

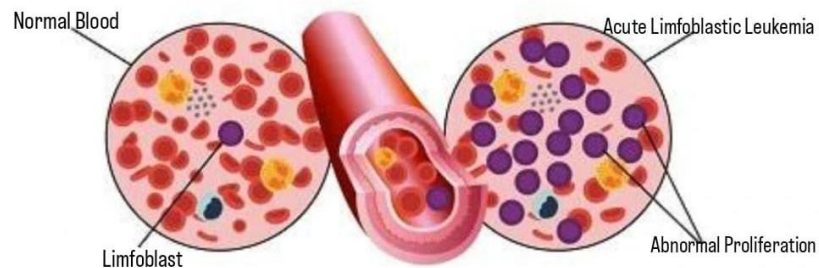
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tinjauan Teori

##### 1. Leukemia Limfoblastik Akut (LLA)

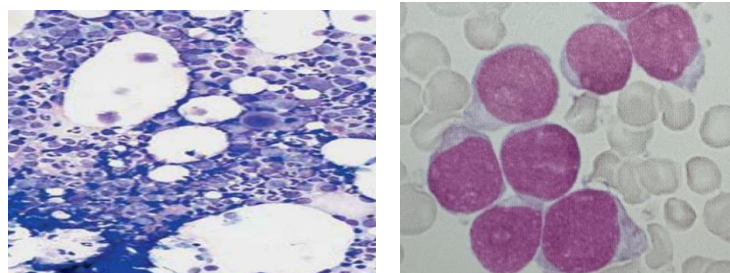
LLA adalah penyakit keganasan yang menyebabkan terapi fisik bertingkat pada sel-sel pembentuk limfoid yang kemudian terbentuk menjadi stadium tingkat tinggi. LLA merupakan penyakit keganasan yang berasal dari progenitor sel B dan Sel T di dalam sumsum tulang (Aliviameita & Puspitasari, 2019).



Sumber: Medisata, 2021

Gambar 2.1. Sel Darah Normal dan LLA

LLA berasal dari kata Sumsum Tulang “Akut” berarti penyakit yang berkembang secara cepat, jika tidak ditangani dan diobati akan berakibat membahayakan. "Limfoblastik" berarti berkembang dari bentuk limfosit awal (belum matang), sejenis sel darah putih (Lara & Gauthier, 2019).



(a)

(b)

Sumber: Hoffbrand V.A *et al.*, 2018

Gambar 2.2. (a) Sel yang berkembang di sumsum tulang sehat, (b) Sel sumsum tulang dengan kondisi LLA

#### a. Patofisiologi

Pada LLA terjadi karena transformasi ganas dari sel induk hematopoietik pluripoten (yaitu dapat menimbulkan prekursor myeloid dan limfoid). Jarang terjadi, penyakit ini juga melibatkan sel induk yang lebih berkomitmen dengan kapasitas pembaharuan diri yang terbatas. Hal yang terjadi pada LLA adalah sel-sel ganas yang imatur berupa limfoblas sehingga berdiferensiasi buruk dan mengalami ledakan berupa leukosit yang abnormal. Biasanya ledakan yang terjadi dapat mengalami ekspansi dan pembelahan sel abnormal sehingga menyebabkan gangguan dan penggantian dalam berkembangnya fungsi dari sel darah yang normal dan menyebabkan gejala klinis (Chennamadhavuni *et al.*, 2023).

#### b. Gejala dan Tanda Leukemia

- a. Demam secara tiba-tiba
- b. Nafsu makan menurun, lemah lesu dan rewel
- c. Pembesaran kelenjar getah bening diikuti hati dan limpa getah bening
- d. Kejang sampai terjadi penurunan kesadaran
- e. Mata menonjol keluar
- f. Nyeri tulang
- g. Pembesaran testis pada anak laki-laki dengan konsistensi keras
- h. Terjadi perdarahan spontan maupun di kulit seperti petechie, hematoma, epistaksis dan gusi berdarah (Kementrian Kesehatan RI, 2011).

Ciri dari LLA adalah proliferasi limfoblast. Pada jenis leukemia akut, kerusakan mungkin terjadi pada tingkat sel limfopoietik atau precursor limfoid yang lebih muda. Sel-sel leukemia tumbuh lebih cepat dari sel-sel normal, menyebabkan gangguan pada sumsum tulang. Kemajuan pesat ini tidak disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel normal yang lebih cepat, namun sel-sel leukemia menghasilkan faktor-faktor yang, selain menghambat penggandaan dan pemisahan sel-sel darah normal, juga mengurangi apoptosis dibandingkan dengan sel darah normal (Yenni, 2014).

### c. Penatalaksanaan

Penatalaksanaan LLA kemoterapi dan penanganan suportif. Untuk penanganan suportif terdiri dari pemberian transfusi komponen darah yang diperlukan, pemberian antibiotic, anti virus maupun anti jamur bila memang diperlukan, harus diberikan nutrisi yang baik dan seimbang, dilakukan pendekatan kejiwaan, lakukan kebersihan oro-anal di ruangan yang bersirkulasi baik dan bersih (Kementrian Kesehatan RI, 2011).

## 2. Hematopoiesis

Hematopoiesis adalah pengaturan bagian-bagian sel darah yang terjadi selama pertumbuhan hingga dewasa mengarahkan sistem darah di dalam tubuh. Semua sel darah dalam tubuh diproduksi, dikembangkan, berdiferensiasi, dan matang selama hematopoiesis. Beberapa sel darah diproduksi, khususnya Eritrosit berkemampuan dalam membawa oksigen dan nutrisi yang dibutuhkan tubuh dan menghilangkan CO<sub>2</sub> dan produk sampingan lainnya. Leukosit berperan dalam melindungi tubuh dari benda asing. Pembekuan darah dipengaruhi oleh trombosit (Aliviameita & Puspitasari, 2019).

Selama beberapa minggu pertama kehamilan, hematopoiesis terjadi di yolk salk. Sejak janin berusia enam minggu hingga tujuh bulan hingga dua minggu setelah lahir, organ utama yang berperan dalam produksi sel darah adalah hati dan limpa. Proses hematopoiesis pada anak-anak dan orang dewasa, terjadi di sumsum tulang.

Tabel 2.1. Tempat Terjadinya Hematopoiesis

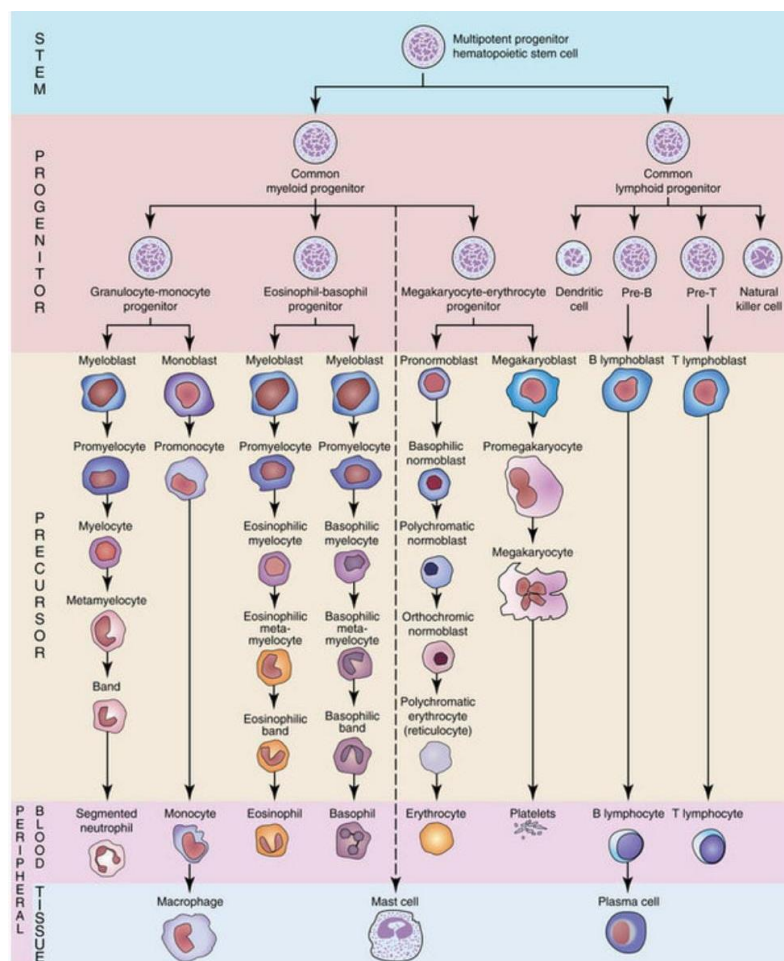
Janin	0-2 bulan (kantung yolk salk) 2-7 bulan (hati dan limfe) 5-9 bulan (sumsum tulang)
Bayi	Sumsum tulang
Dewasa	Stemum, vertebra, tulang tengkorak, tulang iga, ujung proksimal femur, sacrum dan pelvis

Sumber: Hoffbrand *et al.*, 2005

Semua sel yang ada di dalam tubuh terbentuk dari beberapa sel induk yang belum matang disebut dengan Hematopoietic Stem Cell (HSC) dan progenitornya. Hematopoiesis dimulai dari satu sel induk yang berpotensi majemuk dan selanjutnya menghasilkan garis sel terpisah yang berbeda. Melalui progenitor hematopoietik, sel induk menjalani diferensiasi sel menjadi eritroid, granulositik, dan jalur lain dengan potensi perkembangan terbatas. Sel darah merah, trombosit,

dan berbagai sel limfoid dan myeloid semuanya diproduksi oleh sel induk hematopoietik, yang mampu memperbaharui dan memproduksi diri (Hoffbrand *et al.*, 2018).

Sementara sel-sel matang dan sel-sel yang sedang berkembang mengalami lebih sedikit apoptosis, sel-sel yang berkembang biak dengan tenang dan sel induk didorong oleh unsur-unsur pertumbuhan yang berbeda untuk membelah dan berdiferensiasi menjadi leukosit, eritrosit, dan trombosit yang matang. Ketika terjadi perdarahan atau infeksi berhenti sel darah akan kembali normal, siklus apoptosis dan proliferasi menurun, trombosit dialokasikan kembali ke wilayah kapasitas, dan interaksi hematopoiesis kembali ke interaksi awal. Siklus ini terjadi berulang-ulang sepanjang hidup seseorang, dan akan terlihat pada struktur yang berlebih setelah kemoterapi atau transplantasi sumsum tulang (Aliviameita & Puspitasari, 2019).



Sumber: Rodak & Carr, 2017

Gambar 2.3. Hematopoiesis

Salah satu sel induk dewasa adalah organisme hematopoietik yang tidak berdiferensiasi, khususnya sel-sel yang belum berkembang membentuk darah yang mampu membentuk eritrosit, leukosit, dan trombosit. Sumber sel induk hematopoietik adalah sumsum tulang, darah tepi, dan darah tali pusar. Sumsum tulang mengandung sel induk hematopoietik (yang akan menurunkan jaringan limfoid dan mieloid) dan sel mesenkim yang tidak berdiferensiasi (MSC). MSC dapat ditemukan di kulit, periosteum, lemak, dan stroma sumsum tulang belakang. Sel induk mesenkim yang belum matang bersifat multipoten dan dapat terpisah menjadi sel otot, tulang, tendon, ligamen, dan lemak. Selama tahap awal embriogenesis, khususnya dari mesoderm, sel induk hematopoietik dibentuk dan disimpan di lokasi embrio tertentu (Hoffbrand *et al.*, 2018).

Siklus hematopoiesis dapat terjadi secara normal, namun pada kondisi dimana sumsum tulang menghasilkan sel leukosit yang berlebihan, terutama sel limfoblas, hal ini disebut Leukemia Limfoblastik Akut. Kemudian, terjadi infiltrasi di sumsum tulang dan mengakibatkan penetrasi sumsum tulang sehingga sel-sel darah normal digantikan dengan sel kanker. LLA diturunkan (didapat) atau akibat kerusakan genetik pada DNA sel sumsum individu. LLA mengakibatkan perkembangan yang tidak terkendali serta terjadi penumpukan sel yang disebut "limfoblas" atau "sel leukemik blast", yang gagal berfungsi sebagai sel darah pada umumnya. Adanya sel leukemik blast akan menghambat produksi sel secara normal (Aliviameita & Puspitasari, 2019).

Ketika LLA terdiagnosis, jumlah sel darah sehat yaitu eritrosit dan trombosit lebih rendah dari biasanya, yang dikenal sebagai anemia dan trombositopenia. Hal ini diakibatkan infiltrasi sumsum tulang, sehingga terisi sel leukemia berlebihan dan terjadi penurunan jumlah retikulosit dan megakariosit, yang akan berpotensi menurunnya jumlah produksi eritrosit, trombosit. Jumlah sel leukosit lebih tinggi dari biasanya, suatu kondisi yang disebut leukositosis karena produksi sel limfoblas yang berlebihan (Rofinda, 2012).

## **1. Eritrosit**

Proses pembentukan sel darah merah yang disebut eritropoiesis menghasilkan sekitar 10.000.000.000.000 sel eritrosit baru. Mekanisme eritropoiesis memerlukan unsur-unsur pendukung, yaitu:

- 1) Sel yang tidak berdiferensiasi hematopoietik
- 2) Sitokin khusus sebagai faktor perkembangan dan pengontrol hormonal
- 3) Hematopoietik yang mempengaruhi lingkungan

Hormon Erythropoietin (EPO) adalah hormon yang di produksi oleh ginjal untuk proses eritropoiesis dan berfungsi untuk perkembangan eritrosit baru. EPO membuka jalurnya melalui penyebaran dan mengunci reseptor pada pronormoblas, sel induk eritrosit yang paling muda sampai eritrosit matang. Kemampuan eritrosit sebagai pengontrol utama metabolisme dan kehidupan dengan membawa oksigen ke sel dan jaringan ke seluruh tubuh untuk tujuan formatif, fisiologis dan regeneratif. Sel eritrosit di produksi di sumsum tulang, ada suatu kondisi dimana ketika sumsum tulang mengalami kegagalan akibat infiltrasi sumsum tulang dari adanya keganasan sel limfoblast sehingga menyebabkan suatu kondisi yang disebut anemia yaitu penurunan sel eritrosit di dalam tubuh (Hoffbrand *et al.*, 2018).

## **2. Leukosit**

Proses pembentukan leukosit disebut leukopoiesis yang dirangsang oleh CSF, yang dihasilkan dari leukosit. Sumsum tulang menghasilkan leukosit sebagai tempat pembentukannya terutama seri granulosit yang disimpan di sumsum tulang hingga dibutuhkan dalam sistem peredaran darah. Jika kebutuhannya meningkat, granulosit akan dilepaskan ke peredaran darah. Berbagai jaringan, termasuk kelenjar getah bening, limpa, timus, dan sumsum tulang, berpartisipasi dalam proses pembentukan limfosit. Sementara itu, timus dan paparan antigen mendorong proses pembentukannya. Peningkatan jumlah leukosit merupakan hasil dari proses mitosis (Aliviameita & Puspitasari, 2019).

Leukosit berfungsi sebagai sistem pertahanan tubuh melawan infeksi yang masuk kedalam tubuh. Sel-sel ganas dari Leukimia Limfoblastik Akut adalah sel-sel precursor limfoid yaitu limfoblast. Pada awal tahap perkembangan sel limfoblast akan ditangkap yang disebabkan oleh translokasi kromosom sehingga sel limfoblast berkembang secara berlebihan dan tidak terkendali serta terjadinya akumulasi kehadiran sel-sel leukemik yang akan menghambat produksi sel darah normal di sumsum tulang yang terjadi infiltrasi (Seiter, 2023). Salah satu akibat dari infiltrasi sumsum tulang akan terjadi peningkatan

sel leukosit yang disebut leukositosis. Terjadinya peningkatan sel leukosit ini disebabkan oleh perubahan regulasi pelepasan sel leukosit dari sumsum tulang sehingga mengakibatkan kelebihan sel leukosit dalam sirkulasi (Edwin & Bagus, 2020).

### **3. Trombosit**

Sumsum tulang merupakan tempat pembentuk sel trombosit melalui proses pemisahan kecil sitoplasma megakariosit. Sel muda megakariosit, yaitu megakarioblas berasal dari proses pemisahan sel hematopoietik yang tidak berdiferensiasi yang memerlukan waktu 10 hari. Megakariosit matang melalui replikasi DNA tanpa pembelahan inti atau sitoplasma. Hormon trombopoietin 95% diproduksi oleh hati yang berproses membentuk trombosit. Trombopoietin memiliki reseptor trombosit (C-MPL) dan dikeluarkan dari sirkulasi, dengan cara ini kadar trombopoietin tinggi pada trombositopenia karena infiltrasi sumsum tulang.

Berawal dari stem sel yang akan melakukan proses proliferasi yaitu perbanyak sel dengan sifat yang sama sedangkan, differensiasi merupakan proses pembelahan sel dengan sifat yang berbeda dan maturasi dimana terjadi proses pematangan sel yang dapat di fungsikan ke tubuh. Fragmentasi ujung-ujung sitoplasma megakariosit akan membentuk trombosit yang akan menghasilkan 1.000-5.000 trombosit setiap fragmentasi trombosit. Dengan masa hidup dalam aliran darah adalah 7-10 hari. Fungsi trombosit adalah untuk proses pembekuan darah di dalam tubuh (Kementrian Kesehatan RI, 2018).

Leukemia Limfoblastik Akut terjadi jika terdapat kondisi keganasan akibat infiltrasi sumsum tulang yang banyak terdapat sel leukemik sehingga terjadi produksi berlebihan dari jumlah sel limfoblas. Kondisi seperti ini akan berakibat pada menurunnya produksi trombosit karena megakariosit yang terjadi penurunan yang disebut dengan trombositopenia. Pada LLA kondisi perdarahan yang paling sering terjadi adalah trombositopenia (Rofinda, 2012).

### **4. Kemoterapi**

Kemoterapi adalah strategi pengobatan dasar untuk pertumbuhan ganas yang mendasar (seperti leukemia, mieloma, limfoma, kanker trofoblas metastatik, dan sebagainya.) terlebih lagi, pertumbuhan ganas dengan

metastasis klinis atau subklinis (Hidayat, 2013). Kemoterapi menggunakan obat-obatan yang memiliki efek tinggi untuk membunuh sel-sel kanker. Obat-obatan ini dapat disuntikkan pada pembuluh vena yang disebut dengan injeksi, diminum sebagai pil atau sirup, atau dioleskan sebagai krim. Salah satu akibat dari infus kemoterapi menggunakan jarum suntik yang dialami pasien kanker, biasanya pada pasien LLA, adalah peradangan pada pembuluh darah vena (Silaen, 2019).

a. Kinetika Siklus Sel

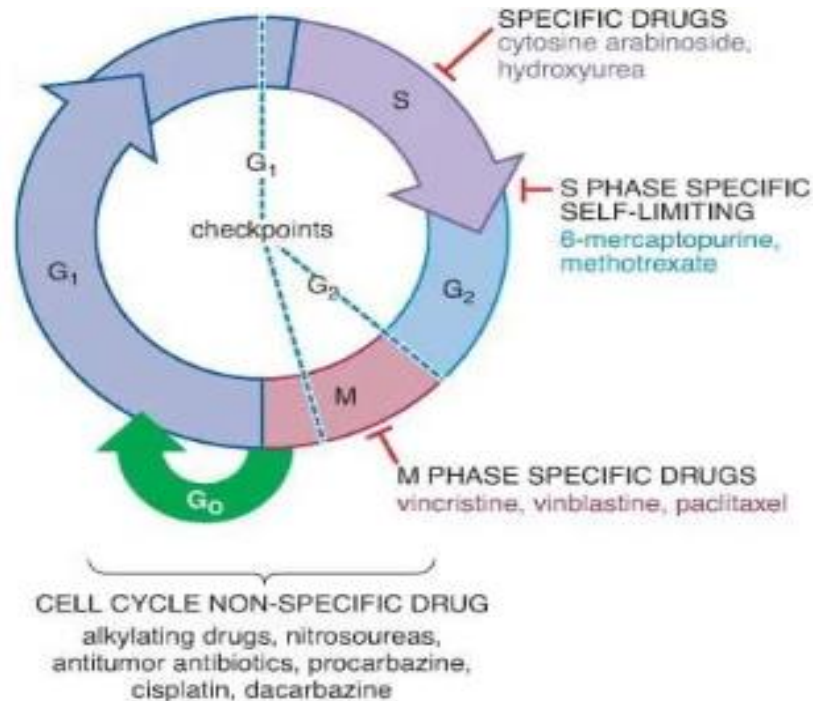
Komponen keseluruhan aktivitas obat kemoterapi melawan pertumbuhan ganas adalah untuk mencegah/menekan pertumbuhan sel penyakit dan menghambat intrusi dan metastasis (Aziz *et al.*, 2006). Skipper dan yang lainnya dalam penelitian mereka, berpendapat bahwa pemberian kemoterapi pada dosis tinggi jauh lebih efektif dibandingkan pemberian kemoterapi dengan dosis rendah. Obat kemoterapi akan bekerja berdasarkan kinetika siklus sel yang akan membunuh sel karena bagian sel yang konsisten dibandingkan dengan jumlah sel yang tetap. Obat-obatan kemoterapi yang biasanya digunakan untuk Leukemia Limfoblastik Akut adalah Methotrexate IT, Vincristin, Daunorubicin, L-asparaginase, Leucovorin dan Citarabin (Fatikasari *et al.*, 2018).

Kinetika siklus sel merupakan suatu proses kemoterapi untuk membunuh sel secara strategis (*hypotesis log kill*) suatu dasar dilakukannya kemoterapi yang akan mempengaruhi jumlah eritrosit, leukosit, dan trombosit. Setiap sel pertumbuhan ganas yang bermetastasis akan mengikuti pola replikasi sel yang disebut *time generation* yang terdiri dari 5 tahap berikut:

1. Fase G 1 : fase produksi enzim yang berlangsung selama 4-24 jam untuk sintesis DNA dan RNA.
2. Fase S : terjadinya sintesis DNA selama 10-20 jam.
3. Fase G 2 : dalam waktu 2-10 jam terjadi sintesis RNA dan protein seluler.
4. Fase M : terjadi pembelahan sel (mitosis) dari 1 sel menjadi 2 sel anak dalam 0,5-1 jam.



5. Fase G<sub>0</sub>: sel-sel non-aktif akan masuk ke fase ini, sel-sel tersebut tidak sensitif terhadap kemoterapi dikarenakan tidak teraktifasinya proses makro molekuler (Aziz *et al.*, 2006).



Sumber: Suryani, 2019

Gambar 2.4. Tempat Obat Kemoterapi Bekerja Sesuai Fase Siklus Sel

Agan sebagian besar yang disebutkan bekerja sama dengan DNA atausel induknya, menekan kombinasi materi keturunan dan menyebabkan kerusakan luas pada DNA baik pada sel normal maupun sel kanker. Zat yang bersifat sitotoksik tidak hanya membunuh sel target, tetapi juga sel-sel tubuh normal. Oleh karena itu, akibat dari obat kemoterapi dan siklus yang terjadi antara fase akan mempengaruhi jumlah dari sel-sel darah terlebih lagi sifat mielotoksisitas dari obat kemoterapi yang dapat menyebabkan anemia, leukopenia (neutropenia) dan trombopenia (Febriani & Rahmawati, 2019).

## b. Fase-Fase Kemoterapi

Fase kemoterapi pada pasien LLA, terdapat beberapa fase dalam rangkaian pengobatannya yaitu:

### 1) Fase Induksi (Remisi)

Pada fase induksi dilakukan agar sebagian besar sel kanker di sumsum tulang terbunuh dengan cepat sehingga pasien berada pada tahap relaps. Pada fase ini, kemoterapi dilakukan selama 4 minggu dan obat yang diberikan terdiri dari vinkristin, asparaginase, deksametason dan danorubicin. Obat-obat ini biasanya mencapai remisi pada lebih dari 95% anak. Pemberian obat-obatan ini dilakukan melalui vena sentral (CVAD) (Hoffbrand *et al.*, 2018).

### 2) Fase Konsolidasi (Intensifikasi)

Fase konsolidasi disebut juga terapi pasca remisi atau intensifikasi. Fase ini berfungsi agar sel-sel kanker yang lolos dari fase induksi benar terbunuh dan menghentikan untuk tidak kembali dan menyebar ke sistem saraf pusat serta mengurangi sel-sel kanker ke tingkat yang sangat rendah. Fase ini merupakan fase kemoterapi dosis tinggi yang berlangsung selama 6-12 bulan. Obat-obat yang diberikan terdiri dari danorubicin, sitosin arabinosid, vinkristin, etoposid, tioguanin atau merkaptopurin dan siklofosamid (MacKee *et al.*, 2022).

### 3) Fase Pemeliharaan

Fase kemoterapi pemeliharaan diberikan setelah fase konsolidasi selesai yang bertujuan untuk meningkatkan masa remisi dan mencegah leukemia timbul kembali. Fase pemeliharaan ini biasanya berlangsung selama 18 bulan-2 tahun. Obat-obat yang diberikan antara lain merkaptopurin, metatreksat, vinkristin dan deksametason. Selama fase pemeliharaan terdapat resiko tinggi pada anak yaitu varisela atau campak (MacKee *et al.*, 2022).

## c. Pengaruh Kemoterapi Terhadap Sel-Sel Darah

Tindakan kemoterapi terhadap pasien LLA terdapat pengaruh pada jumlah sel eritrosit, leukosit dan trombosit dikarenakan sifat toksik obat kemoterapi yang diberikan disebut dengan mielotoksitas yang dapat merusak organ pembentuk darah sehingga terjadi hal sebagai berikut:

### 1) Anemia

Anemia adalah kondisi saat tubuh kekurangan sel darah merah dan hemoglobin, pada LLA anemia terjadi akibat infiltrasi sumsum tulang. Anemia dapat menyebabkan berbagai gejala diantaranya lemah lesu, palpitasi, sesak dan terdapat keterbatasan fungsi mental dalam berfikir dan berkomunikasi, hal lain juga yang lebih parah menyebabkan kelainan kardiovaskular. Terdapat faktor-faktor lain terjadinya anemia yang perlu dipertimbangkan saat kemoterapi, hemolysis, infiltrasi sumsum tulang oleh sel-sel kanker dan gangguan ginjal akibat pemberian kemoterapi sebelumnya (Aziz *et al.*, 2006).

### 2) Leukopenia

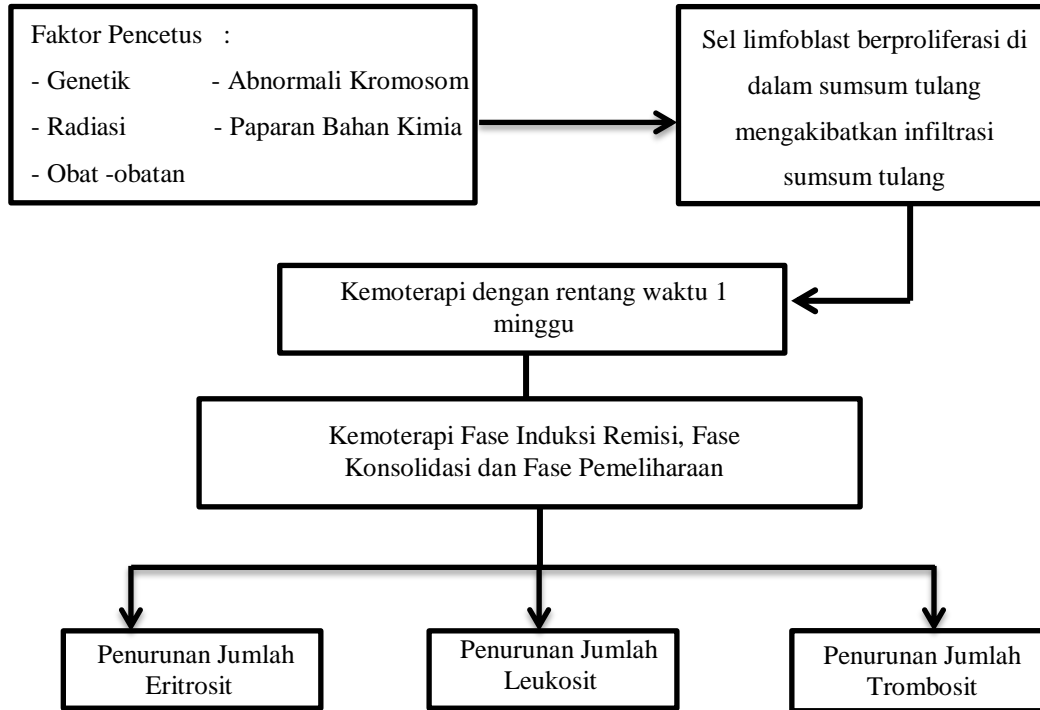
Leukopenia adalah suatu kondisi dimana jumlah leukosit yang rendah di dalam darah dengan jumlah kurang dari 4.000 sel/ $\mu$ l darah dan paling sering disebabkan oleh penurunan jumlah neutrofil (neutropenia) dibawah normal yaitu kurang dari 1.500 sel/ $\mu$ l darah, dikarenakan neutrofil merupakan jenis leukosit yang paling banyak jumlahnya. Hal ini terjadi akibat obat-obat kemoterapi yang bersifat mielosupresif sehingga terjadi kerusakan pada sumsum tulang. Selama kemoterapi, neutropenia umumnya terjadi pada titik nadir, tepatnya saat penurunan absolut sel neutrofil setelah pemberian obat kemoterapi. Sel leukosit mulai mengalami penurunan pada 6-10 hari setelah kemoterapi dengan siklus 1 minggu (Febriani & Rahmawati, 2019).

### 3) Trombositopenia

Trombositopenia merupakan kondisi komplikasi yang terjadi pada Leukemia Limfoblastik Akut dan pada saat kemoterapi. Trombositopenia terjadi ketika tubuh kekurangan sel trombosit akibat infiltrasi sumsum tulang atau kemoterapi yang menyebabkan berkurangnya produksi megakariosit di sumsum tulang. Jika jumlah trombosit kurang dari 10.000 sel/ $\mu$ l darah resiko perdarahan akan meningkat pula seiring dengan derajat trombositopenia (Aziz *et al.*, 2006). LLA memiliki korelasi antara perdarahan dan jumlah trombosit, dan perdarahan yang disebabkan oleh trombositopenia adalah komplikasi yang paling umum. Infiltrasi sumsum tulang akan menyebabkan terjadinya penurunan trombosit yang termasuk dalam leukemia atau bisa dikarenakan pemberian kemoterapi (Rofinda, 2012).

## B. Kerangka Teori

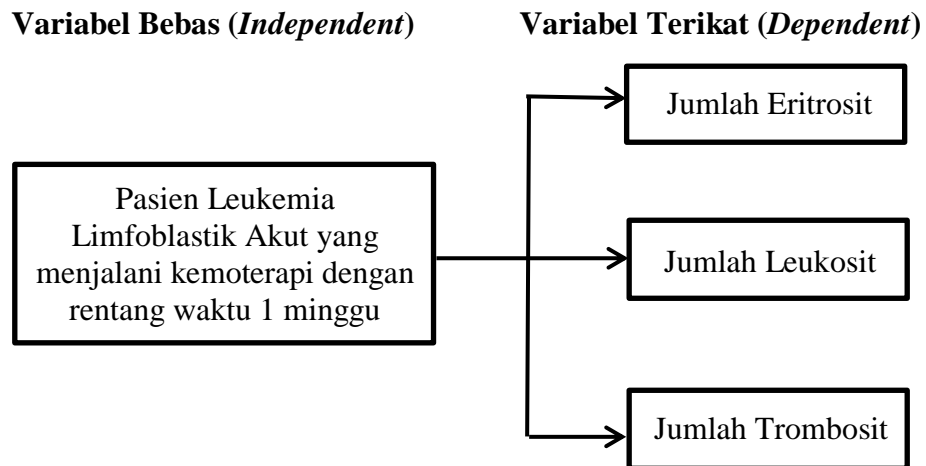
Berdasarkan dari tinjauan pustaka diatas, dapat disusun suatu kerangka teori sebagai berikut:



Sumber: Nur & Hardhi, 2015

## C. Kerangka Konsep

Berdasarkan dari kerangka teori diatas, dapat disusun suatu kerangka konsep dalam penelitian sebagai berikut:



#### **D. Hipotesis**

**Ho:** Tidak ada perbedaan jumlah eritrosit, leukosit dan trombosit pasien LLA dengan rentang waktu kemoterapi 1 minggu.

**Hi :** Ada perbedaan jumlah eritrosit, leukosit dan trombosit pasien LLA dengan rentang waktu kemoterapi 1 minggu.