten M, Deneberg S, et al. The prognostic impact of FLT3-ITD and NPM1 mutation in adult AML is age-dependent in the population-based setting. *Blood Adv*. 2020;4(6):1094-1101. doi:10.1182/bloodadvances.2019001335
20. Valk PJM, Engen C, Grob T. Sex disparity in acute myeloid leukaemia with FLT3 internal tandem duplication mutations: implications for prognosis. *Mol Oncol*. 2021;15:2285-2299. doi:10.1002/1878-0261.13035
21. Harystha M. Gambaran Karakteristik Pasien Leukemia Mieloblasti Akut Yang Dirawat Di Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr M Djamil Padang. Padang : Univ Andalas. 2016.
22. Metayer C, Petridou E, Manuel J, et al. Systematic Reviews and Meta- and Pooled Analyses Parental Tobacco Smoking and Acute Myeloid Leukemia The Childhood Leukemia International Consortium. *Am J Epidemiol*. 2016;184(4):261-273. doi:10.1093/aje/kww018
23. Mahmood H, Abdullah WZ, Yong AC, et al. A review of AML classification: A single institution experience in a developing country. *J Hematop*. 2014;7(1):3-8. doi:10.1007/s12308-014-0198-z
24. Abuhelwa Z, Shaer Q Al, Taha S, Ayoub K, Amer R. Characteristics of De Novo Acute Myeloid Leukemia Patients in Palestine: Experience of An-Najah National University Hospital. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18:2459-2464. doi:10.22034/APJCP.2017.18.9.2459
25. Yu J, Li Y, Zhang D, Wan D, Jiang Z. Clinical implications of recurrent gene mutations in acute myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol*. 2020;9(4):1-11. doi:10.1186/s40164-020-00161-7
26. Lacourt TE, Kavelaars A, Ohanian M, et al. Patient – reported fatigue prior to treatment is prognostic of survival in patients with acute myeloid leukemia Sample description. *Oncotarget*. 2018;9(58):31244-31252.
27. Regina D, C SR, Rao R, Regina D, Pediatr JC. Correlation of pallor with hemoglobin levels and clinical profile of anemia in primary and middle school children of rural Telangana. *Int Contemp Pediatr*. 2016;3(3):872-877. doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20162357
28. Chang F, Shamsi TS, Waryah AM. Thromboembolic Diseases Clinical and Hematological Profile of Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients of Sindh. *J hematol Dis*. 2016;4(2). doi:10.4172/2329-8790.1000239
29. Hadisantoso DW, Ranuhardy D, Rajabto W, et al. Association of leukocyte nadir with complete remission in Indonesian acute myeloid leukemia patients undergoing 7+3 remission induction chemotherapy. *F1000Res*. 2022;11:1-19. doi:10.12688/f1000research.110320.1

30. Petit C, Gouel F, Dubus I, Heuclin C, Roget K, Vannier JP. Hypoxia promotes chemoresistance in acute lymphoblastic leukemia cell lines by modulating death signaling pathways. *BMC Cancer*. 2016;16(1):1-17. doi:10.1186/s12885-016-2776-1
31. Deynoux M, Sunter N, Hérault O, Mazurier F. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in leukemias. *Front Oncol*. 2016;6(41):1-9. doi:10.3389/fonc.2016.00041