

**SKRIPSI**

**2021**

***SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW***

**DAMPAK KEGANASAN HEMATOLOGI PADA WANITA**



**DISUSUN OLEH:**

**Nurul Izza Syamsu Alam**

**C01181567**

**Pembimbing : dr. Rahmawati Minhajat Ph.D Sp.PD-KHOM**

**DEPARTEMEN HISTOLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2021**

**SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW : DAMPAK KEGANASAN  
HEMATOLOGI PADA WANITA**

**SKRIPSI**

Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin Untuk Melengkapi Salah satu Syarat  
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran

Nurul Izza Syamsu Alam

C011181567

Pembimbing :

dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD-KHOM

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2021

## HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Histologi

Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

**“Dampak Keganasan Hematologi Pada Wanita”**

**Hari, Tanggal : Selasa, 30 November 2021**

**Waktu : 19.30 WITA - Selesai**

**Tempat : Departemen Histologi**

**Makassar, 30 November 2021**

**(Dr. Rahmawati Minhajat Ph.D, Sp.PD-KHOM)**  
**NIP. 132233843**

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

“DAMPAK KEGANASAN HEMATOLOGI PADA WANITA”

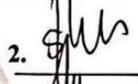
Disusun dan Diajukan oleh

Nurul Izza Syamsu Alam.

C011181567

Menyetujui

Panitia Penguji

No	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	dr. Rahmawati Minhajat Ph.D, Sp.PD-KHOM	Pembimbing	1. 
2	dr. Shelly Salmah, M.Kes	Penguji 1	2. 
3	dr. Ahmad Ashraf Amalius, M.Kes, Sp.M(K)	Penguji 2	3. 

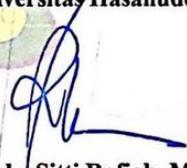
Mengetahui:

Wakil dekan  
Bidang Akademik, Riset & Inovasi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Ketua Program Studi Sarjana  
Kedokteran Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



Dr.dr. Iwan Idris, M.Kes  
NIP. 196711031998021001

  
Dr.dr. Sitti Rafiah, M.Si  
NIP 196805301997032001

**DEPARTEMEN HISTOLOGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2021**

**TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK**

**Skripsi dengan judul:**

**“DAMPAK KEGANASAN HEMATOLOGI PADA WANITA”**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**Makassar, 30 November 2021**

**Pembimbing,**

**(dr. Rahmawati Minhajat Ph.D, Sp.PD-KHOM)  
NIP. 132233843**

## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Nurul Izza Syamsu Alam  
NIM : C011181567  
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum  
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulis saya berjudul

### **“DAMPAK KEGANASAN HEMATOLOGI PADA WANITA”**

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa skripsi/Tesis/Dosertasi yang saya tulis ini benar benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi/Tesis/Dosertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 13 Desember 2021

Yang menyatakan

A 10,000 Rupiah Indonesian postage stamp is shown, featuring a portrait of a man and the text '10000', 'REPUBLIK INDONESIA', and 'METEOROLOGI'. A handwritten signature in black ink is written over the stamp.

Nurul Izza Syamsu Alam

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan atas kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas berkat rahmat dan hidayahnya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Dampak Keganasan Hematologi Pada Wanita”.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini terdapat banyak kesulitan, namun berkat bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak yang diberikan kepada penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan. Oleh sebab itu, saya ingin menyampaikan rasa syukur dan terima kasih, kepada:

1. Allah SWT, yang telah memberikan kekuatan dan kesehatan kepada penulis.
2. Kedua orangtua penulis, Prof Dr Ir H Syamsu Alam Ms. dan Dra Hj St Haerani B saudara-saudara penulis dr Rizka Purnamasari, dr Wahyudi Pratama HarliHasyrul Syaputra SE, dr Rezki Tri Wahyuni, drg Nurul Fatimah Sari dan keponakan penulis Abdullah Wahyudi Pratama serta keluarga besar penulis yang telah memberikan dukungan dan doa agar penyusunan skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
3. dr. Rahmawati Minhajat Ph.D Sp.PD-KHOM sebagai dosen pembimbing skripsi yang telah memberikan masukan, bimbingan, dan motivasi, sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
4. dr Shelly Salmah., M.Kes sebagai dosen penguji I skripsi yang telah memberikan masukan dan arahan dalam penyusunan skripsi ini
5. dr Ahmad Ashraf Amalius M.Kes Sp.M(K) sebagai dosen penguji II skripsi yang telah memberikan masukan dan arahan dalam penyusunan skripsi ini

6. Sahabat-sahabat penulis, Nur Alni Praditha Daenunu, Nurul Khalisah Maisuri, Shafa Nabilah Arif, Putri Chalwutia, Herninrik Olivia Audia S, Sella Alfina Yasir, Andi Ulfa Hijrah A, Andi Lisa Apriliana, A. Rihal Mayuni M, Qanitah Taufiqah Imran, Moh Akhtar SRED, Ameliyah Magfirah, dan Reizaldy Mussara Mauly yang selalu memberikan dukungan dan kebersamaan kepada penulis sampai saat ini.
7. Teman-teman Anak Kontrakan atas dukungan dan motivasi yang diberikan serta selalu kebersamai penulis sampai sekarang
8. Teman-teman F18ROSA atas kebersamaan dan dukungan yang diberikan kepada penulis dari awal kuliah hingga saat ini
9. Dan semua pihak yang telah membantu baik secara langsung maupun tidak langsung.

Penulis juga menyadari masih banyak kekurangan dalam skripsi ini, maka saya sangat mengharapkan kritik dan saran untuk perbaikan ke depannya.

Sekian dan Terima Kasih

Makassar, 18 Oktober 2021

Nurul Izza Syamsu Alam

## ABSTRAK

**Latar Belakang** Keganasan hematologi atau kanker darah adalah keganasan sel darah yang berada pada sumsum tulang dan kelenjar getah bening, termasuk leukemia, limfoma, dan mieloma. Ini adalah kelompok penyakit yang beragam yang menyerang wanita dan pria sepanjang hidup mereka. Etiologi keganasan hematologi masih belum diketahui. Radiasi ionik, paparan bahan kimia dan debu, paparan bahan kimia, infeksi virus, dan kecenderungan genetik berhubungan dengan peningkatan risiko. Respon, prognosis, dan pengobatan penyakit ini juga beragam. Suatu kajian terdahulu telah membahas dan mengidentifikasi dampak keganasan hematologi, namun dibutuhkan suatu kajian mendalam dan berulang guna memberikan informasi.

**Metode.** Penelitian ini menggunakan sistematik literatur review dengan mengkaji penelitian terdahulu dan terbaru mengenai keganasan hematologi. Penelitian menggunakan jurnal terindeks scopus dengan pencarian yang kemudian merepresentatifkan 12 jurnal mengenai dampak keganasan hematologi

**Hasil.** Penelitian menunjukkan tinjauan dampak menstruasi, kehamilan, kesuburan dan menopause pada wanita yang mengalami keganasan hematologi, di mana sintesa dari jurnal ilmiah yang diacu menghasilkan suatu sintesa atas hal tersebut.

**Kesimpulan.** Dalam berbagai penelitian hingga saat ini, dampak menstruasi, kehamilan, kesuburan dan menopause pada wanita yang mengalami keganasan hematologi seperti leukemia atau kanker memiliki masalah yang cukup serius. Pada kondisi ini pasien menjadi sangat rentan karena pasien dapat dengan mudah mengalami perdarahan, infeksi, dan kelemahan..

**Kata Kunci—***Keganasan hematologi, menstruasi, kehamilan, kesuburan, menopause*

## **ABSTRACT**

**Background** Hematological malignancy or blood cancer is a malignancy of blood cells located in the bone marrow and lymph nodes, including leukemia, lymphoma, and myeloma. This is a diverse group of diseases that affect women and men throughout their lives. The etiology of hematological malignancies is still unknown. Ionic radiation, exposure to chemicals and dust, exposure to chemicals, viral infections, and genetic predisposition are associated with an increased risk. Response, prognosis, and treatment of this disease also vary. A previous study has discussed and identified the impact of hematological malignancies, but an in-depth and repeated study is needed to provide information.

**Method.** This study uses a systematic literature review by reviewing previous and recent research on hematological malignancies. The study used Scopus indexed journals with a search that then represented 12 journals regarding the impact of hematological malignancies

**The study** showed a review of the impact of menstruation, pregnancy, fertility and menopause in women with hematological malignancies, where a synthesis from the scientific journals referred to resulted in a synthesis of these.

**Conclusion.** In various studies to date, the impact of menstruation, pregnancy, fertility and menopause in women who experience hematological malignancies such as leukemia or cancer has a fairly serious problem. In this condition the patient becomes very vulnerable because the patient can easily experience bleeding, infection, and weakness.

**Keywords—hematological malignancies, menstruation, pregnancy, fertility, menopause**

## DAFTAR ISI

Sampul .....	i
Halaman Pengesahan .....	ii
Lembar Pernyataan Anti Plagiarisme .....	vi
Kata Pengantar .....	vii
Abstrak .....	ix
<b>BAB 1 .....</b>	<b>.....</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	2
1.3 Tujuan Penelitian .....	2
1.4 Manfaat Penelitian .....	3
1.5 Luaran Penelitian .....	3
<b>BAB 2 .....</b>	<b>.....</b>
2.1 Keganasan Hematologi .....	4
2.2 Leukemia Mieloblastik Akut .....	4
2.3 Leukemia Limfoblastik Akut .....	8
2.4 Leukemia Limfositik Kronik .....	13
2.5 Siklus Kehidupan Wanita .....	19
2.6 Dampak Keganasan Hematologi Pada Wanita .....	19

BAB 3 .....	
3.1 Kerangka Teori .....	28
BAB 4 .....	
4.1 Metode Penelusuran .....	29
4.2 Strategi Pencarian Literatur .....	29
4.3 Kriteria Seleksi .....	29
4.4 Sintesis Data .....	28
BAB 5 .....	
5.1 Analisa Sintesis Jurnal .....	31
5.2 Analisa Persamaan Jurnal .....	52
5.3 Analisa Perbedaan Jurnal.....	52
BAB 6 .....	
6.1 Dampak Menstruasi Pada Wanita Yang Mengalami Keganasan Hematologi.....	53
6.2 Dampak Kehamilan Pada Wanita Yang Mengalami Keganasan Hematologi.....	55
6.3 Dampak Kesuburan Pada Wanita Yang Mengalami Keganasan Hematologi .....	61
6.4 Dampak Menopause Pada Wanita Yang Mengalami Keganasan Hematologi .....	69
BAB 7 .....	
7.1 Kesimpulan .....	74
7.2 Saran .....	74
Daftar Pustaka .....	75
Lampiran.....	84

# **BAB I**

## **Pendahuluan**

### **1.1 Latar Belakang**

Keganasan merupakan fenomena dari perkembangan sel yang tidak terkontrol yang mengakibatkan beberapa gangguan pada sistem di tubuh manusia. Gangguan tersebut umumnya cukup serius bahkan dapat mengganggu fungsi organ yang terkena, sehingga keseimbangan dan keselarasan berbagai sistem dalam tubuh manusia akan terganggu (McLaughlin, 1998). Keganasan hematologi seperti leukemia memiliki masalah yang cukup serius meliputi masalah primer dan sekunder. Masalah primernya antara lain terjadi pada sumsum tulang yang mengakibatkan pansitopeni, yaitu trombositopenia, anemia, dan leukopenia. Pada kondisi ini pasien menjadi sangat rentan karena pasien dapat dengan mudah mengalami perdarahan, infeksi, dan kelemahan. Masalah sekunder yang dapat terjadi pada pasien ini adalah gangguan sistem persarafan (sakit kepala, peningkatan tekanan intra kranial, paralisis), gangguan sistem muskuloskeletal, dan sistem lain yang sangat vital bagi pasien (Copstead, 2000).

Keganasan hematologi mencakup sekelompok besar neoplasma hematopoietik dan limfoid. diperkirakan terdapat 13,8 kasus baru leukemia, 119,4 kasus baru limfoma non-Hodgkin (NHL), 2 2,5 kasus baru limfoma Hodgkin, 3 dan 6,7 kasus baru myeloma 4 per 100.000 orang per tahun. Meskipun peningkatan pengetahuan tentang sitogenetik dan sifat molekuler sangat menambah prognostikasi dalam kelompok penyakit tertentu, terdapat banyak variabilitas, dan penanda ini umumnya tidak dapat dimodifikasi.

Penyebab kanker darah sampai sekarang belum diketahui secara pasti. Namun dari beberapa penelitian ada beberapa faktor resiko yang dapat menyebabkan kanker darah pada wanita diantaranya adalah wanita yang umurnya relatif tua saat melahirkan, wanita yang merokok saat hamil, konsumsi alkohol saat hamil, penggunaan marijuana saat hamil, medan magnet, pekerjaan, berat lahir, urutan lahir, radiasi prenatal dan postnatal, vitamin K, serta diet (Simanjorang, 2010). Selain itu, pasien wanita sering mengalami gejala tertentu seperti menstruasi yang banyak atau perdarahan vagina selama kehamilan, terkadang menyebabkan kemandulan dan menopause sebelum waktunya.

Berdasarkan insidensi dan gejala keganasan hematologi diatas penulis ingin mengetahui dampak keganasan hematologi pada wanita.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka yang menjadi rumusan masalah adalah sebagai berikut :

Bagaimakah dampak keganasan hematologi pada wanita ?

### **1.2.1 Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penyusunan systematic literature review ini adalah sebagai berikut:

### **1.2.2 Tujuan Umum**

Mengetahui dampak keganasan hematologi pada wanita

### **1.2.3 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui dampak menstruasi pada wanita yang mengalami keganasan hematologi
2. Mengetahui dampak kehamilan pada wanita yang mengalami keganasan

hematologi

3. Mengetahui dampak kesuburan pada wanita yang mengalami keganasan hematologi

4. Mengetahui dampak menopause pada wanita yang mengalami keganasan hematologi

### **1.3 Manfaat**

#### **1.3.1 Manfaat Teoritis**

1. Menambah ilmu pengetahuan dalam bidang kedokteran.

2. Mengetahui Mengetahui dampak keganasan hematologi pada wanita

#### **1.3.2 Manfaat Praktis**

*Systematic Literature review* ini dapat dijadikan bahan baca untuk penelitian dalam bidang hematologi dan onkologi

### **1.4 Luaran Penelitian**

Sumber literatur dalam rencana penelitian ini terutama berasal dari jurnal penelitian online yang menyediakan jurnal artikel gratis dalam format PDF, seperti: Google Scholar, Springer, Research Gate, PubMed, BMC, dan Science Direct. Diharapkan *Sistematic literature review* ini dapat memberikan informasi tentang dampak keganasan hematologi pada wanita serta dapat dipublikasikan di jurnal internasional.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Keganasan Hematologi**

Keganasan hematologi dibagi menjadi solid tumor dan nonsolid tumor (leukemia). Leukemia adalah penyakit neoplastik yang ditandai dengan diferensiasi dan proliferasi sel induk hematopoetik yang mengalami transformasi ganas, menyebabkan supresi dan penggantian elemen sumsum normal. Leukemia dibagi menjadi 2 tipe umum : leukemia limfoblastik dan leukemia mieloblastik; jenis yang tersering ditemukan adalah LMA, LLA, dan LLK.

#### **2.2 Leukemia Mieloblastik Akut**

##### **2.2.1 Definisi Leukemia Mieloblastik Akut**

Leukemia mieloblastik akut (LMA) adalah suatu penyakit yang ditandai dengan transformasi neoplastik dan gangguan diferensiasi sel-sel progenitor dari sel myeloid. Bila tidak diobati penyakit ini akan mengakibatkan kematian secara cepat dalam waktu beberapa minggu sampai bulan sesudah diagnosis. Sebelum tahun 1960an pengobatan LMA terutama bersifat paliatif, tetapi sejak sekitar 40 tahun yang lalu pengobatan penyakit ini berkembang secara cepat dan dewasa ini banyak pasien LMA yang dapat disembuhkan dari penyakitnya. Kemajuan pengobatan LMA ini dicapai dengan regimen kemoterapi yang lebih baik, kemoterapi dosis tinggi dengan dukungan cangkok sumsum tulang dan terapi suportif yang lebih baik seperti antibiotik generasi baru dan transfuse komponen darah untuk mengatasi efek samping pengobatan. Selain itu sejak sekitar 2 dekade tahun yang lalu juga telah dikembangkan teknik diagnostik leukemia dengan

cara *immunophenotyping* dan analisis sitogenetik yang menghasilkan diagnosis yang lebih akurat

Sumber : Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI

### **2.2.2 Epidemiologi Leukemia Mieloblastik Akut**

Di negara maju seperti Amerika Serikat, LMA Merupakan 32% dari seluruh kasus leukemia. Penyakit ini lebih sering ditemukan pada dewasa (85%) dari pada anak (15%). Insidens LMA umumnya tidak berbeda dari masa anak-anak hingga masa dewasa muda. Sesudah usia 30 tahun, insidensi LMA meningkat secara eksponensial sejalan dengan meningkatnya usia.

Insidens LMA pada orang yang berusia 30 tahun adalah 0,8% pada orang yang berusia 50 tahun 2,7% sedang pada orang yang berusia diatas 65 tahun sebesar 13,7%. Secara umum tidak didapatkan adanya variasi antar etnik tentang insidensi LMA, meskipun pernah dilaporkan adanya insidens LMA tipe M3 yang 2,9 hingga 5,8 kali lebih besar pada ras Hispanik yang tinggal di Amerika Serikat dibandingkan dengan ras Kaukasia.

Sumber : Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI

### **2.2.3 Etiologi Leukemia Mieloblastik Akut**

Pada sebagian besar kasus, etiologi dari LMA tidak diketahui. Meskipun demikian ada beberapa faktor yang diketahui dapat menyebabkan atau setidaknya menjadi faktor predisposisi LMA pada penyakit tertentu. Benzene, radiasi ionik, trisomy kromosom 21, sindrom genetik, pengobatan dengan kemoterapi sitotoksik pada pasien tumor padat, dan akibat terapi jangka panjang yang serius dari pengobatan limfoma, myeloma multiple, kanker payudara, kanker ovarium dan kanker testis.

Sumber :Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI

#### **2.2.4 Patogenesis Leukemia Mieloblastik Akut**

Adanya blockade maturitas yang menyebabkan proses diferensiasi sel sel seri myeloid terhenti pada sel sel muda(blast) dengan akibat terjadi akumulasi blast di sumsum tulang.

Akumulasi blast di sumsum tulang akan menyebabkan gangguan hematopoiesis normal dan pada gilirannya akan mengakibatkan sindrom kegagalan sumsum tulang (*bone marrow failure syndrome*) yang ditandai dengan adanya sitopenia (anemia, leukopenia dan trombositopenia).

Adanya anemia menyebabkan pasien mudah Lelah dan pada kasus yang lebih berat sesak nafas, adanya trombositopenia akan menyebabkan tanda – tanda perdarahan, sedang adanya leukopenia pasien rentan terhadap infeksi, termasuk infeksi oportunistik dari flora bakteri normal yang ada didalam tubuh manusia. Selain itu sel – sel blast yang terbentuk juga punya kemampuan untuk migrasi keluar sumsum tulang dan berinfiltrasi ke organ – organ lain seperti kulit, tulang, jaringan lunak dan sistem saraf pusat dan merusak organ organ tersebut dengan segala akibatnya.

Sumber :Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI

#### **2.2.5 Tanda dan Gejala Leukemia Mieloblastik Akut**

Tanda dan gejala utama LMA adalah adanya rasa Lelah, perdarahan dan infeksi yang disebabkan oleh sindrom kegagalan sumsum tulang sebagaimana disebutkan diatas perdarahan biasanya terjadi dalam bentuk purpura atau petekia yang sering dijumpai di ekstremitas bawah atau berupa epistaksis, perdarahan gusi dan retina.

Pada pasien dengan angka leukosit yang sangat tinggi (lebih dari 100 ribu/mm<sup>3</sup>,

sering terjadi leukostasis yaitu terjadinya gumpalan leukosit yang menyumbat aliran darah vena maupun arteri. Gejala dari leukostasis yang sering dijumpai adalah gangguan kesadaran, sesak nafas, nyeri dada, dan priapismus. Angka leukosit yang sangat tinggi juga menimbulkan gangguan metabolisme berupa hiperurisemia dan hipoglikemia.

Infiltrasi sel sel blast akan menyebabkan tanda/ gejala yang bervariasi tergantung dari organ yang diinfiltrasi. Infiltrasi sel sel blast pada kulit akan menyebabkan leukemia kutis berupa benjolan yang tidak berpigmen dan tanpa rasa sakit. Infiltrasi sel sel blast di jaringan lunak akan menyebabkan noddul di bawah kulit (kloroma). Infiltrasi sel sel blast di dalam tulang akan menimbulkan nyeri tulang yang spontan atau dengan stimulasi ringan.

Sumber :Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI

### **2.2.6        Diagnosis Leukemia Mieloblastik Akut**

Secara klasik diagnosis LMA ditegakkan berdasarkan pemeriksaan fisik, morfologi sel dan pengecatan sitokimia. 2 teknik pemeriksaan terbaru yaitu immunohenotyping dan analisis sitogenik.

Sumber :Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI

### **2.2.7        Terapi Leukemia Mieloblastik Akut**

Terapi kuratif mempunyai peluang besar untuk mencapai pengobatan adalah mereka berusia <60 tahun, tanpa komorbitas yang berat serta mempunyai profil sitogenik yang paforable. Selain itu, dilakukan skrining awal untuk hasil pengobatan yang maksimal. Skrining awal ini ditujukan untuk mendeteksi kemungkinan adanya infeksi, gangguan fungsi jantung, dan adanya koagulopati yang sering ditemukan. Selain itu pasien yang mempunyai angka leukosit pra-terapi (>100.000 mm<sup>3</sup>), mungkin

memerlukan tindakan leukoparesis emergensi untuk menghindari leukostatis dan sindrom tumor lisis akibat terapi induksi.

Untuk mencapai hasil pengobatan yang kuratif harus dilakukan eradikasi sel sel klonal leukemik dan memulihkan hematopoiesis normal di dalam sumsum tulang. Survival jangka panjang hanya didapatkan pada pasien yang mencapai remisi komplit.

Kemoterapi untuk pasien LMA terdiri dari 2 fase : fase induksi dan fase konsolidasi. Fase induksi adalah regimen kemoterapi yang intensif yang bertujuan untuk mengeradikasi sel sel leukemik secara maksimal sehingga terjadi remisi komplit . kemoterapi fase konsolidasi biasanya terdiri dari beberapa siklus kemoterapi dan menggunakan obat dengan jenis dan dosis yang sama atau lebih besar dari dosis yang digunakan pada fase induksi.

Sumber :Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI

## **2.3 Leukimia Limfoblastik Akut**

### **2.3.1 Definisi Leukimia Limfoblastik Akut**

Leukimia limfoblastik akut (LLA) adalah keganasan klonal dari sel sel precursor linfoid lebih dari 80% kasus. Sel sel ganas berasal dari limfosit b, dan sisanya merupakan leukemia sel T. Leukemia ini merupakan bentuk leukemia yang paling banyak kasusnya pada anak anak. Walaupun demikian , 20% dari kasus LLA adalah dewasa. Jika tidak diobati, leukemia ini bersifat fatal.

Sumber :Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI

### **2.3.2 Epidemiologi Leukimia Limfoblastik Akut**

Insidensi LLA adalah 1/60.000 orang per tahun, dengan 75% pasien berusia kurang dari 15 tahun. Insidensi puncaknya usia 3-5 tahun. LLA lebih banyak ditemukan pada pria daripada perempuan. Saudara kandung dari pasien LLA mempunyai risiko empat kali lebih besar untuk berkembang menjadi LLA, sedangkan kembar monozigot dari pasien LLA mempunyai risiko 20% untuk berkembang menjadi LLA.

Sumber :Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI

### **2.3.3 Etiologi Leukimia Limfoblastik Akut**

Penyebab LLA pada dewasa sebagian besar tidak diketahui. Faktor keturunan dan sindroma predisposisi genetic lebih berhubungan dengan LLA yang terjadi pada anak-anak.

Beberapa faktor lingkungan dan kondisi klinis yang berhubungan dengan LLA adalah radiasi ionik, paparan dengan benzene kadar tinggi, merokok sedikit meningkatkan risiko LLA pada usia diatas 60 tahun, obat kemoterapi, infeksi virus Epstein Barr yang berhubungan kuat dengan LLA, dan pasien dengan sindroma Down dan Wiskott-Aldrich mempunyai risiko yang meningkat untuk menjadi LLA.

Sumber :Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI

### **2.3.4 Patogenesis Leukimia Limfoblastik Akut**

Kelainan sitogenik yang paling sering ditemukan pada LLA dewasa adalah t(9;22)BCR- ABL (20-30%) dan t(4;11)/ALL1-AF4 (6%). Kedua kelainan sitogenik ini berhubungan dengan prognosis yang buruk. Fusi gen BCR-ABL merupakan hasil dari translokasi kromosom 9 dan 22 yang dapat dideteksi hanya dengan *pulse-field gel electrophoresis* atau *reverse-transcriptase polymerase chain reaction*. ABL adalah

*nonreceptor tyrosine protein kinase* yang secara enzimatik mentransfer molekul fosfat ke substrat protein, sehingga terjadi aktivasi jalur transduksi sinyal yang penting dalam regulasi proliferasi dan pertumbuhan sel.

Kelainan yang lain yaitu -7, +8 dan karyotype hypodiploid berhubungan prognosis yang buruk; sedangkan t(10;14) dan karyotype hiperdiploid tinggi berhubungan dengan prognosis yang baik. Mekanisme umum lain dari pembentukan kanker adalah hilangnya atau inaktivasi gen supresor tumor yang mempunyai peran penting dalam mengontrol progresi siklus sel, misalnya *p16(INK4A)* dan *p15(INK4B)*. kejadian yang paling sering adalah delesi, mikrodeselesi, dan penyusunan kembali gen (*gene rearrangement*) yang melibatkan *p16(INK4A)* dan *p15(INK4B)*. kelainan ekspresi dari gen supresor tumor Rb dan *p53* ternyata lebih sering terjadi. Kelainan yang melibatkan dua atau lebih gen ini ditemukan pada sepertiga pasien LLA dewasa.

Sumber :Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI

### **2.3.5 Tanda dan Gejala Leukimia Limfoblastik Akut**

Presentasi klinis LLA sangat bervariasi. Pada umumnya gejala klinis menggambarkan kegagalan sumsum tulang atau keterlibatan ekstraseluler oleh sel leukemia. Akumulasi sel sel

limfoblas ganas di sumsum tulang menyebabkan kurangnya sel sel normal di darah perifer dan gejala klinis dapat berhubungan dengan anemia, infeksi, dan perdarahan. Demam atau infeksi yang jelas dapat ditemukan pada separuh pasien LLA, sedangkan gejala perdarahan pada sepertiga pasien yang baru didiagnosis LLA. Perdarahan yang berat jarang terjadi.

Gejala-gejala dan tanda-tanda klinis yang dapat ditemukan :

- Anemia : mudah Lelah, letargi, pusing, sesak nyeri dada
- Anoreksia
- Nyeri tulang dan sendi (karena infiltrasi sumsum tulang oleh sel-sel leukemia)
- Demam, banyak berkeringat (gejala hipermetabolisme)
- Infeksi mulut, saluran napas atas dan bawah, selulitis atau sepsis. Penyebab yang paling sering adalah stafilokokus, streptokokus, dan bakteri gram negative usus, serta berbagai spesies jamur.
- Perdarahan kulit (*petechiae, atraumatic ecchymosis*), perdarahan gusi hematuria, perdarahan saluran cerna, perdarahan otak.
- Hepatomegali
- Splenomegali
- Limfadenopati
- Massa di mediastinum (sering pada LLA sel T
- Leukemia sistem saraf pusat : nyeri kepala, muntah, (gejala tekanan darah tinggi intrakranial), perubahan dalam status mental, kelumpuhan saraf otak terutama saraf VI dan VII, kelainan neurologik fokal.
- Keterlibatan organ lain : testis, retina, kulit, pleura, perikardium, tonsil.

Sumber :Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI

### **2.3.6            Diagnosis Leukimia Limfoblastik Akut**

Pendekatan diagnosis LLA dewasa :

- Anamnesis
- Pemeriksaan fisik
- Pemeriksaan laboratorium
  1. Hitung darah lengkap, apus darah tepi, pemeriksaan koagulasi, kadar fibrinogen, kimia darah, golongan darah ABO dan Rh, penentuan HLA
  2. Foto toraks atau *computed tomography*
  3. Pungsi lumbal
  4. Aspirasi dan biopsi sumsum tulang :
  5. Pewarnaan sitokimia, analisis sitogenik, analisis imunofenotip, analisis molekular BCR-ABL

Sumber :Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI

### **2.3.7            Terapi Leukimia Limfoblastik Akut**

Keberhasilan terapi LLA terdiri dari kontrol sumsum tulang dan penyakit sistemiknya. Juga terapi atau pencegahan SSP. Hal ini dapat tercapai dengan kombinasi pemberian kemoterapi dan terapi pencegahan SSP (kemoterapi intratekal dan/atau sistemik dosis tinggi, dan pada beberapa kasus dengan radiasi kranial). Lama rata rata terapi LLA bervariasi antara 1,5-3 tahun dengan tujuan untuk eradikasi populasi sel leukemia.

Terapi LLA dibagi menjadi

- Induksi remisi
- Intensifikasi atau konsolidasi

- Profilaksis susunan saraf pusat (SSP)
- Pemeliharaan jangka panjang

Sebelum terapi dimulai harus diperhatikan hal hal berikut dari pasien :

- Metabolik
- Infeksi
- Hematologik

## **2.4 Leukemia Limfositik Kronik**

### **2.4.1 Defenisi Leukemia Limfositik Kronik**

Leukemia limfositik kronik adalah suatu keganasan hematologic yang ditandai oleh proliferasi klonal dan penumpukan limfosit B neoplastik dalam darah, sumsum tulang, limfonodi, limpa, hati, dan organ lain.

Sumber :Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI

### **2.4.2 Epidemiologi Leukemia Limfositik Kronik**

Lebih dari 17.000 kasus LLK dilaporkan di Amerika Serikat (AS) setiap tahunnya. Insidensi yang sebenarnya di AS tidak diketahui dan mungkin bisa lebih tinggi dari estimasi insidensi LLK yang berasal dari register tumor oleh karena banyak kasus tidak dilaporkan. Sangat jarang ditemukan di negara Asia dimana diestimasikan meliputi 10% dari semua leukemia. Indidensi LLK lebih tinggi diantara kulit putih dari pada kulit hitam. Kebanyakan pasien memiliki ras kaukasia dan berpendapatan menengah. Insidens LLK lebih tinggi pada laki laki daripada wanita, dengan rasio laki-laki : wanita adalah 1,7 : 1. Risiko terjadinya LKK meningkat seiring bertambahnya usia. Leukemia limfositik kronik adalah suatu penyakit yang terutama mempengaruhi usia lanjut, dengan median

umur 72 tahun, hanya 10-15% kurang dari 50 tahun. Perbandingan risiko relatif pada pria tua terhadap perempuan tua adalah 2,8 : 1.

Sumber :Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI

### **2.4.3 Etiologi Leukemia Limfositik Kronik**

Penyebab LLK masih belum diketahui , kemungkinan yang berperan adalah abnormalitas kromosom, onkogen, dan retrovirus(RNA tumor virus). Protoonkogen *Icr* dan *c-fgr*, yang mengkode protein kinase tirosin diekspresikan pada limfosit yang terkena LLK tetapi tidak pada sel B murni yang normal. Saat ini pasien LLK didapatkan delesi homozigot dari regio genom telomeric gen retinoblastoma tipe-1 *dl3s25*. Hal ini menunjukkan bahwa gen supresor tumor baru terlibat dalam LLK.

Sekitar 50% pasien LLK mempunyai abnormalitas sitogenik, khususnya trisomy 12, kelainan kromosom 13 pada lajur q14 (lokasi gen supresor RB-1), 14q+, delesi kromosom 6 dan delesi kromosom 11. Hal ini baik dideteksi melalui fluoresensi in situ, hibridisasi dibandingkan

analisis sitogenik konvensional. Belum jelas makna kelainan tersebut pada tingkat molekular. Kelainan kariotipik bertambah pada LLK stadium lanjut dan menunjukkan abnormalitas yang didapat. Evolusi kariotipik, umumnya berhubungan dengan perjalanan penyakit, terjadi pada 15- 40% pasien LLK.

Sumber :Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI

### **2.4.4 Patogenesis Leukemia Limfositik Kronik**

Sumber sel pada kebanyakan pasien LLK adalah sel B klonal yang tertahan pada jalur diferensiasi sel B, *intermediate* antara pre-sel B dan sel B matur. Secara morfologis

dalam darah tepi, sel-sel ini mirip dengan limfosit matur . limfosit sel B secara khusus memperlihatkan antigen permukaan sel-B yang ditunjukkan oleh antibody monoklonal CD-19,CD20<sup>dim</sup>, CD 21 dan CD 23. Selain itu sel sel ini mengekspresikan CD15 yang lebih khusus ditemukan pada sel T. karena sel CD5<sup>+</sup> terdapat pada zone lapisan/mantle zone folikel limfoid , sel B LLK paling mungkin merupakan keganasan paza zone lapisan subpopulasi anergic sel reaktif yang memproduksi auto antibodi alamiah polirekatif. Linfosit-BLLK mengekspresikan sangat rendah kadar immunoglobulin membrane permukaan, paling sering adalah immunoglobulin M (IgM) atau IgM/IgD dan IgD. Selain itu limfosit B LLK ini juga mengekspresikan sangat rrendah kadar immunoglobuin tunggal rantai pendek (kappa atau lambda).

Karotipe abnormal dapat diamati pada sebagian besar pasien LLK. Abnormalitas yang paling sering ditemukan adalah hilangnya 13q yang terjadi pada lebih dari 50% pasien.

Individual yang menunjukkan abnormalitas 13q14 mempunyai penyakit relative jinak yang biasanya bermanifestasi sebagai limfositosis terisolasi progresif yang stabil atau lambat. Adanya trisomy 12 yang diamati pada 15% pasien LLK, berhubungan dengan penyakit dengan morfologi atipikal dan progresif. Hilangnya kromosom 17 pada cabang pendek berhubungan dengan progresivitas cepat, remisi pendek, dan penurunan keseluruhan *survival*. Hilangnya 17p13 berhubungan dengan hilangnya fungsi tumor supresor gene *p5*. Hilangnya ikatan 11q22-23 diamati pada 19% pasien, berhubungan dengan keterlibatan ekstensif kelenjar limfe, penyakit agresif, dan survival yang lebih pendek. Teknik yang lebih sensitive adalah adanya abnormalitas kromosom padaa studi sitogenik konvensional. Namun 80% pasien akan mempunyai abnormalitas yang dapat

dideteksi oleh *fluorescence in situ hybridization (FISH)*.

Kira kira 2-5% pasien LLK menunjukkan fenotipe sel T. Studi studi menunjukkan bahwa proto-onkogen *bcl2* diekspresikan secara berlebihan pada sel B CLL. Proto-onkogen *bcl2* dikenal sebagai supresor apoptosis (diprogram oleh kematian sel) yang menyebabkan hidup yang lebih lama dari sel yang terlibat. Walaupun ekspresi berlebihan *bcl2* seperti t(14;18) tidak ditemukan pada pasien LLK. Studi studi telah menunjukkan upregulasi ini pada *bcl-2* yang berhubungan dengan hilangnya ikatan 13q14 . Dua gen yaitu miRNA15a ini milik family dari gen non-koding yang dipertahankan pada seluruh genom yang transkripsinya menghambat ekspresi gen dengan menyebabkan degradasi mRNA atau dengan menghambat transkripsi mRNA. Hilangnya miRNA15a dan miRNA16-1 menyebabkan ekspresi *bcl2* yang berlebihan melalui kehilangan down regulasi gen miRNA ini pada 70% kasus LLK.

Penelitian juga telah mengidentifikasi sejumlah ciri-ciri dan marker genetic risiko tinggi termasuk sebagai berikut *Germline immunoglobulin variable heavy chain (igV)*, penggunaan gen *IgV<sub>H</sub>V3-21*, peningkatan ekspresi CD38, peningkatan ekspresi Zap70, peningkatan kadar serum beta-2-mikroglobulin, peningkatan aktivitas serum thymidine kinase, waktu penggandaan limfosit yang pendek (< 6 bulan), peningkatan kadar serum CD23 yang larut. Ciri-ciri ini berhubungan dengan progresivitas yang cepat, remisi pendek, resistensi terhadap terapi dan memperpendek keseluruhan *survival* pasien LLK.

Sumber :Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI

#### **2.4.5 Tanda Dan Gejala Leukemia Limfositik Kronik**

Pada awal diagnosis, kebanyakan pasien LLK tidak menunjukkan gejala (asimptomatik). Pada pasien dengan gejala paling sering ditemukan limfadenopati generalisata, penurunan berat badan, dan kelelahan. Gejala lain meliputi hilangnya nafsu makan dan penurunan kemampuan latihan/olahraga. Demam keringat malam dan infeksi jarang terjadi pada awal penyakit tetapi semakin nyata dengan perjalanan penyakitnya. Akibat penumpukan sel B neoplastik, pasien yang asimptomatik pada saat didiagnosis pada akhirnya akan mengalami limfadenopati, splenomegali, dan hepatomegali.

Predisposisi infeksi yang berulang seperti pneumonia, hepes simplex labialis, dan herpes zoster dapat terjadi. Cepat kenyang dan/atau rasa tidak enak pada abdomen dapat berhubungan dengan pembesaran limpa. Perdarahan mukokutan dan/atau petekie dapat disebabkan karena anemia, pada 10% pasien LLK didapatkan anemia hemolitik autoimun.

Sumber :Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI

#### **2.4.6 Diagnosis Leukemia Limfositik Kronik**

- Anamnesis
- Pemeriksaan fisik : 20-30% pasien akan menunjukkan kelainan fisik. Linfadenopati adalah gejala yang paling sering ditemukan., didapatkan pada 87% pada pasien simptomatik pada saat diagnosis. Sekitar 50% pasien mengalami limfadenopati dan/atau hepatosplenomegali. Pembesaran limfonodi dapat terlokalisir atau merata dan bervariasi dalam ukuran. Splenomegali dan/atau hepatomegali ditemukan pada 25-50% kasus. Infiltrasi pada kulit, kelopak mata, jantung, pleura, paru, dan saluran cerna umumnya jarang dan timbul pada akhir perjalanan penyakit. Sejalan dnegan perjalanan penyakit, limfadenopati massif dapat

menimbulkan obstruksi lumen termasuk ileus obstruksi, disfagia uropati obstruktif, edema ekstremitas bawah, dan obstruksi usus parsial. Timbulnya efusi pleura atau asites obstruksi usus parsial . timbulnya efusi pleura atau asites berhubungan dengan prognosis yang buruk

Pemeriksaan laboratorium : peningkatan jumlah leukosit dengan limfositosis krcil sekitar 95%, pemeriksaan gambaran darah tepi tampak limfositosis dengan gambaran limfosit kecil matur dan *smudge cell* yang dominan, imunofenotip khas limfosit (CD5+,CD19+. CD20+, CD23+, FMC7- /+, DAN CD22-/+) dan infiltrasi limfosit ke sumsum tulang(>30%) .

Leukemia limfositik kronik dapat didiagnosis jika ditemukan peningkatan absolut limfosit di dalam darah (>5000/uL) dan morfologi serta imunofenotipnya menunjukkan gambaran khas.

Sumber :Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI

#### **2.4.7 Terapi Leukemia Limfositik Kronik**

Tujuan terapi pada pasien LLK adalah meredakan gejala dan memperpanjang kelangsungan hidup. Terapi pada pasien lebih muda dengan faktor resiko buruk, pendekatan eksperimental dengan tujuan penyembuhan yang dipilih.

Indikasi terapi adalah

- Kegagalan sumsum tulang yang progresif yang ditandai dengan memburuknya anemia dan atau trombositopenia
- Limfadenopati yang progresif (>10cm)
- Splenomegali massif (>6 cm) atau nyeri pada limpa
- Limfositosis progresif (dalam 2 bulan meningkat 50%)

- Gejala sistemik yaitu penurunan berat badan >10% dalam 6 bulan, suhu badan >38 derajat C selama > 2 minggu, *fatigue*, keringat malam
- Sitopenia autoimun

Sumber :Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI

## **2.5 Siklus Kehidupan Wanita**

Dalam pertumbuhan dan perkembangan manusia mengalami beberapa perubahan, baik pertumbuhan fisik maupun perkembangan kejiwaan dan kehidupan social. Proses pertumbuhan ini terjadi secara bertahap, mulai dari konsepsi, bayi, masa anak-anak, remaja, masa reproduksi, sampai usia lanjut. Proses pertumbuhan ini disebut proses tumbuh kembang.

Selama proses tumbuh kembang tersebut berlangsung, wanita perlu dilakukan pemantauan sepanjang daur kehidupan dengan menggunakan pendekatan siklus hidup (*Life Cycle approach*). Pendekatan siklus hidup berarti memperhatikan kebutuhan khas penanganan system reproduksi dan kesinambungan antar siklus hidup tersebut. Oleh karena wanita mempunyai kebutuhan khusus dibandingkan pria (wanita mengalami menstruasi, kehamilan, melahirkan, dan menyusui serta menopause), maka wanita memerlukan perawatan yang lebih intensif selama daur kehidupannya.

Sumber : Buku Ilmu Kandungan Edisi III

## **2.6 Dampak Keganasan Hematologi (Kanker Daraah) Pada Wanita**

### **2.6.1 Menstruasi**

Menstruasi didefinisikan sebagai perdarahan secara periodik dan siklik dari uterus, disertai pelepasan (deskuamasi) endometrium. Menstruasi yang berulang setiap bulan tersebut akan membentuk siklus menstruasi (Prawirohardjo, 2005).

Adanya siklus menstruasi setiap bulan yang dialami remaja putri merupakan suatu keadaan yang mempengaruhi kesehatan. Jika seorang wanita mengalami siklus menstruasi yang pendek dan mengalami menstruasi yang lama ( $> 8$  hari), maka akan kehilangan zat besi di atas rata-rata (Proverawati, 2011).

Menstruasi merupakan tahap akhir pubertas, umumnya menarke terjadi dalam dua tahun sejak terjadi perkembangan payudara dengan rerata pada usia 12,8 tahun dengan rentang usia 10- 16 tahun (Pulungan, 2010) Berbagai masalah yang timbul pada menstruasi merupakan masalah ginekologi yang sering dikeluhkan pada remaja, seperti ketidakteraturan menstruasi, menoragia, dismenorea, dan gejala lain yang berhubungan.

Menstruasi serupa dengan hilangnya sejumlah volume darah, hilangnya bekuan serta periode perdarahan lama, sukar dinilai secara klinis dan memberi dugaan kehilangan besi yang berlebihan (Iyan Darmawan, 1996). sehingga Dampak dari menstruasi adalah timbulnya resiko anemia terdapat pada remaja, dan pada wanita yang sedang mengalami menstruasi, hal ini disebabkan karena secara fisiologis jumlah zat besi yang dibutuhkan untuk pertumbuhan dan kehilangan darah. Khusus untuk wanita menstruasi disebabkan karena kehilangan darah.

Timbulnya anemia selama menstruasi dapat memberikan efek yang negatif bagi pertumbuhan remaja putri seperti menurunnya kemampuan konsentrasi belajar, mengganggu pertumbuhan sehingga tinggi badan tidak optimal, menurunkan kemampuan fisik, dan mengakibatkan muka pucat (Gunawan, 2002).

## 2.6.2 Infertilitas

Berkembang biak adalah salah satu fungsi luhur dari makhluk hidup, termasuk manusia. Seluruh makhluk hidup, termasuk manusia berkeinginan untuk menjaga kelangsungan garis keturunannya dengan cara berkembang biak

Salah satu gangguan kesehatan reproduksi yang terjadi ada usia subur adalah infertilitas. Infertilitas adalah ketidakmampuan untuk mengandung sampai melahirkan bayi hidup setelah satu tahun melakukan hubungan seksual yang teratur dan tidak menggunakan alat kontrasepsi apapun atau setelah memutuskan untuk mempunyai anak.

Kegagalan pasangan suami istri (pasutri) dalam memperoleh keturunan, disebabkan oleh masalah pada pria dan atau wanita. 40 persen kesulitan mempunyai anak terdapat pada wanita, 40 persen pada pria, dan 30 persen pada keduanya. Anggapan bahwa kaum wanitalah yang lebih bertanggungjawab terhadap kesulitan mendapatkan anak adalah kurang tepat. WHO juga memperkirakan sekitar 50-80 juta pasutri (1 dari 7 pasangan) memiliki masalah infertilitas, dan setiap tahun muncul sekitar 2 juta pasangan infertil.

Infertilitas primer jika seorang wanita yang telah berkeluarga belum pernah mengalami kehamilan meskipun hubungan seksual dilakukan secara teratur tanpa perlindungan kontrasepsi untuk selang waktu paling kurang 12 bulan<sup>4,8</sup> sedangkan tidak terdapat kehamilan dalam waktu 1 tahun atau lebih pada seorang wanita yang telah berkeluarga dengan berusaha berhubungan seksual secara teratur tanpa perlindungan kontrasepsi, tetapi sebelumnya pernah hamil., dikenal dengan sebutan infertilitas sekunder.

Gangguan Ovulasi yang dibagi ke dalam 4 kelas (WHO) :

Kelas 1 : Kegagalan pada hipotalamus hipopise. Karakteristik dari kelas ini adalah gonadotropin yang rendah, prolaktin normal, dan rendahnya estradiol. Kelainan ini terjadi sekitar 10 % dari seluruh kelainan ovulasi.

Kelas 2: Gangguan fungsi ovarium. Karakteristik dari kelas ini adalah kelainan pada gonadotropin namun estradiol normal. Anovulasi kelas 2 terjadi sekitar 85 % dari seluruh kasus kelainan ovulasi.

Kelas 3: Kegagalan ovarium. Karakteristik kelainan ini adalah kadar gonadotropin yang tinggi dengan kadar estradiol yang rendah. Terjadi sekitar 4-5 % dari seluruh gangguan ovulasi.

Kelas 4:Kelompok wanita yang mengalami gangguan ovulasi akibat disfungsi ovarium, memiliki kadar prolaktin yang tinggi.

Sumber : [ARTIKEL REVIEW] INFERTILITY Andini Saraswati Faculty Of Medicine, Universitas Lampung

Pada pasien yang mengalami keganasan hematologi akan menjalani pengobatan kemoterapi dan terapi radiasi. Efek dari kemoterapi dan terapi radiasi yaitu gangguan pada sumsum tulang yaitu berkurangnya hemoglobin, trombosit, dan sel darah putih, membuat tubuh lemah, merasa lelah, sesak nafas, mudah mengalami perdarahan, dan mudah terinfeksi, kulit membiru/menghitam, kering, serta gatal, pada mulut dan tenggorokan terdapat sariawan, terasa kering, dan sulit menelan, adanya mual dan muntah, nyeri pada perut saluran pencernaan, produksi hormon terganggu sehingga menurunkan nafsu seks dan kesuburan (Bakhtiar, 2012).

### 2.6.3 Kehamilan

Proses kehamilan (gestasi) berlangsung selama 40 minggu atau 280 hari dihitung dari hari pertama menstruasi terakhir. Usia janin sendiri adalah 38 minggu, karena dihitung mulai dari tanggal konsepsi (tanggal bersatunya sperma dengan telur), yang terjadi dua minggu setelahnya. Dalam dunia kedokteran, proses kehamilan dibagi menjadi tiga fase sesuai dengan pertumbuhan fisik bayi. Masing-masing fase tersebut disebut trimester. Berikut adalah perkembangan janin pada tiap-tiap trimester menurut usia janin, yaitu sejak konsepsi sampai kelahiran (38 minggu).

- Trimester Pertama (Minggu 0 –12)

• Periode Germinal (Minggu 0 –3)

Pembuahan telur oleh sperma terjadi pada minggu ke-2 dari hari pertama menstruasi terakhir. Telur yang sudah dibuahi sperma bergerak dari tuba fallopi dan menempel ke dinding uterus (endometrium ).

• Periode Embrio (Minggu 3 –8 )

Sistem syaraf pusat, organ-organ utama dan struktur anatomi mulai terbentuk. Mata, mulut dan lidah terbentuk. Hati mulai memproduksi sel darah. Janin berubah dari blastosis menjadi embrio berukuran 1,3 cm dengan kepala yang besar.

• Periode Fetus (Minggu 9 - 12)

Semua organ penting terus bertumbuh dengan cepat dan saling berkait. Aktivitas otak sangat tinggi.

- Trimester kedua (Minggu 12 - 24)

Pada minggu ke-18 ultrasonografi sudah bisa dilakukan untuk mengecek kesempurnaan

janin, posisi plasenta dan kemungkinan bayi kembar. Jaringan kuku, kulit dan rambut berkembang dan mengeras pada minggu ke 20–21. Indera penglihatan dan pendengaran janin mulai berfungsi. Kelopak mata sudah dapat membuka dan menutup. Janin (fetus) mulai tampak sebagai sosok manusia dengan panjang 30 cm.

- Trimester ketiga (Minggu 24 - 40)

Semua organ tumbuh sempurna. Janin menunjukkan aktivitas motorik yang terkoordinasi (mendang, nonjok\*) serta periode tidur dan bangun. Masa tidurnya jauh lebih lama dibandingkan masa bangun. Paru-paru berkembang pesat menjadi sempurna. Pada bulan ke-9, janin mengambil posisi kepala di bawah, siap untuk dilahirkan.

Sumber : *Kesehatan Reproduksi Wanita*

Penyakit leukemia selama kehamilan sangat jarang terjadi, diperkirakan 1/100.000 kehamilan setiap tahun. Sebagian besar merupakan leukemia akut : dua pertiga adalah *Acute Myeloid Leukemia* (AML) dan sepertiga *Acute Lymphoblastic Leukemia* (ALL). *Chronic Myeloid Leukemia* (CML) ditemukan kurang dari 10 % dari leukemia selama kehamilan dan *Chronic Lymphocytic Leukemia* (CLL) sangat jarang terjadi.

Gangguan pertumbuhan intrauterin telah dilaporkan pada ibu hamil dengan AML yang tidak diobati dengan kemoterapi. Selain itu persalinan prematur, induksi, dan aborsi spontan merupakan kelahiran yang umum pada leukemia akut. Walaupun ada risiko teratogenik diperkirakan sebesar 10% ketika kemoterapi diberikan pada trimester pertama, belum ada malformasi janin dan belum ada efek samping yang dilaporkan pada anak-anak yang lahir dan ibu yang dirawat pada leukemia akut selama awal kehamilan.

Standar perawatan medis untuk leukemia biasanya melibatkan kemoterapi, terapi radiasi atau keduanya. Sampai saat ini belum ada bukti penelitian kecuali terapi standar

medis yang dapat menghentikan perkembangan atau mengobati kanker ini. Kelangsungan hidup ibu yang hamil dan tidak hamil dengan leukemia akut telah meningkat dengan ketersediaan kemoterapi modern dan perawatan suportif. Angka remisi kurang lebih antara 70-75% dan kelangsungan hidup rerata 6 sampai 12 bulan sampai saat ini dilaporkan untuk wanita hamil. Angka-angka ini tidak berbeda dengan yang dicapai pada wanita yang tidak hamil dengan leukemia akut.

Sumber : Laporan Kasus : Seseorang Penderita Hamil Dengan Leukemia Mieloid Akut

#### **2.6.4 menopause.**

Klimakterium merupakan periode peralihan dari fase reproduksi menuju fase usia tua (senium). Penurunan produksi hormon estrogen menimbulkan berbagai keluhan pada seorang wanita, sedangkan penurunan fertilitas sangat bergantung pada usia wanita tersebut, dan jarang menimbulkan keluhan yang berarti. Menopause merupakan kejadian sesaat yaitu perdarahan haid yang terakhir. Klimakterik yaitu fase peralihan antara pramenopause dan pascamenopause.

Disebut pascamenopause bila telah mengalami menopause 12 bulan sampai menuju ke senium. Senium adalah pascamenopause lanjut, yaitu setelah usia 65 tahun.

Klimakterium bukan suatu keadaan patologik, melainkan suatu masa peralihan yang normal, yang beberapa tahun sebelum dan beberapa tahun sesudah menopause. Kita menjumpai kesulitan dalam menentukan awal dan akhir klimakterium, tetapi dapat dikatakan bahwa klimakterium mulai kira – kira 6 tahun sebelum menopause, berdasarkan keadaan endokrinologik (kadar estrogen mulai turun dan kadar gonadotropin naik) dan jika ada gejala – gejala klinis.

Klimakterium kira – kira berakhir 6 – 7 tahun sesudah menopause. Pada saat ini

kadar estrogen telah mencapai nilai yang rendah sesuai keadaan senium, dan gejala – gejala neurovegetatif telah terhenti. Dengan demikian lama klimakterium lebih kurang 13 tahun.

Mengenai dasarnya klimakterium dapat dikatakan bahwa jika pubertas disebabkan oleh dimulainya sintesis hormone gonadotropin oleh hipofisis, klimakterium disebabkan oleh kurang bereaksinya ovarium terhadap rangsangan hormone itu. Hal ini disebabkan oleh karena ovarium menjadi tua, bisa dianggap bahwa ovarium menjadi lebih dahulu tua dari pada alat – alat tubuh lainnya.

Proses menjadi tua sudah mulai pada umur 40 tahun. Jumlah folikel waktu lahir 750.000 buah, pada waktu menopause tinggal beberapa ribu buah dan folikel yang tersisa ini lebih resisten terhadap rangsangan gonadotropin. Dengan demikian siklus ovarium yang terdiri atas pertumbuhan folikel, ovulasi, dan pembentukan korpus luteum laun terhenti. Pada wanita diatas 40 tahun siklus haid untuk 25% tidak disertai ovulasi, jadi bersifat anovulator.

Pada klimakterium terdapat penurunan produksi estrogen dan kenaikan gonadotropin. Kadar hormone akhir ini tetap tinggi sampai kira – kira 15 tahun setelah menopause, kemudian mulai menurun. Tinggi kadar gonadotropin disebabkan oleh berkurangnya estrogen, sehingga *negative feedback* terhadap gonadotropin berkurang.

Pada wanita dalam klimakterium terjadi perubahan – perubahan tertentu, yang dapat menyebabkan gangguan – gangguan ringan dan kadang – kadang berat. Klimakterium merupakan masa perubahan, umumnya masa itu dilalui oleh banyak wanita tanpa keluhan, hanya pada sebagian kecil (25% pada wanita Eropa, pada wanita Indonesia berkurang) ditemukan keluhan yang cukup berat yang menyebabkan wanita yang

bersangkutan minta bantuan dokter. Perubahan dan gangguan itu sifatnya berbeda – beda menurut waktunya klimakterium. Pada perkumaaan klimakterium kesuburan menurun, pada masa pramenopause terjadi kelainan perdarahan sedangkan pada pasca menopause terdapat gangguan vegetative, psikis dan organik.

Gangguan vegetative biasanya berupa rasa panas dengan keluar malam dan perasaan jantung berdebar – debar. Dalam masa pasca menopause, dan seterusnya dalam masa senium, terjadi atrofi alat – alat genital. Ovarium menjadi lebih kecil dari seberat 10-12 gr pada wanita dalam masa reproduksi menjadi 40 gr pada wanita usia 60 tahun. Uterus juga lambat laun mengecil dan endometrium mengalami atrofi. Uterus masih tetap dapat bereaksi terhadap estrogen, pemberian estrogen dari luar yang diikuti dengan penghentiannya, dapat menimbulkan *withdrawal bleeding*. Epitel vagina menipis, tetapi karena masih ada estrogen (walaupun sudah berkurang), atrofi selaput selaput lendir vagina belum seberapa jelas dan apus vagina memperlihatkan beberapa gambaran campuran (*spread pattern*). Mamma mulai menjadi lembek dan proses ini berlangsung terus selama senium.

Sumber estrogen dalam klimakterium selain ovarium juga glandula suprarenal, sumber utama dalam pasca menopause adalah konversi dari androstenedion.

Metabolisme sekitar menopause memperlihatkan beberapa perubahan, misalnya hiperlipemi yang salah satu faktor kearah bertambahnya penyakit koroner pada masa ini. Pada wanita yang banyak merokok, yang diberi estrogen, dan yang menderita hipertensi, kemungkinan timbulnya penyakit diatas lebih besar.

Pada wanita yang menderita keganasan hematologi akan mengalami menopause sebelum waktunya.