

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Leukemia

1. Definisi Leukemia

Leukemia dijelaskan oleh Vircochow sebagai darah putih, yang merupakan penyakit neoplastik dimana ditandai dengan adanya diferensiasi dan poliferasi sel induk hematopoetik.^{10,11}

Leukemia merupakan suatu keganasan yang mana berasal dari suatu perubahan genetik pada satu atau banyak sel yang berada disumsum tulang.¹¹

Leukemia adalah proliferasi sel induk hematopoetik yang tidak terkontrol, ganas, sering disertai bentuk leukosit yang lain daripada normal dengan jumlah yang lebih, dimana dapat menyebabkan kegagalan pada sumsum tulang dan jumlah leukosit yang tinggi.¹¹

2. Sel-sel darah putih

Leukosit merupakan sel darah putih yang berfungsi sebagai sistem pertahanan bagi tubuh seperti melawan infeksi dan merupakan awal tanda adanya infeksi dengan ditandai jumlah leukosit meningkat. Batasan normal jumlah sel darah putih berkisar 4.000-10.000/mm³.⁹ Sel darah putih digolongkan menjadi 2 yaitu : granulosit (leukosit polimorfonuklear) dan agranulosit (leukosit mononuklear).

a. Granulosit

Granulosit merupakan leukosit yang memiliki granula sitoplasma. Berdasarkan warna granula sitoplasma saat dilakukan pewarnaan terdapat 3 jenis granulosit yaitu neutrofil, eosinofil, dan basofil.¹⁴

1) Neutrofil

Neutrofil merupakan leukosit granular yang paling banyak, mencapai 60% dari jumlah sel darah putih. Neutrofil mempunyai inti sel yang berangkai dan kadang seperti terpisah, protoplasma banyak bintik yang halus (granula).^{13,14}

Neutrofil merupakan pertahanan pertama terhadap invasi oleh bakteri, sangat fagositik dan sangat aktif. Sel ini sampai di jaringan yang terinfeksi untuk menyerang dan menghancurkan bakteri, virus atau agen penyebab infeksi lainnya.¹⁴

Neutrofil merupakan sel yang berumur pendek dan waktu paruh didalam darah 6-7 jam dan jangka hidup antara 1-4 hari dalam jaringan ikat.¹⁵

2) Eosinofil

Eosinofil dalam darah jauh lebih sedikit dibandingkan neutrofil yang jumlahnya hanya 2-4% dari jumlah sel darah putih. Eosinofil memiliki granula sitoplasma yang kasar dan besar. Sel granula berwarna merah hingga merah jingga.^{10,14}

Eosinofil merupakan fagositik yang lemah dan jumlah akan meningkat saat terdapat alergi atau penyakit parasit. Eosinofil yang beredar pada darah yang berasal dari sumsum tulang hanya 6-10 jam sebelum bermigrasi ke jaringan ikat, eosinofil jangka hidupnya hanya 8-12 hari.^{13,14}

3) Basofil

Basofil merupakan jenis leukosit yang jumlahnya paling sedikit yang berkisar hanya 1% dari jumlah sel darah putih. Basofil memiliki berbagai granula yang

sitoplasma berbentuk tidak beraturan dan berwarna keunguan sampai hitam.¹⁴

Basofil juga memiliki fungsi yang menyerupai sel mast, mengandung histamin untuk meningkatkan aliran darah ke jaringan yang mengalami cedera dan heparin juga membantu untuk mencegah terjadinya pembekuan darah intravaskular.¹³

b. Agranulosit

Agranulosit merupakan leukosit tanpa granula sitoplasma. Agranulosit terdiri dari limfosit dan monosit.¹³

1) Limfosit

Limfosit merupakan golongan leukosit kedua terbanyak setelah neutrofil, yang berkisar 20-30% dari sel darah putih, juga memiliki fungsi sebagai reaksi imunitas. Limfosit memiliki inti yang bulat atau oval yang dikelilingi oleh piringan sitoplasma yang sempit dan berwarna biru.^{10,14}

Terdapat dua jenis limfosit yaitu limfosit T dan limfosit B. Limfosit T bergantung dengan timus, berukuran panjang, dan dibentuk didalam timus, yang bertanggung jawab terhadap respon kekebalan seluler melalui pembentukan sel yang reaktif antigen. Limfosit B tidak bergantung pada timus, tersebar dalam folikel-folikel kelenjar getah bening, yang berdiferensiasi menjadi sel-sel plasma yang menghasilkan imunoglobulin, sel-sel ini bertanggung jawab atas respon terhadap kekebalan hormonal.¹⁰

2) Monosit

Monosit merupakan leukosit terbesar. Monosit mencapai 3-8 dari sel darah putih. Intinya terlipat dan atau seperti tertekuk dan tampak berlobus, protoplasmanya

melebar, warna biru keabuan yang mempunyai bintik sedikit kemerahan.^{10,15}

Monosit memiliki fungsi fagositik yang sangat aktif, membuang sel yang rusak atau mati, dan mikroorganisme. Monosit memiliki waktu paruh 12-100 jam di dalam darah.^{13,14}

3. Patofisiologi

Pada normalnya, sel darah putih berfungsi sebagai imunitas pertahanan tubuh terhadap infeksi. Sel ini dapat dikontrol sesuai dengan kebutuhan tubuh. Leukemia ini dapat meningkatkan produksi sel darah putih pada sumsum tulang yang normal, dengan ini sel darah putih terlihat berbeda dengan sel normal dan tidak dapat berfungsi seperti biasanya. Sel leukemia dapat memblok produksi sel darah normal, merusak produksi sel darah lain pada sumsum tulang termasuk sel darah merah yang berfungsi menyuplai oksigen pada jaringan serta merusak kemampuan tubuh terhadap infeksi.¹⁰

Hasil pemeriksaan sitogenik untuk mengetahui aberasi kromosomal yang dapat terjadi pada pasien leukemia. Perubahan kromosomal dapat berupa perubahan angka, yang menghilangkan atau menambahkan seluruh kromosom, atau perubahan struktur termasuk translokasi (penyusunan kembali), delesi, inversi, dan insersi. Pada kondisi tersebut, dua kromosom atau lebih dapat mengubah bahan genetik, dengan perkembangan gen yang berubah dapat dianggap menyebabkan mulainya proliferasi sel abnormal.¹⁰

4. Klasifikasi leukemia

Leukemia diklasifikasikan berdasarkan tipe sel bentuk dan maturasi sel yang sel leukemia, yaitu :

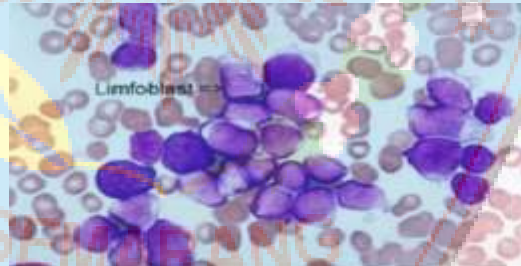
a. Leukemia Akut

Leukemia akut adalah keganasan primer sumsum tulang yang dapat berakibat terdesaknya komponen darah yang normal oleh komponen darah yang abnormal (blastosit) yang disertai dengan penyebaran ke organ lain. Leukemia akut ini memiliki perjalanan klinis yang cepat, pada penderita tanpa pengobatan akan meninggal dalam 4-6 bulan.^{17,18}

1) Leukemia Limfositik Akut (LLA)

Leukemia Limfositik Akut (LLA) merupakan keganasan klonal dari sel-sel prekursor limfoid. Lebih dari 80% kasus, sel ganas berasal dari limfosit B, dan sisanya berasal dari limfosit T, yang mengakibatkan organomegali (pembesaran organ dalam) dan kegagalan organ.¹⁹

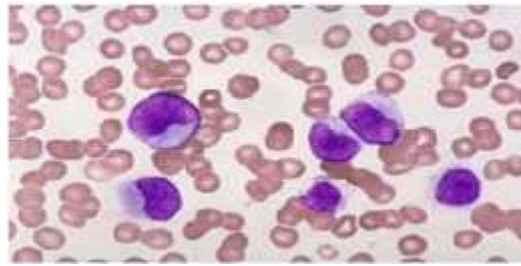
Leukemia ini merupakan leukemia yang paling banyak pada anak-anak (80%) dan sebagian pada dewasa (20%). Insidensi LLA mencapai puncaknya pada usia 3-5 tahun. LLA lebih sering ditemukan pada laki-laki dari pada wanita.¹⁹



Gambar 2.1 Leukemia Limfositik Akut

2) Leukemia Mielositik Akut (LMA)

Leukemia Mielositik Akut (LMA) merupakan suatu penyakit yang dapat ditandai dengan adanya transformasi neoplastik dan serta gangguan diferensiasi kesemua sel mieloid.^{20,21} Insidensi penyakit ini lebih sering pada dewasa (85%) dibandingkan pada anak-anak (15%).¹⁹



Gambar 2.2 Leukemia Mielositik Akut

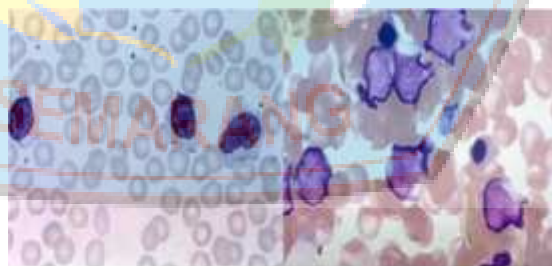
b. Leukemia Kronik

Leukemia kronik merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan proliferasi neoplastik dari salah satu sel yang dapat terjadi karena keganasan hematologi.

1) Leukemia Limfositik Kronik (LLK)

Leukemia Limfositik Kronik (LLK) adalah suatu keganasan yang ditandai proliferasi klonal limfosit B neoplastik. Tanda pada LLK meliputi limfositosis, limfadenopati dan splenomegali. Kebanyakan LLK (95%) berasal dari neoplasma sel B, sisanya neoplasma sel T.^{19,21}

LLK kebanyakan dikenal sebagai kelainan ringan yang menyerang individu dengan insidensi lebih banyak laki-laki dibandingkan pada wanita.^{19,22}

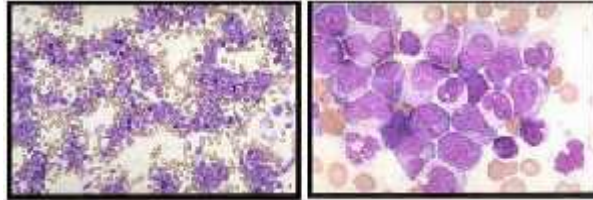


Gambar 2.3 Leukemia Limfositik Kronik

2) Leukemia Mielositik Kronik (LMK)

Leukemia Mielositik Kronik (LMK) adalah gangguan mieloproliferatif yang ditandai dengan produksi berlebihan sel mieloid (seri granulosit) yang relatif matang.²¹ LMK mencakup 20% leukemia dan lebih sering pada dewasa usia

40-50 tahun dan dapat ditemukan pada usia muda yang biasanya lebih perkembangannya progresif.^{19,23}



Gambar 2.4 Leukemia Mielositik Kronik

B. Leukemia Mielositik Kronik

1. Definisi LMK

Leukemia Mielositik Kronik adalah suatu penyakit klonal sel induk pluriprotein, dan dapat digolongkan sebagai salah satu penyakit mieloproliferatif, yang ditandai oleh proliferasi dari seri granulosit tanpa gangguan diferensiasi, sehingga pada apusan darah tepi dapat dengan mudah melihat tingkat diferensiasi seri granulosit, mulai dari promielosit, meta mielosit, mielosit sampai granulosit.^{4,19}

Insidensi leukemia mielositik kronik mencapai 20% dari semua leukemia dewasa, kedua terbanyak setelah leukemia limfositik kronik. Pada umumnya dapat menyerang pada usia 40-50 tahun, walaupun dapat ditemukan pada usia muda dan biasanya sifatnya lebih progresif.¹⁹

2. Etiologi

Leukemia mielositik kronik adalah salah satu dari kanker yang diketahui disebabkan oleh sebuah mutasi spesifik tunggal di lebih dari 90% kasus. Transformasi leukemia mielositik kronik disebabkan oleh sebuah translokasi resiprokal dari gen BCR pada kromosom 22 dan gen ABL pada kromosom 9, menghasilkan gabungan gen BCR-ABL yang dijuluki kromosom Philadelphia. Protein yang dihasilkan dari gabungan gen tersebut, meningkatkan proliferasi dan menurunkan apoptosis dari sel ganas.²⁴

Adapun etiologi lainnya, yaitu :

a. Radiasi

Hal ini telah diteliti beberapa laporan dari beberapa riset yang menangani kasus leukemia bahwa para pegawai radiologi lebih sering menderita leukemia, penderita dengan radioterapi lebih sering menderita leukemia, leukemia ditemukan pada korban hidup kejadian bom atom Hiroshima dan Nagasaki, Jepang.

b. Leukemogenik

Beberapa zat kimia dilaporkan telah diidentifikasi dapat mempengaruhi frekuensi leukemia, misalnya racun lingkungan seperti benzena, bahan kimia industri seperti insektisida, obat-obatan yang digunakan untuk kemoterapi.

c. Herediter

Penderita Down Syndrom memiliki insidensi leukemia akut 20 kali lebih besar dari orang normal.

d. Virus

Beberapa jenis virus dapat menyebabkan leukemia, seperti retrovirus, virus leukemia feline, HTLV-1 pada dewasa.⁴

3. Patogenesis

Pada leukemia mielositik kronik terjadi hilangnya sebagian lengan panjang dari kromosom 22, yaitu kromosom Philadelphia (Ph).¹¹ Kromosom ini dihasilkan dari translokasi $t(9;22)(q23;q11)$ antara kromosom 9 dan 22, akibatnya bagian dari protoonkogen ABL (Abelson) dipindahkan pada gen BCR di kromosom 22 dan bagian kromosom 22 pindah ke kromosom 9. Pada translokasi Ph, ekson 5' BCR berfusi dengan ekson 3' ABL menghasilkan gen khimerik untuk mengkode suatu protein fusi berukuran 210kDa (p210) yang memiliki aktivitas tirosin kinase melebihi produk ABL 145 kDa yang normal.⁴

Dengan kemajuan teknologi dibidang biologi molecular, didapatkan adanya gabungan antara gen yang ada dilengan panjang kromosom 9 (9q34), yakni ABL (Abelson) dengan gen BCR (break cluster region). Yang terletak di lengan panjang kromosom 22 (22q11). Gabungan kedua gen ini sering ditulis sebagai BCR-ABL.¹⁹

Gen BCR-ABL menyebabkan proliferasi yang berlebihan sel pluripoten pada sistem hematopoiesis. Disamping itu, BCR-ABL juga bersifat anti-apoptosis sehingga menyebabkan gen ini dapat bertahan hidup lebih lama dibanding sel normal. Dampaknya adalah terbentuknya klon-klon abnormal yang mendesak sistem hematopoiesis.¹⁹

Mekanisme kerja gen BCR-ABL mutlak diketahui, mengingat besarnya peranan gen ini pada diagnostik, perjalanan penyakit, dan prognostik, serta implikasi teraupetiknya, sehingga perlu diketahui sitogenetik dan kejadian di tingkat molekular.¹⁹

Sitogenetik

Para ahli berpendapat terbentuknya kromosom Ph diduga terjadi akibat pengaruh radiasi seperti kejadian Hiroshima dan Nagasaki dan akibat mutasi spontan. Saat ini diketahui terdapat beberapa varian dari kromosom Ph yang terbentuk karena translokasi kromosom 22 atau kromosom 9 dengan kromosom lainnya.¹⁹

Bahwa Gen BCR-ABL pada kromosom Ph (22q-) selalu terdapat pada semua pasien leukemia mielositik kronik, tetapi gen BCR-ABL pada 9q+ hanya terdapat pada 70% pasien leukemia mielositik kronik. Dalam perjalanan penyakitnya, pasien dengan Ph+ lebih rawan terhadap adanya kelainan kromosom tambahan, hal ini terbukti pada 60-80% pasien Ph+ yang mengalami fase krisis blas ditemukan adanya trisomi 8, trisomi 19, dan

isokromosom lengan panjang kromosom 17i (17)q. Dengan kata lain selain gen BCR-ABL, ada beberapa gen-gen lain yang berperan dalam patofisiologi leukemia mielositik kronik atau terjadi abnormalitas dari gen supresor tumor, seperti gen p53, p16 dan gen Rb.¹⁹

4. Klasifikasi LMK

Klasifikasi leukemia mielositik kronik yaitu :

- a. Leukemia mielositik kronik, Ph positif (CML, Ph+) (leukemia granulositik kronik, CGL)
- b. Leukemia mielositik kronik, Ph negatif (CML, Ph-). Pada penyakit ini tidak mempunyai kromosom Ph dan translokasi BCR-ABL dengan prognosis yang tampaknya lebih buruk daripada leukemia mielositik kronik Ph positif.⁴
- c. Leukemia mielositik kronik juvenillis. Penyakit ini mengenai anak kecil dan gambaran klinis yang khas antara lain ruam kulit, limfadenopati, hepatosplenomegali, dan infeksi rekuren. Pada pemeriksaan apusan darah terlihat adanya monositosis. Kadar HbF tinggi, kadar fosfatase alkali netrofil normal, dan kromosom Philadelphia negative. Prognosis buruk dan SCT adalah pengobatan yang terpilih.⁴
- d. Leukemia netrofilik kronik. Penyakit ini sangat jarang dijumpai dengan terdapat proliferasi sel matur yang relative murni, disamping itu didapatkan splenomegali dan secara umum prognosisnya baik.⁴
- e. Leukemia eosinofilik. Penyakit ini sangat jarang dijumpai dengan terdapat proliferasi sel matur yang relatif murni, disamping itu didapatkan splenomegali dan secara umum prognosisnya baik.⁴
- f. Leukemia mielomonositik kronik (CMML).⁴

5. Manifestasi Klinis

Gambaran klinis secara umum antara lain :

- a. Gejala-gejala yang berhubungan dengan hipermetabolisme, misalnya penurunan berat badan, kelelahan, anoreksia, keringat malam.
- b. Splenomegali hampir selalu ada dan seringkali bersifat masif. Pada beberapa pasien, pembesaran limpa disertai dengan rasa tidak nyaman, nyeri atau gangguan pencernaan.
- c. Gambaran anemia meliputi pucat, dispnea, dan takikardia.
- d. Memar, epistaksis, menorhagia, atau pendarahan dari tempat-tempat lain akibat fungsi trombosit yang abnormal.
- e. Gout atau gangguan ginjal yang disebabkan oleh hiperurikemia akibat pemecahan purin yang berlebihan dapat menimbulkan masalah.
- f. Gejala yang jarang dijumpai meliputi gangguan penglihatan.¹⁹

6. Perjalanan penyakit leukemia mielositik kronik terdiri atas 3 fase yaitu :

a. Fase kronik

Fase ini ditandai dengan ekspansi yang tinggi dari hemopoietik dengan peningkatan sel darah matur dengan sedikit gangguan fungsional. Pada sumsum tulang, hepar, lien, dan darah perifer dijumpai sel neoplasma yang sedikit. Lama fase kronik 3 tahun. Gejala klinis akibat hipermetabolik seperti panas, keringat malam, lemah, perut kembung, gangguan penglihatan, penurunan berat badan, gangguan penglihatan, dan anoreksia. Pemeriksaan laboratorium dapat ditemukan anemia normokromik normositer, dengan kadar leukosit meningkat antara 80.000-800.000/mm³. Pada pemeriksaan apusan darah dapat dilihat seluruh stadium diferensiasi sel. Kadar eosinofil dan basofil juga meningkat.⁴

b. Fase Akselerasi

Setelah kurang lebih 3 tahun, leukemia mielositik kronik akan masuk ke fase akselerasi yang lebih sulit dikendalikan daripada fase kronik dan fase ini dapat berlangsung selama beberapa bulan.⁴

Gejala pada fase akselerasi :

- 1) Panas tanpa penyebab yang jelas.
- 2) Splenomegali progresif
- 3) Basofilia (20%), Eosinofilia, Myeloblast (>5%).
- 4) Gambaran myelodisplasia seperti hipogranulasi neutrofil, mikro megakariosit atau mononuklear yang besar.
- 5) Fibrosis kolagen pada sumsum tulang.
- 6) Terdapat kromosom baru yang abnormal seperti kromosom Philadelphia.

c. Fase Krisis Blas

Fase ini ditandai dengan ditemukannya lebih dari 30% sel blas pada sumsum tulang. Sel blas kebanyakan adalah myeloid, tetapi dapat juga dijumpai eritroid, megakariositik, dan limfoblas. Jika sel blas mencapai $>100.000/\text{mm}^3$, maka penderita memiliki resiko terkena sindrom hiperleukositosis.⁴

7. Pemeriksaan Penunjang

a. Hematologi Rutin

Pada fase kronis, kadar Hb pada umumnya normal atau menurun, leukosit antara $20-60.000/\text{mm}^3$. Persentase pada eosinofil dan basofil akan meningkat. Trombosit biasanya akan meningkat antara $500-600.000/\text{mm}^3$. Walaupun pada kasus sangat jarang dapat juga hasilnya normal atau menurun.¹⁹

b. Apus Darah Tepi

Eritrosit yaitu sebagian besar normokrom normosister, yang sering ditemukan adanya polikromatofil. Tampak adanya

seluruh tingkatan diferensiasi dan maturasi pada sel granulosit, persentasi pada sel mielosit dan metamielosit, eosinofil dan atau bahkan basofil akan meningkat.¹⁹

c. Apusan Sumsum Tulang

Akan terdapat peningkatan selularitas (hiperseluler) akibat proliferasi dari sel-sel leukosit, sehingga terjadi peningkatan rasio mieloid : eritroid dan megakariosit lebih banyak. Dengan menggunakan pewarnaan retikulin, tampak bahwa stroma sumsum tulang mengalami fibrosis.¹⁹

d. Karyotipik

Mulanya karyotipik dikerjakan dengan teknik pemitaan (G-banding technique) dan pada saat ini telah digantikan oleh metode FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) yang mana lebih akurat. Beberapa aberasi kromosom yang sering ditemukan pada LMK, antara lain : +8, +9, +21, i(17).¹⁹

e. Pemeriksaan laboratorium lain. Sering ditemukan hiperurikemia.¹⁹

8. Penatalaksanaan

Tujuan dari terapi leukemia mielositik kronik adalah untuk mencapai remisi lengkap, baik remisi hematologi (digunakan obat-obat yang bersifat mielosupresif), remisi sitogenetik, maupun remisi biomolekular. Begitu tercapai remisi hematologis, dilanjutkan terapi interferon atau cangkok sumsum tulang.¹²

a. Hidroksiurea

Hidroksiurea adalah suatu analog urea yang bekerja menghambat enzim ribonukleotida reduktase sehingga menyebabkan hambatan sintesis ribonukleotida trifosfat dengan akibat terhentinya sintesis DNA pada fase S. Obat ini diberikan per oral dan menunjukkan bioavailabilitas yang mendekati 100%.²⁵

Dosisnya adalah 30mg/kgBB/hari diberikan sebagai dosis tunggal maupun dibagi 2-3 dosis. Efek sampingnya adalah mielosupresi, mual, muntah, diare, mukositis, sakit kepala, dan letargi.²⁵

b. Busulfan

Busulfan merupakan obat paliatif pilihan pada leukemia mielositik kronik. Pada dosis rendah, depresi selektif terlihat granulopoiesis dan trombopoiesis, pada dosis yang lebih tinggi terlihat depresi eritropoiesis. Obat ini sering menyebabkan depresi sumsum tulang sehingga pemeriksaan darah harus sering dilakukan.²⁵

Untuk pengobatan jangka panjang pada leukemia mielositik kronik dosisnya sebanyak 2-6mg/hari secara oral dan dapat dinaikan sampai 12 mg/hari. Efek samping yang dapat ditimbulkan oleh busulfan antara lain adalah asthenia, hipotensi, mual, muntah, dan penurunan berat badan.²⁵

c. Imatinib

Imatinib merupakan penghambat tirosin kinase pada onkoprotein BCR-ABL dan mencegah fosforilasi substrat kinase oleh ATP. Obat ini diindikasikan untuk leukemia mielositik kronik yaitu suatu kelainan sel hematopoietik yang ditandai dengan adanya kromosom Philadelphia dengan translokasi t(9;22) yang menyebabkan fusi protein BCR-ABL. Imatinib diberikan per oral dan diabsorpsi dengan baik oleh lambung. Obat ini terikat kuat pada protein plasma, dimetabolisme oleh hati, dan dieliminasi melalui empedu dan feses.^{19,25}

Dosis untuk fase kronik adalah 400mg/hari setelah makan dan dapat ditingkatkan sampai 600mg/hari bila tidak mencapai respon hematologik setelah 3 bulan pemberian, atau pernah membaik tetapi kemudian memburuk dengan Hb

menjadi rendah dan atau leukosit meningkat dengan tanpa perubahan jumlah trombosit. Dosis harus diturunkan bila terjadi neutropeni ($<500/\text{mm}^3$) atau trombositopeni ($<50.000/\text{mm}^3$) atau peningkatan SGOT/SGPT dan bilirubin. Untuk fase krisis blas dapat diberikan langsung 800mg/hari.^{19,26}

d. Interferon alfa-2a atau Interferon alfa-2b

Perlu premedikasi dengan analgetik dan antipiretik sebelum pemberian obat ini untuk mencegah/mengurangi efek samping interferon berupa flu like syndrome. Dosis 5 juta IU/mk/hari subkutan sampai tercapai remisi sitogenetik, biasanya setelah 12 bulan terapi. Sedangkan berdasar hasil penelitian di Indonesia, dosis yang dapat ditoleransi adalah 3 juta IU/m³/hari.¹⁹

e. Cangkok sumsum tulang belakang

Data menunjukkan bahwa cangkok sumsum tulang dapat memperpanjang masa remisi sampai >9 tahun, terutama pada cangkok sumsum tulang alogenik. Cangkok sumsum tulang tidak dilakukan pada kromosom Ph negatif atau BCR-ABL negatif.¹⁹

9. Prognosis

Faktor-faktor dibawah ini merupakan faktor yang memperburuk prognosis pada pasien LMK, antara lain :

- a. Pasien pada usia lanjut, keadaan umum yang memburuk, disertai dengan gejala sistemik seperti penurunan berat badan, demam dan keringat malam.
- b. Temuan pada laboratorium yaitu anemia berat, trombositopenia, trombositosis, basofilia, eosinofilia, kromosom Ph negatif dan BCR-ABL negatif.

- c. Terapi yang memerlukan waktu lama butuh waktu >3 bulan untuk mencapai remisi, memerlukan terapi dengan dosis tinggi, dan waktu remisi yang singkat.¹⁹

C. Hubungan Faktor Risiko dengan Leukemia Mielositik Kronik

a. Usia

Usia merupakan salah satu faktor risiko pada LMK. Karena LMK bersifat kronis, pada umumnya pasien usia pada pakein LMK berkisar pada usia dewasa 40-50 tahun yang mana dapat terjadi perubahan pada kesehatan, akan tetapi LMK dapat menyerang pada usia muda (<40) tahun. Pada usia muda(<40) tahun penyakit LMK menjadi lebih progresif dibandingkan pada usia dewasa. Perubahan ini dapat terjadi karena gaya hidup usia muda yang tidak baik pemicu utama terjadinya LMK.¹⁹

b. Jenis kelamin

Jenis kelamin merupakan faktor risiko pada LMK. Insidensi terjadinya LMK lebih banyak laki-laki dari pada wanita Pada tahun 2009, diperkirakan lebih dari 57% kasus baru leukemia pada laki-laki.¹⁹ Berdasarkan laporan dari *Surveillance Epidemiology And End Result* (SEER) di Amerika tahun 2009, kejadian leukemia lebih besar pada laki-laki daripada perempuan dengan perbandingan 57,22%:42,77%. Menurut penelitian Simamora (2009) di RSUP H. Adam Malik Medan, proporsi penderita leukemia berdasarkan jenis kelamin lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan (58%:42%).

c. Riwayat keluarga leukemia

Riwayat keluarga leukemia merupakan salah satu faktor risiko. Dimana keturunan ini dapat menurunkan genetik penyakitnya pada pasien. Salah satunya, saudara kandung dari anak yang menderita leukemia memiliki kecenderungan 2-4x lipat untuk mengalami penyakit ini dibandingkan dengan anak-anak lain.^{11,19}

d. Pekerjaan

Pekerjaan yang berhubungan erat dengan LMK. Contoh zat kimia yaitu benzene, arsen, peptisida, kloramfenikol dan fenibutazon diduga dapat meningkatkan resiko terkena LMK.¹⁰ Dimana pada pasien LMK yang memiliki pekerjaan petani jauh lebih sering terkena. Kontak dengan bahan kimia yang disebut benzene selama beberapa tahun dapat meningkatkan risiko LMK. Benzene adalah salah satu bahan kimia dalam bensin. Ini juga merupakan pelarut yang digunakan dalam industri karet. Hal ini berhubungan erat dengan petani yang selalu terpapar bahan kimia misalnya benzene dan peptisida.

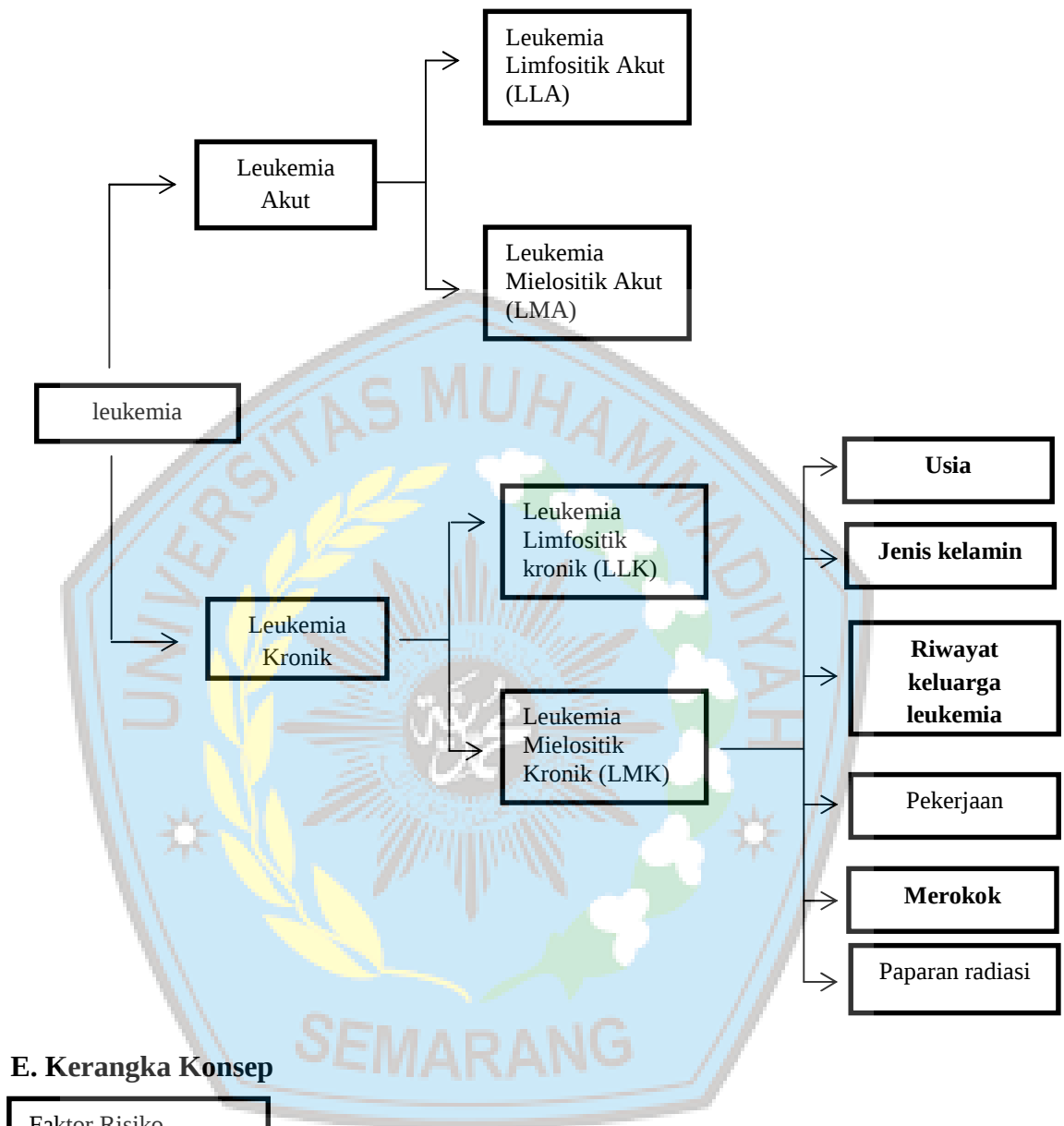
e. Merokok

Merokok merupakan salah satu faktor risiko untuk berkembangnya penyakit LMK, serta dapat menjadi faktor risiko dari berbagai penyakit. Kandungan rokok seperti nikotin, karbon monoksida (CO), dan tar yang dapat bersifat karsinogenik (dapat menyebabkan kanker).^{10,12} Senyawa dalam rokok seperti polisiklik hidrokaron aromatik dalam tar bila terus-menerus terpapar asap dapat menyebabkan kanker seperti pada saluran pernapasan.(PDPI,2011)

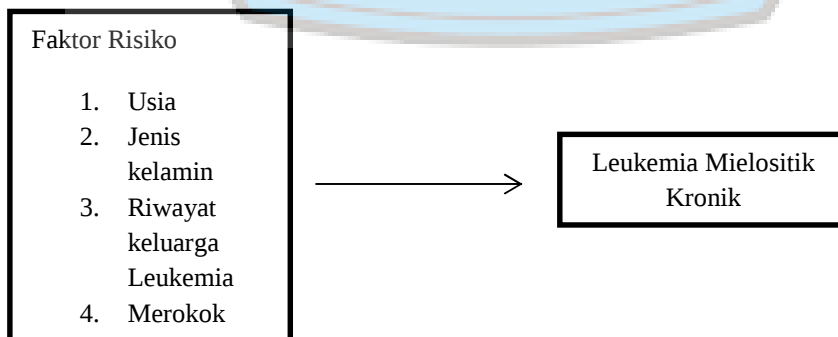
f. Radiasi

Radiasi merupakan salah satu faktor risiko terhadap LMK tergantung dengan tingkat radiasi, waktu keterpaparan, dan umur orang terpapar radiasi tersebut. Terdapat studi yang telah membuktikan bahwa ada hubungannya antara tingkat radiasi dengan leukemia.⁹ Jepang saat perang dunia ke II yang diakibatkan oleh ledakan bom atom di Hiroshima dan Nagasaki didapatkan 20 kali lipat lebih tinggi populasi leukemia.(belson et al, 2007)

D. Kerangka Teori



E. Kerangka Konsep



F. Hipotesis

1. Ada hubungannya usia terhadap faktor risiko Leukemia Mielositik Kronik
2. Ada hubungannya jenis kelamin terhadap faktor risiko Leukemia Mielositik Kronik
3. Ada hubungannya riwayat keluarga leukemia terhadap faktor risiko Leukemia Mielositik Kronik
4. Ada hubungannya merokok terhadap faktor risiko Leukemia Mielositik Kronik

