HUBUNGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI SUMSUM TULANG DENGAN HASIL PEMERIKSAAN HB, LEUKOSIT DAN TROMBOSIT PADA PASIEN LEUKEMIA

PROPOSAL SKRIPSI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

MATTHEW TIMOTHY NAINGGOLAN
NIM : 030002200094

UNIVERSITAS TRISAKTI
FAKULTAS KEDOKTERAN
JAKARTA, JULI 2025

Bidang Ilmu: Klinik

PROPOSAL SKRIPSI

HUBUNGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI SUMSUM TULANG DENGAN HASIL PEMERIKSAAN HB, LEUKOSIT DAN TROMBOSIT PADA PASIEN LEUKEMIA

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Matthew Timothy Nainggolan
NIM : 030002200094

PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI
JAKARTA, JULI 2025

PERSETUJUAN

Proposal Skripsi

Judul:

HUBUNGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI SUMSUM TULANG DENGAN HASIL PEMERIKSAAN HB, LEUKOSIT DAN TROMBOSIT PADA PASIEN LEUKEMIA

Nama mahasiswa: Matthew Timothy Nainggolan

NIM 030002200094

Telah disetujui untuk diuji di hadapan

Tim Penguji Proposal Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Selasa, Tanggal 1 Juli 2025

Pembimbing

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

NIK: 3282/USAKTI

PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI

Judul:

HUBUNGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI SUMSUM TULANG DENGAN HASIL PEMERIKSAAN HB, LEUKOSIT DAN TROMBOSIT PADA PASIEN LEUKEMIA

Nama mahasiswa: Matthew Timothy Nainggolan

NIM 030002200094

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

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Selasa, Tanggal 1 Juli 2025

Ketua Penguji

Nama : dr. Erica Kholinne, Sp.OT(K), PhD ……

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	: Matthew Timothy Nainggolan
NIM	: 030002200094
Program Studi	: Pendidikan Dokter
Alamat Korespondensi	: Jl. Kav Marinir Blok AC.3/1, Pondok Kelapa, Duren Sawit, Jakarta Timur, 13450
Telepon / mobile	: 081381748343
E-mail	: 030002200094@std.trisakti.ac.id
Judul skripsi	: Hubungan Gambaran Histopatologi Sumsum Tulang dengan Hasil Pemeriksaan Hb, Leukosit dan Trombosit 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 mestinya.

Jakarta, 1 Juli 2025

Matthew Timothy Nainggolan
NIM 030002200094

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 3
1.3 Tujuan penelitian 3
1.3.1 Tujuan umum 3
1.3.2 Tujuan khusus 3
1.4 Hipotesis 3
1.5 Manfaat 4
1.5.1 Manfaat untuk ilmu pengetahuan 4
1.5.2 Manfaat untuk profesi 4
1.5.3 Manfaat untuk masyarakat 4
BAB II TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA DAN KERANGKA TEORI 5
2.1 Leukemia 5
2.1.1 Definisi 5
2.1.2 Faktor predisposisi 5
2.1.3 Klasifikasi leukemia 6
2.2 Leukemia mieloblastik akut 6
2.2.1 Definisi 6
2.2.2 Etiologi 7
2.2.3 Patogenesis 7
2.2.4 Klasifikasi 8
2.2.5 Tanda dan gejala klinis 9

2.2.6 Data laboratorium 10
2.3 Leukemia limfoblastik akut 10
2.3.1 Definisi 10
2.3.2 Etiologi 11
2.3.3 Patogenesis 11
2.3.4 Klasifikasi 12
2.3.5 Tanda dan gejala klinis 13
2.3.6 Data laboratorium 13
2.4 Leukemia mielositik kronis 13
2.4.1 Definisi 13
2.4.2 Etiologi 14
2.4.3 Patogenesis 14
2.4.4 Klasifikasi 15
2.4.5 Tanda dan gejala klinis 16
2.4.6 Data laboratorium 16
2.5 Leukemia limfositik kronis 17
2.5.1 Definisi 17
2.5.2 Etiologi 17
2.5.3 Patogenesis 18
2.5.4 Klasifikasi 18
2.5.5 Tanda dan gejala klinis 19
2.5.6 Data laboratorium 19
2.6 Pemeriksaan darah lengkap 20
2.6.1 Definisi 20
2.6.2 Perubahan parameter hematologi pada leukemia 20
2.7 Pemeriksaan histopatologi sumsum tulang 23
2.7.1 Definisi 23
2.7.2 Indikasi 23
2.7.3 Teknik aspirasi dan biopsi 24
2.7.4 Penilaian morfologi sel blast, fibrosis dan selularitas 24
2.8 Korelasi antara gambaran histopatologi sumsum tulang dengan hasil pemeriksaan darah lengkap 25
2.9 Ringkasan pustaka 26
2.10 Kerangka teori 28

BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL 29
3.1 Kerangka konsep 29
3.2 Variabel penelitian 29
3.2.1 Variabel bebas 29
3.2.2 Variabel tergantung 29
3.3 Definisi operasional 30
BAB IV METODE PENELITIAN 32
4.1 Desain penelitian 32
4.2 Lokasi dan waktu penelitian 32
4.2.1 Lokasi penelitian 32
4.2.2 Waktu penelitian 32
4.3 Populasi, subjek, dan sampel penelitian 32
4.3.1 Populasi penelitian 32
4.4 Sampel penelitian 32
4.4.1 Besar sampel 33
4.5 Bahan dan instrumen penelitian 34
4.6 Pengolahan dan analisis data 34
4.6.1 Pengolahan data 34
4.6.2 Analisis data 35
4.7 Alur kerja penelitian 36
4.8 Etika penelitian 36
4.9 Penjadwalan penelitian 37
DAFTAR PUSTAKA 38
LAMPIRAN 42

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi leukemia mieloblastik akut menurut FAB 8
Tabel 2 Kriteria fase akselerasi menurut ELN 2013 dan WHO..... 15
Tabel 3. Kriteria fase krisis blastik menurut ELN 2013 dan WHO 16
Tabel 4. Stadium LLK menurut RAI 18
Tabel 5. Stadium LLK menurut Binet..... 19
Tabel 6. Ringkasan Pustaka 26
Tabel 7. Definisi operasional 30
Tabel 8. Jadwal penelitian..... 37

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka teori 28
Gambar 2. Kerangka konsep 29
Gambar 3. Alur kerja 36

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. *Dummy* tabel univariat 42
Lampiran 2. *Dummy* tabel bivariat 43

DAFTAR ARTI SINGKATAN

ALL	: *Acute Lymphocytic Leukemia*
AML	: *Acute Myeloid Leukemia*
AP	: *Accelerated Phase*
BMF	: *Bone marrow fibrosis*
BP	: *Blastic Phase*
CLL	: *Chronic Lymphocytic Leukemia*
CML	: *Chronic Myeloid Leukemia*
FAB	: *French-American-British*
GLOBOCAN	: *Global Burden of Cancer Study*
Hb	: Hemoglobin
TNF α	: *Tumor Necrosis Factor α*
TGF β	: *Transforming Growth Factor β*
WHO	: *World Health Organization*

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Leukemia merupakan penyakit keganasan hematologi yang terjadi akibat proliferasi dan diferensiasi sel induk hematopoietik atau sel progenitor yang mengalami transformasi ke arah keganasan, dijumpai adanya perubahan komponen hematopoietik sumsum tulang yang normal menjadi sel darah abnormal atau neoplastik.(1) Leukemia diklasifikasikan menjadi akut dan kronis dengan mieloid dan limfoid berdasarkan *French-American-British* (FAB). Terdapat empat jenis utama leukemia meliputi leukemia limfoblastik akut (LLA), leukemia mieloblastik akut (LMA), leukemia limfositik kronik (LLK), dan leukemia mielositik kronik (LMK).(2)

Secara global, mengacu pada *Global Burden of Cancer Study* (GLOBOCAN) tahun 2020 yang dilaporkan oleh *World Health Organization* (WHO), leukemia menyumbang sekitar 2,5% dari seluruh insiden kanker baru dan 3,1% dari seluruh kematian akibat kanker.(2) Pada tahun yang sama, terdapat lebih dari 474.000 kasus baru dan lebih dari 311.000 kematian akibat leukemia.(2) Di Indonesia, pada tahun 2022, leukemia menempati urutan ke sembilan kanker tersering dengan jumlah insiden baru sebesar 13.959 kasus atau sebesar 3,4% dan angka mortalitas mencapai 10.370 orang. Prevalensi leukemia pada 5 tahun terakhir yaitu sebesar 42.867 kasus.(3)

Insidensi kasus baru dan persentase angka mortalitas leukemia menunjukkan tren penurunan di Indonesia jika dibandingkan dengan tahun 2020, namun angka penurunannya belum signifikan.(2) Meski leukemia lebih jarang dibanding tumor solid, tetapi angka kematian sudah cukup tinggi, yaitu dengan menempati urutan kesepuluh kematian akibat kanker di seluruh dunia, menunjukkan urgensi deteksi dan penatalaksanaan dini.(2)

Pada penderita leukemia dapat ditemukan beberapa gejala klinis yang mencakup lemas, pucat, kelelahan, peningkatan risiko perdarahan seperti epistaksis atau perdarahan pada gusi, penurunan berat badan dan demam. Hal ini dapat terjadi

akibat adanya perubahan hematologis pada pasien leukemia. Pada leukemia, jumlah trombosit dapat menurun akibat infiltrasi sumsum tulang dan gangguan fungsi megakariosit. Anemia atau penurunan kadar hemoglobin dapat juga terjadi pada pasien leukemia akibat produksi eritrosit terganggu.[4] Jumlah leukosit pada pasien anemia dapat meningkat atau menurun, tergantung jenis dan fase penyakit leukemia.[5] Untuk mengetahui perubahan hematologi yang terjadi pada pada pasien leukemia dapat dilakukan pemeriksaan laboratorium.[1]

Pemeriksaan laboratorium merupakan salah satu alat untuk mendiagnosis leukemia. Pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk menegakan diagnosis leukemia mencakup pemeriksaan aspirasi sumsum tulang, pemeriksaan darah lengkap, dan evaluasi apusan darah tepi.[1] Standar emas untuk menegakkan diagnosis, mengklasifikasi subtipe, dan menilai beban penyakit adalah aspirasi dan biopsi sumsum tulang, karena hanya pemeriksaan ini yang dapat menghitung persentase sel blast, morfologi sel, selularitas/kepadatan sumsum tulang, dan fibrosis sumsum tulang secara langsung.[6] Namun, prosedur tersebut mahal, invasif, dan ketersediaan pemeriksaan ini belum tersedia merata di fasilitas layanan primer. Sementara itu, pemeriksaan darah lengkap untuk menganalisis kadar hemoglobin (Hb), leukosit total, serta trombosit sudah tersedia luas dan murah. Setiap kecurigaan leukemia yang muncul dari pemeriksaan darah lengkap harus dikonfirmasi melalui pemeriksaan sumsum tulang agar diagnosis akurat dan tatalaksana tepat sasaran.[7]

Penelitian yang dilakukan oleh Singh dan Agarwal yang dilakukan di India pada tahun 2024 menunjukan adanya hubungan yang kuat antara peningkatan persentase sel blast sumsum tulang serta peningkatan fibrosis dengan hasil pemeriksaan darah lengkap yaitu penurunan Hb dan trombosit serta kenaikan leukosit.[8] Pada penelitian Mohamed dkk. yang dilakukan di Qatar pada tahun 2022 menyatakan bahwa peningkatan selularitas sumsum tulang berhubungan dengan peningkatan leukosit.[9] Akan tetapi pada penelitian Zhang X dkk. yang dilakukan di Tiongkok pada tahun 2022 menyatakan tidak ada perbedaan yang bermakna pada Hb, leukosit, dan trombosit dengan fibrosis sumsum tulang.[10]

Adanya perbedaan pendapat dan hasil yang bertentangan terkait terdapat hubungan dan tidak terdapat hubungan dari penelitian gambaran histopatologi sumsum tulang dan hasil pemeriksaan Hb, leukosit dan trombosit pada pasien leukemia sebelumnya, membuat peneliti tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut.

1.2 Perumusan masalah

Apakah terdapat hubungan antara Gambaran histopatologi sumsum tulang dengan hasil pemeriksaan Hb, leukosit dan trombosit pada pasien leukemia?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Untuk meningkatkan pengetahuan tentang gambaran histopatologi sumsum tulang terhadap hasil pemeriksaan Hb, leukosit, dan trombosit pada pasien leukemia.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui dan mendeskripsikan gambaran histopatologi sumsum tulang pada pasien leukemia.
2. Mengukur kadar Hb, jumlah leukosit, dan jumlah trombosit pada pasien leukemia.
3. Menilai hubungan antara gambaran histopatologi sumsum tulang dengan kadar Hb, leukosit dan trombosit pada pasien leukemia.

1.4 Hipotesis

Terdapat hubungan antara gambaran histopatologi sumsum tulang dengan hasil pemeriksaan Hb, leukosit, dan trombosit pada pasien leukemia.

1.5 Manfaat

1.5.1 Manfaat untuk ilmu pengetahuan

Hasil hasil penelitian ini, diharapkan dapat memperkaya literatur mengenai hubungan antara gambaran histopatologi sumsum tulang dengan hasil pemeriksaan Hb, leukosit, dan trombosit pada pasien leukemia, menjadi data empiris karena penelitian ini jarang dilakukan di Indonesia, serta dapat menjadi referensi untuk penelitian lanjutan dalam bidang hematologi.

1.5.2 Manfaat untuk profesi

Bagi tenaga medis, rumah sakit dan fasilitas kesehatan diharapkan dapat memberikan informasi lebih lanjut mengenai hubungan antara gambaran histopatologi sumsum tulang dengan hasil pemeriksaan Hb, leukosit, dan trombosit pada pasien leukemia, sehingga diagnosis dapat ditegakkan lebih awal dan dapat diberikan penatalaksanaan dengan tepat guna meningkatkan kelangsungan hidup.

1.5.3 Manfaat untuk masyarakat

Melalui hasil penelitian ini, diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam meningkatkan pengetahuan masyarakat mengenai pentingnya pemeriksaan histopatologi sumsum tulang dan pemeriksaan darah pada pasien leukemia.

BAB II
TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA DAN KERANGKA TEORI

2.1 Leukemia

2.1.1 Definisi

Leukemia atau kanker darah adalah penyakit keganasan hematologik yang terjadi akibat proliferasi dan diferensiasi sel induk hematopoietik atau sel progenitor yang bertransformasi ke arah keganasan, ditandai dengan adanya perubahan komponen hematopoietik sumsum tulang yang normal menjadi sel darah abnormal atau neoplastik.(1) Hal tersebut dapat terjadi akibat proliferasi yang tidak terkontrol dari klon sel darah imatur yang berasal dari sel induk hematopoietik.(11) Selain itu, terjadi juga infiltrasi tidak terkendali disertai proliferasi jaringan hematopoietik lainnya yang nantinya dapat mengganggu aktivitas jaringan hematopoietik normal sehingga mengakibatkan munculnya berbagai macam manifestasi klinis.(12) Penatalaksanaan kanker darah dapat melibatkan berbagai modalitas terapi, antara lain kemoterapi, terapi target, dan imunoterapi. Kemoterapi bertujuan untuk menghancurkan sel-sel kanker yang membelah dengan cepat dan dapat diterapkan sebagai terapi neoadjuvan, adjuvan, maupun paliatif. Terapi target bekerja dengan cara menyerang komponen molekuler spesifik pada sel kanker sehingga meminimalkan kerusakan pada sel normal. Sementara itu, imunoterapi bertujuan untuk mengaktivasi dan memperkuat sistem imun tubuh agar mampu mengenali dan menghancurkan sel kanker secara lebih efektif.(13)

2.1.2 Faktor predisposisi

Faktor predisposisi terhadap leukemia masih belum dapat diidentifikasi secara pasti, namun diduga melibatkan berbagai faktor, antara lain faktor genetik, lingkungan, serta gaya hidup. Faktor genetik berperan dalam risiko leukemia, seperti pada perubahan kromosom trisomi 12, delesi kromosom 13q dan delesi kromosom 11q. Beberapa kondisi kelainan bawaan seperti sindrom Down, sindrom Bloom, neurofibromatosis, neutropenia kongenital, dan anemia Fanconi dapat menjadi faktor predisposisi leukemia.(14) Faktor lingkungan yaitu paparan radiasi pengion dosis sedang hingga tinggi baik dari pemeriksaan radiologi berulang

maupun kecelakaan dengan radiasi seperti nuklir, paparan bahan kimia tertentu seperti benzena yang terdapat dalam industri petrokimia, serta paparan pestisida dapat meningkatkan risiko leukemia.[14] Faktor gaya hidup seperti merokok dan paparan asap rokok juga dapat meningkatkan risiko leukemia.[15]

2.1.3 Klasifikasi leukemia

Leukemia dapat diklasifikasikan sebagai akut atau kronis berdasarkan kecepatan proliferasi, dan sebagai mielositik atau limfositik berdasarkan sel pencetusnya. Dengan demikian, terdapat empat jenis utama leukemia, subtipe yang dominan meliputi leukemia limfoblastik akut (LLA), leukemia mieloblastik akut (LMA), leukemia limfositik kronik (LLK), dan leukemia mielositik kronik (LMK).[2] LMA dan LMK melibatkan rantai mieloid sedangkan LLA dan LLK melibatkan rantai limfoid.

2.2 Leukemia mieloblastik akut

2.2.1 Definisi

LMA merupakan suatu penyakit yang ditandai oleh transformasi neoplastik serta abnormalitas fungsi sel-sel progenitor dari seri mieloid. Menyebabkan terjadi proliferasi dan diferensiasi abnormal sel induk hematopoietik yang berlangsung secara luas/sistemik dan ganas/maligna. Akibat dari kondisi tersebut, fungsi hematopoietik sumsum tulang dalam memproduksi sel darah normal menjadi tertekan dan terjadi kelainan pada komponen sumsum tulang.[16] Tubuh meningkatkan jumlah sel darah putih yang belum matur atau *myeloblast*. Karena masih imatur, sel darah ini tidak seperti sel darah putih normal dalam mekanisme pertahanan terhadap infeksi. *Myeloblast* berkembang dengan cepat menggantikan sel darah di sumsum tulang, sehingga pasien LMA rentan untuk terserang penyakit akibat *myeloblast* tidak mampu melawan infeksi dalam tubuh. Terhentinya proses maturasi sel pada fase awal perkembangan mengakibatkan penurunan produksi sel darah normal, sehingga dapat menyebabkan timbulnya anemia, trombositopenia, dan neutropenia. LMA memiliki insidensi yang lebih tinggi pada populasi dewasa dibandingkan pada populasi anak-anak, meskipun beberapa subtipe dapat muncul pada individu muda.[17] Penyakit ini bersifat heterogen dan menunjukkan perjalanan

klinis yang agresif, memerlukan penanganan segera dan intensif untuk meningkatkan prognosis pasien.[1]

2.2.2 Etiologi

Sebagian besar penyebab pasti LMA belum diketahui, namun terdapat sejumlah faktor yang telah diidentifikasi sebagai penyebab maupun faktor predisposisi LMA pada populasi tertentu. Faktor ini dibagi menjadi tiga yaitu faktor intrinsik, faktor lingkungan, dan faktor gaya hidup.[1] Faktor intrinsik berupa kelainan kromosom atau sindrom genetik, riwayat penyakit dalam keluarga dan gangguan darah tertentu. Faktor lingkungan seperti paparan radiasi maupun pajanan bahan kimia tertentu. Faktor gaya hidup berupa perilaku kebiasaan merokok. Sindrom genetik dan kelainan kromosom saat lahir seperti trisomi 21 atau penyakit sindrom Down, memiliki kemungkinan 10 sampai 18 kali lebih besar mengalami leukemia. Selain itu, Sindrom genetik lain seperti sindrom Bloom, anemia Fanconi, neurofibromatosis, neutropenia kongenital juga turut andil dalam meningkatkan risiko LMA.[1] Keluarga dekat pengidap LMA juga meningkatkan risiko dan gangguan darah tertentu seperti sindrom mielodisplasia, neoplasma mieloproliferatif, anemia aplastik, dan hemoglobinuria nokturnal paroksismal juga meningkatkan risiko LMA.[14] Pajanan radiasi pengion dalam dosis tinggi seperti pada bom atom, reaktor nuklir dan terapi radiasi kanker meningkatkan risiko LMA.[15] Pajanan bahan kimia dalam hal ini benzena dan formaldehid, yaitu suatu zat kimia yang banyak digunakan pada dunia industri petrokimia, merupakan zat leukemogenik untuk LMA. Pajanan benzena dan formaldehid dalam jumlah besar serta durasi yang lama dapat berpotensi menimbulkan LMA.[14] Gaya hidup merokok juga mempengaruhi terjadinya LMA.[1]

2.2.3 Patogenesis

Patogenesis utama terjadinya LMA disebabkan oleh gangguan maturasi/pematangan sel sehingga proses diferensiasi sel mieloid berhenti pada fase sel blast (sel muda) yang menyebabkan akumulasi blast di sumsum tulang. Penumpukan sel-sel muda ini membuat terjadinya gangguan hematopoiesis normal kemudian menyebabkan sumsum tulang gagal memproduksi cukup sel darah/*bone marrow failure syndrome*, dimulai dengan munculnya sitopenia seperti anemia,

leukopenia dan trombositopenia. Adanya leukopenia meningkatkan kerentanan pasien terhadap infeksi, termasuk infeksi oportunistik dari flora normal tubuh, sedangkan trombositopenia menimbulkan manifestasi perdarahan. Adanya anemia menyebabkan kelelahan, sesak napas, dan pucat. Sel-sel muda atau sel blast berpotensi untuk bermigrasi/keluar dari sumsum tulang dan menyebar ke berbagai organ lain, termasuk kulit, tulang, serta jaringan lunak lainnya hingga sistem saraf pusat, serta dapat menyebabkan kerusakan pada organ-organ tersebut.[1]

2.2.4 Klasifikasi

Pada tahun 1976 ahli hematologi dari 3 negara yaitu Amerika Serikat, Perancis dan Inggris menetapkan klasifikasi LMA menjadi 8 subtipe dari M0 hingga M7. Klasifikasi ini diberi nama klasifikasi FAB yang nantinya ditentukan berdasarkan pemeriksaan morfologi sel dan pengecatan sitokimia dengan *Sudan Black B* dan mieloperoksidase.[18]

Tabel 1. Klasifikasi leukemia mieloblastik akut menurut FAB[18]

Subtipe FAB	Nama
M0	Leukemia mieloblastik akut tidak berdiferensiasi
M1	Leukemia mieloblastik akut tidak dengan maturasi minimal
M2	Leukemia mieloblastik akut dengan pematangan
M3	Leukemia promielositik akut
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

Pada subtipe M0, M1, M2, dan M3, keterlibatan lini granulositik lebih menonjol dan dibedakan menurut tingkat pematanganya. Subtipe M4 merupakan campuran granulositik dan setidaknya terdapat 20% sel monositik. Pada subtipe M5 terdapat sekitar 80% sel monositik. M6 memperlihatkan diferensiasi sel eritroid yang didominasi dengan gambaran displasia dan perubahan megaloblastik yang menonjol. Subtipe M7 dapat diidentifikasi berdasarkan keberadaan antigen megakariosit yang dapat dideteksi melalui pemeriksaan *flow cytometry* atau imunohistokimia.[18]

Menurut Klasifikasi WHO, LMA dibagi menjadi beberapa kategori utama. Kategori pertama adalah LMA dengan translokasi sitogenik rekuren, yang mencakup LMA dengan t(8;21)(q22;q22) atau fusi LMA1(CBFα)/ETO, APL dengan t(15;17)(q22;a11-12) serta varian-variannya yang melibatkan PML/RARα, dan LMA dengan eosinofil sumsum tulang abnormal yang memiliki inversi (16)(p13q22) atau translokasi t(16;16)(p13q22) yang menghasilkan fusi CBFβ/MYH11. Kategori ini juga meliputi LMA dengan abnormalitas pada kromosom 11q23 (MLL). Kategori selanjutnya adalah LMA dengan displasia *multilineage*. Sub-kategori ini dibagi lagi menjadi LMA yang disertai sindrom mielodisplasia dan LMA tanpa sindrom mielodisplasia. Kemudian, ada LMA dan sindroma mielodisplastik yang berkaitan dengan terapi. Ini merujuk pada leukemia yang timbul sebagai efek samping dari pengobatan sebelumnya, seperti LMA yang disebabkan oleh obat alkilasi atau LMA yang disebabkan oleh epipodofilotoksin. Terakhir, terdapat kategori LMA yang tidak terspesifikasi namun berdasarkan karakteristik morfologinya, yaitu LMA diferensiasi minimal, LMA tanpa maturasi, LMA dengan maturasi, dan LMA dengan diferensiasi monositik. Selain itu, kategori ini juga mencakup jenis-jenis leukemia akut yang dominan pada lini sel tertentu, seperti Leukemia Monositik Akut, Leukemia Eritroid Akut, Leukemia Megakariositik Akut, Leukemia Basofilik Akut, dan Panmielosis Akut dengan mielofibrosis.[19]

2.2.5 Tanda dan gejala klinis

Tanda dan gejala klinis utama LMA meliputi kelelahan, perdarahan dan infeksi akibat dari kegagalan fungsi hematopoietik sumsum tulang. Perdarahan umumnya muncul dalam bentuk purpura atau petekie pada tungkai bawah, bisa juga berupa epistaksis, perdarahan pada gusi, dan perdarahan pada retina. Infeksi sering kali menyerang area tenggorokan, paru-paru, kulit dan daerah sekitar rektum dan dapat disertai dengan gejala demam. Leukostasis yaitu terjadi gumpalan leukosit yang menyumbat aliran vaskuler sering terjadi pada pasien dengan kadar leukosit lebih dari 100.000/mm^3. Gejala leukostasis yang sering dijumpai yaitu sesak napas, nyeri dada, dan gangguan kesadaran. Peningkatan kadar leukosit dapat menyebabkan gangguan metabolisme seperti hiperurisemia yang disebabkan oleh

proliferasi masif sel leukosit dan hipoglikemia yang disebabkan oleh penggunaan glukosa secara *in vitro* oleh sel darah. Infiltrasi sel blast ke dalam jaringan kulit dapat menimbulkan leukemia kutis yang ditandai dengan munculnya benjolan tidak berpigmen dan tidak menimbulkan rasa nyeri. Jika sel blast infiltrasi ke jaringan lunak, akan terbentuk nodul di bawah kulit yang dikenal sebagai kloroma. Sementara itu, bila infiltrasi sel blast terjadi pada tulang akan timbul keluhan nyeri tulang, baik secara spontan maupun saat mendapat rangsangan.[1]

2.2.6 Data laboratorium

Pemeriksaan laboratorium menyediakan informasi penting yang membantu dalam diagnosis, pemantauan, dan penentuan prognosis penyakit. Secara umum, ada beberapa temuan laboratorium yang khas yang dapat ditemui pada pasien LMA. Pada pemeriksaan darah lengkap dapat ditemukan leukositosis dimana leukosit meningkat secara signifikan melebihi nilai normal. Namun pada beberapa pasien, leukositosis tidak selalu dijumpai pada pasien LMA. Sekitar 50% kasus LMA terdapat leukositosis, sekitar 15% pasien menunjukan kadar leukosit yang tetap dalam rentang normal dan sekitar 35% pasien LMA mengalami neutropenia.[20] Pada pemeriksaan sumsum tulang, didapati sel-sel mieloblast yang tidak matang, yang merupakan ciri khas dari LMA. Temuan ini mencakup peningkatan proporsi sel blast, yang dapat mencapai lebih dari 20% dari total sel sumsum tulang, dan sering diiringi oleh adanya sel-sel abnormal.[1]

2.3 Leukemia limfoblastik akut

2.3.1 Definisi

LLA merupakan jenis keganasan neoplasma yang ditandai dengan proliferasi sel limfoblas muda, serta peningkatan jumlah limfoblas secara berlebihan di sumsum tulang, kelenjar getah bening, dan sirkulasi darah. Lebih dari 80% kasus menunjukan, asal sel limfoblas muda dari limfosit B, sedangkan sisanya adalah leukemia yang berasal dari sel T. Hanya sebagian kecil yaitu sekitar 15-20% kasus LLA terjadi pada orang dewasa dan sebagian besar kasus leukemia ini paling banyak terjadi pada anak-anak sekitar 80-85%. Namun, sebagian besar kematian akibat LLA, yaitu sekitar 4 dari 5 kasus terjadi pada orang dewasa.[1]

2.3.2 Etiologi

Sebagian besar penyebab pasti LLA pada orang dewasa masih belum diketahui. Adapun pada anak-anak, kasus LLA lebih sering dikaitkan dengan faktor keturunan dan faktor sindrom genetik. Faktor risiko LLA mencakup faktor sindrom genetik, faktor lingkungan, perkembangan LLA yang sudah dimulai sejak dalam kandungan dan faktor gaya hidup. Faktor sindrom genetik yaitu anak dengan sindrom Down berisiko 10 hingga 30 kali terjadinya leukemia khususnya LLA.[1] Translokasi Robertsonian yang melibatkan kromosom 15 dan 21 juga turut memperbesar risiko terjadinya LLA melalui mekanisme perluasan intrakromosomal kromosom 21. Perubahan genetik umumnya berdampak pada mekanisme seluler yang mengatur diferensiasi sel B dan sel T. Perubahan ini dimulai dari poin mutasi sampai penambahan atau kehilangan materi genetik. Sementara itu, perubahan epigenetik mencakup hilangnya ekspresi gen akibat hipermetilasi DNA, metilasi yang abnormal, modifikasi histon, perubahan pada mikroRNA, serta gangguan dalam interaksi protein dengan DNA. Faktor lingkungan yaitu paparan radiasi ionik berkontribusi terhadap peningkatan risiko terjadinya LLA. Paparan sinar-X dalam prosedur diagnostik maupun eksposur terhadap medan elektromagnetik frekuensi rendah telah dihubungkan dengan insidensi LLA pada masa anak.[1, 21] Selain itu paparan pestisida dan asap rokok juga dapat meningkatkan risiko LLA pada anak. Paparan zat kimia seperti benzena kadar tinggi pada pekerja kontemporer berpotensi memicu aplasia sumsum tulang, kerusakan kromosom dan meningkatkan risiko leukemia.[14] Faktor gaya hidup seperti merokok meningkatkan kemungkinan terjadinya LLA pada individu berusia lebih dari 60 tahun.[14]

2.3.3 Patogenesis

Perubahan genetik pada sel progenitor limfoid baik yang akan menjadi limfosit B maupun limfosit T menyebabkan gangguan dalam proses diferensiasi dan proliferasi sel. Perubahan tersebut yaitu kelainan jumlah kromosom maupun perubahan struktur kromosom seperti inversi, delesi, mutasi, dan amplifikasi. Alterasi-alterasi ini memicu timbulnya leukemia dengan mengaktifkan proto-onkogen, menghasilkan gen onkogenik baru, serta inaktivasi gen supresor tumor.

Walaupun laju pembelahan dan sintesis DNA pada sel leukemia lebih lambat dibandingkan sel hematopoiesis normal, sel leukemia tetap bereplikasi secara kontinu. Sel leukemia mengalami proliferasi kompetitif terhadap sel hematopoietik normal yang mengakibatkan terjadinya anemia, neutropenia dan trombositopenia. Selain menggantikan sel hematopoiesis di sumsum tulang, sel leukemia juga dapat menyebar ke jaringan ekstrameduler.[1]

2.3.4 Klasifikasi

WHO mengklasifikasikan LLA berdasarkan karakteristik molekular dan sitogenik. Secara garis besar terbagi menjadi 2 yaitu B *lymphoblastic leukemia/lymphoma* dan T *lymphoblastic leukemia/lymphoma*.[22] Untuk LLA/limfoma sel B, terdapat dua kelompok utama. Kelompok pertama adalah *B lymphoblastic leukemia/lymphoma not otherwise specified (NOS)*. Kelompok kedua adalah *B lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities*, yaitu LLA sel B yang ditandai oleh adanya kelainan genetik berulang yang khas. Kelainan genetik ini meliputi LLA dengan translokasi t(12;21)(p13.2;q22) yang melibatkan gen ETV6-RUNX1, LLA dengan translokasi t(9;22)(q34.1;q11.2) yang terkait dengan fusi gen BCR-ABL1, serta LLA dengan translokasi t(v;11q23.3) yang menunjukkan penataan ulang gen KMT2A. Selain itu, dalam kategori ini juga termasuk LLA dengan hiperdiploidi (jumlah kromosom lebih dari 50), LLA dengan hipodiploidi (jumlah kromosom kurang dari 45), LLA dengan translokasi t(5;14)(q31.1;q32.3) yang melibatkan gen IL3-IGH, dan LLA dengan translokasi t(1;19)(q23;p13.3) yang terkait dengan fusi gen TCF3-PBX1. Kategori kedua menurut klasifikasi WHO adalah T-limfoblastik leukemia/limfoma, yang merujuk pada jenis LLA yang berasal dari sel T.[22]

French American British mengklasifikasikan LLA berdasarkan morfologi yaitu diberi nama klasifikasi FAB, terbagi menjadi 3 yaitu L1, L2 dan L3.[1] L1 yaitu sel blas berukuran kecil seragam dengan sedikit sitoplasma dan *nucleoli* yang tidak jelas. L2 yaitu sel blas berukuran besar heterogen dengan *nucleoli* yang jelas dan rasio inti-sitoplasma yang rendah. L3 yaitu sel blas dengan sitoplasma bervakuola dan basofilik.[1]

2.3.5 Tanda dan gejala klinis

Gejala dan tanda klinis LLA yang dapat ditemukan yaitu anemia seperti pucat, lesu, dan sesak, perdarahan seperti petekie, purpura, ekimosis, perdarahan pada gusi, hematuria, perdarahan saluran gastrointestinal, dan perdarahan intrakranial. Terdapat tanda-tanda infeksi seperti demam serta infeksi dapat terjadi di area mulut, saluran pernapasan bagian atas maupun bawah, selulitis, dan bakteremia. Gejala lain berupa malaise dan *hyperhidrosis*/keringat berlebih akibat peningkatan metabolisme. Terdapat juga gejala nyeri tulang dan sendi, limfadenopati, hepatosplenomegali, dan massa di mediastinum.(1)

2.3.6 Data laboratorium

Pada pemeriksaan hitung darah lengkap, kadar leukosit dapat meningkat, normal ataupun menurun. Peningkatan leukosit atau hiperleukositosis yaitu leukosit >100.000/mm^3 terjadi pada 15% pasien. Sering ditemukan anemia normositik normokrom, disertai dominasi limfoblas dan trombositopenia. Sekitar sepertiga pasien menunjukan kadar trombosit di bawah 25.000/mm^3. Pada pemeriksaan aspirasi dan biopsi sumsum tulang menunjukan hiperselularitas disertai infiltrasi masif limfoblas, dengan proporsi sel berinti melebihi 90% pada LLA pasien dewasa.(1)

2.4 Leukemia mielositik kronis

2.4.1 Definisi

LMK merupakan neoplasma mieloproliferatif yang ditandai oleh peningkatan pertumbuhan sel induk hematopoietik mieloid di berbagai tahap diferensiasi. LMK merupakan jenis leukemia pertama yang berhasil diidentifikasi dan telah diketahui mekanisme patogenesisnya. LMK juga merupakan keganasan hematologis pertama dikaitkan dengan lesi genetik tertentu. Penyakit ini disebabkan oleh adanya translokasi kromosom 9 dengan lengan panjang kromosom 22. Insidensi LMK mencakup sekitar 20% dari seluruh kasus leukemia pada populasi dewasa, menempati urutan kedua setelah LLK. LMK biasanya menyerang pada rentang usia 40 hingga 50 tahun, tetapi, tetap dapat terjadi pada kelompok usia yang lebih muda dan pada kelompok tersebut cenderung bersifat lebih progresif.(1)

2.4.2 Etiologi

LMK dapat terbentuk disebabkan karena terjadinya translokasi resiprokal yang melibatkan lengan panjang kromosom 9 dan 22. Fusi antara gen ABL dari kromosom 9 dan gen BCR dari kromosom 22 membentuk gen BCR-ABL, yang diduga berperan utama dalam gangguan proliferasi sel pada LMK. Selain itu, terdapat sejumlah faktor yang berkontribusi dalam meningkatkan risiko terjadinya LMK seperti faktor usia, faktor lingkungan dan faktor gaya hidup. Orang dewasa sekitar usia 40 hingga 50 tahun memiliki risiko terjadinya LMK, usia rerata terdiagnosis adalah sekitar 64 tahun, sementara kasus pada populasi anak-anak dan remaja jarang dijumpai.[1] Faktor lingkungan yaitu paparan radiasi tinggi juga menjadi faktor terduga LMK. Paparan radiasi dosis tinggi seperti yang terjadi pasca ledakan bom atom di Hiroshima dan pada individu yang menjalani radioterapi kanker maupun petugas radiografer juga meningkatkan risiko terjadinya LMK.[21] Faktor gaya hidup yang berpengaruh dalam risiko menderita LMK yaitu obesitas. Obesitas menyumbang kenaikan dua kali lipat risiko terjadinya LMK.[1]

2.4.3 Patogenesis

Gabungan gen BCR dan gen ABL pada kromosom *Philadelphia* (Ph) memicu peningkatan proliferasi sel induk pluripoten dalam sistem hematopoiesis. Gen BCR-ABL memiliki sifat anti-apoptosis akibatnya gen tersebut memiliki kemampuan bertahan hidup lebih lama dibandingkan dengan sel normal. Gabungan kedua gen ini pada kromosom Ph menghasilkan protein 210 kD yang terlibat dalam proses leukemogenesis. Varian-varian BCR-ABL terbentuk melalui mekanisme translokasi antara kromosom 22 atau 9 dengan kromosom lainnya.[1] Selain itu, varian lain juga dapat terjadi disebabkan oleh perbedaan lokasi patahan pada gen BCR, yang tidak selalu terjadi di q11, melainkan dapat terjadi di q12 atau q13, sehingga menghasilkan protein dengan berat molekul yang berbeda. Selanjutnya gen BCR-ABL akan mengkodekan protein dengan berat molekul 210 kD yang dikenal sebagai p210. Protein ini mempunyai potensi memicu leukemogenesis. Gabungan kedua gen tersebut kemudian melakukan interaksi dengan sejumlah protein yang berada di sitoplasma, memicu transduksi sinyal dengan potensi

onkogenik. Sinyal tersebut mengaktivasi dan menekan proses transkripsi RNA sehingga mengganggu keseimbangan proliferasi sel dan apoptosis.[23]

2.4.4 Klasifikasi

LMK dapat diklasifikasikan berdasarkan fase atau tahapan penyakitnya, yaitu fase kronis/*Chronic Phase* (CP), fase akselerasi/*Accelerated Phase* (AP), dan fase blastik/*Blastic Phase* (BP). Pada fase blastik, LMK dapat menunjukkan karakteristik seperti LMA, limfoid, atau leukemia dengan garis keturunan campuran/*mixed lineage leukemia*. Sebagian besar pasien LMK terdiagnosis pada fase kronis, meskipun ada juga yang baru terdeteksi saat sudah memasuki fase akselerasi atau blastik. Pada fase kronis, umumnya ditemukan leukositosis dengan maturasi neutrofil yang bergeser ke kiri/*left-shifted*, eosinofilia, dan basofilia pada darah tepi.[24]

Tabel 2 Kriteria fase akselerasi menurut ELN 2013 dan WHO[25]

Fase akselerasi	
Kriteria ELN 2013	Blas dalam darah atau sumsum tulang 15-29%, atau blas + *promyelocytes* dalam darah atau sumsum tulang > 30%, dengan blas < 30% Basofil dalam darah ≥20% Trombositopenia menetap (< 100.000/mm^3) yang tidak berkaitan dengan terapi CCA/Ph +, *major route*, *on treatment*
Kriteria WHO	Blas dalam darah atau sumsum tulang 10-19% Basofil dalam darah perifer ≥20% Trombositopenia menetap (< 100.000/mm^3) yang tidak berkaitan dengan terapi CCA/Ph + on treatment Trombositosis (>1.000.000/mm^3) tidak responsif terhadap terapi Peningkatan ukuran limpa dan peningkatan jumlah leukosit yangtidak responsif terhadap terapi

Tabel 3. Kriteria fase krisis blastik menurut ELN 2013 dan WHO[25]

Fase blastik	
Kriteria ELN 2013	Blas dalam darah atau sumsum tulang ≥30%
	Proliferasi blas ekstramedular, terpisah dari limpa
Kriteria WHO	Blas dalam darah atau sumsum tulang ≥20%
	Proliferasi blas ekstramedular, terpisah dari limpa
	Kelompok sel blas dari biopsi sumsum tulang

2.4.5 Tanda dan gejala klinis

Pada CP tanda dan gejala klinis yang paling sering terjadi yaitu splenomegali atau pembesaran limpa, menyebabkan terasa cepat kenyang akibat penekanan lambung oleh limpa, dan nyeri perut bagian kiri atas serta gangguan pencernaan. Gambaran hipermetabolisme seperti rasa cepat lelah, lemas, keringat malam, dan penurunan berat badan terjadi akibat proliferasi sel leukemia. Pada AP dapat terjadi keluhan anemia seperti pucat dan dispnea bertambah berat, timbul petekie, dan ekimosis terjadi kembali apabila pembesaran limpa yang tadinya sudah mengecil dengan pemberian obat mielosupresi. Pada BP dapat ditemukan infeksi dan perdarahan hebat.[1]

2.4.6 Data laboratorium

Pada pemeriksaan darah lengkap, kadar Hb biasanya normal atau mengalami penurunan secara minimal di fase kronis. Hb dapat kurang dari 10 g/dl, kadar leukosit dalam tubuh dapat meningkat tinggi/leukositosis berat sekitar 20.000-60.000/mm^3. Trombosit dapat meningkat, normal, maupun menurun. Pada fase awal biasanya meningkat antara 500.000-600.000/mm^3. Pada pemeriksaan aspirasi dan biopsi sumsum tulang terdapat hiperseluler atau peningkatan selularitas disebabkan oleh proliferasi dari sel-sel leukemia. Sel blast kurang dari 30%, megakariosit juga tampak lebih banyak dan stroma sumsum tulang mengalami fibrosis.[1]

2.5 Leukemia limfositik kronis

2.5.1 Definisi

LLK merupakan bentuk keganasan limfoid kronis (*chronic lymphoproliferative disorders*) yang dicirikan oleh penumpukan limfosit matur di sirkulasi darah, sumsum tulang, kelenjar getah bening, hati dan limpa. LLK didefinisikan sebagai penyakit limfoproliferatif monoklonal yang ditandai dengan proliferasi dan akumulasi limfosit sel B yang secara morfologis matang tetapi secara imunologis tidak, berfungsi yang merupakan sel *smudge*, seperti yang terlihat pada apusan darah tepi. Gambaran klinisnya meliputi peningkatan jumlah limfosit, limfadenopati dan splenomegali.[1] Kebanyakan LLK adalah neoplasma sel B dan sisanya neoplasma sel T. LLK berbeda dari leukemia lainnya karena progresi penyakitnya lambat dan dapat berlangsung selama bertahun-tahun. Sel B leukemik dapat bertahan hidup hingga 5 tahun, sementara sel B normal umumnya bertahan tidak lebih dari 1 tahun. Insidensi LLK lebih tinggi pada laki-laki daripada wanita dengan perbandingan rasio adalah 1,7 : 1. Usia lanjut lebih sering mempengaruhi terjadinya LLK dan hanya 10-15% kurang dari 50 tahun.[1]

2.5.2 Etiologi

Penyebab LLK masih belum diketahui secara pasti, namun diperkirakan melibatkan abnormalitas kromosom, aktivasi onkogen dan infeksi retrovirus (RNA tumor virus). Pada 50% pasien LLK didapatkan ketidaknormalan kromosom yaitu trisomi kromosom 12, abnormalitas kromosom 13q di jalur q14 yaitu lokasi gen penekan RB-1, 14q+, delesi kromosom 6 dan 11. Selain itu, gangguan mekanisme imunosurveilan berperan terhadap proliferasi sel-sel induk leukemik.[1]

2.5.3 Patogenesis

Pada LLK ditemukan berbagai abnormalitas kromosom, dengan yang paling lazim meliputi trisomi 12, delesi 13q14, delesi 11q dan delesi 17p. Adanya abnormalitas kromosom memicu proliferasi sel induk leukemik serta meningkatkan kerentanan terhadap faktor-faktor leukemogenik. Selain itu, sitokin diperkirakan terlibat dalam mekanisme patogenesis dan progresi LLK. Sel LLK memproduksi TNF α (*Tumor Necrosis Factor* α) dan TGF β (*Transforming Growth Factor β*) yang mendorong proliferasi sel leukemik dan menekan pertumbuhan sel limfoid normal serta sumsum tulang. Interleukin 2, 4, 5, 6, 7, serta interferon δ dan α turut berkontribusi dalam stimulasi proliferasi sel leukemik dan penghambatan apoptosis.[1]

2.5.4 Klasifikasi

LLK dapat diklasifikasikan berdasarkan derajat penyakit berdasarkan kriteria RAI dan kriteria Binet. Kriteria Rai terdiri atas 5 stadium dan kriteria Binet terdapat 3 stadium.[1]

Tabel 4. Stadium LLK menurut RAI[1]

Stadium	Gejala klinis dan laboratorium	Median survival (bulan)
0	Limfositosis darah tepi dan sumsum tulang	>150
I	Limfositosis + pembesaran limfonodus	101
II	Limfositosis + splenomegali/hepatomegali	>71
III	Limfositosis + anemia	19
IV	Limfositosis + trombositopenia	19

Tabel 5. Stadium LLK menurut Binet[1]

Stadium	Gejala klinis dan laboratorium	Median survival (bulan)
A	Limfositosis darah tepi dan sumsum tulang + <3 daerah limfoid membesar	>7
B	Limfositosis darah tepi dan sumsum tulang + ≥3 daerah limfoid membesar	<5
C	Stadium B + anemia (Hb < 11 gr/dl pada pria dan <10 gr/dl pada perempuan) atau trombositopenia (<100.000 µL)	<2

2.5.5 Tanda dan gejala klinis

Pada fase awal, mayoritas pasien LLK tidak bergejala. Gejala yang paling umum dijumpai meliputi limfadenopati generalisata, penurunan berat badan, dan kelelahan. Seiring perjalanan penyakit, terdapat gejala tambahan seperti demam, keringat malam, dan infeksi. Limfadenopati, splenomegali, dan hepatomegali merupakan manifestasi akibat akumulasi sel B neoplastik. Splenomegali dapat menimbulkan rasa tidak enak pada abdomen dan cepat merasa kenyang. Perdarahan seperti petekie dapat disebabkan oleh trombositopenia sedangkan anemia dapat menyebabkan kelelahan atau keletihan.[1]

2.5.6 Data laboratorium

Pada pemeriksaan darah lengkap, tampak leukositosis yang sebagian besar merupakan limfosit kecil, dan dijumpai limfosit yang mengalami ruptur (*basket / smudge cells*) dalam jumlah banyak. Jumlah limfosit lebih dari 5000 – 10.000/mm^3 dan kadang melebihi 15.000/mm^3. Trombosit dan Hb dapat berada dalam batas normal atau menurun. Penurunan ini dapat dipicu karena infiltrasi sumsum tulang, hipersplenisme atau mekanisme autoimun. Pada pemeriksaan aspirasi/biopsi sumsum tulang, lebih dari 30% sel berinti berasal dari seri limfoid. Infiltrasi sel leukemik dapat berbentuk nodular, interstisial, kombinasi nodular-interstisial, ataupun difus.[1]

2.6 Pemeriksaan darah lengkap

2.6.1 Definisi

Pemeriksaan darah lengkap merupakan uji hematologi bertujuan menilai kondisi klinis pasien dan dapat membantu untuk mengidentifikasi berbagai macam gangguan, seperti anemia, trombositopenia, infeksi, maupun leukemia.[25] Pemeriksaan ini mengevaluasi berbagai komponen dan ciri seluler darah seperti eritrosit yang mempengaruhi proses perfusi jaringan, leukosit yang terlibat dalam mekanisme imunitas tubuh, dan trombosit yang berkontribusi dalam proses hemostasis. Tes ini dapat mengidentifikasi kapasitas pembawa oksigen melalui evaluasi eritrosit, Hb dan hematokrit.[26]

2.6.2 Perubahan parameter hematologi pada leukemia

2.6.2.1 Hemoglobin

2.6.2.1.1 Definisi

Hemoglobin (Hb) merupakan protein globular yang berperan utama dalam proses penghantaran oksigen dari paru-paru ke jaringan tubuh dan mengangkut sebagian CO_2 menuju paru-paru untuk diekskresikan.[27] Selain perannya dalam pengangkutan oksigen, Hb juga terlibat dalam menjaga keseimbangan pH darah melalui efek Bohr, di mana afinitas Hb terhadap oksigen dipengaruhi oleh kadar CO_2 dan pH lingkungan.[27]

2.6.2.1.2 Nilai rujukan

Nilai rujukan kadar Hb merupakan parameter hematologis penting yang digunakan dalam penilaian status kesehatan individu dan interpretasi hasil pemeriksaan darah lengkap. Kadar Hb normal dalam darah sekitar 15 gram per 100 mL darah. Rentang nilai normal Hb dapat bervariasi tergantung pada jenis kelamin dan faktor etnis, di mana secara umum laki-laki dewasa normal memiliki kadar Hb antara 13,1 hingga 16,9 g/dL, sedangkan perempuan dewasa berkisar antara 11,3 hingga 13,7 g/dL.[28]

2.6.2.1.3 Interpretasi hasil dan relevansi klinis dengan leukemia

Pada pasien leukemia, kadar Hb umumnya mengalami penurunan yang signifikan akibat infiltrasi sel leukemik ke dalam sumsum tulang yang mengganggu proses hematopoiesis normal, termasuk produksi eritrosit. Penurunan kadar Hb ini

merupakan salah satu manifestasi anemia normositik normokromik yang umum ditemukan pada kasus leukemia akut.[29] Karena penekanan produksi eritrosit oleh sel leukemik, anemia juga dapat diperberat oleh hemolisis, perdarahan, dan efek samping kemoterapi yang menekan fungsi sumsum tulang lebih lanjut.[30] Pada pasien LLA dan LMA didapati Hb menurun.[31] Pada sebagian besar pasien leukemia kronik didapati kadar Hb yang menunjukkan kecenderungan menuju ke kadar tertinggi yaitu Hb diatas 8,4 g/dL.[32]

2.6.2.2 Leukosit

2.6.2.2.1 Definisi

Leukosit merupakan komponen penting dalam sistem imun yang berperan dalam perlindungan tubuh dalam melawan infeksi, cedera jaringan, dan proses inflamasi. Terdapat beberapa jenis leukosit, termasuk neutrofil, limfosit, monosit, eosinofil, dan basofil, yang masing-masing memiliki fungsi spesifik dalam mengenali dan menetralisasi agen patogen atau partikel asing.[33] Leukosit diproduksi di sumsum tulang dan bersirkulasi dalam darah serta jaringan tubuh, dapat bermigrasi ke lokasi infeksi atau kerusakan jaringan melalui proses kemotaksis.[33] Peran fisiologis utama leukosit adalah menginisiasi dan mengoordinasikan respon imun melalui fagositosis, produksi mediator inflamasi, dan aktivasi sel imun lainnya.[24]

2.6.2.2.2 Nilai rujukan

Nilai rujukan leukosit pada individu dewasa sehat tanpa penyakit merupakan parameter penting dalam interpretasi pemeriksaan darah lengkap dan dapat bervariasi tergantung pada jenis kelamin serta faktor genetik dan lingkungan. Studi terbaru di Chili menunjukkan bahwa pada populasi dewasa, nilai leukosit total pada laki-laki dewasa berkisar antara 4.320 hingga 11.400 sel/µL dan pada perempuan dewasa berkisar antara 4.070 hingga 10.950 sel/µL. Terdapat perbedaan signifikan berdasarkan jenis kelamin di mana laki-laki dewasa cenderung memiliki nilai sedikit lebih tinggi dibandingkan perempuan dewasa.[28] Sedangkan studi di Arab Saudi menetapkan rentang persentil leukosit pada laki-laki dewasa sama dengan perempuan dewasa sebesar 3.300 hingga 11.200 sel/µL atau jenis kelamin tidak menunjukkan perbedaan.[34]

2.6.2.2.3 Interpretasi hasil dan relevansi klinis dengan leukemia

Pada pasien leukemia, kadar leukosit menunjukkan perubahan yang signifikan tergantung pada subtipe leukemia dan fase penyakit. Setelah terapi induksi, jumlah leukosit umumnya menurun drastis sebagai efek samping kemoterapi, sebelum perlahan meningkat kembali selama fase pemulihan hematologis.(35) Pada LMA, nilai leukosit didapati tinggi atau leukositosis akibat proliferasi abnormal sel progenitor mieloid, didapati pula rendah atau leukopenia disebabkan oleh gangguan pada sumsum tulang dalam memproduksi sel darah normal, dan didapati juga jumlah leukosit normal.(31) Pada LLA didapati leukositosis dan leukopenia.(31) Pada sebagian besar pasien leukemia kronik yaitu LLK dan LMK distribusi kadar leukosit mengarah ke kadar minimum yaitu < 278,9 $\times 10^3/mm^3$.(32)

2.6.2.3 Trombosit

2.6.2.3.1 Definisi

Trombosit, atau platelet, adalah fragmen sitoplasma kecil tanpa inti bersumber dari megakariosit sumsum tulang dan berperan sentral dalam hemostasis, yaitu proses penghentian perdarahan melalui pembentukan sumbat trombosit pada tempat cedera vaskular.(36) Selain fungsi klasiknya dalam pembekuan darah, trombosit juga diketahui berperan dalam imunomodulasi, inflamasi, serta mekanisme pertahanan inang terhadap patogen melalui interaksi dengan sel imun dan pelepasan mediator bioaktif dari granula intraselulernya.(37)

2.6.2.3.2 Nilai rujukan

Secara fisiologis, kadar trombosit normal pada orang dewasa sehat berkisar antara 150.000 hingga 450.000 sel/µL darah, tanpa perbedaan signifikan antara laki-laki dengan perempuan. Meskipun demikian, beberapa studi menunjukkan adanya variasi minor terkait faktor usia dan kondisi fisiologis lain seperti kehamilan atau respons inflamasi.(38)

2.6.2.3.3 Interpretasi hasil dan relevansi klinis dengan leukemia

Pada pasien leukemia, kadar trombosit atau platelet sering mengalami penurunan yang signifikan akibat gangguan hematopoiesis di sumsum tulang oleh proliferasi sel leukemik, yang menyebabkan trombositopenia sebagai manifestasi klinis utama. Kondisi ini dapat diperburuk oleh efek mielotoksik dari kemoterapi selama fase induksi, yang secara sementara menekan produksi trombosit.[35] Penurunan kadar trombosit tidak hanya meningkatkan risiko perdarahan tetapi juga merupakan parameter penting dalam pemantauan pemulihan hematologis. Pada pasien LLA didapati kadar trombosit normal dan trombositopenia, sedangkan pada LMA didapati kadar trombosit yang menurun atau trombositopenia.[31] Pada pasien leukemia kronik didapati kadar trombosit normal dan penurunan jumlah trombosit.[32]

2.7 Pemeriksaan histopatologi sumsum tulang

2.7.1 Definisi

Pemeriksaan histopatologi sumsum tulang, yang mencakup aspirasi dan biopsi sumsum tulang, merupakan prosedur diagnostik penting untuk menilai hematopoiesis dan mendeteksi kelainan hematologis serta infiltratif.[39] Aspirasi sumsum tulang meliputi pengambilan sampel cairan sumsum tulang menggunakan jarum untuk menilai morfologi sel dan hitung diferensial. Sebaliknya, biopsi sumsum tulang juga dikenal sebagai biopsi trephine yaitu mengambil sampel jaringan padat dari sumsum tulang, memungkinkan penilaian arsitektur jaringan, selularitas, dan infiltrasi patologis atau lesi fokal seperti limfoma, granuloma dan metastasis. Kombinasi kedua teknik ini memberikan informasi komprehensif yang esensial dalam diagnosis dan pemantauan penyakit hematologis seperti leukemia, anemia aplastik, dan mielofibrosis. Prosedur ini umumnya dilakukan pada krista iliaka posterior dengan anestesi lokal.[40]

2.7.2 Indikasi

Pemeriksaan histopatologi sumsum tulang direkomendasikan untuk mengevaluasi sitopenia yang tidak dapat dijelaskan, seperti anemia, leukopenia, atau trombositopenia, serta untuk mendiagnosis dan menentukan stadium penyakit hematologi seperti leukemia, limfoma, dan mieloma multipel.[39] Selain itu,

pemeriksaan ini digunakan untuk menilai keterlibatan sumsum tulang oleh kanker metastatik, menilai demam yang etiologi tidak jelas, dan memantau respons kerusakan/pemulihan pasca kemoterapi, transplantasi sumsum, atau pajanan radiasi/obat toksik.[40]

2.7.3 Teknik aspirasi dan biopsi

Aspirasi sumsum tulang bertujuan untuk memperoleh sampel cair dari sumsum tulang, sementara biopsi dilakukan untuk mengambil inti jaringan padat guna menilai arsitektur dan selularitas sumsum tulang secara histologis. Kedua prosedur ini umumnya dilakukan pada krista iliaka posterior dengan pasien dalam posisi lateral atau pronasi, di bawah anestesi lokal untuk meminimalkan nyeri.[40] Setelah dijelaskan prosedur, pasien menandatangani *informed consent* dan desinfeksi serta anestesi lokal dengan lidokain 1%, jarum aspirasi dimasukkan untuk mengambil sampel cairan sumsum tulang, biasanya sekitar 0,5–1 mL, yang kemudian dioleskan ke kaca objek untuk evaluasi sitomorfologis. Untuk biopsi, jarum khusus seperti jarum Jamshidi digunakan untuk mengambil silinder jaringan sumsum sepanjang 1–2 cm yang akan diproses dalam parafin dan diwarnai hematoksilin-eosin untuk evaluasi histopatologi. Untuk perawatan pasca tindakan dapat lakukan penekanan selama 1 menit, balut dan baringkan pasien selama 30 menit sambil observasi perdarahan.[39]

2.7.4 Penilaian morfologi sel blast, fibrosis dan selularitas

Sel blast merupakan sel-sel darah yang belum mengalami maturasi penuh. Dalam keadaan normal, sel blast hanya menempati proporsi kecil dari total sel sumsum tulang. Namun pada pasien leukemia, terjadi proliferasi abnormal dari sel ini. Proporsi sel blast lebih dari 20% dalam sumsum tulang, sesuai kriteria diagnostik WHO dan FAB, merupakan penanda penting untuk leukemia akut seperti LLA dan LMA.[41] Fibrosis sumsum tulang menggambarkan peningkatan jaringan ikat yang mengisi ruang hematopoietik dan dapat mengganggu produksi normal sel darah. Peningkatan derajat fibrosis dapat terjadi sebagai respons terhadap invasi sel leukemik, kondisi mieloproliferatif, atau akibat terapi. Terdapat 4 derajat fibrosis sumsum tulang/*myelofibrosis* (MF) yaitu MF-0 atau normal dengan ciri utama serabut retikulin tampak tersebar sebagai garis-garis linear tanpa

perpotongan, MF-1 atau ringan dengan ciri utama jaringan retikulin longgar dengan banyak perpotongan, MF-2 atau sedang dengan ciri utama peningkatan retikulin difus dan padat dengan banyak perpotongan, dan MF-3 atau berat dengan ciri utama peningkatan retikulin difus dan padat dengan banyak berpotongan serta kolagen kasar.[42] Selularitas sumsum tulang merujuk pada rasio antara elemen seluler hematopoietik terhadap lemak dalam jaringan sumsum. Selularitas normal sumsum tulang hematopoietik berada dalam rentang 30–70%. Nilai ini dapat mengalami perubahan pada berbagai kondisi patologis. Sumsum tulang dikategorikan sebagai hiperselular apabila selularitasnya melebihi 70%, normoselular apabila berada antara 30–70%, dan hiposelular apabila kurang dari 30%.[43] Pada leukemia, hasil pemeriksaan sumsum tulang sering menunjukkan hiperselularitas ekstrem.

2.8 Korelasi antara gambaran histopatologi sumsum tulang dengan hasil pemeriksaan darah lengkap

Pada penelitian Singh pada tahun 2024 dan Mohamed pada tahun 2022 telah menunjukan hubungan antara kadar Hb, jumlah leukosit dan trombosit dengan morfologi sumsum tulang.[8] Hubungan ini mencerminkan dampak langsung infiltrasi sel leukemia terhadap kemampuan hematopoietik sumsum tulang. Dengan demikian, semakin tinggi proporsi sel blast dalam sumsum tulang, semakin signifikan penurunan kadar Hb dan trombosit. Pada leukemia, terutama pada LLA dan LMA didapati penurunan Hb (<10g/dL), akibat infiltrasi oleh sel blast yang menghambat diferensiasi dan produksi eritrosit, sehingga menurunkan kadar Hb.[31] Trombositopenia juga berhubungan dengan peningkatan fibrosis, trombosit menurun seiring dengan peningkatan fibrosis retikulin/kolagen.[31] Sementara itu, leukositosis ekstrem didapati pada keadaan hiperseluler akibat proliferasi sel blast yang tidak terkendali.[31] Temuan tersebut mendukung konsep bahwa peningkatan blast dan fibrosis menambah hambatan hematopoiesis serta viskositas darah (leukostasis), sehingga kombinasi Hb rendah, trombositopenia, dan leukositosis dapat berfungsi sebagai *surrogate marker* non-invasif untuk memprediksi selularitas, persentase blast, maupun derajat fibrosis sumsum tulang.[8]

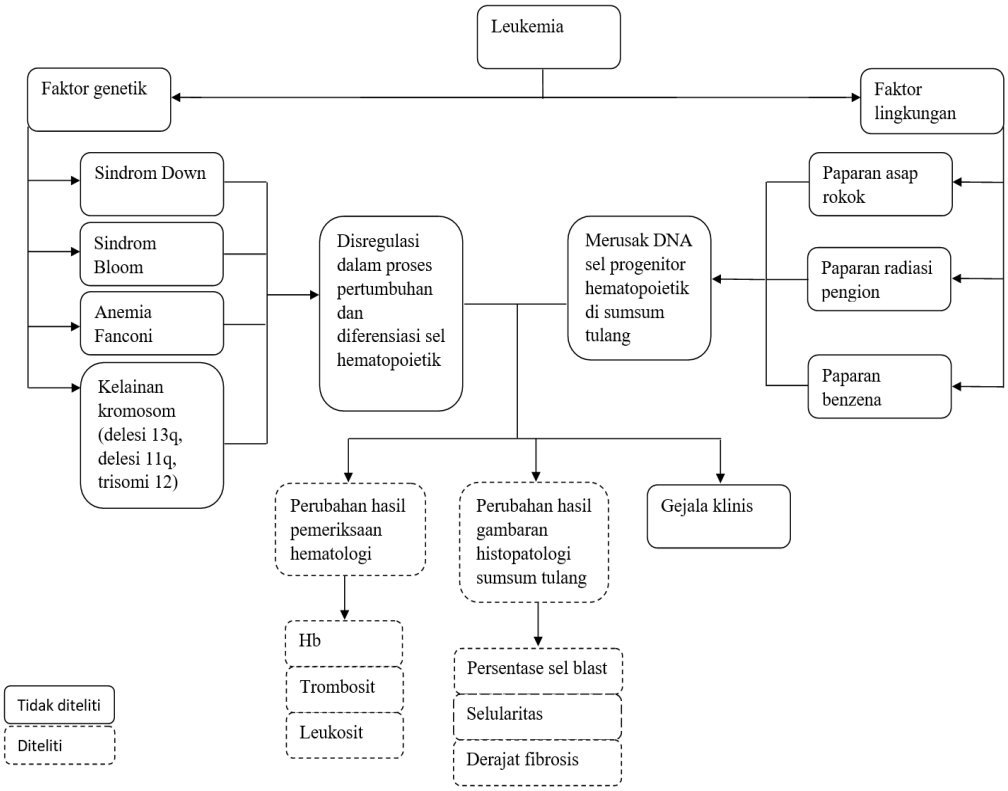
2.9 Ringkasan pustaka

Tabel 6. Ringkasan pustaka

Peneliti	Lokasi penelitian	Studi desain	Subyek studi	Variabel yang diteliti	Waktu studi	Hasil penelitian
Singh & Agarwal[8]	India	Studi potong lintang	90 pasien yang baru didiagnosis leukemia akut	Hubungan antara parameter hematologi dengan tingkat keparahan penyakit pada leukemia akut	2024	Terdapat hubungan antara gambaran histopatologi sumsum tulang dengan hasil pemeriksaan kadar Hb, leukosit dan trombosit. Hb menurun ($p<0.001$), total leukosit meningkat ($p<0.001$), dan trombosit menurun ($p<0.001$) diikuti peningkatan sel blast dan fibrosis
Mohamed SF, et al.[9]	Qatar	Studi retrospektif	68 pasien dengan Leukemia akut myeloid yang dirawat/ didiagnosis di *Hamad Medical Corporation* di bulan Januari 2014 – Desember 2021	Karakteristik Klinikopatologi dan hasil Leukemia Mieloid Akut (LMA) dengan Penataan Ulang Faktor Pengikat Inti	2022	Selularitas sumsum tulang berhubungan dengan perubahan kadar leukosit. Semakin tinggi selularitas yaitu hiperselular, semakin tinggi kadar leukosit

Rahadiyanto KY, et al.[32]	Indonesia	Studi potong silang	98 pasien atau penderita leukemia yang didiagnosis berdasarkan pemeriksaan gambaran darah tepi (GDT) di laboratorium klinik RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang	Pola GDT eritrosit, leukosit, trombosit pada pasien leukemia, distribusi hasil pemeriksaan darah lengkap	2014	Leukemia menyebabkan perubahan pada pola gambaran darah tepi. GDT leukosit menunjukan peningkatan jumlah leukosit, GDT trombosit menunjukan jumlah trombosit menurun, dan pada GDT eritrosit menunjukan penurunan kadar Hb.
Zhang, et al.[10]	Tiongkok	Studi retrospektif	605 pasien leukemia mieloid akut (LMA) yang baru didiagnosis dari bulan Desember 2014 hingga September 2021	Membandingkan pasien LMA dengan dan tanpa fibrosis sumsum tulang (BMF), menilai pengaruh BMF terhadap karakteristik klinis, respon terapi, serta kelangsungan hidup	2022	Tidak ada perbedaan yang bermakna pada Hb, leukosit, dan trombosit antara pasien dengan dan tanpa BMF. Hb pasien dengan BMF dan tanpa BMF didapati p-value 0.099, leukosit pasien dengan dan tanpa BMF didapati p-value 0.051, trombosit pasien dengan dan tanpa BMF didapati p-value 0.513.

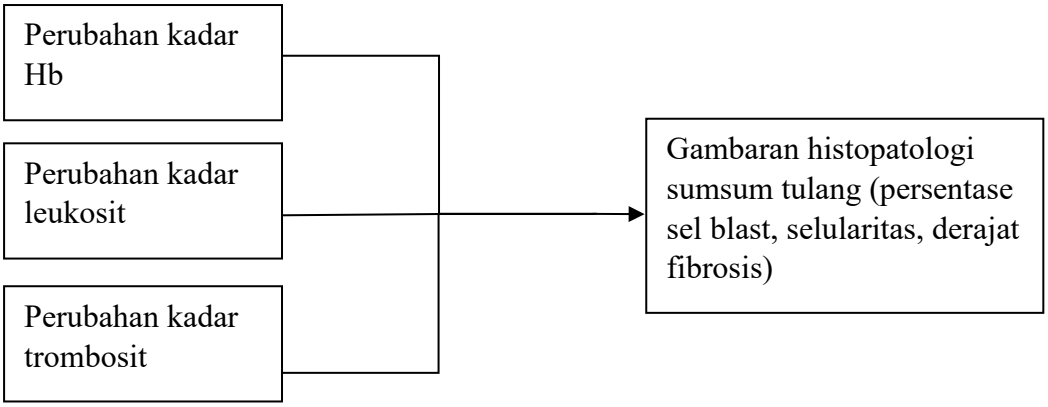
2.10 Kerangka teori



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 perubahan kadar hemoglobin, leukosit, dan trombosit.

3.2.2 Variabel tergantung

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah gambaran histopatologi sumsum tulang (persentase sel blast, selularitas, derajat fibrosis).

3.3 Definisi operasional

Tabel 7. Definisi operasional

Variabel	Definisi operasional	Alat ukur	Cara pengukuran	Skala pengukuran	Hasil ukuran	Referensi
Persentase sel blast	Proporsi sel blast terhadap total sel sumsum tulang	Rekam medis	Mencatat hasil diagnosis yang ada di rekam medis	Ordinal	1. Normal : sel blast <20% 2. Meningkat : sel blast ≥20%	Arber D, et al.[41]
Selularitas	Proporsi luas sel hematopoietik terhadap jaringan lemak dalam sumsum tulang	Rekam medis	Mencatat hasil diagnosis yang ada di rekam medis	Ordinal	1. Hiposelular : < 30% 2. Normoselular : 30 – 70% 3. Hiperselular : > 70%	Wong J, et al.[43]
Derajat fibrosis	Derajat fibrosis sumsum tulang berdasarkan kepadatan serat retikulin	Rekam medis	Mencatat hasil diagnosis yang ada di rekam medis	Ordinal	1. Normal : MF-0 2. Ringan : MF-1 3. Sedang : MF-2 4. Berat : MF-3	Jain A, et al.[42]

Kadar Hb	Suatu pigmen merah pengangkut oksigen dalam eritrosit, dibentuk oleh eritrosit yang sedang mengalami maturasi di sumsum tulang	Rekam medis	Mencatat hasil kadar Hb yang ada di rekam medis	Ordinal	1. Rendah : Laki-laki (<13,1), Perempuan (<11,3) 2. Normal : Laki-laki dewasa (13,1 – 16,9 g/dL), Perempuan dewasa (11,3 – 13,7 g/dL) 3. Tinggi : Laki-laki (>16,9), Perempuan (>13,7)	Letelier, et al.[28]
Kadar leukosit	Sel darah tidak berwarna, dengan fungsi utamanya melindungi tubuh terhadap mikroorganisme yang menyebabkan penyakit	Rekam medis	Mencatat hasil kadar leukosit yang ada di rekam medis	Ordinal	1. Rendah : <4000 sel/µL 2. Normal : 4000-11000 sel/µL 3. Tinggi : >11000 sel/µL	Letelier, et al.[28]
Kadar trombosit	Fragmen sitoplasma kecil tanpa inti yang dibentuk oleh megakariosit sumsum tulang dan berperan dalam hemostasis	Rekam medis	Mencatat hasil kadar trombosit yang ada di rekam medis	Ordinal	1. Rendah : <150000 sel/µL 2. Normal : 150000-450000 sel/µL 3. Tinggi : >450000 sel/µL	Jundi, et al.[38]

BAB IV
METODE PENELITIAN

4.1 Desain penelitian

Desain penelitian ini adalah observasional analitik dengan pendekatan potong lintang (*cross-sectional*). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara gambaran histopatologi sumsum tulang dengan hasil pemeriksaan hematologi (Hb, leukosit, dan trombosit) pada pasien leukemia.

4.2 Lokasi dan waktu penelitian

4.2.1 Lokasi penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan di Klinik dan Lab Naura Medika.

4.2.2 Waktu penelitian

Penelitian ini akan dilakukan antara bulan September sampai dengan November 2025.

4.3 Populasi, subjek, dan sampel penelitian

4.3.1 Populasi penelitian

Populasi target pada penelitian ini adalah seluruh pasien dengan diagnosis leukemia di Indonesia yang menjalani pemeriksaan aspirasi dan biopsi sumsum tulang serta pemeriksaan darah lengkap.

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah seluruh pasien dengan diagnosis leukemia di Klinik dan Lab Naura Medika yang menjalani pemeriksaan aspirasi dan biopsi sumsum tulang serta pemeriksaan darah lengkap.

4.4 Sampel penelitian

Sampel penelitian ini adalah pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi tersebut adalah sebagai berikut:

- Pasien yang didiagnosis leukemia (LLA, LMA, LLK, LMK) berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi sumsum tulang
- Pasien yang memiliki hasil pemeriksaan darah lengkap (Hb, leukosit, trombosit) maksimal 7 hari sebelum/sesudah biopsi

Sedangkan untuk kriteria eksklusi adalah sebagai berikut:

- Pasien dengan data tidak lengkap

- Pasien dengan infeksi sistemik atau penyakit lain yang memengaruhi hasil hematologi secara signifikan (misal *Disseminated Intravascular Coagulation*/DIC, penyakit ginjal kronis, sepsis)
- Pasien pasca kemoterapi/pasien yang menjalani pengobatan leukemia sebelum penelitian

Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah dengan menggunakan metode *consecutive sampling* yaitu mengambil semua data sampel yang memenuhi kriteria sampai memenuhi jumlah sampel yang diperlukan.

4.4.1 Besar sampel

Besar sampel pada penelitian ini dihitung dengan perhitungan berdasarkan rumus pengambilan sampel yaitu menggunakan rumus populasi infinit dan finit dengan pendekatan:[44, 45]

Rumus populasi infinit

$$n_0 = \frac{Z \propto^2 \ x\ p\ x\ q}{d^2}$$

Keterangan:

n_0 = besar sampel yang dibutuhkan

Z = tingkat kemaknaan diinginkan adalah 95% (Z_α = 1,96)

p = prevalensi leukemia di Indonesia 3,4% [2]

q = prevalensi yang tidak mengalami leukemia ((1 – 0,034) = 0,966)

d = akurasi dari kepekaan pengukuran, 1/2 p yaitu 1,7% (0,017)

Dari keterangan di atas maka dapat dibuat rumus besar populasi infinit ini:

$$n_0 = \frac{1{,}96^2 x\ 0{,}034\ x\ 0{,}966}{0{,}017^2}$$

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

Rumus populasi finit

$$n = \frac{n_0}{(1 + \frac{n_0}{N})}$$

Keterangan:

n = jumlah sampel yang digunakan untuk sampel finit

n_0 = jumlah sampel minimal

N = jumlah populasi terjangkau yaitu 100 pasien

Dari keterangan di atas maka dapat dibuat rumus besar populasi finit ini:

$$n_0 = \frac{437}{\left(1 + \frac{437}{100}\right)}$$

$$n = 81{,}3 \approx 81$$

Berdasarkan rumus tersebut, maka jumlah sampel minimal yang harus didapatkan adalah sebanyak 81 orang, untuk menghindari adanya data yang tidak lengkap, hilang, ataupun terjadi kesalahan (*drop out*), maka perlu ditambahkan sebanyak 15%. Maka, jumlah sampel yang diperlukan oleh peneliti adalah 93 orang.

4.5 Bahan dan instrumen penelitian

Penelitian ini menggunakan data sekunder yaitu rekam medis pasien leukemia yang sudah sesuai dengan kriteria inklusi. Data rekam medis pasien leukemia memuat hasil darah lengkap yang terdiri dari kadar Hb, leukosit, dan trombosit serta hasil histopatologi sumsum tulang.

4.6 Pengolahan dan analisis data

4.6.1 Pengolahan data

Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *Statistical Package for the Social Science* (SPSS). Data yang telah didapat akan dimasukan kedalam program SPSS dengan alur berikut:

a) *Editing*, untuk memastikan kelengkapan data yang telah dikumpulkan dari rekam medis
b) *Coding*, proses mengubah data menjadi angka atau kode numerik sehingga dapat diolah oleh SPSS

c) *Entry*, memasukan data dari rekam medis yang telah dilakukan proses *coding* ke dalam SPSS
d) *Cleaning*, proses memastikan dan mengamati kembali data yang sudah dimasukkan ke dalam SPSS dari kesalahan data, data yang hilang, atau data yang tidak konsisten
e) *Saving*, setelah data diolah, data disimpan dalam komputer dengan format yang sesuai

4.6.2 Analisis data

Analisis data bertujuan untuk menjawab pertanyaan penelitian dan hipotesis. Analisis data dilakukan dengan cara univariat dan bivariat.

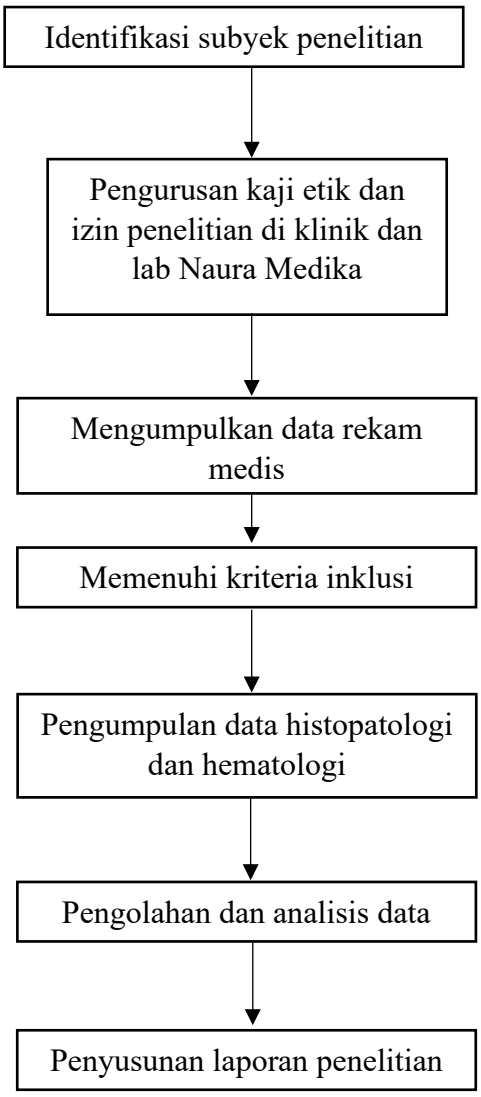
4.6.2.1 Analisis univariat

Analisis univariat merupakan suatu teknik analisis data untuk mendeskripsikan karakteristik subjek penelitian setiap variabel yaitu variabel bebas dan variabel tergantung. Pada penelitian ini dilakukan analisis univariat terhadap perubahan hasil pemeriksaan hemoglobin, leukosit, dan trombosit sebagai variabel bebas dan gambaran histopatologi sumsum tulang sebagai variabel tergantung. Analisis univariat dalam penelitian ini akan ditampilkan dalam bentuk frekuensi dan persentase.

4.6.2.2 Analisis bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk menganalisis ada atau tidaknya hubungan antara variabel yang diteliti yaitu perubahan hasil pemeriksaan Hb, leukosit, dan trombosit dengan gambaran histopatologi sumsum tulang. Data penelitian hubungan antar variabel diolah menggunakan uji *chi-square* dengan tingkat kemaknaan sebesar $p<0,05$ dan derajat kemaknaan sebesar 95%. Antar variabel dikatakan bermakna jika memiliki nilai $p < 0,05$, apabila nilai $p \geq 0,05$ berarti tidak terdapat hubungan yang bermakna antara variabel tergantung dan variabel bebas yang diteliti.

4.7 Alur kerja penelitian



Gambar 3. Alur kerja

4.8 Etika penelitian

Penelitian ini akan dilakukan setelah mendapatkan persetujuan kaji etik dari komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti. Penelitian ini bersifat retrospektif dan tidak melibatkan intervensi langsung terhadap pasien. Data akan dijaga kerahasiaannya, dan hanya digunakan untuk kepentingan akademik.

4.9 Penjadwalan penelitian

Tabel 8. Jadwal penelitian

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

DAFTAR PUSTAKA

1. Alwi I, Setiati S, Syam AF, et al, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 7th ed. Vol. 2. Jakarta: Interna Publishing; 2024.
2. Huang J, Chan SC, Ngai CH, et al. Disease Burden, Risk Factors, and Trends of Leukaemia: A Global Analysis. Front Oncol. 2022;12.
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. 2024.
4. Munir AH, Khan MI. Pattern of Basic Hematological Parameters in Acute and Chronic Leukemias. J Med Sci. 2019;27(2).
5. Gbenjo JTC, McCrary GLM, Wilson SE. Leukemia: What Primary Care Physicians Need to Know. Am Fam Physician. 2023;107(4):397–405.
6. Gökbuget N, Boissel N, Chiaretti S, et al. Diagnosis, Prognostic Factors, and Assessment of ALL in Adults: 2024 ELN Recommendations from a European Expert Panel. Blood. 2024;143(19):1891–902.
7. de Haas V, Ismaila N, Advani A, et al. Initial Diagnostic Work-Up of Acute Leukemia: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists and American Society of Hematology Guideline. J Clin Oncol. 2019;37(3):239–53.
8. Singh D, Agarwal R. Correlation Between Hematological Parameters and Disease Severity in Acute Leukemia Patients. Int J Med Public Health. 2025;15.
9. Mohamed SF, Mulikandathil Y, Soliman DS, et al. Clinicopathologic Characteristics and Outcome of Acute Myeloid Leukemia with (AML) with Core Binding Factor (CBF) Rearrangements: A Retrospective Study. Blood. 2022;140:11651–2.
10. Zhang X, Wang F, Yu J, et al. Significance of Bone Marrow Fibrosis in Acute Myeloid Leukemia for Survival in the Real-World. Front Oncol. 2022;12.
11. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic Myeloid Leukemia: 2022 Update on Diagnosis, Therapy, and Monitoring. Am J Hematol. 2022;97(9):1236–56.
12. Guo Y, Wang W, Sun H. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Risk Factors of Acute Myeloid Leukemia. Transl Cancer Res. 2022;11(4):796–804.
13. Digambiro R, Parwanto E, editors. Prinsip Terapi Kanker. Klaten: Penerbit Underline; 2024.

14. Tebbi CK. Etiology of Acute Leukemia: A Review. Cancers (Basel). 2021;13(9):2256.

15. Schmidt JA, Hornhardt S, Erdmann F, et al. Risk Factors for Childhood Leukemia: Radiation and Beyond. Front Public Health. 2021;9.

16. Manish A. Acute Myeloid Leukemia: Review and Current Update. International Journal of Biochemistry & Physiology. 2021;6(2).

17. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, et al. Epidemiology of Acute Myeloid Leukemia: Recent Progress and Enduring Challenges. Blood Rev. 2019;36:70–87.

18. Khan M, Din M, Naeem Z, et al. Insights into Acute Myeloid Leukemia: Critical Analysis on its Wide Aspects. Abasyn Journal Life Sciences. 2020;1–9.

19. Hwang SM. Classification of Acute Myeloid Leukemia. Blood Res. 2020;55(S1):S1–4.

20. Asputra H. Nilai Prognostik FLT3 Pada Pasien Leukemia Mieloid Akut. Jurnal Ilmu Kedokteran (Journal of Medical Science). 2021;15(1):1.

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

22. Hoffbrand AV, Moss PAH. Hoffbrand's essential haematology. 7th ed. New Jersey: John Wiley & Sons; 2016.

23. Rinaldi I, Winston K. Chronic Myeloid Leukemia, from Pathophysiology to Treatment-Free Remission: A Narrative Literature Review. J Blood Med. 2023;14:261–77.

24. Rifnayeni V, Sukma WN, Widiyanto AP, editors. Buku Rumpun Patologi Klinik: Enhance the Role of Laboratory Medicine in Evidence- Based Planning and Decision Making to Support Health Transformation in Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium Indonesia; 2023.

25. Erhabor O, Muhammad H, Muhammad K, et al. Interpretation of Full Blood Count Parameters in Health and Disease. Haematology International Journal. 2021;5(1):1–25.

26. Burack WR, Go RS, Lichtman MA. The Complete Blood Count: New and More Effective Approaches to Its Use. The Hematologist. 2024;21(4).

27. Ahmed MH, Ghatge MS, Safo MK. Hemoglobin: Structure, Function and Allostery. Subcell Biochem. 2020;94:345–82.

28. Letelier PJ, Chicahual CA, Arroyo NF, et al. Reference intervals of hematological parameters in the Chilean adult population and the Mapuche ethnic group. Advances in laboratory medicine. 2025;6(1):59–68.

29. Kong C, Hu L, Zhang L, et al. Association of Pretreatment Serum Indirect Bilirubin Levels with Prognostic and Therapeutic Value in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. Cancer Med. 2025;14(3).

30. Aruah SC. A prospective study of anemia in cancer patients undergoing chemoradiation using serial hemoglobin measurement in North Central region, Nigeria. Clinical Cancer Research. 2025;31(2).

31. Prashanti NAP, Rena NMRA. Karakteristik Penderita Leukemia Akut yang Dirawat di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2014-2015. Jurnal Medika Udayana. 2020;9.

32. Rahadiyanto KY, Liana P, Indriani B. Pola Gambaran Darah Tepi pada Penderita Leukimia di Laboratorium Klinik RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Majalah Kedokteran Sriwijaya. 2014;46(4):259–65.

33. Li H, Song F, Chu Y, et al. Leukocyte-based delivery systems for enhanced nanotheranostics of inflammation and cancer. Nanotechnology. 2024;35(48):482501.

34. Shaheen NA, Rehan H, Moghairi A, et al. Hematological indices in the adult saudi population: Reference intervals by gender, age, and region. Front Med (Lausanne). 2022;9.

35. Salvestrini V, Conti G, D'Amico F, et al. Gut Microbiome as a Potential Marker of Hematologic Recovery Following Induction Therapy in Acute Myeloid Leukemia Patients. Cancer Med. 2025;14(3).

36. Gremmel T, Frelinger AL, Michelson AD. Platelet Physiology. Semin Thromb Hemost. 2024;50(08):1173–86.

37. Nicolai L, Pekayvaz K, Massberg S. Platelets: Orchestrators of Immunity in Host Defense and Beyond. Immunity. 2024;57(5):957–72.

38. Jundi M, Tadasa E, Adissu W. Correlation of Red Blood Cell Parameters and Platelet Count Among Adult Anemic Patients Attending Madda Walabu University Goba Referral Hospital, Goba, Southeast Ethiopia: A comparative Cross-Sectional Study. Medicine. 2025;104(2).

39. Friedlis MF, Centeno CJ. Performing a Better Bone Marrow Aspiration. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2016;27(4):919–39.

40. Tomasian A, Jennings JW. Bone Marrow Aspiration and Biopsy: Techniques and Practice Implications. Skeletal Radiol. 2022;51(1):81–8.

41. 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;140(11):1200–28.

42. Jain AG, Zhang L, Bennett JM, et al. Myelodysplastic Syndromes with Bone Marrow Fibrosis: An Update. Ann Lab Med. 2022;42(3):299–305.

43. Wong J, Jackson R, Chen L, et al. Determination of Age-dependent Bone Marrow Normocellularity. Am J Clin Pathol. 2024;161(2):170–6.

44. Egbuchulem KI. The Basics of Sample Size Estimation: An Editor's View. Ann Ib Postgrad Med. 2023;21(1):5–10.

45. Lohr SL. Sampling Design and Analysis. 3rd ed. New York: Chapman and Hall/CRC; 2021.

LAMPIRAN

Lampiran 1. *Dummy* tabel univariat

Karakteristik	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Leukemia		
LMA		
LLA		
LMK		
LLK		
Jenis kelamin		
Laki – laki		
Perempuan		
Hb		
Rendah		
Normal		
Tinggi		
Leukosit		
Rendah		
Normal		
Tinggi		
Trombosit		
Rendah		
Normal		
Tinggi		
Persentase sel blast		
Normal		
Meningkat		
Selularitas		
Hiposelular		
Normoselular		
Hiperselular		
Derajat fibrosis		
Normal		
Ringan		
Sedang		
Berat		

Lampiran 2. *Dummy* tabel bivariat

Kadar Hb	Persentase sel blast				p
	Normal		Meningkat		
	n	%	n	%	
Rendah					
Normal					
Tinggi					

Kadar leukosit	Persentase sel blast				p
	Normal		Meningkat		
	n	%	n	%	
Rendah					
Normal					
Tinggi					

Kadar trombosit	Persentase sel blast				p
	Normal		Meningkat		
	n	%	n	%	
Rendah					
Normal					
Tinggi					

Kadar Hb	Derajat fibrosis								p
	Normal		Ringan		Sedang		Berat		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Rendah									
Normal									
Tinggi									

Kadar leukosit	Derajat fibrosis								p
	Normal		Ringan		Sedang		Berat		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Rendah									
Normal									
Tinggi									

Kadar trombosit	Derajat fibrosis								p
	Normal		Ringan		Sedang		Berat		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Rendah									
Normal									
Tinggi									

Kadar leukosit	Selularitas						p
	Hiposelular		Normoselular		Hiperselular		
	n	%	n	%	n	%	
Rendah							
Normal							
Tinggi							

Kadar trombosit	Selularitas						p
	Hiposelular		Normoselular		Hiperselular		
	n	%	n	%	n	%	
Rendah							
Normal							
Tinggi							

Kadar Hb	Selularitas						p
	Hiposelular		Normoselular		Hiperselular		
	n	%	n	%	n	%	
Rendah							
Normal							
Tinggi							