

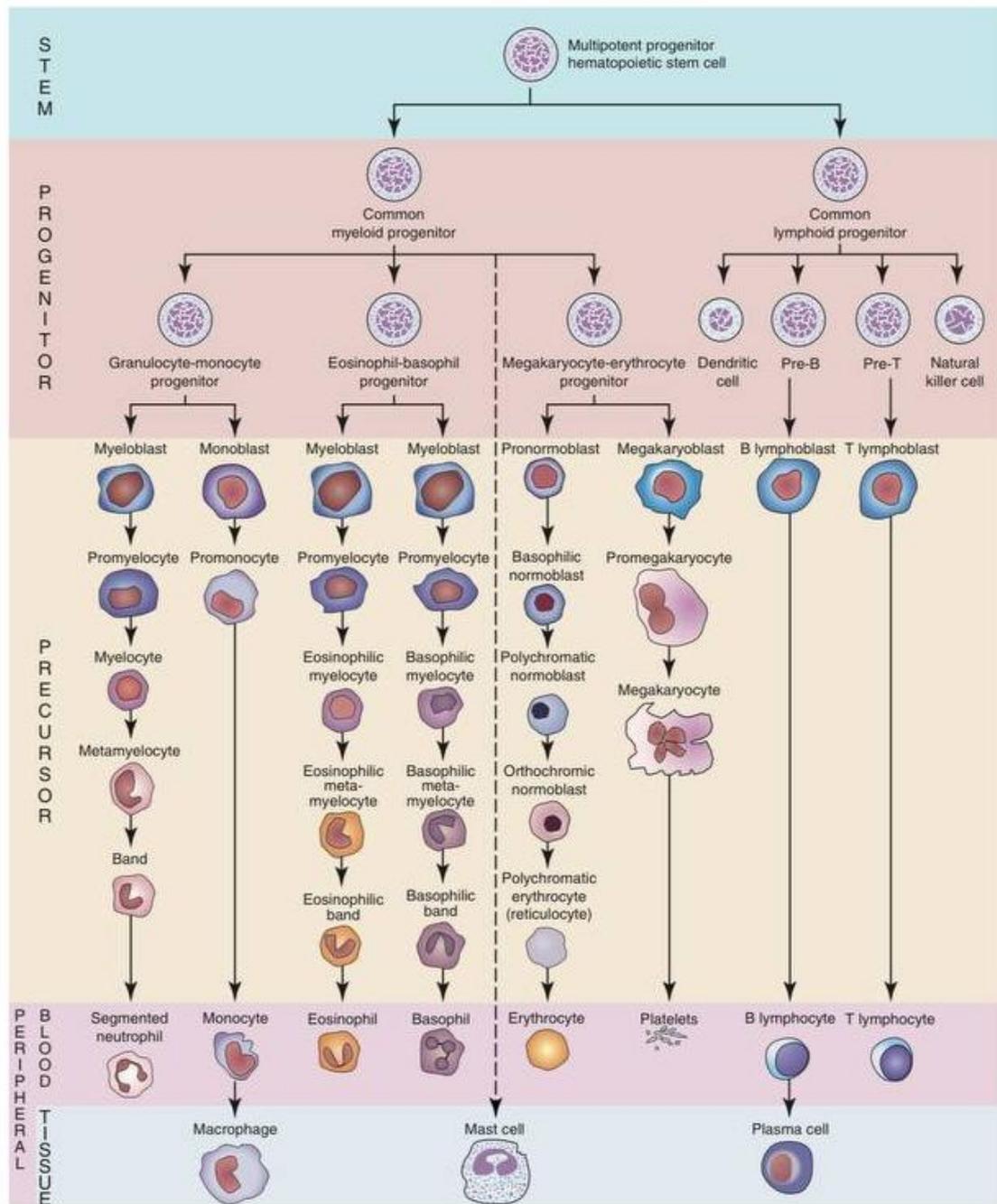
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Hemopoiesis

Hemopoiesis adalah tahapan produksi sel darah yang berkesinambungan dan teratur yang mencakup pembaruan sel, proliferasi, diferensiasi, dan pematangan. Tahapan ini terdiri dari pembentukan, pengembangan, dan spesialisasi seluruh sel darah fungsional yang dihasilkan oleh sumsum tulang ke sirkulasi.² Prosesnya dimulai dengan *stem cell* hematopoietik pluripotensial (progenitor multipoten), yang mampu berproliferasi, bereplikasi, dan berdiferensiasi. Menanggapi sitokin (faktor pertumbuhan), *stem cell* berpotensi berdiferensiasi menjadi mieloid umum atau progenitor limfoid umum. Progenitor limfoid berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel T, B, dan *natural killer*. Progenitor mieloid berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi garis keturunan granulosit, monosit, eritrosit, dan megakariosit. Sampai titik pematangan ini, tidak satu pun dari *stem cell* ini dapat diidentifikasi secara morfologis, meskipun dipostulasikan bahwa mereka tampak mirip dengan *small resting* limfosit.¹¹ Jika terjadinya pematangan imatur hemopoiesis dengan ditemukannya sel mieloblas jelas menunjukkan kondisi tidak normal dan hal ini merujuk pada pasien leukemia mieloblastik.¹²



Gambar 2. 1 Hemopoiesis

2.1.2 Leukemia

Leukemia berasal dari kata Yunani kuno *leukos* (leykός), yang berarti "putih", dan *haima* (αἷμα), yang berarti "darah". Leukemia Akut (LA) mengacu adanya penurunan hematoiesis normal di sumsum tulang yang terjadi

dengan cepat karena adanya kelainan genetik yang menyebabkan pembentukan sel-sel abnormal berupa limfoblas ataupun mieloblas yang dapat dilihat pada pemeriksaan apus darah tepi atau apus sumsum tulang. Dengan demikian leukemia secara umum dapat dibedakan menjadi leukemia limfoblastik ataupun mieloblastik. Berdasarkan perjalanan penyakitnya juga, leukemia dikenal ada empat tipe yaitu Leukemia Limfoblastik Akut (LLA), Leukemia Mieloblastik Akut (LMA), Leukemia Limfositik Kronis (LLK), dan Leukemia Mieloblastik Kronis (LMK).²

2.1.3 Leukemia Mieloblastik Akut

Leukemia Mieloblastik Akut sebelumnya juga disebut Leukemia Mielogenus Akut dan Leukemia Bukan-limfositik Akut merupakan neoplasma hemopoiesis yang ditandai dengan adanya penggandaan terus menerus sel mieloid tanpa ada pematangan sel.¹²

1) Epidemiologi Leukemia Mieloblastik Akut

Leukemia Mieloblastik Akut merupakan bentuk LA yang paling umum selama beberapa bulan pertama kehidupan, usia anak-anak dan remaja menyumbang sekitar sepertiga dari jumlah total penderita LMA. Sedangkan usia dewasa menengah hingga dewasa akhir menjadi LMA yang paling sering, dengan usia rata-rata 60 tahun, dan kejadian 10/100.000 per tahun pada mereka yang lebih tua dari 60 tahun.¹³ Usia adalah faktor prognostik spesifik pasien yang kuat, dengan orang dewasa yang lebih tua (usia 65 tahun atau lebih) memiliki hasil yang lebih buruk daripada orang dewasa yang lebih muda.¹²

Leukemia sendiri menempati posisi ke-4 tertinggi penyebab kanker

terbanyak di Indonesia dengan angka insidensinya 3,9% sedangkan angka kematiannya 5,5% dari total angka penderita kanker di Indonesia pada tahun 2019.⁵ Menurut GLOBOCAN tahun 2020, leukemia termasuk dalam 9 besar kanker terbanyak di Indonesia dengan kasus baru leukemia diperkirakan sebanyak 14.979 jiwa dan kematian karena leukemia diperkirakan sebanyak 11.530 jiwa.⁶ Menurut RISKESDAS 2018 Jawa Barat memiliki angka prevalensi masih tergolong rendah dari angka harapan prevalensi yang ditetapkan oleh pemerintah.⁷ Menurut data RSHS leukemia termasuk urutan 3 besar jenis kanker dengan jumlah kasus terbanyak yang di dominasi oleh pasien pria dibanding wanita.⁸ Hal ini sesuai dengan data GLOBOCAN tahun 2020.⁶

2) Faktor Risiko Leukemia Mieloblastik Akut

Studi epidemiologi telah mengidentifikasi faktor pekerjaan, lingkungan, gaya hidup, dan genetik yang meningkatkan risiko LMA :

- (1.) Peningkatan risiko LMA telah dilaporkan pada pekerja yang memproduksi atau terpapar karet, cat, cairan pembalseman, pestisida, etilen oksida, minyak bumi, unggas, amunisi, mobil, tenaga nuklir, plastik, dan kabel listrik, serta pompa bensin pelayan, ahli kecantikan, tukang cukur, dan ahli kecantikan.¹²
- (2.) Radiasi pengion bersifat karsinogenik terutama melalui induksi pemutusan untai ganda atau DNA (*Deoxyribo Nucleic Acid*). Risiko leukemia berkorelasi dengan dosis radiasi dan usia saat terpapar, dengan puncak yang lebih cepat di awal kehidupan (<15 tahun), serta penurunan yang lebih cepat daripada mereka yang terpapar pada usia

yang lebih tua.¹²

- (3.) Risiko berkembangnya LMA adalah dua hingga tiga kali lebih tinggi pada pria yang merokok > 20 pak/tahun. Bagi orang yang memiliki kelainan sitogenetik serta kebiasaan merokok > 10 batang/hari memiliki risiko lebih tinggi mengidap LMA.¹²

3) Tanda dan Gejala Leukemia Mieloblastik Akut

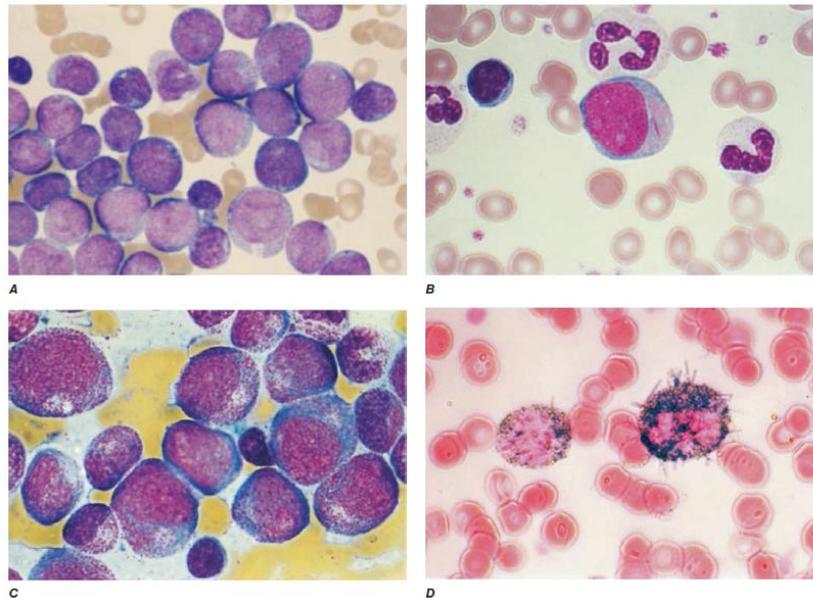
Gejala dan tanda LMA pada kebanyakan pasien berhubungan dengan kegagalan hemopoiesis normal, yang mengakibatkan anemia, neutropenia, dan trombositopenia. Gejala yang paling umum adalah kelelahan yang tidak diketahui pasti penyebabnya atau tidak enak badan yang muncul selama beberapa bulan.

Namun, ada beberapa gejala lain yang biasanya juga timbul :

- (1.) Penurunan berat badan, terjadi pada 50% pasien, tetapi biasanya tidak parah;
- (2.) Nyeri tulang, paling sering nyeri punggung, terjadi kurang dari 20% pasien;
- (3.) Pucat dan kelemahan disebabkan oleh anemia, muncul pada 15% hingga 20% pasien;
- (4.) Demam, akibat infeksi karena neutropenia atau leukemia itu sendiri;
- (5.) Ruam kemerahan, perdarahan berkepanjangan berkorelasi dengan keparahan trombositopenia serta beberapa faktor lain, sedangkan timbulnya lebam umumnya berkorelasi dengan adanya *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC), yang paling umum ditemukan pada LMA;

- (6.) Hiperleukositosis, leukostasis di paru-paru dan Sistem Saraf Pusat (SSP), yang biasanya cepat berakibat fatal dengan jumlah blas pada darah tepi > 20%, paling sering terjadi pada subtype LMA monositik;
 - (7.) Pembesaran organ dan pembesaran kelenjar getah bening, ditemukan pada setengah dari pasien dengan LMA;
 - (8.) Mieloid sarkoma, sebelumnya disebut granulistik sarkoma, mieloblastoma, atau kloroma adalah ekstramedula tumor yang terjadi pada 2% hingga 14% pasien dengan LMA. Penyakit Sistem Saraf Pusat (SSP) dilaporkan berkembang pada hingga 16% orang dewasa dengan LMA selama tindak lanjut dalam rangkaian awal;
 - (9.) Infiltrasi kulit leukemia atau leukemia kutis, terjadi pada sekitar 10% pasien dengan LMA, paling sering pada mereka dengan subtype monositik.¹²
- 4) Pemeriksaan Leukemia Mieloblastik Akut
- (1.) Anamnesis : anamnesis ini biasanya menanyakan data diri pasien, keluhan pasien, riwayat kesehatan, riwayat kebiasaan pasien dan riwayat medis dan pengobatan sebelumnya.¹⁴
 - (2.) Pemeriksaan fisik : pemeriksaan ini bertujuan untuk memeriksa tanda-tanda kesehatan secara umum dan tanda-tanda penyakit, yang dapat menjadi pertimbangan dalam mendiagnosis, seperti benjolan atau hal lainnya.¹⁴
 - (3.) Pemeriksaan Penunjang : temuan yang biasanya menjadi acuan dalam mendiagnosis LMA setidaknya ditemukannya 20% blas dari hasil apus

sumsum tulang atau dari hasil apus darah tepi. Selanjutnya dapat didukung dengan pemeriksaan *flow cytometry*, *cytogenetics*, dan *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH). Selain itu, gambaran auer rods dapat menjadi acuan dalam mendiagnosis LMA.^{15, 16}



Gambar 2. 2 Morfologi Sel Leukemia Mieloblastik Akut

A. Populasi seragam mieloblas primitif dengan kromatin yang belum matang, nukleolus di beberapa sel, dan granula sitoplasma primer. B. Mieloblastik leukemia yang mengandung batang Auer. C. Sel leukemia promielositik dengan granula primer sitoplasma yang menonjol. D. Pewarnaan peroksidase menunjukkan karakteristik warna biru tua dari peroksidase pada granul pada LMA.¹⁷

5) Klasifikasi Leukemia Mieloblastik Akut

Tabel 2. 1 Klasifikasi Leukemia Mieloblastik Akut Menurut WHO¹⁸

Leukemia Mieloblastik Akut (LMA) dan Neoplasma Terkait

LMA dengan kelainan genetik berulang

LMA dengan t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1

LMA dengan inv(16)(p13.1q22) atau t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11

LPA dengan LPM-RARA

LMA dengan t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A

LMA dengan t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214

LMA dengan inv(3)(q21.3q26.2) atau t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM

LMA (megakarioblastik) dengan t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1

Entitas sementara: LMA dengan BCR-ABL1
 LMA dengan NPM1 yang bermutasi
 LMA dengan mutasi biallelic dari CEBPA
 Entitas sementara: LMA dengan RUNX1 yang bermutasi
 LMA dengan perubahan terkait mielodisplasia
 Neoplasma mieloid terkait terapi
 LMA, NOS
 LMA dengan diferensiasi minimal
 LMA tanpa pematangan
 LMA dengan pematangan
 Leukemia mielomonositik akut
 Leukemia monoblastik/monositik akut
 Leukemia eritroid murni
 Leukemia megakarioblastik akut
 Leukemia basofilik akut
 Panmyelosis akut dengan myelofibrosis
 Sarkoma mieloid
 Proliferasi mieloid terkait dengan down sindrom
 Mielopoiesis abnormal sementara (MAS)
 Leukemia mieloblastik terkait dengan sindrom Down

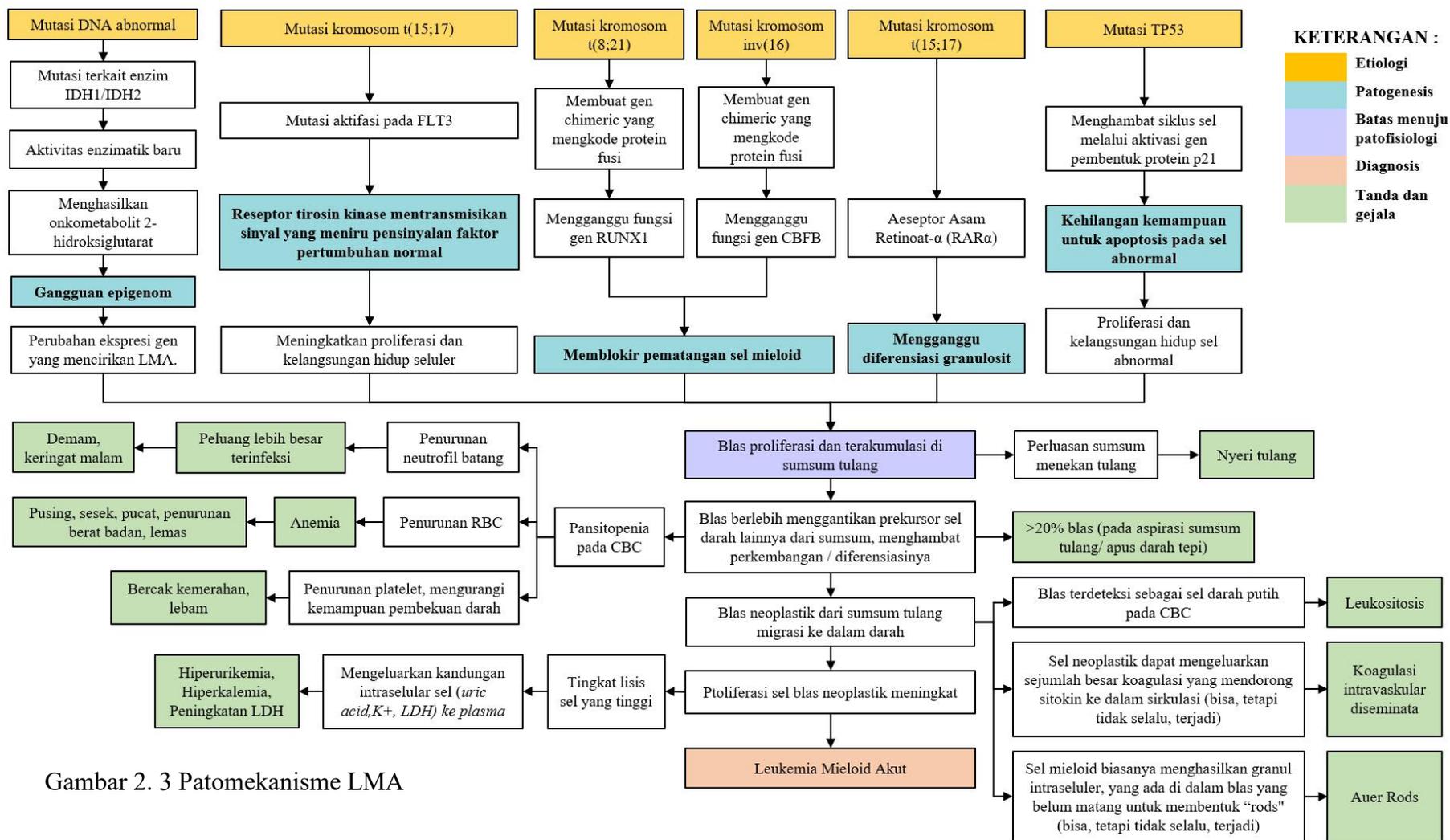
Tabel 2. 2 Klasifikasi Leukemia Mieloblastik Akut Berdasarkan FAB¹⁸

Subtipe FAB	Nama
M0	Leukemia mieloblastik akut tidak berdiferensiasi
M1	Leukemia mieloblastik akut dengan maturasi minimal
M2	Leukemia mieloblastik akut dengan pematangan
M3	Leukemia promielositik akut (APL)
M4	Leukemia mielomonositik akut
M4 eos	Leukemia mielomonositik akut dengan eosinophilia
M5a	Leukemia monositik akut, berdiferensiasi buruk
M5b	Leukemia monositik akut, berdiferensiasi baik
M6	Leukemia eritroid akut
M7	Leukemia megakarioblastik akut

Klasifikasi FAB (France American British) mengidentifikasi delapan subtipe LMA berdasarkan morfologi dan pewarnaan sitokimia, dengan data

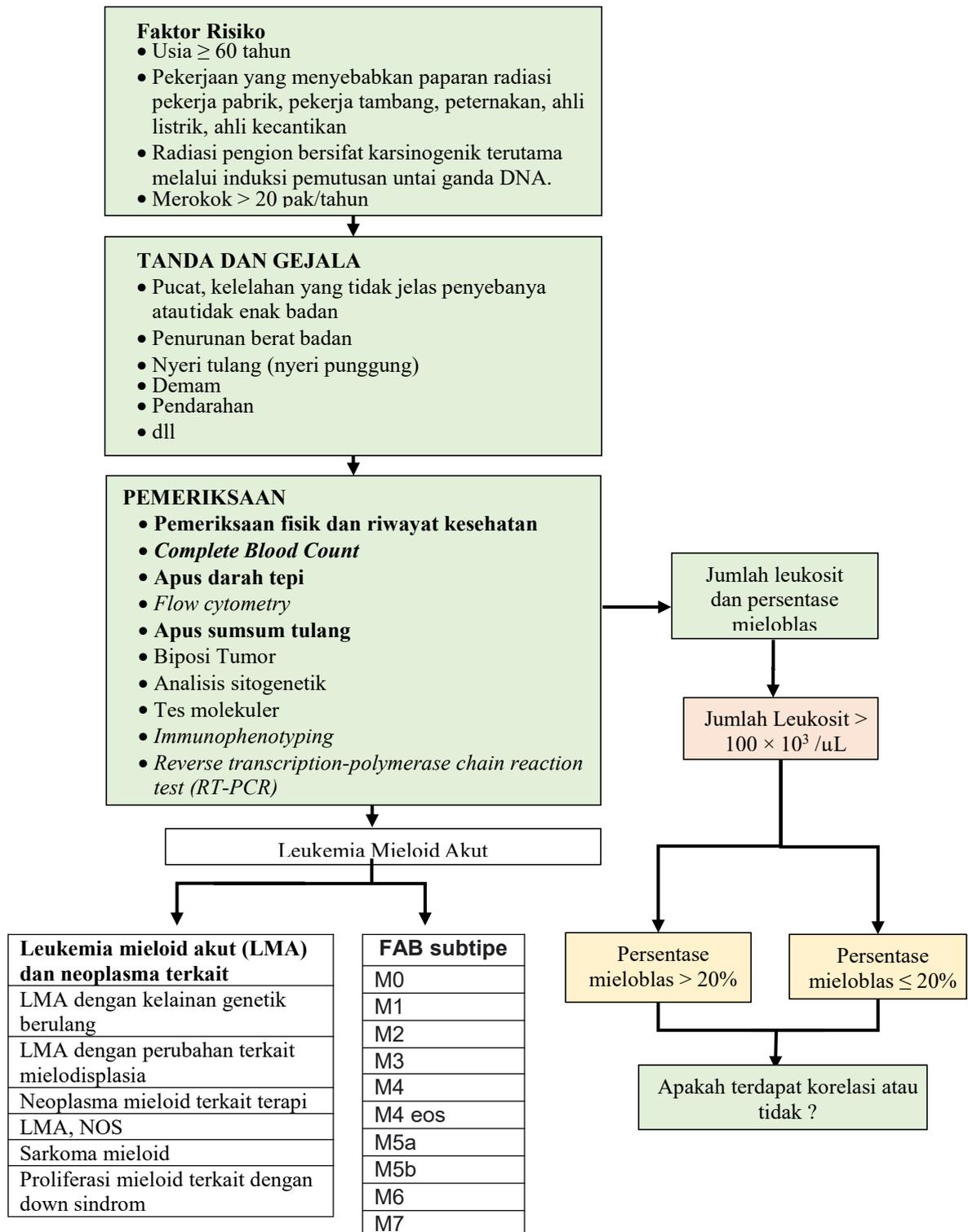
imunofenotipik dalam beberapa kasus. Empat jenis (M0, M1, M2, dan M3) didominasi *granulocytic* dan berbeda menurut tingkat pematangannya. M4 adalah granulositik dan monositik, dengan setidaknya 20% sel monositik, sedangkan M5 didominasi monositik (setidaknya 80% sel monositik). M6 menunjukkan diferensiasi sel eritroid terutama dengan fitur displastik, termasuk perubahan megaloblastik, dan M7 adalah Leukemia Megakarioblastik Akut yang diidentifikasi dengan adanya antigen megakariosit yang ditunjukkan oleh aliran sitometri atau imunohistokimia.^{12,13}

6) Patomekanisme Leukemia Mieloblastik Akut



Gambar 2. 3 Patomekanisme LMA

2.2 Kerangka Pemikiran



Gambar 2. 4 Kerangka Pemikiran

2.3 Hipotesis Karya Tulis Ilmiah

Peneliti menentukan hipotesis dari kerangka penelitian yang dibuat, sebagai berikut :

H₀ : Tidak terdapat hubungan antara jumlah leukosit dengan persentase mieloblas pada pasien LMA dewasa saat di diagnosis.

H₁ : Terdapat hubungan antara jumlah leukosit dengan persentase mieloblas pada pasien LMA dewasa saat di diagnosis.

2.4 Keunggulan Istitusi yaitu Nilai Keislaman, Kesundaan, PHEP (*Public Health Empoverment Programe*)

1) Nilai Keislaman

Peneliti memutuskan untuk meneliti apakah benar tingginya jumlah leukosit ini juga dipengaruhi oleh angka persentase dari mieloblas yang ada pada pasien LMA saat diagnosis ditegakkan karena sesuai dengan Al-Qur'an Allah berfirman :

...وَمَنْ أَحْيَاهَا فَكَانَتْ مَا أَحْيَا النَّاسَ جَمِيعًا... (المائدة: ٣٢)

“...Barang siapa yang memelihara kehidupan seorang manusia, maka seakan-akan dirinya telah memelihara kehidupan seluruh manusia...”

(QS. Al-Ma'idah [5]: 32)

Kepada para dokter hendaknya dapat mengingatkan sebagai kaum muslimin dan muslimat bahwa setiap penyakit itu adalah ujian yang Allah SWT berikan. Kita sebagai umat hanya bisa sabar dan berikhtiar karena hanya kepada Allah SWT kita meminta pertolongan atas kesembuhan suatu penyakit sesuai dengan Al-Qur'an yang berfirman :

يَا أَيُّهَا الَّذِينَ آمَنُوا اسْتَعِينُوا بِالصَّبْرِ وَالصَّلَاةِ إِنَّ اللَّهَ مَعَ الصَّابِرِينَ (البقرة: ١٥٣)

“Wahai orang-orang yang beriman! Mohonlah pertolongan (kepada Allah) dengan sabar dan salat. Sungguh, Allah beserta orang-orang yang sabar.” (QS. Al-Baqarah [2]: 153)

2) Nilai Kesundaan

Gejala yang paling umum pada pasien LMA adalah kelelahan yang tidak diketahui pasti penyebabnya atau tidak enak badan yang muncul selama beberapa bulan.¹² Keluhan ini dapat di minimalisir dengan kebiasaan orang sunda yang suka mengkonsumsi rempah-rempah seperti mengkonsumsi jahe yang memiliki banyak manfaat. Jahe memiliki kandungan alkaloid pada jahe bermanfaat sebagai bahan analgesik. Selain itu, jahe juga mengandung flavonoid yang bermanfaat sebagai analgesik, antitumor, antioksidan, antiinflamasi, antibiotik, anti alergi, dan diuretik. Jahe juga memiliki senyawa saponin sebagai antikoagulan, antikarsinogenik, hipoglikemik, antioksidan, dan antiinflamasi.¹⁹

Jahe dapat digunakan sebagai antikanker jahe memiliki kandungan (6-gingerol, 10-gingerol, 6-shogaol dan 10-shogaol) yang menunjukkan efek antiproliferasi di dalam sel kanker melalui penurunan regulasi dari ekspresi protein dengan cara menekan transduksi sinyal dan aktivasi pensinyalan dari transkripsi 3 (STAT3) dan NF-κB. Pada sel kanker proliferasi dipengaruhi oleh protein-protein antiapoptosis yaitu Bcl-2, Bcl-xl dan Mcl-1 yang dipengaruhi oleh pensinyalan transkripsi 3 (STAT3) dan NF-κB.^{20,21}

3) Nilai *Public Health Empoverment Programe* (PHEP)

Peneliti berharap dengan adanya penelitian ini dapat meningkatkan rasa kepedulian terhadap diri masing-masing pembaca, supaya lebih sadar akan kesehatan diri dan senantiasa melakukan Pola Hidup Bersih dan Sehat (PHBS). Sehingga pembaca dapat melakukan skrining kesehatan secara rutin agar dapat deteksi dini kondisi kesehatan pembaca, kemudian dapat juga berkonsultasi dengan ahli mengenai kesehatan pembaca masing-masing.