

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

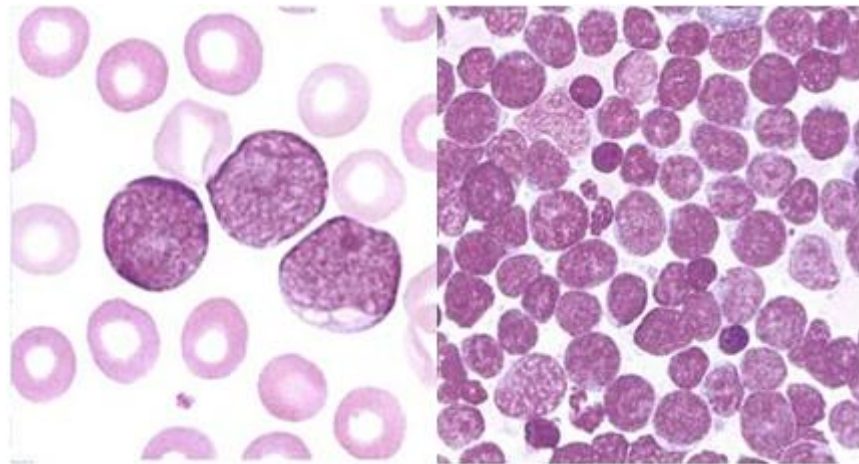
1. Leukemia

Leukemia atau yang sering disebut kanker darah merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel-sel tidak normal yang berasal dari sel induk (stem cell) dalam sumsum tulang. Mutasi pada sel-sel hematopoietik dapat mengganggu proses pembentukan dan perkembangan sel darah normal (hematopoiesis), yang akhirnya memicu masuknya sel-sel leukemia ke dalam darah perifer. Sel-sel leukemia ini kemudian dapat menyebar dan menyerang jaringan retikuloendotelial, seperti hati, limpa, kelenjar getah bening, dan pada syaraf pusat. Sel induk leukemia mengalami gangguan perkembangan dan maturasi yang tidak normal, sehingga mengakibatkan proliferasi sel-sel yang tidak terkendali. Leukemia dikelompokkan menjadi dua jenis utama, yaitu leukemia akut yang berkembang dengan cepat dan leukemia kronis yang berkembang secara perlahan. Selain itu, leukemia juga dibedakan Berdasarkan apakah sel leukemia memiliki karakteristik limfoid atau mieloid. Secara umum, Leukemia memiliki empat jenis utama, meliputi Leukemia Limfoblastik Akut (LLA), Leukemia Mieloblastik Akut (LMA), Leukemia Limfoblastik Kronis (LLK), Leukemia Mieloblastik Kronis (LMK) (Aliviameita & Puspitasari, 2019).

2. Leukemia Limfoblastik Akut (LLA)

LLA merupakan salah satu bentuk keganasan hematologi yang menyerang sel darah putih. Kondisi ini ditandai oleh produksi sel darah putih yang abnormal pada sumsum tulang. Sumsum tulang, sebagai jaringan lunak yang terletak di rongga tulang, berperan penting dalam produksi dan pematangan sel darah. Sebelum dilepaskan ke dalam sirkulasi darah, sel darah mengalami proses diferensiasi dan maturasi didalam sumsum tulang. Darah yang mengalir menuju jantung melalui pembuluh darah disebut darah perifer. Pada leukemia, sumsum tulang menghasilkan sel darah putih yang

tidak normal disebut leukemia limfoblastik akut (Ariani, 2015) Sel darah putih yang tidak normal ini seharusnya berperan dalam melawan infeksi dan menjaga kekebalan tubuh. Namun, sel-sel tersebut tidak dapat menjalankan fungsi normalnya. Sel leukemia terus berkembang dan membelah tanpa henti, sehingga mengganggu fungsi sel darah normal. Akibatnya, tubuh mengalami berbagai gangguan, seperti jumlah sel eritrosit menurun yang berdampak pada pengangkutan oksigen, penurunan jumlah trombosit yang menghambat proses pengendalian darah dan meningkatnya jumlah sel leukosit yang menyebabkan tubuh mengalami kesulitan dalam melawan infeksi. Leukemia memiliki beberapa jenis yang diklasifikasikan berdasarkan perkembangannya dan tipe sel abnormal yang dihasilkan. Jika sel leukemia berkembang dengan cepat, sel leukemia disebut leukemia akut yang dimana sejumlah besar sel leukemia dengan cepat menumpuk dalam darah dan sumsum tulang (Jitowiyono, 2018).



Sumber : Saunders E, 2013

Gambar 2.1 Gambaran sel-sel leukosit pada pasien LLA

3. Epidemiologi Leukemia Limfoblastik Akut

LLA lebih sering menyerang pada anak-anak daripada orang dewasa, dengan sekitar 80% kasus terjadi pada anak-anak dan sekitar 20% pada orang dewasa. Diantara jenis-jenis leukemia, LLA memiliki tingkat keberhasilan pengobatan terapi lebih tinggi sebaliknya dengan leukemia mieloblastik akut (LMA) menunjukkan prognosis yang kurang baik dengan harapan hidup yang cenderung lebih singkat pasca terapi. Dalam beberapa

tahun terakhir, angka kejadian leukemia akut lebih signifikan dibandingkan dengan leukemia kronis. Dengan perbandingan jenis kelamin pria lebih banyak menderita berbagai jenis leukemia, rasio pria terhadap wanita dengan leukemia akut sekitar 3:2, dan pada anak-anak rasio sedikit berbeda yaitu 5:4 (Aliviameita & Puspitasari, 2021). Sebagian besar ALL (sekitar 60%) dijumpai pada umur muda (<20 tahun) dengan puncak pada 2-5 tahun. Usia rata-rata saat diagnosis adalah 15 tahun, setelah itu menurun tajam, kemudian naik setelah umur 50 tahun (Bakta IM, 2020).

4. Etiologi Leukemia Limfoblastik Akut

Etiologi dari leukemia limfoblastik akut hingga saat ini belum sepenuhnya dipahami. Meskipun demikian, terdapat beberapa faktor lingkungan yang dianggap berpotensi berkontribusi terhadap perkembangan penyakit ini, antara lain:

- a. Paparan radiasi tinggi: Radiasi yang berada pada tingkat tinggi dapat berasal dari penggunaan radiasi dalam pengobatan medis, atau bahkan akibat kejadian-kejadian besar seperti ledakan bom atom atau kecelakaan reaktor nuklir. Kondisi-kondisi ini sangat memungkinkan meningkatkan risiko seseorang untuk mengembangkan leukemia limfoblastik akut.
- b. Pekerjaan yang melibatkan bahan kimia berbahaya: Pekerja di industri tertentu, khususnya yang terpapar bahan kimia seperti benzene dan formaldehida, berisiko lebih tinggi untuk mengidap leukemia. Bahan-bahan kimia ini dikenal dapat mempengaruhi kesehatan darah dan meningkatkan kemungkinan terjadinya leukemia.
- c. Penggunaan kemoterapi: Terapi kanker yang menggunakan obat-obatan seperti alkylating agents, yang umum diberikan pada pasien kanker, telah lama dikaitkan dengan peningkatan risiko leukemia. Obat-obat ini, meskipun efektif dalam mengatasi kanker, dapat berperan dalam perkembangan leukemia pada beberapa pasien.
- d. Down Syndrome dan kelainan genetik lainnya: Down sindrom dan gangguan kromosom dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya leukemia limfoblastik akut. Penyakit-penyakit ini berhubungan dengan

perubahan dalam struktur kromosom yang dapat mengganggu produksi sel darah normal (Ariani, 2015).

5. Patofisiologi Leukimia Limfoblastik Akut

Pada kanker, proses yang dikenal dengan istilah karsinogenik merujuk pada transformasi sel normal menjadi sel kanker. Zat-zat yang bersifat karsinogenik akan mulai mempengaruhi DNA, menyebabkan perubahan pada struktur genetik, mengubah susunan genetik yang ada, dan berujung pada mutasi gen. Mutasi tersebut mengakibatkan perbedaan fungsi gen, termasuk pada gen yang berperan dalam menekan atau menghambat pertumbuhan tumor. Akibatnya, mekanisme pengendalian pertumbuhan sel tumor menjadi terganggu, memungkinkan sel kanker berkembang tanpa hambatan (Ariani, 2015)

LLA merupakan gangguan klonal yang berasal dari satu sel induk limfoid atau prekursor limfoid yang mengalami mutasi ganas akibat perubahan genetik atau epigenetik. Mutasi ini memberikan karakteristik tertentu pada sel, yaitu kemampuan proliferasi yang lebih tinggi, hambatan terhadap apoptosis, dan gangguan diferensiasi yang menyebabkan maturasi sel terhenti. Akibatnya, terjadi akumulasi limfoblast di sumsum tulang yang menekan produksi sel-sel lain (mielosupresi), sehingga memicu kegagalan fungsi sumsum tulang (bone marrow failure). Limfoblast ini juga dapat menyebar ke darah perifer serta berbagai jaringan, seperti hati, limpa, kelenjar getah bening, kulit, testis, dan meninges. Penyebaran limfoblast ke kelenjar getah bening dapat menyebabkan limfadenopati, ke hati menimbulkan hepatomegali, ke limpa memicu splenomegali, ke meninges memengaruhi sistem saraf pusat, dan ke testis mengakibatkan pembengkakan testis. Testis dan meninges sering menjadi "tempat perlindungan" limfoblast dari efek kemoterapi, sehingga memerlukan pengobatan khusus. Aktivitas metabolik sel yang tinggi menyebabkan gejala sistemik seperti demam, keringat malam, peningkatan kadar asam urat (hiperurisemia) (Bakta, 2022).

6. Gejala Klinis Leukemia Limfoblastik Akut

Leukemia merupakan jenis kanker darah yang termasuk dalam keganasan hematologi yang ditandai dengan pertumbuhan serta perkembangan sel darah yang tidak normal di dalam sistem peredaran darah. Seperti halnya sel darah lainnya, sel leukemia dapat bersirkulasi di seluruh tubuh, sehingga berpotensi menyebar ke berbagai organ. Manifestasi klinis penyakit ini sangat bergantung pada jumlah serta lokasi akumulasi sel-sel abnormal dalam tubuh penderita. Secara umum, gejala leukemia meliputi demam yang tidak diketahui penyebabnya, keringat berlebihan pada malam hari, infeksi berulang, serta kelemahan atau kelelahan yang berlangsung secara berkepanjangan. Selain itu, pasien dapat mengalami perdarahan spontan, seperti gusi berdarah, munculnya memar tanpa sebab yang jelas, atau petekie, yaitu bintik-bintik merah kecil akibat perdarahan di bawah kulit. Leukemia juga dapat menyebabkan pembesaran limpa (splenomegali), yang sering menimbulkan rasa tidak nyaman pada perut, serta nyeri pada tulang dan sendi. Selain manifestasi hematologis, penderita leukemia juga sering mengalami berat badan menurun yang signifikan dan kelenjar getah bening, terutama pada leher dan ketiak. Pada tahap awal, gejala leukemia umumnya bersifat ringan dan tidak spesifik, sehingga sering kali luput dari perhatian. Namun, seiring dengan perkembangan penyakit, gejala-gejala tersebut dapat memburuk. Salah satu perbedaan mendasar antara leukemia akut dan kronis adalah progresivitasnya. Leukemia akut berkembang dengan cepat, sehingga gejala muncul dalam waktu singkat dan cenderung lebih berat. Sebaliknya, leukemia kronis berkembang secara perlahan, dengan gejala yang sering kali tidak tampak pada tahap awal. Ada kasus leukemia akut, komplikasi neurologis dapat terjadi, seperti muntah, kebingungan, gangguan koordinasi otot, hingga kejang. Jika sel leukemia mengalami infiltrasi ke organ lain, dapat muncul gejala spesifik sesuai dengan organ yang terlibat, misalnya pembengkakan testis akibat infiltrasi sel ganas atau lesi pada mata dan kulit. Dalam beberapa kondisi, leukemia juga dapat memengaruhi fungsi ginjal, paru-

paru, saluran pencernaan, atau jaringan tubuh lainnya, yang pada akhirnya dapat memperburuk kondisi klinis pasien (Ariani, 2015).

7. Diagnosis Leukemia Limfoblastik Akut

- a. Pemeriksaan Fisik: Dokter memeriksa kondisi fisik pasien untuk mengetahui ukuran hati, limpa, dan pembesaran kelenjar getah bening.
- b. Pemeriksaan Laboratorium dan Analisis Darah: Tujuan analisis darah di laboratorium adalah untuk mengukur jumlah sel darah dan menemukan kemungkinan komplikasi yang terkait dengan fungsi ginjal dan hati yang terkait dengan leukemia.
- c. Biopsi: Dalam prosedur biopsi, dokter mengambil sampel sumsum tulang yang diperoleh dari tulang panggul atau tulang besar lain untuk dipelajari lebih lanjut atau untuk persiapan transplantasi sumsum tulang. Keberadaan sel kanker akan diperiksa pada sampel jaringan yang diperoleh. Hanya dengan pemeriksaan sumsum tulang diagnosis leukemia definitif dapat dikonfirmasi (Maharani, S. 2020).

8. Pemeriksaan Profil Hematologi

Hematologi merupakan cabang ilmu kedokteran yang mempelajari aspek-aspek yang berkaitan dengan darah, seperti proses pembentukannya, fungsi, serta komponen-komponen yang ada dalam darah. Darah terdiri dari plasma dan berbagai jenis sel darah. Dengan menganalisis komponen-komponen darah tersebut, kita dapat mengidentifikasi berbagai penyakit. Pemeriksaan hematologi dilakukan di laboratorium sebagai bagian dari proses diagnostik, untuk memantau kesehatan seseorang, mengawasi perkembangan penyakit, serta mengevaluasi kondisi kesehatan secara keseluruhan. Uji hematologi juga merupakan tes rutin yang dilakukan di laboratorium, yang mencakup pemeriksaan seperti tes darah lengkap. Tes ini juga digunakan untuk menentukan apakah seseorang dapat menjalani pengobatan tertentu atau tidak. Pemeriksaan hematologi menjadi peranan penting dalam diagnosis medis, antara lain untuk mendeteksi penyakit seperti anemia dan leukemia, menentukan golongan darah, terutama sebelum transfusi darah atau donor darah, menilai efektivitas pengobatan, memantau kondisi kesehatan individu sebelum dan sesudah menjalani

prosedur operasi, serta mengevaluasi kemampuan pembekuan darah pada individu (Zatnika, 2024).

Hematology Analyzer digunakan untuk menganalisis darah secara menyeluruh, mencakup pemeriksaan hemoglobin, jumlah leukosit, eritrosit, dan trombosit. Selain itu, alat ini mampu mendeteksi berbagai penyakit, termasuk kanker darah. Hematology Analyzer membantu pemeriksaan rutin, diagnosis, dan penelitian (Infolabmed, 2024).

Parameter pemeriksaan :

a. Hemoglobin

Hemoglobin adalah protein utama dalam eritrosit yang berfungsi mengangkut oksigen dan karbon dioksida. Setiap gram Hb dapat membawa 1,34 ml oksigen, dengan total sekitar 800 ml jika terisi penuh. HbO₂ terbentuk saat Hb terikat oksigen, sementara methemoglobin tidak dapat mengangkut gas karena besinya teroksidasi. Kadar hemoglobin normal yaitu 13,2-17,3 gr/dL (Kiswari, 2014). Pasien leukemia, produksi sel darah normal terganggu karena proliferasi sel kanker di sumsum tulang. Hal ini menyebabkan penurunan produksi eritrosit yang mengandung hemoglobin, sehingga kadar Hb dalam darah menurun. Akibatnya, penderita leukemia sering mengalami anemia, yang ditandai dengan kelelahan, pucat, dan sesak napas. Meskipun jumlah leukosit dapat meningkat, sel-sel ini seringkali tidak berfungsi dengan baik, meningkatkan risiko infeksi (Makarim, 2021).

b. Sel darah putih (Leukosit)

Leukosit merupakan komponen darah berinti yang tidak berwarna karena tidak mengandung pigmen. Leukosit hanya dapat hidup beberapa hari saja, kecuali limfosit yang dapat hidup selama beberapa bulan ataupun tahun. Jumlah leukosit normal pada orang dewasa berkisar antara 5000-10.000 per mikroliter (μL) darah, jika jumlahnya lebih dari 12.000 kondisi ini disebut leukositosis. Leukositosis adalah istilah untuk kondisi ketika jumlah leukosit melebihi nilai normal. Peningkatan jumlah leukosit atau leukositosis bisa terjadi saat masuknya mikroorganisme ke dalam tubuh, latihan fisik olahraga yang berat, anestesi pada saat operasi, radiasi, syok dan kemoterapi (Doda dkk, 2020).

c. Sel darah merah (Eritrosit)

Eritrosit berperan utama dalam pertukaran gas, mengantarkan oksigen ke jaringan dan mengangkut karbon dioksida ke paru-paru. Dalam kondisi normal, jumlah eritrosit berkisar antara 4,5 hingga 6 juta sel per mililiter darah. Namun, pada penderita LLA, jumlah eritrosit cenderung menurun akibat gangguan produksi di sumsum tulang oleh sel limfoblast yang abnormal, menyebabkan anemia. Masa hidup eritrosit adalah 100-120 hari. Setelahnya, eritrosit mengalami penuaan (*senescence*) dan difagositosis oleh makrofag terutama di dalam limfa sehingga limfa disebut "RBC graveyard" atau kuburan eritrosit (Kiswari, 2014).

d. Trombosit

Trombosit berasal dari pecahan sitoplasma sel megakariosit di sumsum tulang dan produksinya diatur oleh hormon trombopoietin (TPO) yang disintesis organ hati dan ginjal. Trombosit memiliki peran krusial dalam proses hemostasis untuk menghentikan perdarahan. Gangguan pada vaskuler, trombosit, koagulasi, atau fibrinolisis dapat menghambat proses ini, sehingga berisiko menyebabkan perdarahan abnormal (Aliviameita, A., & Puspitasari, P. 2021). Jumlah normal trombosit berkisar antara 150.000-300.000/mL darah dengan masa hidup sekitar 8 hari. Pada penderita Leukemia Limfoblastik Akut (LLA), terjadi jumlah trombosit yang rendah (*trombositopenia*) akibat proliferasi abnormal sel limfoblast di sumsum tulang, yang menghambat produksi trombosit normal (Maharani, A.E., & Mardella, A.E, 2021).

e. Hematokrit

Hematokrit menggambarkan seberapa besar bagian dari volume darah yang diperoleh dengan memisahkan eritrosit dari plasma melalui sentrifugasi. Nilainya dinyatakan dalam persen (%), dengan rentang normal 40-48% pada laki-laki dan 37-43% pada perempuan. Hematokrit berfungsi sebagai tes skrining anemia, acuan kalibrasi metode hitung darah otomatis, serta panduan keakuratan pengukuran hemoglobin, di mana nilainya sekitar tiga kali kadar Hb (gr/dL). Pengukuran hematokrit dapat dinyatakan dalam persen atau pecahan desimal, menggunakan antikoagulan seperti asam heparinat kering

dan EDTA. Pada penderita Leukemia Limfoblastik Akut (LLA), nilai hematokrit cenderung menurun akibat anemia, karena proliferasi sel limfoblast abnormal di sumsum tulang menghambat produksi eritrosit normal (Kiswari, 2014).

C. Kerangka Konsep

