

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

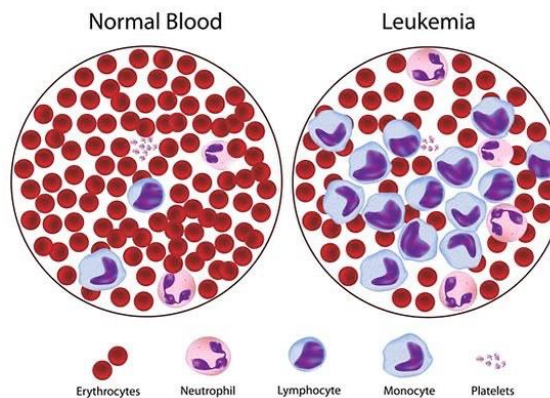
1. Leukemia

Leukemia juga dikenal sebagai kanker darah, berasal dari sel-sel pembentuk darah dan jaringan lainnya dalam tubuh. Normalnya, sel-sel ini tumbuh dan membelah untuk menggantikan sel-sel yang mati. Namun, dalam leukemia, sel-sel ini tidak mati seperti seharusnya dan terus berkembang bahkan ketika tubuh tidak membutuhkannya. Leukemia merupakan jenis kanker yang berasal dari sel-sel darah tersebut.

Berbagai jenis sel darah diproduksi di sumsum tulang. Setiap jenis memiliki perannya masing-masing, yakni:

- a. Sel-sel darah merah, berfungsi membawa oksigen ke berbagai jaringan tubuh.
- b. Sel-sel darah putih, berfungsi melawan infeksi.
- c. Trombosit, berfungsi untuk membantu mengurangi perdarahan dengan cara membentuk bekuan atau gumpalan pada darah.

Leukemia terjadi ketika sumsum tulang memproduksi jumlah yang berlebihan dari jenis sel darah putih yang abnormal, yang disebut sebagai sel leukemia. Insiden ini berlangsung saat sel-sel leukemia berperan hampir secara normal, namun akhirnya menekan leukosit, eritrosit, dan trombosit yang normal. Seiring berjalannya waktu, fungsi dari sel-sel darah menjadi terganggu secara signifikan (Ariani Sofi, 2015).



Sumber: Aliviameita A. dkk, 2019

Gambar 2.1 Perbedaan gambaran darah normal dan leukemia.

a. Klasifikasi Leukemia

Leukemia dapat berkembang secara lambat menjadi penyakit kronis atau berkembang dengan cepat menjadi penyakit akut. Bersumber pada laju perkembangan penyakitnya, leukemia dapat diklasifikasi menjadi:

1) Leukemia kronis

Pasien yang mengidap leukemia kronis mungkin tidak menunjukkan gejala apa pun pada awal penyakitnya karena sel-sel darah yang abnormal masih dapat menjalankan fungsinya. Namun, leukemia kronis semakin memburuk seiring berjalannya waktu. Gejala leukemia terlihat ketika jumlah sel leukemia dalam darah meningkat.

2) Leukemia akut

Leukemia akut adalah kondisi dimana sel-sel darah berada dalam keadaan abnormal sehingga tidak dapat berfungsi seperti biasanya. Karena sel-sel abnormal ini berkembang dengan cepat, kondisi leukemia akut menjadi lebih parah dengan cepat.

Jenis-jenis umum leukemia yaitu:

1) Leukemia Mieloblastik Kronis atau Chronic Myeloblastic Leukemia (LMK)

Sekitar 4.400 kasus baru LMK dilaporkan setiap tahunnya. Orang dewasa adalah pasien utama LMK.

2) Leukemia Limfoblastik Kronis atau Chronic Lymphoblastic Leukemia (LLK)

Sekitar 7.000 kasus baru LLK dilaporkan setiap tahunnya. Orang-orang yang terdiagnosis LLK biasanya berusia lebih dari 55 tahun. Dengan demikian, anak-anak hampir tidak pernah terkena LLK.

3) Leukemia Limfoblastik Akut atau Acute Lymphoblastic Leukemia (LLA)

Sekitar 3.800 kasus baru LLA dilaporkan setiap tahunnya. LLA biasanya menasar anak-anak muda. Akan tetapi, penyakit ini juga menasar orang dewasa (Ariani Sofi, 2015).

4) Leukemia Mieloblastik Akut atau Acute Myeloblastic Leukemia (LMA)

LMA adalah jenis kelainan sel hematopoietik yang ditandai dengan proliferasi sel myeloid yang berlebihan, disebut juga myeloblast. Angka kematian tertinggi pada LMA, umumnya disebabkan oleh anemia, perdarahan, dan melemahnya sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi. Sebanyak 15-20%

insiden LMA pada anak-anak dan memuncak 80% pada orang dewasa seiring bertambahnya usia. Secara umum, insiden LMA lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan dan kejadian penyakit ini cenderung meningkat di negara-negara industri. Antara usia 30-34 tahun, sekitar 1 kasus terjadi per 100.000 orang, dan angka ini meningkat sekitar 10 kasus per 100.000 orang pada rentang umur 65-69 tahun. Tingkat kejadian pada individu berusia >70 tahun masih terus meningkat, dan puncaknya terjadi pada usia 80-84 tahun (Aliviameita A. dkk, 2019).

Tabel 2.1 Klasifikasi morfologi LMA menurut French American British (FAB)

FAB	Keterangan
M0	Leukemia mielositik akut dengan diferensiasi minimal
M1	Leukemia mielositik akut tanpa maturasi
M2	Leukemia mielositik akut dengan maturasi
M3	Leukemia promielositik hipergranuler
M4	Leukemia mielomonositik akut
M5	Leukemia monositik akut
M6	Leukemia eritroblasitik (eritroleukemia)
M7	Leukemia megakariositik akut

Sumber: Hariani, 2018

b. Kelainan Hematologi pada LMA

Sebagian besar pasien mempunyai kelainan dalam hitung jumlah sel darah seperti anemia dan trombositopenia. Pada saat diagnosis, jumlah leukosit dapat tinggi, normal atau rendah. Sekitar 15% pasien mengalami hiperleukositosis ($>100.000/\text{mm}^3$) dan dalam beberapa kasus dapat mencapai $>200.000/\text{mm}^3$. Sekitar sepertiga pasien memiliki jumlah trombosit $<25.000/\text{mm}^3$ (Hariani, 2018).

c. Etiologi Leukemia

Penyebab leukemia masih belum sepenuhnya dipahami. Terdapat berbagai faktor yang berkontribusi pada leukemia anak, namun pengaruh lingkungan cenderung kecil. Faktor yang lebih dominan pada anak adalah dari orang tua, seperti penggunaan kontrasepsi dan komposisi air susu ibu, serta faktor genetik yang sering kali menjadi penyebab utama. Selain itu, leukemia juga sering kali dipicu oleh infeksi virus, paparan radiasi, yang mengganggu proses pembentukan sel darah dan memicu peningkatan proliferasi sel darah. Beberapa faktor penting dalam perkembangan leukemia termasuk:

- 1) Radiasi Ionisasi: Para pegawai radiologi dan korban bom atom Hiroshima dan Nagasaki memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami leukemia.

- 2) Bahan Kimia: Zat-zat seperti benzene, insektisida, dan pewarna tekstil seperti rhodamin dapat berkontribusi terhadap timbulnya leukemia.
- 3) Obat-obatan: Penggunaan agen alkilasi, baik secara tunggal maupun dikombinasikan dengan terapi radiasi, dapat menjadi penyebab terjadinya leukemia.
- 4) Infeksi: Infeksi oleh virus tertentu seperti retrovirus, HTLV-1 pada orang dewasa, dan virus leukemia pada kucing dapat menjadi faktor penyebab leukemia.
- 5) Genetik: Faktor genetik berperan dalam risiko leukemia, di mana saudara kandung pasien leukemia memiliki risiko empat kali lebih tinggi dibandingkan dengan individu yang tidak memiliki riwayat keluarga terkait. Pada kembar identik, risiko kedua kembar mengalami leukemia adalah 20% jika salah satu mengalami leukemia sebelum usia lima tahun. Kejadian leukemia juga lebih tinggi pada gangguan kromosom seperti sindrom Down, sindrom Bloom, dan anemia Fanconi (Hariani, 2018).

d. Patofisiologi Leukemia

Sel darah putih dibuat di sumsum tulang dan kemudian berpindah ke dalam aliran darah serta sistem limfatik. Fungsi utama sel-sel ini adalah melindungi tubuh dari infeksi dengan sistem pertahanan umumnya. Leukemia akut merupakan bentuk penyakit yang sangat agresif dan cepat berkembang. Leukemia ini umumnya terjadi pada usia muda dan gejalanya muncul dengan cepat. Tanpa pengobatan yang tepat waktu, penyakit ini dapat mengancam jiwa. Sel-sel leukemia tidak matang dengan baik, berkembang biak secara cepat, memiliki umur panjang, dan tidak berfungsi normal. Leukemia terjadi ketika sel-sel induk di sumsum tulang gagal menghasilkan sel darah putih yang matang dan fungsional. Sel-sel ini berkembang biak secara cepat, menggantikan sel darah putih normal dalam aliran darah, dan mengisi sumsum tulang dengan sel-sel yang abnormal. Hal ini mengakibatkan penurunan sistem kekebalan tubuh dan meningkatkan risiko infeksi. Leukosit yang abnormal dengan cepat mengambil tempat yang seharusnya diisi oleh sel-sel induk untuk memproduksi sel darah merah dan trombosit dalam sumsum tulang. Akibatnya, jumlah sel-sel ini dalam peredaran darah berkurang, menyebabkan

anemia dan meningkatkan risiko perdarahan seperti ekimosis dan petekie (Khairiyah, 2022).

e. Gejala Leukemia

Gejala umum leukemia dipengaruhi oleh jumlah dan lokasi sel leukemia yang tidak normal dalam tubuh. Gejala tersebut meliputi demam atau keringat pada malam hari, infeksi berulang, kelemahan atau kelelahan, sakit kepala, perdarahan mudah nyeri pada tulang atau sendi, pembengkakan kelenjar getah bening, penurunan berat badan, dan pembesaran limpa yang menyebabkan pembengkakan atau ketidaknyamanan pada perut.

Meskipun gejala-gejala yang disebutkan tidak selalu menandakan adanya leukemia, gejala-gejala tersebut juga bisa disebabkan oleh infeksi atau masalah kesehatan lainnya. Namun, jika mengalami gejala-gejala tersebut, sangat disarankan untuk segera berkonsultasi dengan dokter guna memastikan diagnosis yang akurat dan perencanaan tindakan lanjutan yang sesuai.

Pada tahap awal leukemia kronis, sel leukemia dapat berfungsi hampir normal dan sering kali tidak menimbulkan gejala yang terlihat dalam waktu yang lama. Leukemia kronis sering kali terdeteksi oleh dokter selama pemeriksaan rutin sebelum gejala-gejala muncul. Di sisi lain, dalam leukemia akut, gejala-gejala akan berkembang dengan cepat dan semakin parah.

Kita juga perlu mewaspadaai tanda dan gejala leukemia akut, yang meliputi hilangnya kendali otot, muntah, bingung, dan serangan epilepsi. Sel-sel leukemia dapat mengumpul di testis yang menyebabkan pembengkakan. Selain itu, beberapa pasien leukemia dapat mengalami luka di mata atau kulit, dan kondisi ini juga dapat memengaruhi sistem pencernaan, ginjal, paru-paru, serta bagian tubuh lainnya.

f. Diagnosis Leukemia

1) Pemeriksaan fisik

Hati, limpa, dan pembesaran kelenjar getah bening diperiksa oleh dokter.

2) Pemeriksaan laboratorium dan darah untuk mengetahui jumlah sel darah.

Dalam hal ini, laboratorium akan memeriksa darah untuk mencari indikasi bahwa ginjal dan hati terkena leukemia.

3) Biopsi

Dokter melakukan pengambilan sebagian sumsum tulang dari tulang pinggul atau tulang besar lainnya untuk pemeriksaan atau untuk transplantasi sumsum tulang. Jaringan diangkat selama biopsi untuk mencari sel kanker. Untuk memastikan apakah ada sel leukemia di sumsum tulang, ini adalah satu-satunya diagnosis yang pasti. Deteksi kanker juga dapat dilakukan dengan anestesi lokal. Metode ini dapat membuat pasien merasa lebih nyaman selama pemeriksaan. Metode yang digunakan dengan anestesi lokal adalah cytogenetics, spinal tap, dan chest X-ray.

g. Pengobatan Leukemia

Pengobatan leukemia umumnya diawali dengan gejala seperti anemia, pendarahan, dan infeksi. Leukemia bukanlah tumor padat yang bisa diangkat melalui pembedahan, berbeda dengan kanker lainnya. Pengobatan leukemia rumit dan bergantung pada sejumlah variabel, seperti usia pasien, kesehatan keseluruhan, jenis leukemia, dan apakah penyakit tersebut telah menyebar ke area tubuh lain.

Pengobatan untuk melawan leukemia terdiri dari:

1) Kemoterapi

Salah satu pilar utama dalam pengobatan leukemia adalah kemoterapi. Senyawa kimia digunakan dalam pengobatan ini untuk menghancurkan sel-sel leukemia. Pasien dapat diberi resep satu macam obat atau kombinasi dari satu atau lebih, tergantung pada jenis leukemia yang diidap. Obat-obatan ini dapat diberikan dalam bentuk suntikan langsung ke pembuluh darah atau dalam bentuk pil.

2) Terapi biologis atau imunoterapi

Terapi biologis ini menggunakan zat-zat yang memperkuat sistem pertahanan tubuh melawan kanker.

3) Terapi obat lain

Dokter dapat mengobati jenis tertentu, seperti leukemia promyelocytic, dengan hanya menggunakan Arsenik trioksida dan all trans retinoic acid (ATRA) atau bersamaan dengan kemoterapi. ATRA menyebabkan sel-sel leukemia yang mengalami mutasi gen tertentu menjadi matang dan mengalami kematian.

4) Terapi radiasi

Sinar-X atau radiasi berenergi tinggi lainnya digunakan dalam terapi radiasi untuk membunuh sel-sel leukemia dan menghambat proliferasinya. Pasien mungkin terkena radiasi di seluruh tubuhnya, atau hanya dilokasi di mana terdapat sekelompok sel leukemia di tubuhnya.

5) Transplantasi sumsum tulang

Dalam terapi ini sumsum tulang pasien yang menderita leukemia diambil alih oleh sumsum tulang yang bebas leukemia. Dalam pengobatan ini, pasien melakukan kemoterapi atau terapi radiasi dengan dosis tinggi, yang bertujuan untuk merusak sumsum tulang dan memicu perkembangan leukemia. Sumsum tulang dari donor yang kompatibel kemudian digunakan untuk menggantikan sumsum tersebut.

Pasien terkadang dapat menerima transplantasi menggunakan sumsum tulangnya sendiri (transplantasi autologus). Hal ini dapat dijadikan apabila sumsum tulang yang sehat dapat dipertahankan untuk transplantasi di waktu yang akan datang jika leukemia muncul kembali.

6) Transplantasi sel induk

Hampir sama dengan transplantasi sumsum tulang, hanya saja selnya berasal dari sel induk yang bersirkulasi dalam aliran darah (darah perifer). Sering kali dokter memakai transplantasi ini dibandingkan transplantasi sumsum tulang karena mempersingkat masa penyembuhan dan risiko infeksi yang lebih rendah.

7) Uji klinis

Beberapa pasien leukemia memilih untuk berpartisipasi dalam uji klinis untuk mencoba pengobatan eksperimental yang telah diuji atau terapi kombinasi yang inovatif.

8) Terapi pendukung

Apa pun jenis pengobatan kanker, pasien mungkin memerlukan obat untuk mengendalikan rasa sakit dan efek samping.

2. Pemeriksaan hematologi (Eritrosit, Leukosit dan Trombosit)

Hematologi adalah ilmu yang mempelajari mengenai darah dalam kondisi normal maupun patologis. Darah adalah cairan tubuh yang memiliki peran

krusial dalam mendiagnosis sejumlah penyakit, terdiri dari sel darah dan plasma darah (Aliviameita A. dkk, 2019).

Haematology Analyzer adalah alat yang sangat baik untuk melakukan pemeriksaan darah lengkap karena akurasi dan kecepatannya yang tinggi (Faruq, 2018).

Parameter pemeriksaan:

a. Sel darah merah (Eritrosit)

Eritrosit memiliki peran dalam mengangkut karbon dioksida (CO_2) dari jaringan tubuh ke paru-paru, sementara pada saat yang sama, eritrosit juga membawa oksigen dari paru-paru ke seluruh jaringan tubuh. Meskipun eritrosit tidak memiliki nukleus, sitoplasmanya merupakan rumah bagi sejumlah organel. Sitoplasma eritrosit sebagian besar terdiri dari hemoglobin yang mengikat oksigen karena mengandung zat besi (Fe). Eritrosit berbentuk bikonkaf dengan diameter 7-8 μ . Di bawah mikroskop, eritrosit memiliki bentuk bulat dan berwarna merah, dengan area tengah yang lebih terang disebut central pallor. Diameter central pallor eritrosit sekitar sama dengan diameter totalnya. Eritrosit yang sudah tua mempunyai umur sekitar 120 hari, artinya 1% di antaranya mati setiap hari dan digantikan oleh sel darah merah baru (Kiswari, 2014).

Nilai normal eritrosit pada bayi baru lahir adalah 4,30-6,30 ($\times 10^6/\mu\text{L}$), anak umur 1-3 tahun 3,60-5,20 ($\times 10^6/\mu\text{L}$), anak umur 4-5 tahun 3,70-5,70 ($\times 10^6/\mu\text{L}$), anak umur 6-10 tahun adalah 3,80-5,80 ($\times 10^6/\mu\text{L}$), dewasa wanita 3,80-4,80 ($10^6/\mu\text{L}$), dewasa laki-laki 4,50-6,50 ($\times 10^6/\mu\text{L}$).

Eritrosit yang menurun dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti perdarahan, anemia, leukemia, multiple myeloma, infeksi yang berlangsung lama, kelebihan cairan per intra vena, gagal ginjal kronis, kehamilan, dan kelebihan cairan tubuh. Sementara itu, peningkatan jumlah eritrosit bisa terjadi pada kondisi polisitemia vera, dehidrasi atau peningkatan konsentrasi darah, tinggal di dataran tinggi, serta penyakit kardiovaskular (Hasdianah & Suprpto, 2019).



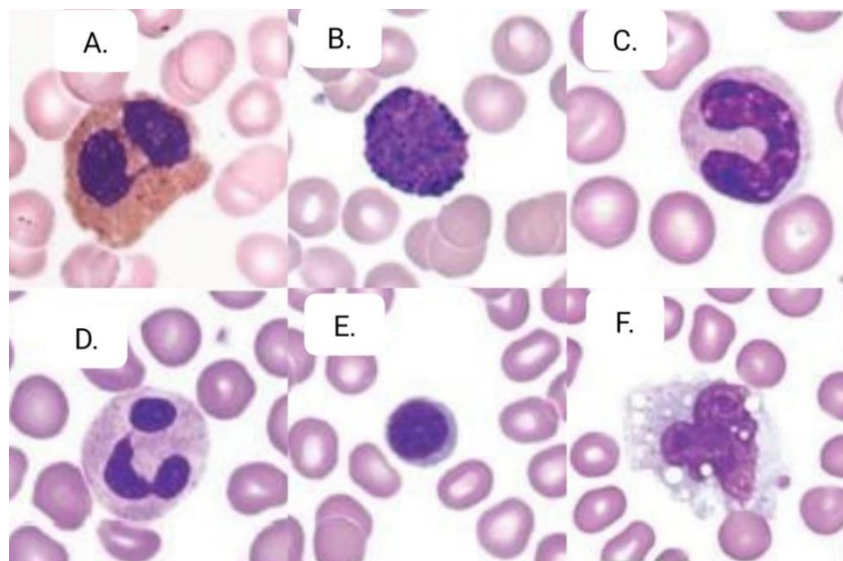
Sumber: Kiswari, 2014

Gambar 2.2 Eritrosit

b. Sel darah putih (Leukosit)

Leukosit memiliki peran krusial dalam sistem kekebalan tubuh untuk melawan benda asing, mikroorganisme, atau jaringan asing yang dapat menyebabkan penyakit atau infeksi. Nilai normal leukosit pada bayi baru lahir adalah $9.000-30.000/\mu\text{L}$, bayi/anak $9000-12.000/\mu\text{L}$, dewasa $4.000-10.000/\mu\text{L}$. Leukositosis adalah istilah untuk kondisi ketika jumlah leukosit melebihi nilai normal. Sedangkan suatu kondisi yang disebut leukopenia terjadi ketika jumlah leukosit lebih sedikit dari normal (Hasdianah & Suprpto, 2019).

Leukosit dibedakan menjadi dua jenis: granulosit dan agranulosit. Granulosit mencakup neutrofil, eosinofil, dan basofil sedangkan agranulosit mencakup monosit dan limfosit. Neutrofil bertanggung jawab untuk memfagosit, terutama terhadap bakteri. Eosinofil melakukan fagositosis dan menghasilkan antibodi, terutama terhadap antigen yang dihasilkan parasit. Basofil bertanggung jawab terhadap reaksi hipersensitivitas terkait imunoglobulin E (IgE). Sel B dan sel T adalah dua sub tipe limfosit berdasarkan fungsinya. Sel B terutama mempengaruhi sistem kekebalan humoral. Setelah aktivasi oleh antigen, sel B mengalami diferensiasi menjadi sel plasma, yang berperan dalam produksi antibodi untuk merespons antigen tersebut. Monosit memiliki dua tanggung jawab yaitu terlibat dalam respon imun dan bersifat fagositik (Kiswari, 2014).



Sumber: Koehane *et al*, 2016

Gambar 2.3 Jenis-jenis leukosit: (a) eosinofil; (b) basofil; (c) neutrofil batang; (d) neutrofil segmen; (e) limfosit; (f) monosit.

c. Trombosit

Sel darah yang disebut trombosit sangat berfungsi untuk hemostatis. Dengan memproduksi plug trombosit, trombosit menempel di lapisan endotel pembuluh darah yang luka. Fungsi utama trombosit membentuk sumbatan mekanis untuk memulai respons hemostatik pada luka vaskular dengan melampaui tahap-tahap seperti adhesi, pelepasan, agregasi dan fusi, serta aktivitas prokoagulannya. Faktor pembekuan darah meliputi kalsium, serotonin, adenosin trifosfat (ATP), adenosin difosfat (ADP), dan katekolamin semuanya terdapat didalam granula trombosit. Faktor pembekuan darah tersebut berkontribusi untuk mendorong dimulainya proses pembekuan darah. Trombosit berukuran 1-4 μ , memiliki sitoplasma biru dengan butiran ungu kemerahan serta granula ungu kemerahan dan tidak memiliki inti sel. Fragmen-fragmen megakariosit merupakan sumber trombosit yang dihasilkan dari megakariosit. Setiap megakariosit dapat memproduksi 3000-4000 trombosit, terbentuk dalam waktu sekitar 10 hari, dimulai dari diferensiasi sel induk. Trombosit dalam darah tepi berumur 7-10 hari. Trombosit terdiri dari tiga bagian (zona): zona bagian tepi berfungsi sebagai adhesi dan agregasi, zona "sol gel" membantu susunan dan sistem interaksi trombosit, sedangkan zona organel berfungsi pada pengeluaran isi trombosit.

Nilai normal trombosit adalah 150.000-400.000/ μ L.

Kelainan trombosit terdiri dari penilaian jumlah dan kualitas trombosit.

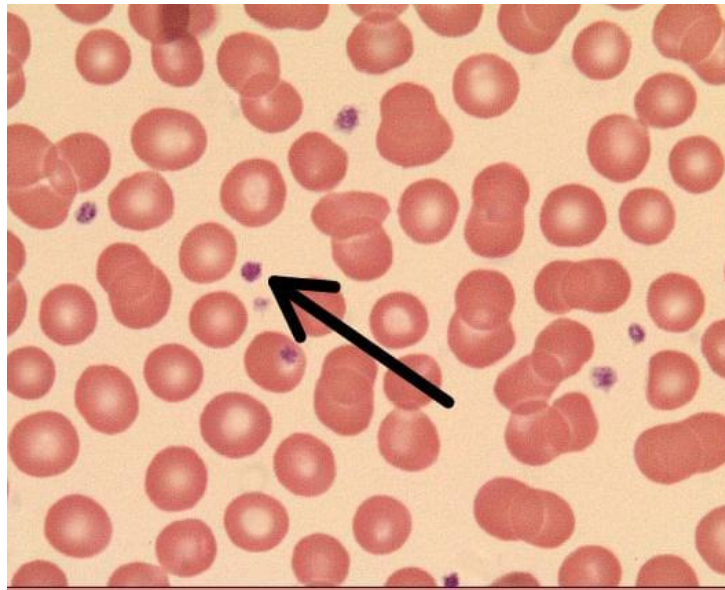
Trombositopenia: Penurunan jumlah trombosit di bawah normal, atau kurang dari $150 \times 10^6/\mu\text{L}$.

Trombositosis: Peningkatan trombosit lebih dari $400 \times 10^6/\mu\text{L}$, atau di atas normal dalam sirkulasi darah.

Trombositemia: Jumlah trombosit yang disebabkan oleh penyakit ganas. Pada trombosit, jumlah trombosit lebih tinggi dari $1000 \times 10^9/\text{L}$.

Kelainan kualitas trombosit

Trombositopati: Sebuah kondisi dimana terjadi kelainan pada trombosit, yang terutama mempengaruhi "platelet faktor 3" dan pembentukan tromboplastin plasma. Kelainan ini dapat disebabkan oleh faktor genetik yang tidak normal atau dapat terjadi sebagai akibat dari kondisi medis yang didapat kemudian dalam hidup seseorang (Kiswari, 2014).



Sumber: Lewandowski Krzysztof. Dkk, 2007

Gambar 2.4 Trombosit dalam sediaan darah tepi

B. Kerangka Konsep

Pasien Leukemia Mieloblastik
Akut (LMA) di RSUD Dr. H.
Abdul Moeloek Provinsi
Lampung Tahun 2021-2023

Hasil pemeriksaan jumlah
eritrosit, leukosit dan trombosit

```
graph LR; A[Pasien Leukemia Mieloblastik Akut (LMA) di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2021-2023] --- B[Hasil pemeriksaan jumlah eritrosit, leukosit dan trombosit]
```