HUBUNGAN ANTARA GAMBARAN HISTOPATOLOGI SUMSUM TULANG DAN GEJALA KLINIS PADA PASIEN LEUKEMIA

PROPOSAL SKRIPSI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

ZAHRAH ZAHIRA INDRA PASYA

NIM : 030002200164

UNIVERSITAS TRISAKTI
FAKULTAS KEDOKTERAN
JAKARTA, JULI 2025

Bidang Ilmu: Klinik

PROPOSAL SKRIPSI

HUBUNGAN ANTARA GAMBARAN HISTOPATOLOGI SUMSUM TULANG DAN GEJALA KLINIS PADA PASIEN LEUKEMIA

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan

Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Zahrah Zahira Indra Pasya

NIM : 030002200164

PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, JULI 2025

PERSETUJUAN

Proposal Skripsi

Judul:

HUBUNGAN ANTARA GAMBARAN HISTOPATOLOGI SUMSUM TULANG DAN GEJALA KLINIS PADA PASIEN LEUKEMIA

Zahrah Zahira Indra Pasya

NIM 030002200164

Telah disetujui untuk diuji di hadapan

Tim Penguji Proposal Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Selasa, 1 Juli 2025

Pembimbing

Dr. dr. Reza Aditya Digambiro, M.Kes, M.ked(PA), Sp.PA

NIK: 3282/USAKTI

PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI

Judul:

HUBUNGAN ANTARA GAMBARAN HISTOPATOLOGI SUMSUM TULANG DAN GEJALA KLINIS PADA PASIEN LEUKEMIA

Nama mahasiswa: Zahrah Zahira Indra Pasya

NIM 030002200164

Telah diuji dan disahkan dihadapan **Dewan Penguji Proposal Skripsi**

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Selasa, 1 Juli 2025

Ketua Penguji
Nama : dr. Erica Kholinne, Sp.OT (K), Ph.D .....
NIK : 3829/USAKTI

Anggota Penguji 1
Nama : Dr. dr. Reza Aditya Digambiro, M.Kes, M.Ked(PA), Sp.PA .....
NIK : 3282/USAKTI

Anggota Penguji 2
Nama : dr. Astri Handayani, M.Biomed, AIFO-K .....
NIK : 3548/USAKTI

Jakarta, 1 Juli 2025

Dekan

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Dr. dr. Yenny, Sp.FK

NIK :2613/USAKTI

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Zahrah Zahira Indra Pasya
NIM	: 030002200164
Program Studi	: Pendidikan dokter
Alamat Korespondensi	: Taman Kapuk Permai H/41, Cirebon
Telepon / mobile	: 085318888119
E-mail	: 030002200164@std.trisakti.ac.id
Judul skripsi	: Hubungan Antara Gambaran Histopatologi Sumsum Tulang dan Gejala Klinis pada Pasien Leukemia

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang saya tulis ini adalah benar-benar merupakan hasil karya ilmiah saya sendiri. Skripsi ini belum pernah diajukan sebagai suatu karya ilmiah untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut sesuai dengan SK Permendiknas No. 17 tahun 2010 tentang pencegahan dan penanggulangan plagiat di perguruan tinggi.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya, agar dapat dimanfaatkan sebagaimana semestinya.

Jakarta, 1 Juli 2025

Zahrah Zahira Indra Pasya
NIM : 030002200164

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL i
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING ii
HALAMAN PENGESAHAN TIM PENGUJI DAN DEKAN iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN iv
DAFTAR ISI v
DAFTAR TABEL viii
DAFTAR GAMBAR ix
DAFTAR LAMPIRAN x
DAFTAR ARTI SINGKATAN xi
BAB I PENDAHULUAN 1
1.1 Latar belakang 1
1.2 Perumusan masalah 2
1.3 Tujuan 3
1.3.1 Tujuan Umum 3
1.3.2 Tujuan khusus 3
1.4 Hipotesis 3
1.5 Manfaat 3
1.5.1 Bagi ilmu pengetahuan 3
1.5.2 Bagi profesi 3
BAB II TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, DAN KERANGKA TEORI 4
2.1 Leukemia 4
2.1.1 Pengertian leukemia 4
2.1.2 Klasifikasi leukemia 5
2.2 *Acute myeloid leukemia* (AML) 6
2.2.1 Pengertian *acute myeloid leukemia* 6
2.2.2 Klasifikasi *acute myeloid leukemia* 6
2.2.3 Etiologi *acute myeloid leukemia* 6
2.2.4 Patogenesis *acute myeloid leukemia* 7
2.2.5 Gejala klinis *acute myeloid leukemia* 7
2.3 *Acute lymphoblastic leukemia* (ALL) 8
2.3.1 Pengertian *acute lymphoblastic leukemia* 8

2.3.2 Klasifikasi *acute lymphoblastic leukemia* 8
2.3.3 Etiologi *acute lymphoblastic leukemia* 9
2.3.4 Patogenesis *acute lymphoblastic leukemia* 9
2.3.5 Gejala klinis *acute lymphoblastic leukemia* 9
2.4 *Chronic myeloid leukemia* (CML) 10
2.4.1 Pengertian *chronic myeloid leukemia* 10
2.4.2 Etiologi *chronic myeloid leukemia* 10
2.4.3 Patogenesis *chronic myeloid leukemia* 10
2.4.4 Gejala klinis *chronic myeloid leukemia* 11
2.5 *Chronic lymphocytic leukemia* (CLL) 12
2.5.1 Pengertian *chronic lymphocytic leukemia* 12
2.5.2 Klasifikasi *chronic lymphocytic leukemia* 12
2.5.3 Etiologi *chronic lymphocytic leukemia* 12
2.5.4 Patogenesis *chronic lymphocytic leukemia* 13
2.5.5 Gejala klinis *chronic lymphocytic leukemia* 13
2.6 Pemeriksaan histologi sumsum tulang 13
2.6.1 Definisi 13
2.6.2 Indikasi pemeriksaan 14
2.6.3 Teknik pemeriksaaan 14
2.6.4 Penilaian morfologi sel blast 15
2.6.5 Persentase sel blast, selularitas, dan derajat fibrosis 15
2.7 Ringkasan pustaka 17
2.8 Kerangka teori 19
BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL 20
3.1 Kerangka konsep 20
3.2 Variabel penelitian 20
3.2.1 Variabel bebas 20
3.2.2 Variabel tergantung 20
3.3 Definisi operasional 21
BAB IV METODE PENELITIAN 22
4.1 Desian penelitian 22
4.2 Lokasi dan waktu penelitian 22
4.3 Populasi dan sampel penelitian 22
4.3.1 Populasi target 22

4.3.2 Populasi terjangkau 22
4.3.3 Sampel 22
4.3.4 Kriteria inklusi 22
4.3.5 Kriteria eksklusi 23
4.3.6 Perkiraan besar sampel 23
4.4 Bahan dan instrument penelitian 24
4.5 Pengolahan dan analisis data 24
4.5.1 Pengolahan data 24
4.5.2 Analisis data 25
4.5.3 Alur kerja penelitian 26
4.6 Etika penelitian 26
4.7 Penjadwalan penelitian 27
DAFTAR PUSTAKA 28
LAMPIRAN 31

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi leukemia menurut *French-American-British* (FAB) 5
Tabel 2. Ringkasan pustaka..... 17
Tabel 3. Definisi operasional 21
Tabel 4. Penjadwalan penelitian 27

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka teori 19
Gambar 2. Kerangka konsep 20
Gambar 3. Alur kerja penelitian 26

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. *Dummy* tabel univariat 31
Lampiran 2. *Dummy* tabel bivariat 32

DAFTAR ARTI SINGKATAN

ACS	: *American Cancer Society*
AL	: *Acute Leukemia*
ALL	: *Acute Lymphocytic Leukemia*
AML	: *Acute Myeloid Leukemia*
BMA	: *Bone Marrow Aspiration*
BME	: *Bone Marrow Examination*
BMC	: *Bone Marrow Cellularity*
BMP	: *Bone Marrow Puncture*
CLL	: *Chronic Lymphocytic Leukemia*
CML	: *Chronic Myeloid Leukemia*
DIC	: *Disseminated Intravascular Coagulation*
FAB	: *French-American-British*
GLOBOCAN	: *Global Burden of Cancer Study*
MVD	: *Microvascular Decompression*
WHO	: *World Health Organization*

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Leukemia merupakan keganasan hematologi yang ditandai oleh proliferasi abnormal sel-sel hematopoietik imatur (sel blast) di sumsum tulang, yang dapat menyebar ke darah perifer dan organ lain. Kondisi ini menyebabkan gangguan produksi sel darah normal, sehingga menimbulkan gejala klinis seperti anemia, trombositopenia, dan leukopenia.(1) Diagnosis leukemia umumnya ditegakkan melalui kombinasi pemeriksaan klinis, laboratorium, dan histopatologi. Pemeriksaan histopatologi sumsum tulang berperan penting dalam mengidentifikasi keberadaan dan proporsi sel blast, serta menentukan subtipe leukemia sesuai dengan klasifikasi *French-American-British* (FAB).(2) Klasifikasi FAB membagi leukemia akut berdasarkan morfologi dan tingkat diferensiasi sel blast, yang memiliki implikasi terhadap prognosis dan respons terapi. Klasifikasi FAB dapat dibedakan menjadi akut dan kronis dengan mieloid dan limfoid.(3)

Sumsum tulang sebagai organ utama pembentuk sel darah memiliki peranan penting dalam proses diagnosis leukemia. Pemeriksaan histopatologi sumsum tulang dapat menunjukkan adanya kelainan bentuk dan jumlah sel, termasuk keberadaan sel blast yang abnormal. Sel blast merupakan sel yang belum matang dan tidak berfungsi dengan baik.(4) Bila jumlahnya meningkat secara signifikan, maka dapat menggantikan sel darah normal di dalam sumsum tulang dan menyebabkan gejala klinis yang berat.(5)

Gambaran histopatologi sumsum tulang seringkali berhubungan dengan manifestasi klinis pasien. Sebagai contoh, infiltrasi sel leukemia ke organ ekstramedular dapat menyebabkan hepatomegali, splenomegali, dan limfadenopati. Selain itu, akumulasi sel blast di sumsum tulang dapat mengganggu hematopoiesis normal yang dapat mengakibatkan gejala seperti kelelahan, demam, pucat, nyeri tulang, dan perdarahan.(1)

Menurut data *Global Burden of Cancer Study* (GLOBOCAN) tahun 2020 yang dilaporkan oleh *World Health Organization* (WHO), terdapat 19,3 juta kasus baru kanker di dunia dan sekitar 10 juta kematian akibat kanker. Leukemia menyumbang sekitar 2,4% dari total kasus baru dan 3,2% dari kasus kematian.[6] Di Indonesia, leukemia menempati peringkat ke-sembilan dari jenis kanker terbanyak, dengan prevalensi sebesar 3,4%.[7] Data dari *American Cancer Society* (ACS) juga menunjukkan tren peningkatan kasus leukemia dari tahun ke tahun di Amerika Serikat.[8]

Berbagai penelitian sebelumnya telah mengevaluasi hubungan antara gambaran histopatologi dan gejala klinis pasien leukemia, namun hasil yang diperoleh belum konsisten. Penelitian Angkasa, et al. (2019), mengatakan bahwa terdapat hubungan antara gambaran histopatologi yaitu peningkatan sel blast berpengaruh dengan gejala klinis yaitu demam dan perdarahan.[9] Penelitian Wang, et al. (2017), mengungkapkan terdapat hubungan antara morfologi sumsum tulang yaitu peningkatan sel blast, derajat fibrosis, dan selularitas dengan gejala klinis yaitu demam dan nyeri tulang.[10] Penelitian Runjic, et al (2023), mengatakan tidak tedapat hubungan yang kuat antara peningkatan sel blast, derajat fibrosis, dan selularitas dengan gejala klinis yaitu demam dan perdarahan.[11] Perbedaan hasil ini menunjukkan bahwa hubungan antara gambaran histopatologi dan gejala klinis masih perlu diteliti lebih lanjut.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan antara gambaran histopatologi sumsum tulang dan gejala klinis pada pasien leukemia.

1.2 Perumusan masalah

Apakah terdapat hubungan antara gambaran histopatologi dan gejala klinis pada pasien leukemia?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk meningkatkan pengetahuan tentang gambaran histopatologi sumsum tulang dan hubungannya dengan gejala klinis pada pasien leukemia.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Untuk mengetahui gambaran histopatologi pada pasien leukemia
2. Untuk mengetahui gejala klinis yang timbul pada pasien leukemia
3. Untuk mengetahui hubungan antara gambaran histopatologi sumsum tulang dan gejala klinis pada pasien leukemia

1.4 Hipotesis

Terdapat hubungan antara gambaran histopatologi sumsum tulang dan gejala klinis pada pasien leukemia.

1.5 Manfaat

1.5.1 Bagi ilmu pengetahuan

Penelitian ini dapat memperkaya literatur ilmiah mengenai hubungan antara gambaran histopatologi sumsum tulang dan gejala klinis pada leukemia, serta mendorong penelitian lanjutan dalam bidang hematopatologi.

1.5.2 Bagi profesi

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan kesadaran dan keterampilan tenaga medis dalam menganalisis gambaran histopatologi dan gejala klinis secara terpadu, sehingga diagnosis dapat ditegakkan lebih awal dan tepat.

1.5.3 Bagi masyarakat

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai pentingnya pemeriksaan histopatologi dalam mendeteksi leukemia secara dini, serta menumbuhkan kesadaran akan gejala-gejala awal yang mungkin muncul.

BAB II
TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, DAN KERANGKA TEORI

2.1 Leukemia

2.1.1 Pengertian leukemia

Leukemia merupakan penyakit malignan dan progresif yang menyerang organ pembentuk darah, ditandai dengan gangguan proliferasi dan evolusi sel darah putih serta prekursornya dalam aliran darah dan sumsum tulang.[12] Leukemia menyerang sel darah putih (*white blood cell*) yang diproduksi oleh sumsum tulang. Normalnya, sel darah putih akan muncul untuk melawan infeksi baru saat tubuh membutuhkannya. Kondisi meningkatnya produksi sel darah putih di sumsum tulang menyebabkan jumlah sel darah yang normal berkurang, sehingga mengganggu fungsi utamanya sebagai sistem pertahanan tubuh.[13] Leukemia dapat muncul pada semua usia, dari neonates hingga orang tua, tetapi bentuk yang berbeda memiliki distribusi usia yang sangat berbeda. Leukemia dapat menyebar melalui intravasasi, ekstravasasi, dan kolonisasi jaringan.[14] Penanganan leukemia dapat melibatkan berbagai sttrategi pengobatan, seperti kemoterapi, terapi target, dan imunoterapi. Kemoterapi bertujuan untuk menghancurkan sel-sel tumor yang berkembang dengan cepat dan dapat digunakan sebagai terapi awal (neoadjuvan), sebagai terapi pengobatan tambahan setelah terapi utama (adjuvan), maupun sebagai pengobatan simptomatik (paliatif). Terapi target bekerja dengan menargetkan komponen spesifik pada tingkat molekuler dalam sel kanker sehingga mengurangi kerusakan pada sel normal. Sedangkan imunoterapi bertujuan untuk mengaktifkan dan memperkuat sistem pertahanan tubuh agar dapat mengenali dan menghancurkan sel kanker secara lebih efisien.[15]

Kasus leukemia mencapai 474.519 kasus di Amerika Utara pada tahun 2020.[14] Leukemia menempati peringkat ke-sembilan dari jenis kanker terbanyak di Indonesia, dengan prevalensi sebesar 3,4%.[7] Prevalensi tertinggi di Indonesia pada kasus leukemia ditempati oleh DI Yogyakarta dengan 4,1%, Jawa Tengah dengan 2,1%, Bali dengan 2%, dan DKI Jakarta sebanyak 1,9% kasus.[16]

2.1.2 Klasifikasi leukemia

Tabel 1. Klasifikasi leukemia menurut *French-American-British* (FAB)[12]

	Prevalensi	Etiologi	Komplikasi	Gejala klinis
ALL	Paling banyak menyerang anak-anak.	Terhentinya sel prekursor limfoid, yang disebut limfoblas, pada tahap awal perkembangan. Hal ini dapat mengurangi sel darah normal karena invasi sumsum tulang oleh limfoblas.	Limfoblas dapat menyerang organ lain, seperti limpa, hati, dan kelenjar getah bening.	Demam, infeksi, neutropenia, dan trombositopenia yang dapat menyebabkan anemia, nyeri tulang, dan limfadenopati.
AML	Paling banyak menyerang orang dewasa.	Penghentian pematangan prekursor hematopoietik yang ditandai dengan 20% sel blast di sumsum tulang.	Infiltrasi sel leukemia ke dalam sumsum tulang akan mengurangi jumlah sel normal di sumsum tulang dan memicu proses proliferasi berlebihan di limpa, hati, serta aliran darah.	Infeksi, kelelahan, perdarahan, dan sesak napas.
CLL	Paling umum menyerang populasi orang dewasa sekitar usia 50-60 tahun.	Akumulasi limfosit dewasa dan imunokompeten di sumsum tulang dan organ limfoid.	Kondisi parah pada kasus ini dapat menyebabkan kematian karena perkembangan penyakit menjadi limfoma sel besar yang menyebar, limfoma sel dinamakan sindrom Richter.	Asimtomatik dan terkadang dikeluhkan kelelahan umum dan berkembang menjadi organomegali seperti splenomegali.
CML	Sering ditemukan pada orang lanjut usia, pada usia >60 tahun, terdapat kasus pada anak tetapi jarang terjadi.	Adanya translokasi kromosom, disebut kromosom *Philadelphia*.	Fase krisis sel blast jarang terjadi sedangkan gagal ginjal dapat terjadi dan memperburuk prognosis.	Asimtomatik dan dapat menimbulkan malaise, splenomegali, dan anemia.

Kelompok hematologi kooperatif *France-American-British* (FAB) membuat seragkaian klasifikasi leukemia pada tahun 1976. Klasifikasi awal didasarkan pada sitologi dan sitokimia, kemudian imunofenotipe dimasukkan. Klasifikasi leukemia di antaranya, *acute lymphoblastic leukemia* (ALL), *acute myeloid leukemia* (AML), *chronic lymphoid leukemia* (CLL), dan *chronic myeloid leukemia* (CML).[12]

2.2 *Acute myeloid leukemia* (AML)

2.2.1 Pengertian *acute myeloid leukemia*

Penyakit yang ditandai oleh transformasi neoplastik dan gangguan dalam proses diferensiasi sel progenitor dari jalur mieloid dikenal dengan *acute myeloid leukemia* (AML). Amerika Serikat mendapati 32% kasus AML dari seluruh kasus leukemia. Pada usia >30 tahun, kasus AML meningkat sejalan dengan meningkatnya usia.[12]

2.2.2 Klasifikasi *acute myeloid leukemia*

Klasifikasi AML terdapat dua sumber. Klasifikasi AML menurut WHO dan FAB. Klasifikasi menurut WHO dibedakan berdasarkan translokasi gen. AML dengan translokasi sitogenik rekuren, AML dengan t(8;21)(q22;q22), AML1(CBFα)/ETO, APL dengan (15;17)(q22;a11-12) dan varian-variannya, PML/RARα, AML dengan eosinofil sumsum tulang abnormal dengan inv (16)(p13q22) atau t(16;16)(p13;q11), CBFβ/MHY11, AML dengan abnormalitas 11q23 (MLL), AML dengan *multilineage dysplasia*, AML dan sindroma mielodisplastik yang berkaitan dengan terapi, AML yang tidak terspesifikasi, AML diferensiasi minimal, AML tanpa maturase, AML dengan maturase, AML dengan diferensiasi monositik, Leukemia monositik akut, Leukemia eritroid akut, Leukemia megakariositik akut, Leukemia basofilik akut, dan Panmielosis akut dengan myelofibrosis. Klasifikasi menurut FAB yaitu Mo, M1, M2, M3, M4, M4Eo, M5, M6, dan M7.[17]

2.2.3 Etiologi *acute myeloid leukemia*

Kebanyakan kasus AML tidak memiliki penyebab yang pasti diketahui. Namun, ada beberapa faktor yang dapat memicu atau meningkatkan risiko terjadinya AML pada kasus tertentu. Zat yang berpotensi menyebabkan leukemia dalam AML

adalah senyawa kimia benzena yang sering dipakai dalam industri penyamakan kulit. Benzena dapat merusak sel DNA pada sumsum tulang normal. Faktor radiasi ionik juga dapat menyebabkan AML. Trisomi kromosom 21 pada penyait herediter sindrom Down menjadi faktor predisposisi pada pasien AML. Sindrom genetik juga menjadi faktor predisposisi AML yaitu sindrom Bloom, sindrom Shwachman, sindrom Diamond Blackfan, dan anemia Fanconi. Terapi kemoterapi sistotoksik pada pasien yang menderita tumor padat dapat menyebabkan terjadinya AML. Perkembangan kanker darah lainnya seperti polisitemia vera, mielofibrosis primer, trombositemia esensial, dan sindrom mielodisplastik dapat mengembangkan kasus AML.[12, 18]

2.2.4 Patogenesis *acute myeloid leukemia*

Alur patofisiologi leukemia mieloid akut menggambarkan kelainan genetik pada sel prekursor mieloid (sel blast) dapat menyebabkan berbagai manifestasi klinis dan laboratorium. Leukemia mieloid akut diawali oleh akumulasi kelainan genetik pada sle prekursor mieloid (sel blast) di sumsum tulang yang menyebabkan proliferasi abnormal dan penumpukan sel blast. Penumpukan sel blast dapat menyebabkan tekanan pada jaringan sumsum tulang yang dapat menyebabkan nyeri tulang dan menimbulkan gejala sistemik seperti penurunan berat badan, malaise, demam, dan keringat malam. Sel blast yang berlebihan dapat menghambat diferensiasi sel darah normal sehingga dapat terjadi pansitopenia (penurunan seluruh lini sel darah) dan menunjukkan gambaran histopatologi sel blast >20%. Hal tersebut mengakibatkan terjadinya penurunan neutrofil sehingga meningkatkan risiko infeksi, penurunkan eritrosit dapat menyebabkan anemia dengan tanda kelelahan, sesak napas, dan pucat, dan penurunan trombosit yang dapat menyebabkan memar dan petekie. Kondisi sel blast bermigrasi ke luar sumsum tulang dan masuk ke sirkulasi dapat menyebabkan leukositosis. Tingkat lisis sel yang tinggi dapat mengganggu metabolik seperti hiperurisemia, hiperkalemia, dan peningkatan kadar LDL.[12]

2.2.5 Gejala klinis *acute myeloid leukemia*

Gejala klinis yang dikeluhkan pada pasien AML tidak terlalu serius. Keluhan pasien biasanya tidak enak badan yang disebabkan oleh kurangnya produksi sel

sumsum tulang yang normal. Terganggunya aktivitas fisik normal karena pasien mudah lelah dan mengalami sesak napas. Kegagalan sumsum tulang dapat menyebabkan kelelahan, perdarahan, dan infeksi. Gejala perdarahan akibat kadar trombosit yang rendah ditandai dengan timbulnya petekie atau titik merah pada kulit. Pembengkakan gusi sering dialami oleh pasien AML sebagai dampak dari infiltrasi sel blast ke dalam jaringan gusi. Infeksi ringan seperti luka perianal. Pengingkatan jumlah leukosit yang signifikan menyebabkan pasien AML mengalami leukositosis. Kondisi ini dapat menimbulkan agregasi leukosit yang menyumbat aliran darah di pembuluh darah. Gejala yang dirasakan oleh pasien AML akibat leukositosi meliputi gangguan kesadaran, sesak napas, nyeri dada, dan priapismus. Nyeri pada tulang dan sendi, hepatomegali, dan splenomegali sering dikeluhkan pasien AML.[12, 18]

2.3 *Acute lymphoblastic leukemia* (ALL)

2.3.1 Pengertian *acute lymphoblastic leukemia*

Keganasan klonal yang berasal dari sel prekursor limfoid merupakan pengertian dari *acute lymphoblastic leukemia* (ALL). Jenis leukemia ini paling sering ditemukan pada anak-anak. Kasus ALL banyak diderita oleh anak usia 3-5 tahun, dengan prevalensi satu banding enam puluh ribu kasus per tahun. Pada anak <15 tahun didapati 75% kasus ALL.[12]

2.3.2 Klasifikasi *acute lymphoblastic leukemia*

Terdapat dua sumber klasifikasi pada ALL. Klasifikasi menurut imunologi dan FAB. Klasifikasi menurut imunologi dibagi menjadi tiga, di antaranya *precursor B-Acute Lymphoblastic Leukemia* (ALL), *T-ALL*, dan *B-ALL*.
Klasifikasi menurut FAB pada leukemia limfoblastik akut menunjukkan ciri khas dari gambaran histopatologi. Stadium L1 menunjukkan ukuran sel blast yang kecil dengan sedikit sitoplasma dan nukleoli yang tidak jelas. Stadium L2 menunjukkan ukuran sel blast yang besar dengan nukleoli yang jelas dan rasio inti-sitoplasma rendah. Stadium L3 menunjukkan sel blast dengan sitoplasma bervakuola dan basofilik.[12]

2.3.3 Etiologi *acute lymphoblastic leukemia*

Pada orang dewasa, mayoritas kasus ALL tidak diketahui penyebabnya. Sebaliknya, pada anak-anak, faktor keturunan dan sindroma predisposisi genetik berkaitan dengan kejadian ALL. Paparan radiasi dengan dosis tinggi merupakan salah satu faktor kasus ALL. Radiasi ionik akibat ledakan bom sangat berisiko pada perkembangan ALL.[19] Pada usia >60 tahun, merokok dapat meningkatkan risiko ALL. Paparan infeksi bakteri dan virus Epstein Barr pada anak-anak dalam tahun pertama kehidupannya dapat meningkatkan risiko ALL.[12, 20]

2.3.4 Patogenesis *acute lymphoblastic leukemia*

Kelainan sitogenik yang ditemukan pada kasus ALL dewasa adalah t(9;22) atau biasa disebut BCR-ABL dan t(4;11) yang disebut dengan ALL1-AF4. Kariotipe hipodiploid dan kelainan lain yaitu -7, +8, keempat kelainan tersebut berprognosis buruk pada kasus ALL. Kariotipe hiperdiploid tinggi dan t(10;14) berprognosis baik pada kasus ALL.[12]

Pembentukan leukemia ALL dapat terjadi akibat inaktivasi gen supresor tumor yang berperan dalam mengatur progresi siklus sel. Contohnya adalah delesi, mikroelesi, dan *gene rearrangement* dengan *p16(INK4A)* dan *p15(INK4B)*. Kelainan gen supresor tumor *Rb* dan *p53* juga sering ditemukan pada kasus ALL.[12]

2.3.5 Gejala klinis *acute lymphoblastic leukemia*

Pasien dengan leukemia ALL sering mengeluhkan rasa lelah yang cepat dan sesak napas saat melakukan aktivitas fisik. Gejala klinis yang dialami oleh pasien ALL sangat bervariasi. Gejala mudah lelah diakibatkan oleh anemia. Hal ini dapat mengeluhan letargi, pusing, dan nyeri dada. Adanya infiltrasi pada sumsum tulang oleh sel leukemia dapat menyebabkan pasien ALL mengeluhkan nyeri tulang dan sendi. Gejala hipermetabolisme yang ditandai dengan demam dan berkeringat juga dikeluhkan pasien ALL. Keluhan infeksi dan perdarahan pada kasus ALL meliputi infeksi pada rongga mulut, saluran respirasi, dan sepsis. Perdarahan sering terjadi pada kulit yang ditandai dengan petekie, mimisan, hematuria, perdarahan gusi, dan perdarahan saluran cerna. Perbesaran pada organ juga sering dikeluhkan pasien ALL, di antaranya hepatomegali, splenomegali, dan limfadenopati.[12, 20]

2.4 *Chronic myeloid leukemia* (CML)

2.4.1 Pengertian *chronic myeloid leukemia*

Sebelumnya, CML dianggap sebagai penyakit mieloproliferatif yang ditadai oleh pertumbuhan berlebih dari lini granulosit tanpa gangguan dalam proses diferensiasi. Pada smear darah tepi, terlihat peningkatan tingkat diferensiasi lini granulosit, dimulai dari promeilosit (bahkan mieloblas), metamielosit, mielosit, hingga granulosit dewasa. Jenis leukemia ini memiliki mekanisme patogenesis yang dapat dipahami. Ditemukan gangguan kromosom, yaitu kehilangan sebagian lengan panjang dari kromosom 22 yang dikenal dengan sebutan kromosom *Philadelphia*.[21] Hal ini dapat menyebabkan populasi monoklonal granulosit disfungsional terutama neutrofil, basofil, dan eosinofil.[12]

Sel leukemia pada kondisi ini diawali dengan produksi sel-sel darah (sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit) yang hampir memiliki fungsi seperti sel normal. Kadar sel darah merah biasanya lebih rendah sehingga mengakibatkan anemia, sementara peningkatan jumlah sel darah putih dan terkadang trombosit yang berlebihan dapat menimbulkan berbagai gangguan. Gangguan yang dapat terjadi adalah aliran darah melabat dan anemia menjadi lebih parah.[22]

2.4.2 Etiologi *chronic myeloid leukemia*

CML terjadi ketika ada kerusakan pada DNA dari satu sel sumsum tulang sehingga tidak ada seorang pun yang terlahir dengan CML. Gen BCR-ABL dapat menyebabkan terjadinya CML yang sampai sekarang belum diketahui prosesnya. Kelainan genetik kromosom 22, yang dinamakan kromosom *Philadelphia*, yang ditemukan pada sel darah dan sumsum tulang. Kromosom 22 ditemukan lebih pendek pada pasien CML dari kromosom 22 pada orang sehat. Adapula paparan radiasi dengan dosis tinggi menjadi faktor risiko terjadinya CML.[22]

2.4.3 Patogenesis *chronic myeloid leukemia*

Gen penyebab kanker BCR-ABL terdapat dua kromosom yang tidak normal di antaranya kromosom 9 dan kromosom 22. Kedua kromosom terjadi pertukaran tempat satu sama lalin. Sebagian kromosom 9 berpindah ke ujung kromosom 22,

begitu pun sebaliknya, sebagian kromosom 22 berpindah ke ujung kromosom 9. Hal ini dinamakan translokasi.[12]

ABL (*Herbert Abelson*) merupakan sebutan untuk putusnya kromosom 9 yang dapat menyebabkan mutasi gen. Kerusakan kromosom 22 yang melibatkan gen disebut BCR (*Breakpoint Cluster Region*). Hasil dari translokasi tersebut dapat menyebabkan leukemia BCR-ABL. Proliferasi berlebih dari sel induk pluripotensi dalam sistem hematopoiesis disebabkan oleh adanya kromosom *Philadelphia*. Selain mengalami proliferasi yang tidak terkendali, sel tersebut juga mampu bertahan lebih lama dibandingkan dengan sel normal karena karakteristiknya yang anti-apoptosis.[12]

2.4.4 Gejala klinis *chronic myeloid leukemia*

CML terbagi menjadi 3 fase pada perjalanan penyakitnya, yaitu: fase kronik, fase akselerasi, dan fase krisis blast. Pada fase kronis, pasien mengalami pembesaran limpa atau merasa cepat kenyang akibat tekanan limpa terhadap lambung. Rasa nyeri di bagian perut kanan atas juga dapat dirasakan, disertai keluhan lainnya seperti kelelahan yang cepat, tubuh terasa lemah, demam ringan, dan berkeringat di malam hari. Dengan gejala tersebut tidak semua pasien CML mengalaminya karena terdapat pasien CML yang tidak mengalami gejala, tetapi dapat terjadi penurunan berat badan setelah CML berlangsung lama.[12, 22]

Beberapa tahun setelah diagnosis CML, sebagian pasien dapat memasuki fase akselerasi yang ditandai oleh leukosit yang sulit dikendalikan oleh obat mielosupresif, mieloblas di sirkulasi perifer mencapai 15-30%, promielosit ≥30%, dan penurunan jumlah trombosit (trombositopenia). Gejala lain pada fase ini di antaranya: anemia yang baru ataupun memburuk dan splenomegali.[12]

Pada fase krisis blast, jumlah sel blast akan meningkat pada sumsum tulang dan darah. Gejala yang dikeluhkan pasien kebanyakan adalah kelelahan, sesak napas, nyeri perut, nyeri tulang, splenomegali, adanya perdarah, dan infeksi.[22]

2.5 *Chronic lymphocytic leukemia* (CLL)

2.5.1 Pengertian *chronic lymphocytic leukemia*

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) merupakan malignansi hematologis yang ditandai dengan proliferasi klonal dan penumpukan limfosit B yang bersifat neoplastik di dalam darah, sumsum tulang, kelenjar getah bening, limpa, hati, serta organ lain. Sel abnormal ini dapat bertahan hidup lebih lama dibangkan dengan sel normal. Kasus CLL banyak terjadi pada lansia yaitu >65 tahun. [12, 23]

2.5.2 Klasifikasi *chronic lymphocytic leukemia*

Klasifikasi CLL dibagi berdasarkan stadium dari sumber RAI dan Binet. Klasifikasi berdasarkan RAI menunjukan stadium CLL berdasarkan gejala klinis dan hasil laboratorium dengan median *survival* (bulan). Stadium O menunjukkan gejala limfositosis darah tepi dan sumsum tulang dengan median *survival* >150 bulan. Stadium I menunjukkan adanya limfositosis dan pembesaran limfonodus dengan media *survival* 101 bulan. Stadium II menunjukkan gejala limfositosis dan splenomegali/hepatomegali dengan media *survival* >71 bulan. Stadium III menunjukkan limfositosis dan anemia dengan median *survival* 19 bulan. Stadium IV menunjukkan gejala limfositosis dan trompositoenia dengan median *survival* 19 bulan.[24]

Klasifikasi CLL berdasarkan Binet ditunjukkan dalam bentuk stadium CLL dengan gejala klinis dan hasil laboratorium serta median *survival* (bulan). Stadium A menunjukkan hasil limfositosis darah tepi dan sumsum tulang serta terjadi pembesaran <3 daerah limfoid dengan median *survival* >7bulan. Stadium B menunjukkan hasil limfositosis darah tepi dan sumsum tulang serta terjadi pembesaran ≥3 daerah limfoid dengan median *survival* <5bulan. Stadium C menunjukkan kriteria dari stadium B dengan kejadian anemia/trombositopenia dengan median *survival* <2 bulan.[24]

2.5.3 Etiologi *chronic lymphocytic leukemia*

CLL disebabkan oleh mutasi pada DNA sel sumsum tulang yang berkembang menjadi limfosit. Mutasi atau perubahan yang terjadi pada limfosit B lebih banyak dibandingkan mutasi atau perubahan pada limfosit T atau sel NK.[25]

Limfosit B CD5+ yang matang dan normal pada darah perifer merupakan bagian dari subpopulasi limfosit B yang berada di zona mantel limfonodi, dan jumlahnya relatif sedikit dalam sirkulasi darah. Pada kasus CLL, sel B menyatakan imunoglobulinn membran permukaan umumnya kadarnya rendah. Ini menunjukkan bahwa tingkat IgM dan IgD lebih tinggi dibandingkan dengan jumlah sel B pada darah tepi yang normal dan *single light chain*. Peranan abnormalitas kromosom, onkogen, dan retrovirus memungkinkan terjadi pada CLL. Antigen sel T CD5, antigen HLA-DR, dan antigen sel B memiliki reseptor yang mampu mengenali sel darah merah tikus dan akan menghasilkan autoantibodi yang bersifat polireaktif. Hampir separuh dari seluruh kasus CLL menunjukkan gangguan sitogenetik seperti trisomi 12, kelainan kromosom 13 pada lengan q14, penambahan pada 14q+, serta delesi kromosom 6 dan kromosom 11.[12]

2.5.4 Patogenesis *chronic lymphocytic leukemia*

Komunikasi antara sel ALL dan sel stroma, sel T, dan *nurse-like cell* (NCL) yang dibentuk dan dipertahankan melalui kontak langsung, sitokin, adhesi, dan interaksi ligan-reseptor.[26]

2.5.5 Gejala klinis *chronic lymphocytic leukemia*

Pasien ALL kebanyakan tidak menunjukkan gejala. Keluhan yang sering terjadi pada pasien ALL di antaranya kelelahan, penurunan berat badan, dan adanya limfadenopati generalisata. Infeksi yang terjadi pada kulit, paru-paru, ginjal pada pasien ALL terjadi akibat kadar imunoglobulin yang rendah dan jumlah neutrofil menurun. Keluhan lain yang dikeluhkan pasien CLL adalah sesak napas selama aktivitas fisik normal dan adanya demam ringan.[12, 22, 25]

2.6 Pemeriksaan histologi sumsum tulang

2.6.1 Definisi

Pemeriksaan menggunakan spesimen darah dinamakan pemeriksaan hematologi. Pemeriksaan ini digunakan dalam menentukan jumlah sel darah, kualitas, maupun morfologinya. Pemeriksaan ini dibagi menjadi dua yaitu pemeriksaan hematologi umum dan hematologi khusus. Pemeriksaan darah rutin dan darah lengkap merupakan pemeriksaan hematologi umum. Sedangkan

pemeriksaan hematologi khusus di antaranya pemeriksaan morfolofi dara tepi, pemeriksaaan melacak etiologi anemia, pemeriksaan mengetahui diatesis hemostasis, pemeriksaan morfologi sumsum tulang, dan *immunophenotyping*.[27]

Pemeriksaan sumsum tulang dilakukan untuk mendiagnosis, menentukan stadium, dan memantau kelainan darah yang ganas. Kelainan darah yang dimaksud adalah leukemia akut dan kronis, sindrom mielodisplastik, kelainan mieloproliferatif kronis, limfoma, myeloma sel plasma, amyloidosis, dan mastositosis. Pemeriksaan ini dilakukan dengan menganalisis morfologi abnormal yang menunjukkan masalah pada sumsum tulang.[28]

2.6.2 Indikasi pemeriksaan

Pemeriksaan sumsum tulang yang biasa disebut *bone marrow puncture* (BMP). Terdapat indikasi dan kontraindikasi pada pemeriksaan ini. Indikasi pemeriksaan ini di antaranya, kelainan hematologi (leukemia, multiple myeloma, limfoma, dan anemia), serta kelainan jamur dan parasit (histoplasmosis, leishmaniasis, dan *Cryptococcus*). Kontraindikasi pada pemeriksaan histopatologi sumsum tulang adalah adanya perdarahan hebat (hemofilia berat dan koagulopati intravaskular diseminata berat) dan resorpsi tulang difus.[29]

2.6.3 Teknik pemeriksaaan

Persiapan yang dilakukan sebelum pemeriksaan BMP dilakukan adalah pengisian persetujuan tindakan medis dan menentukan posisi pasien. Posisi pasien akan memudahkan pengambilan sampel dan kenyamanan pasien serta dokter. Lokasi pengambilan sampel biasanya pada posisi tengkurap atau dekubitus lateral untuk memudahkan akses ke spina iliaka posterior superior.[29]

Teknik pemeriksaan menggunakan CT dengan menempatkan radiopak pada kulit pasien di atas krista iliaka, sedangkan pada pemeriksaan tidak menggunakan CT dilakukan perabaan pada krista iliaka posterior (sekitar tiga jari dari garis tengah dan dua jari di bawah krista iliaka posterior). Lokasi tersebut merupakan lokasi masuknya jarum. Pengambilan sampel dari sumsum tulang menggunakan spuit 2 mL.[29]

2.6.4 Penilaian morfologi sel blast

Sel prekursor untuk pertahanan diri dengan membelah dan berdiferensiasi dinamakan sel blast. Sel blast yang dikumpulkan dari sumsum tulang ke dalam sirkulasi darah perifer dapat menyebabkan kondisi patologis, yang biasa ditemukan pada penyakit ganas seperti leukemia. Sel ini berkembang dari sel induk embrionik pluripotent. Selanjutnya, sel ini terikat pada eritropoiesis, granulopoiesis, monopoiesis, trombopoiesis, dan limfopoiesis. Gambaran replikasi dari sel blast menjadi sel dewasa seperti pada gambar.[30]

Replikasi asimetris memungkinkan sel blast membentuk sel anak yang identik dan berdiferensiasi untuk membentuk sel matur. Sel blast memiliki kromatin yang homogen dan nukleus menunjukkan adanya gumpalan kromatin pada sel matur. Sel matur melibatkan kondensasi kromatin nuklir setelah tahapan diferensiasi.[30]

2.6.5 Persentase sel blast, selularitas, dan derajat fibrosis

Pada pasien leukemia, terjadi proliferasi abnormal sel, ditandai dengan proporsi sel blast melebihi 20% dalam sumsum tulang. Gambaran ini merupakan indikator utama dalam mendiagnosis leukemia, seperti *acute lymphoblastic leukemia* (ALL) dan *acute myeloid leukemia* (AML), sesuai dengan kriteria dari WHO dan FAB.[30] Selularitas sumsum tulang mengacu pada proporsi antara elemen seluler hematopoietik dan jaringan lemak di dalam sumsum tulang. Secara fisiologis, selularitas normal berkisar antara 30-70%. Proporsi ini dapat mengalami perubahakn akibar berbagai kondisi patologis. Berdasarkan tingkar selulritas, sumsum tulang dikategorikan sebagai hiperseluler apabila melebihi 70% dan hiposeluler apabila kurang dari 30%.[31] Fibrosis sumsum tulang merupakan kondisi peningkatan jaringan ikat yang mengisi ruang hematopoietik dan dapat meningkat sebagai respons pembentukan sel darah. Derajat fibrosis dapat meningkat sebagai respons terhadap infiltrasi sel leukemik, kondisi mieloproliferatis, maupun sebagai efek samping terapi. Terdapat empat tingkat fibrosis sumsum tulang atau myelofibrosis (MF), yaitu: MF-0 (normal), ditandai dengan serabut retikulin yang tersebar sebagai garis linear tanpa perpotongan; MF-1 (ringan), ditandai dengan

jaringan retikulin yang longgar dan menunjukkan banyak perpotongan; MF-2 (sedang), ditandai dengan peningkatan retikulin yang menyebar padat dan berpotongan banyak; serta MF-3 (berat), ditandai dengan peningkatan retikulin yang menyebar padat, banyak berpotongan, disertai dengan adanya kolagen kasar.[32]

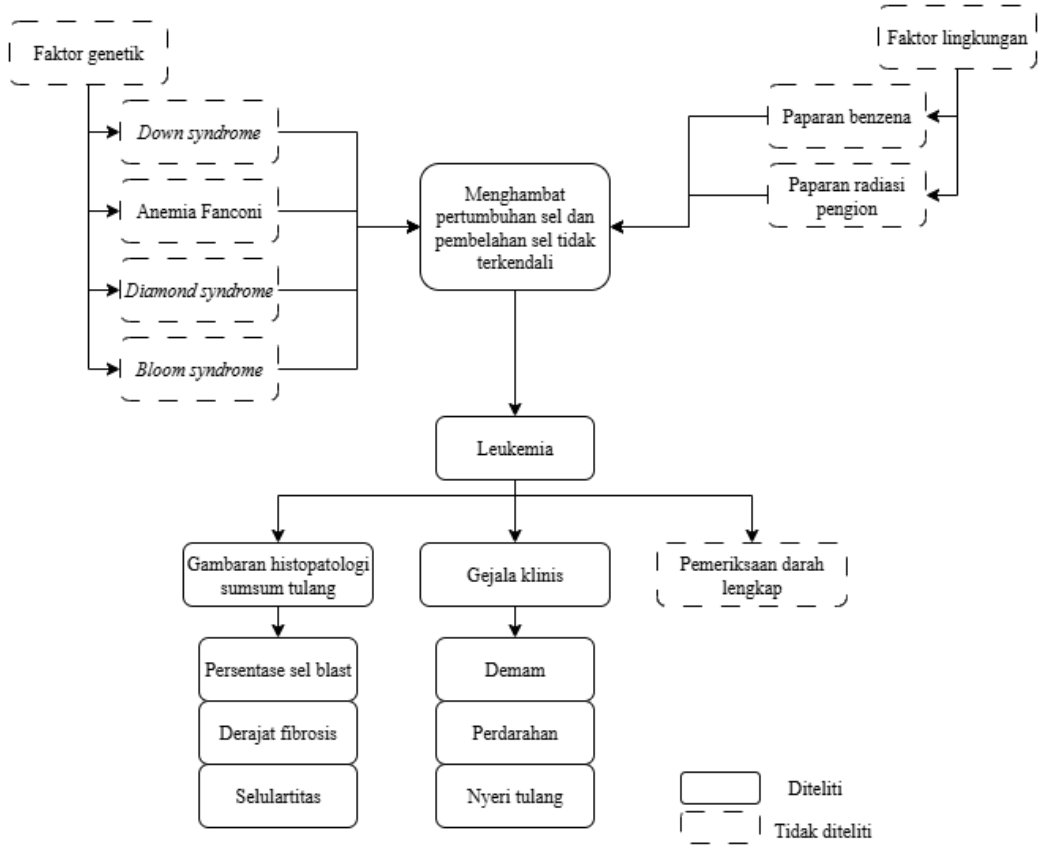
2.7 Ringkasan pustaka

Tabel 2. Ringkasan pustaka

Peneliti	Lokasi penelitian	Studi desain	Subjek studi	Variabel yang diteliti	Waktu studi	Hasil Penelitian
Angkasa, et al.[9]	Indonesia	Studi *cross-sectional*	Seluruh rekam medis anak pertama kali didiagnosis ALL di RSUD Dr. Hasan Sadikin dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan hematologi, apusan darah tepi, dan aspirasi sumsum tulang, dengan metode total sampling	Data manifestasi klinis meliputi pucat, demam, perdarahan, kejang, presentasi infiltratif; serta data laboratorium, meliputi pemeriksaan hematologik, apusan darah tepi, dan aspirasi sumsum tulang	2019	Peningkatan sel blast berhubungan dengan gejala klinis yaitu demam dan perdarahan.
Wang, et al.[10]	Meksiko	Studi retrospektif	Kasus leukemia yang dikumpulkan dari *Massachusetts General Hospital*	Morfologi sumsum tulang dan gejala klinis	2017	Hasil morfologi sumsum tulang yaitu peningkatan persentase sel blast, derajat fibrosis, dan selularitas berhubungan dengan gejala klinis yaitu demam dan nyeri tulang.

Runjic, et al.[11]	United State	Studi retrospektif	Seratus lima pasien dengan *acute lymphoblastic leukemia* (ALL)	Kelainan sitogenetik dengan kelangsungan hidup dalam lima tahun dan fitur klinis dan laboratorium	2023	Peningkatan persentase sel blast, peningkatan derajat fibrosis, dan peningkatan selularitas tidak terdapat hubungan yang kuat dengan gejala klinis yaitu demam (p=0.266) dan perdarahan (p=0.175).

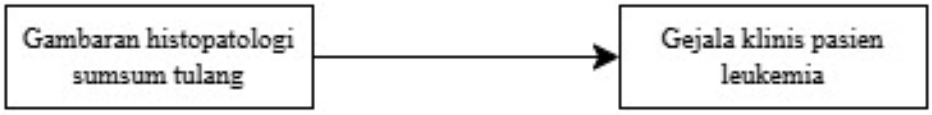
2.8 Kerangka teori



Gambar 1. Kerangka teori

BAB III
KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka konsep



Gambar 2. Kerangka konsep

3.2 Variabel penelitian

3.2.1 Variabel bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah gambaran histopatologi sumsum tulang , yang terdiri dari persentase sel blast, selularitas dan derajat fibrosis.

3.2.2 Variabel tergantung

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah gejala klinis pasien leukemia, yang terdiri dari demam, nyeri tulang dan perdarahan.

3.3 Definisi operasional

Tabel 3. Definisi operasional

Variabel	Definisi operasional	Alat ukur	Cara pengukuran	Skala pengukuran	Hasil ukuran	Referensi
Persentase sel blast	Jumlah sel darah yang masih dalam tahap perkembangan awal (sel prekursor) dan tidak memiliki fungsi dari sumsum tulang	Rekam medis	Mencatat hasil diagnosis yang ada di rekam medis	Ordinal	1. Normal: sel blast <20% 2. Meningkat: sel blast ≥20%	(Chennamadhavuni,2023)[33]
Derajat fibrosis	Tingkatan pembentukan jaringan fibrosa	Rekam medis	Mencatat hasil diagnosis yang ada di rekam medis	Ordinal	1. MF-0: normal 2. MF-1: ringan 3. MF-2: sedang 4. MF-3: berat	(Chang, 2020)[20]
Selularitas	Perbandingan luas sel hematopoietik terhadap jaringan lemak dalam sumsum tulang	Rekam medis	Mencatat hasil diagnosis yang ada di rekam medis	Ordinal	1. Normoseluler: 30-70% 2. Hiperseluler: >70% 3. Hiposeluler: <30%	(Sianny, 2023)[3]
Gejala klinis	Istilah medis yang mengacu pada gejala atau tanda fisik yang muncul pada seorang pasien akibat suatu kondisi medis tertentu	Rekam medis	Mencatat hasil diagnosis yang ada di rekam medis	Nominal	Demam, perdarahan, dan nyeri tulang 1. Ada 2. Tidak	(Liem, 2019)[1]

BAB IV
METODE PENELITIAN

4.1 Desian penelitian

Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan desain *cross sectional* (potong lintang). Penelitian ini dilakukan untuk mencari hubungan gambaran histopatologi sumsum tulang dengan gejala klinis pada pasien leukemia dimana tiap subjek hanya dilakukan observasi satu kali dalam satu waktu.

4.2 Lokasi dan waktu penelitian

Pengambilan data penelitian dilakukan di Klinik dan Lab Naura Medika pada bulan September-November 2025

4.3 Populasi dan sampel penelitian

4.3.1 Populasi target

Populasi target dalam penelitian ini adalah pasien dengan gejala klinis yang terdiagnosis leukemia yang menjalani pemeriksaan aspirasi dan biopsi sumsum tulang

4.3.2 Populasi terjangkau

Populasi terjangkau dalam penelitian ini adalah pasien dengan gejala klinis yang terdiagnosis leukemia di Klinik dan Lab Naura Medika yang menjalani pemeriksaan aspirasi dan biopsi sumsum tulang

4.3.3 Sampel

Sampel dalam penelitian ini adalah pasien dengan gejala klinis yang terdiagnosis leukemia di Klinik dan Lab Naura Medika yang memenuhi kriteria inklusi dengan metode pengambilan sampel yang dilakukan adalah *non-probality sampling* dengan teknik *consecutive non-random sampling*.

4.3.4 Kriteria inklusi

1. Pasien yang melakukan pemeriksaan aspirasi dan biopsi sumsum tulang
2. Data rekam medis pasien dengan gejala klinis: demam, perdarahan, dan nyeri tulang

4.3.5 Kriteria eksklusi

1. Pasien dengan komplikasi berat, sindrom tumor lisis, infeksi berat, leukostasis, dan *disseminated intravascular coagulation* (DIC)
2. Pasien dengan riwayat terapi radioterapi, transplantasi sel punca, atau kemoterapi fase konsolidasi
3. Data rekam medis pasien dengan gejala klinis tidak lengkap: tidak ada salah satu dari gejala klinis pada kriteria inklusi

4.3.6 Perkiraan besar sampel

Rumus populasi infinit dan finit yang digunakan:[34, 35]

Populasi infinit:

$$n_0 = \frac{(Z_\alpha)^2 \times p \times q}{d^2}$$

$$n_0 = \frac{(1{,}96)^2 \times 0{,}034 \times (1 - 0{,}034)}{(\frac{1}{2}p)^2}$$

$$n_0 = 436{,}58 \approx 437$$

Keterangan:

n_0 = besar sampel optimal yang dibutuhkan

Z = pada tingkat kemaknaan 95% besarnya 1,96

p = prevalensi pasien leukemia dengan gejala klinis dan histopatologi sumsum tulang di Indonesia (0,034)[7]

q = prevalensi pasien leukemia tanpa gejala klinis dan histopatologi sumsum tulang $(1 - p)$

d = akurasi dari ketepatan pengukuran $\frac{1}{2}p$

Perhitungan infinit mendapat 437 data pasien. Setelah itu, perhitungan finit diperlukan juga:

$$n = \frac{n_0}{1+\frac{n_0}{N}} = \frac{437}{1+\frac{437}{100}} = 81{,}37 \approx 81$$

n = besar sampel yang dibutuhkan untuk populasi finit

n_0 = besar sampel populasi infinit

N = besar sampel terjangkau

Untuk menghindari *drop out*, sampel penelitian ditambahkan sebesar 15%

Drop out = 81 + 15% = 93,15 ≈ 93

Setelah ditambahkan kemungkinan *drop out* 15% sehingga penelitian ini didapatkan jumlah sampel sebanyak 93 data pasien.

4.4 Bahan dan instrument penelitian

Bahan dan instrument untuk mendapatkan data penelitian ini akan dimasukkan menggunakan data sekunder yaitu rekam medis di Klinik dan Lab Naura Medika pada pasien leukemia. Data rekam medis pasien leukemia yang memuat keluhan pasien dan hasil pemeriksaan sumsum tulang.

4.5 Pengolahan dan analisis data

4.5.1 Pengolahan data

Data yang telah didapat pada penelitian ini akan dimasukkan ke dalam program SPSS (*Statistical Package for Social Science*), yang berfungsi dalam pengolahan data, analisis statistik deskripsi, dan visualisasi data, dengan proses seperti:

1. *Editing*

Proses pemeriksaan dan perbaikan kesalahan atau inkonsistensi dalam data yang telah dikumpulkan, bertujuan untuk memastikan data yang akan dianalisis akurat dan konsisten.

2. *Coding*

Proses pengubahan data kualitatif menjadi format numerik untuk analisis secara statistik.

3. Entry

Proses masuk data ke dalam SPSS dengan tampilan utama variabel view untuk mendefinisikan properti variabel dan data view untuk memasukkan nilai data.

4. Cleaning

Proses memastikan data bebas dari kesalahan dengan mengidentifikasi nilai yang hilang atau tidak valid.

5. Saving

Setelah langkap di atas, Langkah terakhir adalah menyimpan file data.

4.5.2 Analisis data

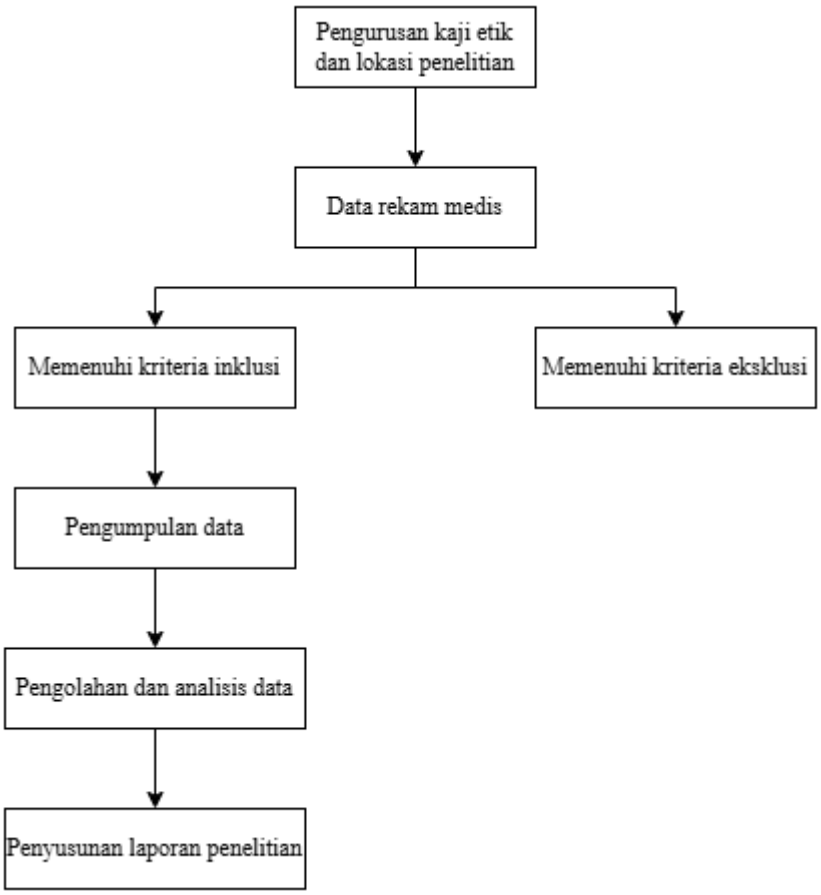
a. Analisis univirat

Untuk memperlihatkan distribusi dan frekuensi tiap variabel yang diteliti. Analisis univariat digunakan untuk mengetahui karakteristik subjek (usia, jenis kelamin).

b. Analisis bivarat

Untuk menganalisis hubungan antara variabel yang diteliti yaitu gejala klinis pasien leukemia dengan gambaran histopatologi sumsum tulang. Analisis data dilakukan dengan uji *chi-square*. Tingkat kemaknaan yang digunakan adalah $p<0,05$ dengan derajat kemaknaan 95%, apabila nilai $p\geq0,05$ berarti tidak terdapat hubungan yang bermakna antara variabel tergantung dan variabel bebas yang diteliti.

4.5.3 Alur kerja penelitian



Gambar 3. Alur kerja penelitian

4.6 Etika penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan setelah memperoleh persetujuan etik dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti. Besifat retrospektif (historis), penelitian ini tidak melibatkan intervensi langsung terhadap pasien. Seluruh data yang digunakan akan dijaga kerahasiaanya dan semata-mata dimanfaatkan untuk tujuan akademik.

4.7 Penjadwalan penelitian

Tabel 4. Penjadwalan penelitian

Kegiatan	2025-2026										
	Mar	Apr	Mei	Jun	Jul	Ags	Sep	Okt	Nov	Des	Jan
Pemilihan judul, persiapan pengumpulan data											
Penyusunan dan penyelesaian BAB I											
Penyusunan dan penyelesaian BAB II											
Penyusunan dan penyelesaian BAB III											
Penyusunan dan penyelesaian BAB IV											
Pengumpulan proposal											
Persiapan ujian proposal											
Penyusunan dan penyelesaian BAB V											
Penyusunan dan penyelesaian BAB VI											
Penyusunan dan penyelesaian BAB VII											
Persiapan ujian skripsi											

DAFTAR PUSTAKA

1. Liem EF, Mantrix M, Rampengan N. Hubungan Kadar Hemoglobin Dan Tercapainya Remisi Pada Anak Penderita Leukemia Akut. Jurnal Medik Dan Rehabilitasi. 2019;1(3).
2. American Cancer Society. Acute Myeloid Leukemia Early Detection, Diagnosis, and Types. cancer.org [Internet]. 2025 Mar 4;1–26. Available from: www.cancer.org/cancer/types/myelodysplastic-syndrome.html
3. Sianny H, Rofinda ZD, Indrasari YN, et al. Buku Rumpun Patologi Klinik. Rfinayeni V, Sukma WN, Widiyanto AP, editors. Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium Indonesia; 2023.
4. Amalia C, Hanggara DS. Hubungan Profil Hematologi Terhadap Peluang Remisi Komplit pada Anak Leukemia Mieloblastik Akut. CHMK Health Journal. 2021;5(1).
5. Wibawa IMBC, Subawa AAN, Yasa IWP, et al. Gambaran Karakteristik Pasien Acute Myeloid Leukemia Di Rsup Sanglah Denpasar Tahun 2018. E-Jurnal Medika Udayana. 2021 Jun;10(6):38–45.
6. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory : Cancer Today [Internet]. Lyon, France : International Agency for Research on Cancer; 2024 [cited 2025 Jul 4]. Available from: from: https://gco.iarc.who.int/today, accessed
7. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Indonesia Statistics at a glance, 2022. 2024.
8. Rahmat R, Tjong D, Almurdi A, et al. Nilai Leukosit, Eritrosit dan Trombosit pada Penderita Leukemia Limfoblastik Akut Pasien Anak. Jurnal Kesehatan Perintis. 2022;9:76–81.
9. Angkasa YK, Suryawan N, Prihatni D. Clinical and Laboratory Manifestation of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia as an Assessment of Severity: A Study in Dr. Hasan Sadikin General Hospital. Althea Medical Journal. 2019 Jun;6(2):65–70.
10. Wang SA, Hasserjian RP, Tam W, et al. Bone marrow morphology is a strong discriminator between chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified and reactive idiopathic hypereosinophilic syndrome. Haematologica. 2017 Jul;102(8):1352–60.
11. Runjic E, Jelicic Kadic A, Bastian L, et al. Clinical and Cytogenetic Characteristics of Children With Leukemia 20-Year Retrospective Study. J Pediatr Hematol Oncol. 2023 Mar;45(2):E161–6.
12. Alwi I, Setiati S, Syam A. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 7th ed. Vol. 2. Interna Publishing; 2024.

13. Sembiring K, Siahaan GM, Siregar SG, et al. Leukimia. Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia. 2024;

14. Amini M, Sharma R, Jani C. Gender differences in leukemia outcomes based on health care expenditures using estimates from the GLOBOCAN 2020. Archives of Public Health. 2023;81:1–16.

15. Digambiro R, Parwanto E. Prinsip Terapi Kanker. Diagmbiro R, Parwanto E, editors. Klaten: Penerbit Underline; 2024.

16. Ramatillah DL, Lucyanawati S, Pangestu AA, et al. Edukasi dan Deteksi Dini Penyakit Leukimia Kepada Masyarakat di RPTRA Tunas Harapan Sunter Jakarta. Jurnal Berdikari. 2019;2(2):44–7.

17. Hwang SM. Classification of acute myeloid leukemia. Vol. 55, Blood Research. Korean Society of Hematology; 2020. p. 1–4.

18. Tazi Y, Arango-Ossa JE, Zhou Y, et al. Unified classification and risk-stratification in Acute Myeloid Leukemia. Nat Commun. 2022;13(4622):1–16.

19. Digambiro R, Parwanto E. Pedoman Penelitian Kanker. Digambiro R, Parwanto E, editors. Klaten: Penerbit Underline; 2024.

20. Chang JHC, Poppe MM, Hua CH, et al. Acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2020 May;68(Suppl.2):S1–7.

21. Setiati S, Fadjari H. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam FK UI Jilid II. Jakarta; 2015. 698–700 p.

22. Hehlmann R. Chronic Myeloid Leukemia in 2020. Vol. 4, HemaSphere. Wolters Kluwer Health; 2020. p. 1.

23. Coutre S. Chronic Lymphocytic Leukemia [Internet]. Leukemia & Lymphoma Society; 2021. Available from: www.LLS.org/Community

24. Nagar V, Patil N, Gudur A, et al. Clinicopathological study of acute myeloid leukemia in a tertiary care hospital. Int J Health Sci (Qassim). 2022 Apr 8;(S2):3070–7.

25. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. Am J Hematol. 2021 Dec;96:1679–705.

26. Delgado J, Nnadeu F, Colomer D, et al. Chronic lymphocytic leukemia: from molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. Haematologica [Internet]. 2020 Jul 3;105(9):2205–17. Available from: https://haematologica.org/article/view/9796

27. Rosita L, Cahya AA, Arfira FR. Hematologi Dasar. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia; 2019.

28. Viviana M, Mulyono E, Atmojo FW, et al. Bone Marrow Puncture (BMP): The Initial Step in the Management of Myelodysplastic Syndromes (MDS). International Journal of Medical Science and Clinical Research Studies [Internet]. 2025 Jan;5(1):5–8. Available from: https://doi.org/10.47191/ijmscrs/v5

29. Rindy LJ, Chambers AR. Bone Marrow Aspiration and Biopsy. National Center for Biotechnology Information. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

30. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022 Sep 5;140:1200–28.

31. Wong J, Jackson R, Chen L, et al. Determination of age-dependent bone marrow normocellularity. Am J Clin Pathol. 2024;161(2):170–6.

32. Jain AG, Zhang L, Bennett JM, et al. Myelodysplastic Syndromes with Bone Marrow Fibrosis: An Update. Ann Lab Med. 2022 Sep 29;42:299–305.

33. Chennamadhavuni A, Iyengar V, Mukkamalla SKR. Leukemia. National Center of Biothechnology Information. StatPearls Publishing; 2023.

34. Lohr S. Sampling: Design and analysis. 3rd ed. New York: Chapman and Hall/CRC; 2021.

35. Egbuchulem K. The Basics of Sample Size Estimation: An Editor's View. Ann Ibd Pg Med. 2023;21(1):5–10.

LAMPIRAN

Lampiran 1. *Dummy* tabel univariat

Karakteristik	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Leukemia		
AML		
ALL		
CML		
CLL		
Jenis kelamin		
Laki-laki		
Perempuan		
Data klinis		
Demam		
Perdarahan		
Nyeri tulang		
Persentase sel blast		
Normal		
Meningkat		
Selularitas		
Normoseluler		
Hiperseluler		
Hiposeluler		
Derajat fibrosis		
Normal		
Ringan		
Sedang		
Berat		

Lampiran 2. *Dummy* tabel bivariat

Selularitas	Demam				p
	Iya		Tidak		
	n	%	n	%	
Hiposelular					
Normoselular					
Hiperselular					

Selularitas	Perdarahan				p
	Iya		Tidak		
	n	%	n	%	
Hiposelular					
Normoselular					
Hiperselular					

Selularitas	Nyeri tulang				p
	Iya		Tidak		
	n	%	n	%	
Hiposelular					
Normoselular					
Hiperselular					

Persentase sel blast	Demam				p
	Iya		Tidak		
	n	%	n	%	
Normal					
Meningkat					

Persentase sel blast	Perdarahan				p
	Iya		Tidak		
	n	%	n	%	
Normal					
Meningkat					

Persentase sel blast	Nyeri tulang				p
	Iya		Tidak		
	n	%	n	%	
Normal					
Meningkat					

Derajat fibrosis	Demam				p
	Iya		Tidak		
	n	%	n	%	
Normal					
Ringan					
Sedang					
Berat					

Derajat fibrosis	Perdarahan				p
	Iya		Tidak		
	n	%	n	%	
Normal					
Ringan					
Sedang					
Berat					

Derajat fibrosis	Nyeri tulang				p
	Iya		Tidak		
	n	%	n	%	
Normal					
Ringan					
Sedang					
Berat					