

**HASIL KARYA AKHIR**

**ANALISIS FUNGSI HEMOSTASIS DENGAN PEMERIKSAAN  
TROMBOELASTOGRAFI PADA PASIEN *CHRONIC MYELOID*  
*LEUKEMIA***

**ANALYSIS OF HEMOSTASIS FUNCTION  
BY THROMBOELASTOGRAPHY EXAMINATION IN CHRONIC  
MYELOID LEUKEMIA PATIENTS**

**WIHELMINA YULIANA BEATRIX MADJAR  
C085192009**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2023**



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

**ANALISIS FUNGSI HEMOSTASIS DENGAN  
PEMERIKSAAN TROMBOELASTOGRAFI PADA PASIEN  
CHRONIC MYELOID LEUKEMIA**

**Tesis**

**Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis**

**Program Studi**

**Ilmun Patologi Klinik**

**Disusun dan diajukan oleh**

**WIHELMINA YULIANA BEATRIX MADJAR  
C085192009**

**Kepada**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2023**



## TESIS

# ANALISIS KOAGULASI DENGAN PEMERIKSAAN TROMBOELASTOGRAFI PADA PASIEN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Disusun dan diajukan oleh:

**WIHELMINA YULIANA BEATRIX MADJAR**  
NIM: C085192009

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam  
rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu  
Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 30 Oktober 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

dr. Agus Alim Abdullah, Sp.PK (K)  
NIP. 19630817 199503 1 001

Dr.dr. Irda Handayani, M.Kes, Sp.PK (K)  
NIP. 19670524 199803 2 001

Ketua Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



PK(K), Ph.D  
2 2 001

Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK, FINASIM  
NIP.19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Wihelmina Yuliana Beatrix Madjar

Nomor Pokok : C085192009

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini, benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 17 Oktober 2023

Yang menyatakan,



Wihelmina Yuliana Beatrix Madjar



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

## UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus yang Maha Pemurah, Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“ANALISIS FUNGSI HEMOSTASIS DENGAN PEMERIKSAAN TROMBOELASTOGRAFI PADA PASIEN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CML)”** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada dr. Agus Alim Abdullah, Sp.PK (K) selaku Ketua Komisi Penasihat/ Pembimbing Utama dan Dr. dr. Irda Handyani, M.Kes, Sp.PK (K) selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Arifin Seweng, MPH sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K - HOM sebagai Anggota Tim Penilai, dan Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp. PK (K), M.Kes sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK- UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, SpPK (K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK-UNHAS.
2. Guru sekaligus orang tua kami, Bapak dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK (K) bersama Ibu dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK, dr. Ruland DN Pakasi, Sp.PK (K) , dr. Hj. Darmawaty ER, Sp. PK (K) yang bijaksana dan selalu menjadi panutan kami, yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan penulis. Terima kasih untuk semua ajaran, bimbingan, nasehat dan dukungan yang diberikan sehingga mendorong penulis untuk lebih maju.



3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK (K), M.Kes, guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati dan memberi masukan selama selama penulis menjalani pendidikan.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK (K), guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Ulung Bahrun, Sp.PK (K), Ph.D guru kami yang penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
6. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2017-2022, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK (K), yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta motivasi selama mengerjakan karya akhir ini.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK (K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
8. Guru kami Almarhum dr. Benny Rusli, Sp.PK (K) yang telah memberikan bimbingan ilmu, nasehat serta semangat bagi penulis selama menjalani pendidikan.
9. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
10. Dosen kami, Dr. dr. Asvin Nurulita, M.Kes, Sp. PK (K) sebagai pembimbing akademik penulis yang telah menginspirasi, mendukung, memberikan arahan, nasehat dan semangat serta motivasi selama proses pendidikan penulis sampai pada penyusunan karya akhir ini.
11. dr. Agus Alim Abdullah, Sp. PK (K) sebagai pembimbing penelitian penulis yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan, semangat dan memotivasi penulis.
12. Dr. dr. Irda Handayani, M.Kes, SpPK (K) sebagai pembimbing penelitian penulis yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan, semangat dan memotivasi penulis.
13. Pembimbing metodologi Dr. dr. Arifin Seweng, MPH, yang telah membimbing



penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.

14. Dosen-dosen penguji: Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K - HOM dan Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp. PK (K),M.Kes yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dan saran-sarannya dalam penyempurnaan tesis ini.
15. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
16. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Kepala UTD PMI Makassar, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
17. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya teman-teman seangkatan Kreatinin : dr. Agnes Theresia Motulo, dr. Nefie Ilona Nurue, dr. Budi Parabang, dr. Fauzia, dr. Verliyanti, dr. Ellen Kurniawati Tungka, dr. Nurul Afiah, dr. Nanda Amelia dan dr. Linda Mayliana yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dukungan dan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.
18. Teman-teman sejawat PPDS Patologi Klinik, baik senior maupun junior yang saya banggakan serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
19. Nurilawati, SKM, Bella dan Nabila atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
20. Seluruh teman-teman sejawat PPDS asal Papua untuk semua bantuan, dukungan dan kebersamaan selama menempuh Pendidikan
21. Semua penghuni kos aurora : Hendrina Rambu (mama kos), dr. Maria Kasimat, dr. Angie Indey, dr.Utien Samberi, dr. Marthina Sinon, dr. Helena bai, dr.Rolland JJ.Nussy, dr.Nehemia,dr. Andika, dr. Jonny Wafom, ade i,yohanis dan jeni untuk kebersamaan kita selama berada di kota assar



22. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada orang tua saya tercinta, papa Alm. Markus Madjar dan mama Selviana Korwa atas doa tulus, kasih sayang, nasehat, kesabaran, dan dukungan semangat dan material selama ini. Terima kasih kepada kakak-kakak serta ipar-ipar,ponakan saya tercinta yang telah memberikan dukungan doa, semangat dan material, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Ungkapan rasa cinta dan syukur atas doa dan pengertian dari suami tercinta dr. Clay Mosche Bisay, Sp.Rad, M.Med.Sc serta anak-anak saya tersayang Hans Paul Andre Bisay dan Willa Gracella Meiva Bisay yang telah menjadi penyemangat saya untuk menyelesaikan pendidikan saya. Terima kasih atas dukungan, perhatian dan pengertian dalam susah dan senang terutama selama penulis menjalani pendidikan.

Terima kasih penulis sampaikan kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Penulis juga menyampaikan permohonan maaf sebesar-besarnya kepada semua pihak terutama kepada semua guru-guru kami dan teman-teman residen atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan baik sengaja maupun tidak sengaja selama penulis menjalani masa pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian kita. Amin.

Makassar, 17 Oktober 2023

Wihelmina Yuliana Beatrix Madjar



## ABSTRAK

Wihelmina Yuliana Beatrix Madjar, ANALISIS FUNGSI HEMOSTASIS DENGAN PEMERIKSAAN TROMBOELASTOGRAFI PADA PASIEN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (dibimbing oleh Agus Alim Abdullah, Irda Handyani)

**Pendahuluan:** *Chronic Myeloid Leukemia (CML)* adalah jenis kanker sel darah yang disebabkan oleh keganasan klonal dari sel-sel induk hemopoetik yang menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah sel-sel myeloid kecuali limfosit, sel darah merah, dan trombosit di darah perifer dan menyebabkan hiperplasia pada sumsum tulang. Pada pasien Chronic Myeloid Leukemia (CML) ditandai dengan gangguan pada berbagai komponen sistem hemostatik yang mengakibatkan komplikasi trombo-hemoragik. Untuk itu fungsi hemostasis pada pasien CML sangat penting diketahui secara dini untuk pemberian terapi. Fungsi hemostasis dapat diketahui dengan pemeriksaan tromboelastrografi yang dapat memberikan hasil hemostasis secara menyeluruh.

**Metode:** Penelitian dengan desain *cross sectional* ini dilakukan pada 40 subjek yang terdiri dari 20 subjek CML dan 20 subjek kontrol. Pemeriksaan fungsi hemostasis dilakukan dengan pemeriksaan tromboelastrografi menggunakan sampel sitrat kaolin. Hasil pemeriksaan dianalisa secara statistik.

**Hasil:** Hasil penelitian diperoleh subjek perempuan 28 (70%) dan laki-laki 12 (30%), umur terbanyak antara 26-35 tahun 20 (50%). Fungsi hemostasis pada subjek CML dan subjek kontrol berdasarkan pemeriksaan tromboelastrografi yaitu nilai R lebih tinggi pada subjek CML (5,69) dengan signifikansi lebih tinggi daripada subjek kontrol (3,51) dengan nilai signifikansi yang sangat rendah ( $p < 0,001$ ), nilai K pada subjek CML lebih tinggi (2,72) dibandingkan dengan subjek kontrol (2,00) dengan perbedaan tidak signifikan ( $p > 0,05$ ), sudut alpha ditemukan lebih rendah pada subjek CML (54,05) dibandingkan subjek kontrol (63,57) dengan nilai signifikansi yang signifikan ( $p < 0,05$ ), nilai CI pada subjek CML ditemukan lebih rendah pada subjek CML (-1,33) dibandingkan subjek kontrol (1,60) dengan nilai signifikansi yang lebih signifikan ( $p < 0,05$ ) dan nilai MA pada subjek CML (58,05) dan subjek kontrol (61,89) tidak signifikan secara statistik ( $p > 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Terdapat perbedaan bermakna secara statistik untuk nilai rata-rata pemeriksaan R, K, Sudut alpha dan CI pada subjek CML dan subjek kontrol tetapi tidak ada perbedaan bermakna untuk nilai MA secara statistik

**Kata kunci:** Fungsi hemostasis, Tromboelastrografi, Chronic Myeloid Leukemia



## ABSTRACT

ANALYSIS OF HEMOSTASIS FUNCTION BY TROMBOELASTOGRAFIC EXAMINATION IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS (supervised by Agus Alim Abdullah, Irda Handyani)

**Introduction:** Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a type of blood cell cancer caused by clonal malignancy of hemopoetic stem cells that causes an increase in the number of myeloid cells except lymphocytes, red blood cells, and platelets in the peripheral blood and causes hyperplasia in the bone marrow. Chronic Myeloid Leukemia (CML) patients are characterized by disorders in various components of the hemostatic system resulting in thrombo-hemorrhagic complications. For this reason, hemostasis function in CML patients is very important to know early for the provision of therapy. Hemostasis function can be determined by thromboelastographic examination which can provide comprehensive hemostasis results.

**Methods:** This cross sectional design study was conducted on 40 subjects consisting of 20 CML subjects and 20 control subjects. Hemostasis function examination was performed by thromboelastography examination using kaolin citrate sample. The results of the examination were analyzed statistically.

**Results:** The results of the study obtained 28 (70%) female subjects and 12 (30%) male subjects, the most age between 26-35 years 20 (50%). Hemostasis function in CML subjects and control subjects based on thromboelastography examination, namely the R value is higher in CML subjects (5.69) with a significance of more tin (3.51) with very low significance value ( $p < 0.001$ ), K value in CML subjects was higher (2.72) as compared to control subjects (2.00) with insignificant difference ( $p > 0.05$ ), alpha angle was found lower in CML subjects (54.05) as compared to control subjects (63, 57) with significant significance value ( $p < 0.05$ ), CI value in CML subjects was found to be lower in CML subjects (-1.33) than control subjects (1.60) with more significant significance value ( $p < 0.05$ ) and MA value in CML subjects (58.05) and control subjects (61.89) was not statistically significant ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** There were statistically significant differences for the mean examination values of R, K, Angle alpha and CI in CML subjects and control subjects but no statistically significant differences for MA values.



**Keywords:** Hemostasis function, Thromboelastography, Chronic Myeloid Leukemia.

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PERNYATAAN PENGAJUAN .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH .....	v
ABSTRAK .....	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR SINGKATAN .....	xvi
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus .....	3
1.4 Hipotesis.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>5</b>
2.1 Leukemia .....	5
2.2 Chronic Myeloid Leukemia (CML).....	5
2.2.1 Definisi .....	5
2.2.2 Epidemiologi.....	5
2.2.3 Faktor Penyebab .....	6
2.2.4 Patofisiologi.....	6
2.2.5 Perjalanan Penyakit.....	8
2.2.6 Diagnosis .....	9
2.2.7 Penatalaksanaan .....	14
2.2.8 Prognosis .....	18
2.2.9 Penatalaksanaan .....	18
2.2.10 Penggunaan Hemostatis pada CML .....	22
2.2.11 Hambatan Perdarahan dan Tromboelastografi.....	23



2.5 Peranan Tromboelastografi pada pasien CML.....	26
2.6 Gangguan Hemostasis pada CML .....	28
2.7 Kerangka Teori .....	29
2.8 Kerangka Konsep.....	30
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>31</b>
3.1 Desain Penelitian.....	31
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	31
3.2.1 Tempat Penelitian .....	31
3.2.2 Waktu Penelitian .....	31
3.3 Populasi Penelitian .....	31
3.4 Sampel Penelitian.....	31
3.5 Perkiraan Besar Sampel.....	32
3.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	32
3.6.1 Kriteria Inklusi .....	32
3.6.2 Kriteria Eksklusi .....	32
3.7 Izin Subyek Penelitian.....	33
3.8 Cara Kerja .....	33
3.8.1 Alokasi Subyek.....	33
3.8.2 Cara Penelitian .....	33
3.9 Prosedur Tes Laboratorium.....	33
3.9.1 Persiapan Sampel .....	33
3.9.2 Alat dan Bahan .....	33
3.9.3 Prinsip Tes .....	34
3.9.4 Cara kerja .....	34
3.10 Alur Penelitian.....	36
3.11 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	37
1.1 Metode Analisis.....	37
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>38</b>
4.1 HASIL PENELITIAN .....	38
4.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian .....	38
4.1.2 Analisis Deskriptif Parameter .....	38
Perbandingan Nilai R, Nilai K dan Cl .....	39
Perbandingan alfa Angle dan MA .....	40
1BAHASAN .....	41



4.2.1 Karakteristik Subjek Penelitian .....	41
4.2.2 Analisis Fungsi Hemostasis .....	41
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....	46
5.1 Kesimpulan.....	46
5.2 Saran .....	46
DAFTAR PUSTAKA .....	47



## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Parameter TEG interpretasinya (Selby, 2020) (Corportion, 2008) .....	25
Tabel 2. Interpretasi hasil TEG dan panduan keputusan pengobatan (Koray Ak, .....	27
Tabel 3. Karakteristik Subyek Penelitian.....	38
Tabel 4. Statistik deskriptif hemostatis .....	39
Tabel 5. Perbandingan nilai R, nilai K dan Cl menurut kelompok .....	40
Tabel 6. Perbandingan Alfa Angle dan MA menurut kelompok .....	40



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kromosom Philadelphia .....	7
Gambar 2. Chronic Myeloid Leukemia.....	8
Gambar 3. Apusan Darah Tepi Pasien CML Fase kronis .....	11
Gambar 4. Apusan darah tepi pasien CML fase blast.....	11
Gambar 5. Apusan Sumsum tulang Pasien CML .....	12
Gambar 6. Pemeriksaan BCR-ABL .....	13
Gambar 7. Hemostatis dan perbaikan jaringan (Periyah M.H, 2017). .....	19
Gambar 8. Kaskade Koagulasi .....	21
Gambar 9. Prinsip TEG (Selby, 2020) .....	23
Gambar 10. Parameter TEG (Corporation, 2008).....	24



## DAFTAR SINGKATAN

<i>ALP</i>	: <i>Alkaline Phosphatase</i>
<i>aPTT</i>	: <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>
<i>CLL</i>	: <i>Chronic Lymphocytic Leukimia</i>
<i>CML</i>	: <i>Chronic Myeloid Leukimia</i>
<i>EDTA</i>	: <i>Ethylenediaminetetraacetic</i>
<i>FDP</i>	: <i>Fibrin Degradation Products</i>
<i>HMWK</i>	: <i>High Molecular Weight Kinninogen</i>
<i>INR</i>	: <i>Intrinsic International Normalized Ratio</i>
<i>LMK</i>	: <i>Leukemia Mielositik Kronik</i>
<i>PCR</i>	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
<i>Ph</i>	: <i>Philadelphia</i>
<i>POCT</i>	: <i>Point of Care Testing</i>
<i>PT</i>	: <i>Protombhin Time</i>
<i>TAT</i>	: <i>Turn Around Time</i>
<i>TEG</i>	: <i>Thromboelastography</i>
<i>TT</i>	: <i>Thrombin Time</i>



# BAB I PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Leukemia adalah suatu keganasan yang berasal dari sel darah. Istilah leukemia pertama kali dikenalkan oleh Virchow pada tahun 1874. Seperti yang diketahui induk sel (stemcell) yang dalam perkembangannya menghasilkan tiga jenis utama sel darah, yaitu sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit. Pembuatan sel darah ini dibuat terutama di sumsum tulang. Produksi sel darah biasanya dikontrol dengan baik oleh gen. Pertumbuhan dari sel yang normal akan tertekan pada waktu sel leukemia bertambah banyak sehingga akan menimbulkan gejala klinis. Terdapat dua jenis leukemia yang dilihat dari tingkat keparahannya, yaitu: Leukemia Akut dan Leukemia Kronik. Leukemia akut ditandai dengan suatu perjalanan penyakit yang sangat cepat, mematikan, dan memburuk. Apabila hal ini tidak segera diobati, maka dapat menyebabkan kematian dalam hitungan minggu hingga hari. Terdapat dua subjenis leukemia akut yang diklasifikasikan berdasarkan jenis selnya, diantaranya: Lymphoblastik (Leukemia Limfoblastik Akut/ALL) dan Mieloblastik (Leukemia Myeloid Akut/AML). Leukemia Kronik diklasifikasikan berdasarkan jenis sel, yaitu: Chronic myelogenous leukemia (CML) dan Chronic lymphocytic leukemia (CLL).

*Chronic Myeloid Leukemia (CML)* adalah jenis kanker sel darah yang disebabkan oleh keganasan klonal dari sel-sel induk hemopoetik yang menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah sel-sel myeloid kecuali limfosit, sel darah merah, dan trombosit di darah perifer dan menyebabkan hiperplasia pada sumsum tulang (Davis, 2014). Jumlah penderita leukemia myeloid kronik merupakan 15-20% dari jumlah penderita leukemia dan merupakan kanker leukemia kronik dengan kasus yang tercatat paling banyak dijumpai di Indonesia, sedangkan di negara Barat lebih banyak dijumpai dalam bentuk *Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)* (Shalilis, 2019). Insidensi leukemia mieloid kronik di negara Barat terhitung sebanyak 1-1,4 orang per 100.000 orang penduduk per tahun. Pada umumnya, leukemia myeloid kronik menyerang orang dengan usia pertengahan dengan puncak pada umur 40-50 tahun dan lebih sering menyerang pada wanita dengan perbandingan 1,3-2,2:1 kasus. Pada anak-anak juga tapi dalam bentuk juvenile *Chronic Myeloid Leukemia* (Shalilis, 2019). Pada dewasa umumnya disertai kromosom Philadelphia (Ph) yang khas



beserta gen BCR-ABL. Chronic myeloid leukemia dibagi dalam 2 tipe, yaitu leukemia mielositik kronik dengan gen Ph positif (CML Ph+) dan leukemia mielositik kronik dengan Ph negatif (CML Ph). Perbedaan kedua tipe tersebut adalah adanya kromosom Ph dan translokasi BCR-ABL pada CML Ph+ sedangkan CML Ph- tidak memiliki kromosom Ph, prognosinya lebih buruk daripada CML Ph+. Kromosom Ph merupakan translokasi t (9;22), (q34; q11) antara kromosom 9 dan 22 akibat onkogen ABL1 berpindah ke gen BCR pada kromosom 22 dan bagian dari kromosom 22 berpindah ke kromosom 9. (Patel, 2012)

Hemostasis merupakan proses tubuh untuk menghentikan kehilangan darah saat terjadi trauma jaringan. Proses ini melibatkan sejumlah faktor diantaranya vascular trombosit, faktor koagulasi, fibrinolisis dan inhibitorynya (Oesman, 2009). Hemostasis juga berperan untuk menjaga keseimbangan antara trombosis dan perdarahan (Sugianto, 2002). Proses hemostasis diukur dengan uji konvensional seperti jumlah trombosit *activated partial thromboplastin time* (aPTT) untuk pemeriksaan jalur *intrinsic international normalized ratio* (INR) *protombhin time* (PT) untuk pemeriksaan jalur ekstrinsik, *thrombin time* (TT), kadar fibrinogen dan fibrin degradation product (FDPs) 3,4. Fibrinolisis juga telah dikaitkan dengan peningkatan masalah perdarahan pada pasien leukemia akut, terapi trombo-hemoragic merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pasien leukemia terutama dengan pasien dengan leukemia myeloid kronis. (Yashim et al., 2022) Namun demikian interaksi trombosit dengan sel kanker hematologi kurang dipelajari dengan baik karena keganasan hematologi sering disertai dengan trombositopenia atau disfungsi trombosit. (Park & Yun, 2022). Pada pasien Chronic Myeloid Leukemia (CML) ditandai dengan gangguan pada berbagai komponen sistem hemostatik yang mengakibatkan komplikasi trombo-hemoragik. Kelainan hemostatik telah dijelaskan dalam kaitannya dengan hiperleukostasis dan obat-obatan yang digunakan untuk mengobati CML. Pada penelitian yang dilakukan sebelumnya ditemukan bahwa Korelasi positif yang signifikan ditemukan antara PT, fibrinogen, D-dimer, kadar Faktor VIII dengan fase CML. Tidak ada korelasi yang signifikan antara jumlah trombosit dan APTT yang terlihat dengan fase CML atau status remisi. Sistem hemostatik secara signifikan terganggu pada CML dan berkorelasi positif dengan perkembangan penyakit.



*thromboelastography* (TEG) merupakan pemeriksaan *Point Of Care Testing* untuk menilai secara global meliputi pembentukan, kekuatan, dan bekuan melalui pengukuran fungsi koagulasi, fungsi platelet, interaksi

platelet-fibrinogen, dan fibrinolisis. Hasil pemeriksaan TEG lebih singkat berupa grafik yang menggambarkan profil koagulasi dan fibrinolisis pasien, dengan parameter *r time* yaitu waktu yang dibutuhkan hingga awal terbentuknya bekuan darah, *k time* yaitu waktu yang dibutuhkan untuk terjadinya *cross-link* dari fibrin,  $\alpha$  *angle* menggambarkan kecepatan pembentukan fibrin, dan *Maximum Amplitudo* menggambarkan kekuatan bekuan trombosit yang terbentuk. Tromboelastografi juga dapat membedakan penyebab perdarahan apakah berasal dari operasi atau karena koagulopati (Wikkelse et al, 2017; (Semon, et al 2014.) Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian tentang bagaimana fungsi hemostasis menggunakan TEG pada pasien CML dengan pemeriksaan tromboelastografi untuk wilayah Makassar, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tersebut.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah diatas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

“Apakah terdapat perbedaan nilai Waktu-r, Waktu-k, Sudut *Alpha*, *Coagulation Index* dan Amplitudo Maximum pada pasien CML dan pada orang sehat dengan pemeriksaan tromboelastografi?”

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui fungsi hemostasis ( Waktu-r, Waktu-k, Sudut *Alpha*, *Coagulation Index* dan MA) pada pasien CML dan pada orang sehat dengan pemeriksaan tromboelastografi

### 1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengukur dan membandingkan nilai waktu-r pada pasien CML dan pada orang sehat
- b. Mengukur dan membandingkan nilai waktu-k pada pasien CML dan pada orang sehat
- c. Mengukur dan membandingkan nilai Sudut *Alpha* pada pasien CML dan orang sehat



gukur dan membandingkan nilai *Coagulation Index* pada pasien CML dan g sehat  
gukur dan membandingkan nilai MA pada pasien CML dan orang sehat

- f. Membandingkan nilai perbedaan fungsi hemostasis pada pasien CML dan pada orang sehat

#### 1.4 Hipotesis

- a. Nilai waktu-r dan waktu-k memanjang pada pasien CML dibandingkan dengan orang sehat
- b. Derajat sudut *Alpha angle* mengecil pada pasien CML dibandingkan dengan orang sehat
- c. Nilai Coagulation index menurun pada pasien CML dibandingkan dengan orang sehat
- d. Nilai Maximum Amplitudo menurun pada pasien CML dibandingkan dengan orang sehat

#### 1.5 Manfaat Penelitian

- a. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan tambahan informasi kepada klinisi sebagai pemantauan adanya gangguan hemostasis pada pasien CML dengan pemeriksaan tromboelastografi
- b. Hasil penelitian ini dapat dijadikan data dasar untuk penelitian selanjutnya bagi pengembangan ilmu pengetahuan.



## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Leukemia

Leukemia adalah suatu keganasan yang berasal dari sel darah. Istilah leukemia pertama kali dikenalkan oleh Virchow pada tahun 1874. Terdapat dua jenis leukemia yang dilihat dari tingkat keparahannya, yaitu: Leukemia Akut ditandai dengan suatu perjalanan penyakit yang sangat cepat, mematikan, dan memburuk. Terdapat dua subjenis leukemia akut yang diklasifikasikan berdasarkan jenis selnya, diantaranya: Lymphoblastik (Leukemia Limfoblastik Akut/ALL): tipe leukemia yang menyerang 75% pasien anak-anak usia 3-4 tahun. Penyakit ini juga terdapat pada dewasa yang terutama telah berumur 65 tahun atau lebih dan Mieloblastik (Leukemia Myeloid Akut/AML): sebelumnya tipe ini disebut leukemia nonlimfositik akut. Insiden AML terjadi 80% pada dewasa dan pada orang tua berusia lebih dari 40 tahun dan Leukemia Kronik, ada dua jenis kanker leukemia kronik yang diklasifikasikan berdasarkan jenis sel, yaitu: Chronic myelogenous leukemia (CML): umumnya menyerang pasien setengah baya tetapi dapat juga terjadi pada anak-anak, namun sangat sedikit dan Chronic lymphocytic leukemia (CLL): menyerang orang tua yang lebih besar pasien wanita, yang berumur lebih dari 55 tahun. Kadang-kadang juga diderita oleh dewasa muda, dan hampir tidak ada pada anak-anak.

### 2.2 Chronic Myeloid Leukemia (CML)

#### 2.2.1 Definisi

*Chronic Myeloid Leukimia* (CML) atau Leukemia mielositik kronik (LMK) merupakan kelainan myeloproliferative yang ditandai dengan peningkatan proliferasi dari seri sel granulosit tanpa disertai gangguan diferensiasi, sehingga pada apusan darah tepi dapat ditemukan berbagai tingkatan diferensiasi seri granulosit, mulai dari promielosit (bahkan mieloblas), meta mielosit, mielosit, sampai granulosit. (Besa EC, 2014)

#### 2.2.2 Epidemiologi

*Chronic Myeloid Leukimia* (CML) adalah salah satu dari beberapa kanker disebabkan oleh mutasi tunggal genetik tertentu. Lebih dari 90% kasus dari kelainan sitogenetika dikenal sebagai kromosom Philadelphia. menyumbang 20% dari semua leukemia mempengaruhi orang dewasa.



Leukemia jenis ini sering menyerang individu setengah baya. Penyakit ini jarang terjadi pada individu yang lebih muda. Pasien yang lebih muda mungkin mengalami bentuk yang lebih agresif dari CML, seperti pada fase akselerasi atau krisis blast. Leukemia jenis ini dapat muncul sebagai penyakit onset baru pada orang tua. (Chen EC. 2014)

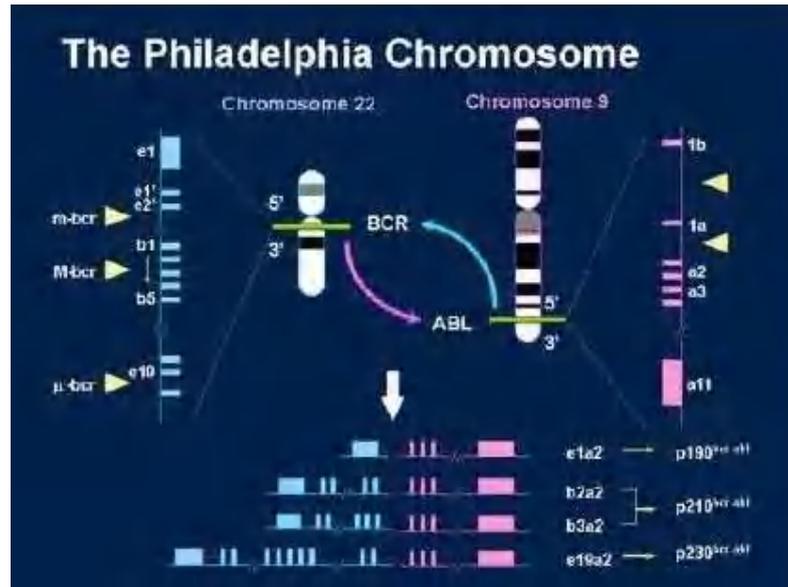
### 2.2.3 Faktor Penyebab

Sampai saat ini yang dicurigai ikut berperan dalam patogenesis terjadinya CML adalah faktor radiasi ion, virus dan bahan-bahan kimia. Menurut beberapa laporan kasus CML lebih tinggi pada orang yang bekerja di unit radiologi, orang yang terpapar radiasi bom atom, penderita yang mendapat terapi radiasi karena penyakit Ankilosing spondilitis dan penyakit lain. Walaupun begitu, hanya 5 – 7% dari kasus CML yang dilaporkan berhubungan dengan adanya paparan radiasi dan hal ini sangat jarang mengenai kelompok anak-anak. Berdasarkan penelitian terhadap penduduk yang hidup setelah terpapar radiasi bom atom, waktu yang diperlukan mulai dari saat terpapar sampai timbulnya gejala klinis adalah antara 5-10 tahun. Pada anak muda, khususnya yang terpapar saat umur di bawah 5 tahun akan meningkatkan kejadian CML, tetapi tidak dijumpai adanya peningkatan kejadian pada bayi dalam kandungan yang ibunya terpapar saat hamil. Secara skematis perubahan-perubahan yang terjadi mulai dari masa inisiasi, pre-leukemia dan selanjutnya menjadi leukemia. (Hoffbrand 2005)

### 2.2.4 Patofisiologi

CML adalah kelainan yang melibatkan sel batang hematopoietik. Hal ini ditandai oleh kelainan sitogenetika terdiri dari translokasi timbal balik antara lengan panjang kromosom 22 dan 9 [t (9; 22)]. Hasil translokasi dalam kromosom, dipersingkat 22 pengamatan pertama dijelaskan oleh Nowell dan Hungerford dan kemudian disebut kromosom Philadelphia. (Besa EC., 2014)



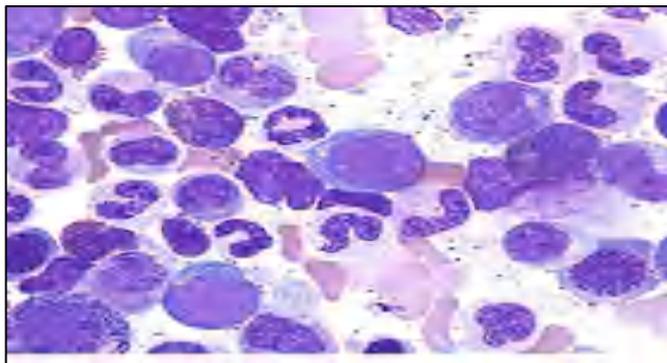


Gambar 1. Kromosom Philadelphia

Seperti yang telah dijelaskan di atas, gen BCR-ABL pada kromosom Ph menyebabkan proliferasi yang berlebihan dari sel induk pluripoten pada system hematopoiesis. Klon-klon ini, selain proliferasinya berlebihan, juga dapat bertahan hidup lebih lama dibanding sel normal, karena gen BCR-ABL juga bersifat anti-apoptosis. Dampak kedua mekanisme di atas adalah terbentuknya klon-klon abnormal yang akhirnya mendesak sistem hematopoiesis lainnya. Mekanisme terbentuknya kromosom Ph dan waktu yang dibutuhkan sejak terbentuknya Ph sampai menjadi CML dengan gejala klinis yang jelas, hingga kini masih belum diketahui secara pasti. Berdasarkan kejadian Hiroshima dan Nagasaki, diduga Ph terjadi akibat pengaruh radiasi, sebagian ahli berpendapat akibat mutasi spontan. Sejak tahun 1980 diketahui bahwa translokasi ini menyebabkan pembentukan gen hybrid BCR-ABL pada kromosom 22 dan gen resiprokal ABL-BCR pada kromosom 9. Gen hybrid BCR-ABL yang berada dalam kromosom Ph ini selanjutnya mensintesis protein 210 kD yang berperan dalam lekemogenesis, sedangkan peran gen resiprokal ABL-BCR tidak diketahui. Jadi sebenarnya gen BCR-ABL pada kromosom Ph (22q-) selalu terdapat pada semua pasien LMK, tetapi gen BCR-ABL pada 9q+ hanya terdapat pada 70% pasien CML. Dalam perjalanan penyakitnya, pasien dengan Ph+ lebih rawan terhadap adanya kelainan kromosom tambahan, hal ini terbukti pada 60-80% pasien Ph+ yang ini fase krisis blas ditemukan adanya trisomi 8, trisomi 19, dan som lengan panjang kromosom 17i (17q. dengan kata lain selain gen -, ada beberapa gen-gen lain yang berperan dalam patofisiologi



LMK atau terjadi abnormalitas dari gen supresor tumor, seperti gen p53, p16, dan gen Rb (Price SA., 2006)



Gambar 2. *Chronic Myeloid Leukemia*

### 2.2.5 Perjalanan Penyakit

Perjalanan penyakit CML dibagi menjadi 2 fase yaitu, fase kronik dan blas ( WHO 2022 )

#### 1. Fase Kronik

Fase kronik ditandai ekspansi yang tinggi dari hemopoetik pool dengan peningkatan pembentukan sel darah matur, dengan sedikit gangguan fungsional. Umumnya sel neoplasma sedikit dijumpai di sumsum tulang, hepar, lien dan darah perifer. Akibatnya gejala penyakit tergantung infiltrasi ke organ, pengaruh metabolik dan hiperviskositas serta umumnya mudah dikontrol. Lama waktu fase kronik umumnya 3 tahun. Gejala klinik umumnya non spesifik akibat hipermetabolik seperti panas, keringat malam, lemah, perut kembung, gangguan penglihatan, penurunan berat badan dan anoreksia. Pada pemeriksaan fisik penderita tampak pucat, ekimosis, hepatosplenomegali dan nyeri sternum. Gejala tersebut berhubungan dengan derajat leukositosis Kadang-kadang (20%) asimtomatis dan ditemukan secara kebetulan.

Pemeriksaan Laboratorium dapat dijumpai anemia normokrom normositer, Leukostosis berat dengan shift to the left dan trombostosis. Kadar leukosit meningkat antara 80.000 – 800.000 / mm<sup>3</sup>. Leukositosis sangat berat (>500.000 /mm<sup>3</sup>) dapat dijumpai pada anak-anak. Pemeriksaan apusan darah tepi dijumpai seluruh stadium diferensiasi sel seperti myeloblas dan mielosit yang umumnya dibawah 10%, serta tidak dijumpai hiatus mikus. Juga dijumpai peningkatan absolut basofil dan eosinofil.

Pemeriksaan sumsum tulang dijumpai hiperselular dengan leukositosis (sering diikuti megakariositik), maturasi granulosit lebih matur



disertai basofilia dan eosinofilia. Myelofibrosis umumnya jarang dijumpai pada fase kronik, dan dapat dijumpai pada 30-40% penderita. Juga dapat dijumpai lipid-laden histiosit atau gaucher sel atau sea blue histiosit. Pada pemeriksaan serologi dapat dijumpai peningkatan asam urat, laktik dehidrogenase, vitamin B12 dan vitamin B12 binding protein. Kelainan granulosit dapat diketahui dengan adanya penurunan aktivitas leukosit alkalin fosfatase (LAP) dengan pemeriksaan sitokimia. Diagnosis banding CML fase kronik reaksi lekemoid, CML tipe juvenil dan penyakit myeloproliferatif lain. Pada lekemoid, splenomegali biasanya tidak menonjol, aktivitas LAP meningkat tinggi, Ph' kromosom negatif, leukositosis dan splenomegali tidak sehebat CML dan melibatkan organ seperti kulit dan kelenjar limpa. Penyakit myeloproliferatif dibedakan dari CML dengan pemeriksaan granulosit berseri dan Ph' kromosom.

## 2. Fase Blas

Pada fase ini gejala klinik meliputi anemia, trombositopenia dan peningkatan sel blas pada darah tepi dan sumsum tulang. Pada sumsum tulang dijumpai lebih dari 20 % sel blas yang merupakan tanda diagnostik fase ini. Sel blas didominasi oleh sel myeloid tetapi sel eritroid, megakariositik dan limfoblas dapat dijumpai. Gejala klinik pada fase ini sama dengan leukemia akut dan jika sel blas mencapai lebih dari 100.000 per mm<sup>3</sup> maka penderita memiliki resiko terjadinya sindroma hiperleukositosis. Fase ini dibedakan dengan leukemia akut di mana splenomegali tidak menonjol, basofilia dan adanya Ph'-2 kromosom.

### 2.2.6 Diagnosis

#### 1. Anamnesis

Pasien sering mengalami gejala yang berkaitan dengan pembesaran limpa, hati, atau keduanya. Limpa besar dapat mengganggu pada lambung dan menyebabkan cepat kenyang sehingga asupan makanan berkurang. Nyeri perut kuadran kiri atas digambarkan sebagai nyeri dengan kualitas "mencengkeram" mungkin terjadi akibat infark limpa. Limpa yang membesar juga dapat dikaitkan keadaan hipermetabolik, demam, penurunan berat badan, dan kelelahan. Hati yang membesar dapat menyebabkan penurunan berat badan pasien. Pasien dengan LMK akan mengalami demam ringan dan berkeringat



berlebihan terkait dengan hipermetabolisme. Pada beberapa pasien yang ada pada fase akselerasi, atau fase akut dari penyakit (melewatkan fase kronis), perdarahan, petechiae, ekimosis dan mungkin merupakan gejala yang menonjol. Dalam situasi ini, demam biasanya berhubungan dengan infeksi. Nyeri tulang dan demam, serta peningkatan fibrosis sumsum tulang, merupakan pertanda dari fase blast (Cardama AQ., 2006)

## 2. Pemeriksaan Fisis

Splenomegali adalah penemuan fisik yang paling umum pada pasien dengan CML. Pada lebih dari 50% pasien dengan CML, limpa berukuran lebih dari 5 cm di bawah batas kosta kiri pada saat penemuan. Ukuran limpa berkorelasi dengan hitungan granulocyte darah perifer, dengan limpa terbesar yang diamati pada pasien dengan jumlah leukosit yang tinggi. Limpa yang besar biasanya pertanda transformasi menjadi bentuk krisis blast akut dari penyakit. Hepatomegali juga terjadi, meskipun kejadiannya tidak sesering dari splenomegali. Hepatomegali biasanya bagian dari hematopoiesis extramedullary terjadi di limpa. Temuan fisik leukostasis dan hiperviskositas dapat terjadi pada beberapa pasien, dengan peningkatan leukosit yang sangat tinggi, lebih dari 300,000-600,000 sel/uL. Setelah funduscopy, retina dapat menunjukkan papil edema, obstruksi vena, dan perdarahan. Krisis blast ditandai oleh peningkatan dalam sumsum tulang atau ledakan jumlah darah perifer atau oleh perkembangan leukemia infiltrat jaringan lunak atau kulit. Gejala khas adalah karena trombositopenia, anemia, basophilia, limpa cepat membesar, dan kegagalan obat yang biasa untuk mengontrol leukositosis dan splenomegali.

## 3. Pemeriksaan Penunjang

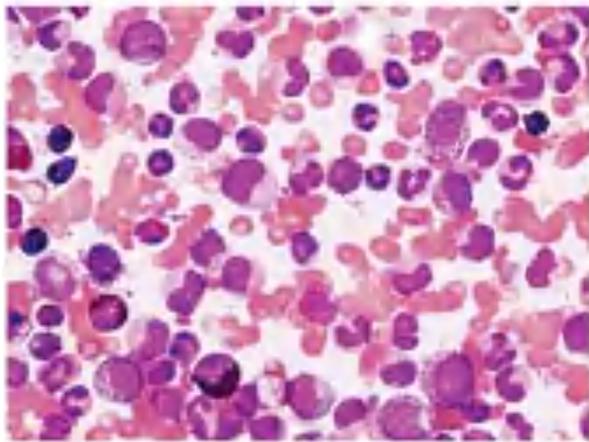
Pemeriksaan penunjang CML terdiri dari jumlah darah lengkap hitung diferensial, apusan darah tepi dan analisis sumsum tulang belakang. (WHO 2022)

### a. Apusan Darah Tepi

Pada CML, peningkatan granulosit matang dan jumlah limfosit normal (persentase rendah karena dilusi dalam hitungan diferensial) menghasilkan jumlah leukosit total melebihi  $100 \times 10^9/L$ . Kenaikan ringan pada basofil dan eosinofil terjadi dan menjadi lebih menonjol selama masa transisi ke leukemia akut. Proses apoptosis neutrofil matang/granulosit mengalami penurunan (kematian sel terprogram), mengakibatkan akumulasi sel berumur panjang dengan enzim yang rendah atau tidak ada, seperti alkaline fosfatase (ALP). Akibatnya, pada

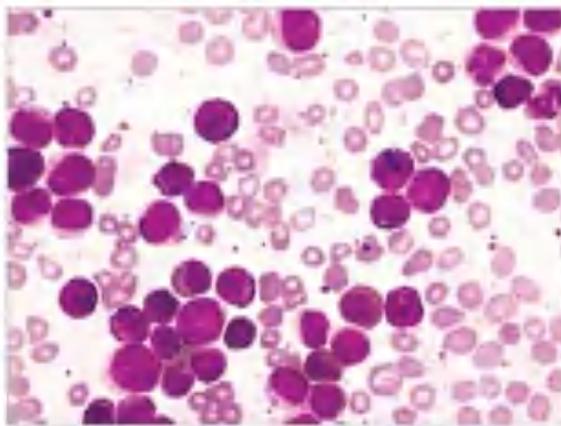


pengecatan alkali fosfatase leukosit sangat rendah bahkan tidak ada pada sebagian besar sel, menghasilkan nilai yang rendah. Darah perifer pada pasien dengan CML menunjukkan gambaran darah khas leukoeritroblastik, dengan sirkulasi sel dewasa dari sumsum tulang.



Gambar 3. Apusan Darah Tepi Pasien *CML* Fase kronis  
Film blood pada perbesaran 400x menunjukkan pergeseran ke kiri, sel basofil dan eosinofil

Fase Blast ditandai dengan ledakan 20 % atau lebih. Bisa berupa myeloblast (70 %) dan limfoblast (30 %), myeloblast tidak mengandung batang auer, dan penurunan trombosit jumlah sampai kurang dari 100.000 sel/uL



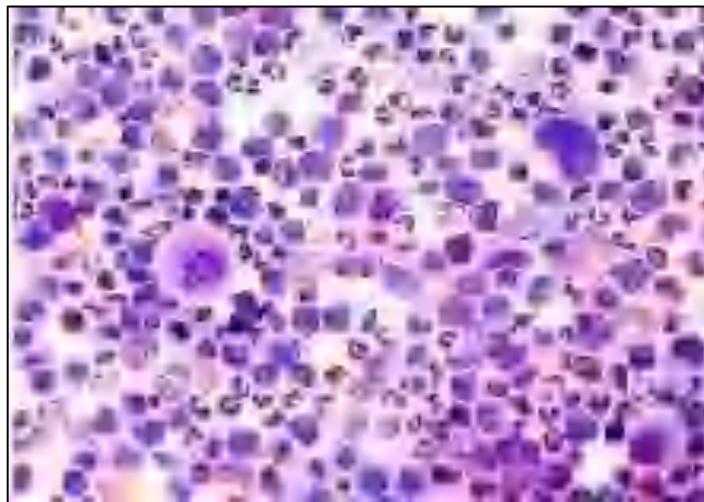
Gambar 4. Apusan darah tepi pasien *CML* fase blast  
Film blood pada perbesaran 100x menunjukkan promyelocyte, eosinophil dan basophil



Pada sekitar dua pertiga kasus, sel blast yang ditemukan adalah myeloid. Namun, pada sepertiga kasus sisanya, sel blast yang ditemukan memperlihatkan fenotipe limfoid, bukti lebih lanjut dari sifat sel induk penyakit asli. Kelainan kromosom tambahan biasanya ditemukan pada saat fase blast krisis, termasuk tambahan Ph translokasi kromosom atau lainnya. Sel myeloid awal seperti myeloblasts, mielosit, metamyelocytes, dan sel darah merah yang berinti biasa terlihat dalam apusan darah, seperti temuan di sumsum tulang. Kehadiran sel-sel progenitor yang berbeda midstage membedakan CML dari leukemia myelogenous akut, dimana *leukemic gap (maturation arrest)* atau hiatus ada dan menunjukkan adanya sel-sel ini. Anemia ringan sampai anemia sedang sangat umum pada saat diagnosis dan biasanya normokromik normositik dan Jumlah trombosit pada diagnosis bisa rendah, normal, atau bahkan meningkat pada beberapa pasien (> 1 juta pada beberapa).

b. Aspirasi Sumsung Tulang

Sumsum tulang bersifat hypercellular, dengan perluasan lini sel myeloid (misalnya, neutrofil, eosinofil, basofil) dan sel progenitornya. Megakaryocytes (lihat gambar di bawah) yang menonjol dan dapat ditingkatkan. Fibrosis ringan sering terlihat pada pengecatan reticulin.



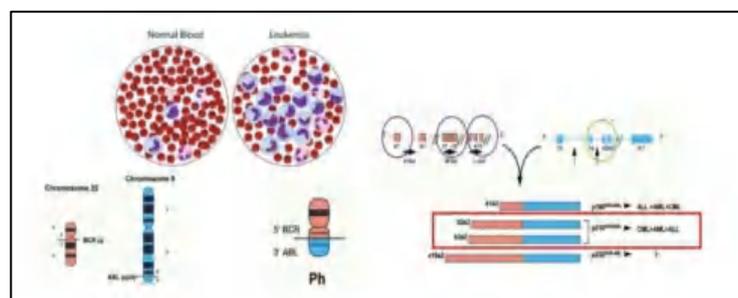
Gambar 5. Apusan Sumsum tulang Pasien CML  
Sumsung tulang film pada perbesaran 400x menunjukkan dominasi jelas granulopoiesis. Jumlah eosinophil dan megakaryocytes meningkat



Pemeriksaan sitogenetik pada sel sumsum tulang, dan darah bahkan perifer, harus mengungkapkan kromosom khas Ph1, yang merupakan translokasi resiprokal antara kromosom dari bahan kromosom 9 dan 22 (lihat gambar di bawah). Ini adalah ciri khas CML, ditemukan di hampir semua pasien dengan penyakit dan terdapat sepanjang perjalanan klinis seluruh CML.

### c. BCR-ABL

BCR-ABL adalah pemeriksaan untuk mendeteksi ekspresi fusi protein BCR-ABL yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi ada atau tidaknya Kromosom Philadelphia (Ph 1 chr). Gen BCR akan terfusi dengan gen ABL yang menyebabkan peningkatan aktifitas enzim yang sangat tinggi pada protein ABL. Perpindahan atau translokasi kromosom 9:22 ini dikenali sebagai kromosom Philadelphia (Ph). Terbentuknya kromosom Ph ini jarang terjadi pada orang normal tapi hampir selalu (95%) ditemukan pada kasus kanker darah dengan tipe CML (*Chronic Myeloid Leukemia*). Dimana merupakan salah satu contoh terjadinya kerusakan genetik pada sel punca (*stem cell*) darah. Gen ini mengkode protein yang memiliki aktivitas tirosin kinase yang kuat dan aktif secara konsitutif (mengaktivasi sejumlah protein yang terlibat dalam regulasi siklus sel yang mempercepat pembelahan sel dan mempengaruhi DNA repair).



Gambar 6. Pemeriksaan BCR-ABL

Pemeriksaan ini mendeteksi jumlah transkrip BCR-ABL p210 (tipe b3a2 dan b2a2) pada pasien terdiagnosa *Chronic Myeloid Leukimia* (CML). Serta, untuk memonitor respon pasien terhadap terapi cancer yang di berikan, **target P210 (tipe b3a2 dan b2a2)**.



### 2.2.7 Penatalaksanaan

Tujuan pengobatan CML telah berubah signifikan dalam 10 tahun terakhir meliputi (WHO 2022):

1. Remisi hematologi (jumlah sel darah lengkap atau CBC normal dan pemeriksaan fisik normal yaitu, tidak ada organomegali)
2. Remisi sitogenetika remisi (kembali normal dengan sel kromosom Ph-positif 0%).
3. Remisi molekular (hasil *polymerase chain reaction* negatif untuk mutasi BCR/ABL mRNA), yang merupakan upaya untuk penyembuhan dan memperpanjang hidup pasien

Leukemia mielositik kronik memiliki 2 fase klinis: fase kronis awal, selama proses penyakit mudah dikontrol dan fase blast krisis yang biasanya berakibat fatal. Dalam semua fase, terapi suportif dengan transfusi sel darah merah atau platelet dapat digunakan untuk meringankan gejala dan meningkatkan kualitas hidup. Di negara-negara Barat, 90% pasien dengan LMK didiagnosis dalam tahap kronis. Jumlah sel darah putih pasien (WBC) biasanya dikontrol dengan obatobatan (remisi hematologi). Tujuan utama dari pengobatan selama fase ini adalah untuk mengendalikan gejala dan komplikasi akibat anemia, trombositopenia, leukositosis, dan splenomegali. Pengobatan standar pilihan sekarang mesylate imatinib (Gleevec), yang merupakan molekul kecil inhibitor spesifik BCR / ABL dalam semua tahap CML. Fase kronis bervariasi dalam durasi, tergantung pada terapi pemeliharaan yang digunakan, biasanya berlangsung 2-3 tahun dengan terapi HU (Hydrea) atau busulfan, tetapi dapat berlangsung selama lebih dari 9,5 tahun pada pasien yang merespon dengan baik untuk terapi interferon-alfa. Selain itu, munculnya mesylate imatinib telah secara dramatis meningkatkan durasi hematologi dan remisi sitogenetik. Beberapa pasien dengan kemajuan CML pada fase transisi atau cepat, yang bisa berlangsung selama beberapa bulan. Kelangsungan hidup pasien yang didiagnosis pada tahap ini adalah 1-1,5 tahun. Fase ini ditandai dengan penurunan respon remisi dari jumlah darah dengan obat myelosuppressive dan munculnya sel blast perifer ( $\geq 15\%$ ), promyelocytes ( $\geq 30\%$ ), basofil ( $\geq 20\%$ ), dan jumlah trombosit kurang dari 100.000 sel / uL tidak berhubungan dengan terapi.



mencapai remisi hematologis diperlukan obat mielosupresif. Begitu  
i remisi hematologis dilanjutkan dengan terapi interferon dan cangkok  
n tulang. Terapi myelosuppressive dulunya adalah andalan pengobatan

untuk mengkonversi pasien dengan CML dari presentasi awal yang tidak terkendali untuk satu dengan remisi hematologi dan normalisasi dari pemeriksaan fisik dan penemuan laboratorium. Namun, agen baru terbukti lebih efektif, dengan efek samping yang lebih sedikit dan kelangsungan hidup lebih lama (Saglio, 2010).

a. HU (Hydrea)

HU (Hydrea), penghambat sintesis deoksinukleotida, adalah agen myelosuppressive paling umum digunakan untuk mencapai remisi hematologi. Hitungan darah awal sel dimonitor setiap 2-4 minggu, dan dosis disesuaikan tergantung pada jumlah WBC dan platelet. Kebanyakan pasien mencapai remisi hematologi dalam waktu 1-2 bulan. Obat ini hanya menyebabkan durasi singkat myelosupresi, dengan demikian, bahkan jika jumlah sel lebih rendah daripada yang dimaksudkan, menghentikan pengobatan atau mengurangi dosis biasanya mengontrol jumlah darah. Dosis terapi pemeliharaan dengan HU jarang menghasilkan remisi sitogenetik. (Alberta, 2012)

b. Busulfan (Myleran)

Busulfan (Myleran) merupakan agen alkylating yang secara tradisional telah digunakan untuk menjaga jumlah WBC di bawah 15.000 sel / uL. Namun, efek myelosuppressive dapat terjadi jauh di kemudian hari dan bertahan lama yang membuat mempertahankan angka dalam batas normal lebih sulit. Penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan fibrosis paru, hiperpigmentasi, dan penekanan sumsum berkepanjangan yang berlangsung berbulan-bulan, (Desmukh, 2005)

c. Imatinib mesylate (Gleevec)

Mesylate imatinib (Gleevec) adalah inhibitor tirosin kinase yang menghambat tirosin kinase bcr-abl yang dihasilkan oleh Philadelphia (Ph1) kromosom. Imatinib menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis pada sel positif BCR / ABL. Dengan imatinib pada 400 mg / hari secara oral pada pasien dengan yang baru didiagnosis Ph1- positif CML dalam tahap kronis, tingkat respon sitogenetika lengkap adalah 70% dan tingkat kelangsungan hidup 3 tahun diperkirakan adalah 94%. Dengan dosis tinggi ) mg / hari, tingkat sitogenetika lengkap respon meningkat menjadi 98%, tingkat respons utama molekuler adalah 70%, dan tingkat respon lengkap molekuler adalah 40-50%. Mekanisme molekuler untuk resistensi imatinib



primer tidak diketahui. Mutasi kinase-domain BCR / ABL merupakan mekanisme yang paling umum dari resistensi sekunder atau diperoleh untuk imatinib, terhitung 50-90% kasus, 40 mutasi yang berbeda saat ini telah dijelaskan. Karena imatinib mengikat ke domain kinase ABL dikonformasi tertutup atau tidak aktif untuk menginduksi perubahan konformasi, resistensi terjadi ketika mutasi mencegah domain kinase dari mengadopsi konformasi spesifik terhadap ikatan. (Desmukh, 2005)

d. Leukopheresis

Leukopheresis menggunakan pemisah sel dapat menurunkan jumlah WBC dengan cepat dan aman pada pasien dengan jumlah WBC lebih dari 300.000 sel / uL, dan dapat mengurangi gejala akut leukostasis, hiperviskositas, dan infiltrasi jaringan. Leukopheresis biasanya mengurangi jumlah WBC hanya sementara. Dengan demikian, sering dikombinasikan dengan kemoterapi Cytoreductive untuk efek lebih lama

e. Interferon alfa

Interferon alfa adalah terapi pilihan untuk sebagian besar pasien dengan CML yang terlalu tua untuk transplantasi sumsum tulang (BMT) atau yang tidak memiliki sumsum tulang donor yang cocok. Dengan munculnya inhibitor tirosin kinase, interferon alfa tidak lagi dianggap terapi lini pertama untuk CML. Ini dapat digunakan dalam kombinasi dengan obat-obat baru untuk pengobatan kasus-kasus refrakter. Sebuah studi oleh Simonsson *et al* menemukan bahwa penambahan periode yang relatif singkat bahkan alfa2b pegylated interferon untuk imatinib meningkatkan tingkat respon utama molekul pada 12 bulan terapi. Dosis yang lebih rendah dari alfa2b pegylated interferon dapat meningkatkan toleransi sementara tetap mempertahankan efikasi dan dapat dipertimbangkan dalam penelitian selanjutnya. (Melo JV., 2007)

f. Transplantasi

Sumsum tulang alogenik transplantasi (BMT) atau transplantasi sel induk saat ini satu-satunya obat yang telah terbukti untuk CML. Idealnya, harus dilakukan dalam tahap kronis dari penyakit daripada pada fase transformasi atau krisis blast. Calon pasien harus ditawarkan prosedur ini jika reka memiliki donor terkait cocok atau single antigen-cocok tersedia. Secara umum, pasien yang lebih muda umum lebih baik daripada pasien yang lebih tua. BMT harus dipertimbangkan dini pada pasien muda (<55



tahun) yang memiliki donor saudara kandung yang cocok. Semua saudara harus bertipe untuk antigen leukosit manusia (HLA)-A, HLA-B, dan HLA-DR. Jika tidak cocok, jenis HLA dapat dimasukkan ke dalam register sumsum tulang untuk donor yang tidak sepenuhnya cocok. BMT alogenik dengan donor yang cocok tidak berhubungan telah menghasilkan hasil yang sangat menggembirakan dalam penyakit ini. Prosedur ini memiliki tingkat yang lebih tinggi dari kegagalan graft awal dan akhir (16%), penyakit host graft akut kelas III-IV (50%), dan *extensive chronic graft versus host disease* (55%). Tingkat kelangsungan hidup secara keseluruhan berkisar dari 31% menjadi 43% untuk pasien yang lebih muda dari 30 tahun dan dari 14% menjadi 27% untuk pasien yang lebih tua. Manfaat dan risiko harus dinilai dengan hati-hati dengan setiap pasien. Angka kematian yang terkait dengan BMT adalah 10-20% atau kurang dengan saudara cocok dan 30-40% dengan donor yang tidak berhubungan. Registri sumsum tulang mendekati angka kesembuhan untuk pasien dengan CML pada 50%.

Transplantasi telah ditujukan ke pasien yang tidak mencapai remisi molekular atau menunjukkan resistensi terhadap imatinib dan kegagalan generasi kedua BCR-ABL inhibitor kinase seperti dasatinib. Paparan sebelumnya untuk imatinib sebelum transplantasi tidak mempengaruhi hasil post transplant seperti kelangsungan hidup secara keseluruhan. Sebuah analisis retrospektif yang mencakup 70 pasien dengan CML (44% pada fase akselerasi atau krisis blast) yang telah menerima imatinib sebelum transplantasi sel induk menunjukkan engraftment 90% dan diperkirakan transplantasi terkait kematian 44% dan mortalitas kambuh diperkirakan 24% pada 24 bulan. Graft versus host tingkat penyakit adalah 42% untuk akut dan 17% untuk kronis. Sebagian besar data berasal dari transplantasi alogenik dari donor yang cocok HLA-saudara dan transplantasi syngeneic beberapa dari saudara kembar identik. Data menunjukkan bahwa transplantasi alogenik memiliki hasil lebih baik dibandingkan transplantasi syngeneic karena beberapa efek graft versus leukemia. BMT adalah autologous yang diteliti, tetapi relatif baru-baru ini kemoterapi kombinasi atau interferon telah ditemukan untuk menginduksi remisi sitogenetik dan memungkinkan pemanenan Ph-negatif CD34 sel induk hematopoietik dari ah perifer pasien.



Pasien dalam fase krisis yang belum terpapar imatinib, obat ini digunakan dalam kombinasi dengan rejimen induksi sama dengan yang digunakan di myelogenous akut atau leukemia limfoblastik. Namun, karena persentase yang tinggi dari imatinib tahan mutasi ada pada pasien, kambuh lebih sering terjadi dan pada waktu sebelumnya dari induksi. Dengan demikian, semua upaya yang dilakukan untuk melakukan transplantasi sel induk alogenik hematopoietik sesegera mungkin. Kebanyakan pasien dengan penyakit sisa minimal (MRD) setelah transplantasi membutuhkan terapi pemeliharaan interferon atau mungkin memerlukan reinfusion sel T yang dikumpulkan dari donor. (Alberta, 2012)

g. Splenektomi

Splenektomi dan radiasi limpa telah digunakan pada pasien dengan splenomegali, biasanya dalam tahap akhir dari CML. Ini jarang diperlukan pada pasien dengan CML yang masih bisa diterapi. Splenektomi mempercepat terjadinya metaplasia myeloid di hati. Selain itu, splenektomi berhubungan dengan morbiditas perioperatif tinggi dan tingkat kematian karena perdarahan atau komplikasi trombotik. (Sawyers, 1999)

### 2.2.8 Prognosis

Secara historis, kelangsungan hidup rata-rata pasien dengan CML adalah 3-5 tahun dari saat diagnosis. Saat ini, pasien dengan CML memiliki hidup rata-rata 5 tahun atau lebih dan 5 tahun tingkat kelangsungan hidup 50-60%. Peningkatan tersebut telah dihasilkan dari diagnosis dini, terapi ditingkatkan dengan interferon dan transplantasi sumsum tulang, dan perawatan suportif yang lebih baik. (Alenzy FQ, 2007)

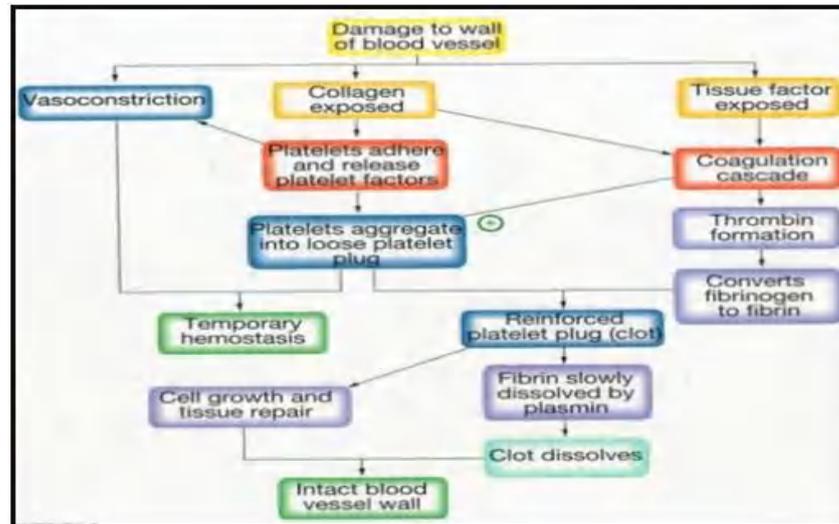
### 2.2 Hemostasis

Hemostasis merupakan proses tubuh untuk menghentikan kehilangan darah saat terjadi trauma jaringan. Proses ini melibatkan sejumlah faktor diantaranya vaskular, trombosit, faktor koagulasi, fibrinolisis dan inhibitorynya. Hemostasis berperan untuk menjaga keseimbangan antara trombosis dan perdarahan. (Donaliazarti, 2010)



es hemostasis dimulai dengan vasokonstriksi pembuluh darah dan akan sumbat trombosit di lokasi cedera yang merusak integritas darah merupakan mekanisme hemostasis primer, sedangkan

hemostasis sekunder meliputi aktivasi kaskade koagulasi, deposit dan stabilisasi fibrin. Proses penghancuran bekuan fibrin (fibrinolisis) oleh plasmin akibat aktivasi plasminogen oleh *tissue plasminogen activator* (t-Pa) dan urokinase disebut hemostasis tersier (Gambar 11) (Periayah M.H, 2017).



Gambar 7. Hemostatis dan perbaikan jaringan (Periayah M.H, 2017).

### 1. Trombosit

Trombosit berperan penting dalam usaha tubuh untuk mempertahankan jaringan bila terjadi luka. Trombosit ikut serta dalam menutup luka, sehingga tubuh tidak mengalami kehilangan darah dan terlindungi dari penyusupan benda dan sel asing. Pada waktu bersinggungan dengan permukaan pembuluh yang rusak, maka sifat-sifat trombosit segera berubah yaitu trombosit mulai membengkak, bentuknya menjadi irregular dengan tonjolan-tonjolan di permukaannya, protein kontraktilnya berkontraksi dengan kuat dan menyebabkan pelepasan granula yang mengandung berbagai faktor aktif, trombosit menjadi lengket sehingga melekat pada serat kolagen, mensekresi sejumlah besar ADP dan enzim-enzimnya membentuk tromboksan A<sub>2</sub>, yang juga disekresikan ke dalam darah. ADP dan tromboksan kemudian mengaktifkan trombosit yang berdekatan, dan karena sifat lengket dari trombosit tambahan ini maka akan menyebabkan melekat pada trombosit semula yang sudah aktif sehingga membentuk sumbat trombosit. Sumbat ini mulanya longgar, namun biasanya dapat berhasil mencegah hilangnya darah bila luka di pembuluh darah yang berukuran kecil. Setelah itu, selama proses



pembekuan darah, benang-benang fibrin terbentuk dan melekat pada trombosit, sehingga terbentuklah sumbat yang rapat dan kuat (Jeremy dan Roger, 2017).

## 2. Kaskade koagulasi

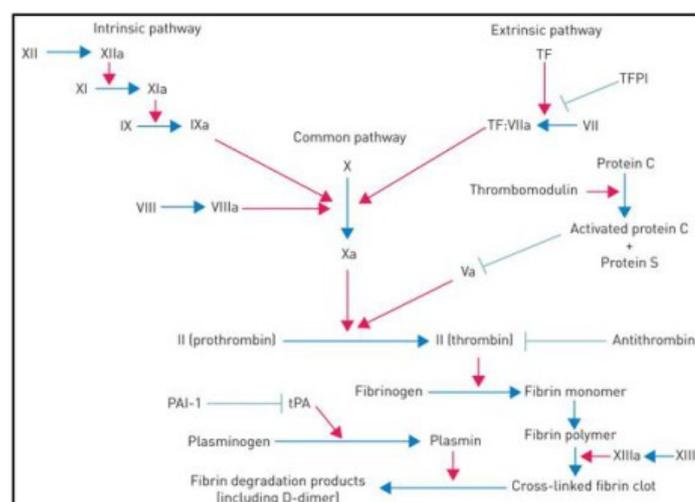
Proses koagulasi dapat dimulai melalui dua jalur, yaitu jalur ekstrinsik (*extrinsic pathway*) dan jalur intrinsik (*intrinsic pathway*). Jalur ekstrinsik dimulai jika terjadi kerusakan vaskuler sehingga faktor jaringan (*tissue factor*) mengalami pemaparan terhadap komponen darah dalam sirkulasi. Faktor jaringan dengan bantuan kalsium menyebabkan aktivasi faktor VII menjadi FVIIa. Kompleks FVIIa, *tissue factor* dan kalsium (disebut sebagai *extrinsic tenase complex*) mengaktifkan faktor X menjadi FXa dan faktor IX menjadi FIXa. Jalur ekstrinsik berlangsung pendek karena dihambat oleh *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI). Jadi jalur ekstrinsik hanya memulai proses koagulasi, begitu terbentuk sedikit trombin, maka trombin akan mengaktifkan faktor IX menjadi FIXa lebih lanjut, sehingga proses koagulasi dilanjutkan oleh jalur intrinsik. Jalur intrinsik dimulai dengan adanya *contact activation* yang melibatkan faktor XII, prekallikrein dan *high molecular weight kinninogen* (HMWK) yang kemudian mengaktifkan faktor IX menjadi FIXa. Faktor-faktor ini berinteraksi pada permukaan untuk mengaktifkan faktor IX menjadi faktor IXa. Faktor IXa bereaksi dengan faktor XII, PF3, dan kalsium untuk mengaktifkan faktor X menjadi Xa. Bersama faktor V, faktor Xa mengaktifkan faktor II (protrombin) menjadi trombin, yang selanjutnya mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Kolagen yang terpapar karena cedera pembuluh darah sangat mempengaruhi kecepatan reaksi. Faktor XIIa berinteraksi secara umpan balik untuk mengonversi prekallikrein menjadi kallikrein tambahan. Reaksi ini difasilitasi oleh aktivitas HMWK. Dengan tidak adanya prekallikrein, faktor XIIa akan terjadi lebih lambat. Ionisasi kalsium berperan penting dalam aktivasi faktor koagulasi tertentu dalam jalur intrinsik yaitu untuk aktivasi faktor IX oleh faktor XIa (Kiswari, 2014). Jalur bersama dimulai setelah faktor X diaktifkan menjadi Xa, dimana jalur ekstrinsik dan intrinsik menghasilkan tromboplastin bergabung untuk membentuk tromboplastin akhir yang mengubah protrombin menjadi thrombin (Gambar 12) (Habib A, 2020).



### 3. Fibrinolisis

Proses fibrinolisis dimulai dengan masuknya aktivator ke sirkulasi. Aktivator plasminogen akan mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin, baik plasminogen yang terikat fibrin maupun plasminogen bebas. Plasmin terikat fibrin akan menghancurkan fibrin menjadi *fibrin degradation products* (FDP). Plasmin bebas akan dinetralkan oleh antiplasmin, jika antiplasmin tidak cukup maka plasmin bebas dapat menghancurkan fibrinogen dan protein lain seperti FV, FVIII, hormon, dan komplemen. Jika yang dihancurkan oleh plasmin adalah *cross-linked fibrin* maka akan dihasilkan D dimer, tetapi pada penghancuran fibrinogen tidak dihasilkan D dimer, jadi D dimer dapat membedakan fibrinolisis dengan fibrinogenolisis. Sistem-sistem tersebut harus bekerja sama dalam suatu proses yang berkeselimbangan dan saling mengontrol untuk mendapatkan faal hemostatis yang baik. Kelebihan atau kekurangan suatu komponen akan menyebabkan kelainan. Kelebihan fungsi hemostatis akan menyebabkan trombosis, sedangkan kekurangan faal hemostatis akan menyebabkan pendarahan (*hemorrhagic diathesis*) (Bakta, 2013).

Tes hemostasis diutamakan untuk mengetahui adanya trombopati, vaskulopati atau angiopati dan koagulopati. (Hardjoeno, 2012) Proses hemostasis diperiksa dengan tes koagulasi konvensional seperti jumlah trombosit, *activated partial thromboplastin time* (aPTT), *international normalized ratio* (INR), *prothrombin time* (PT), *thrombin time* (TT), kadar fibrinogen, dan *fibrin degradation products* (FDPs). (Donaliazarti, 2010)



Gambar 8. Kaskade Koagulasi

fibrinogen, II: Protrombin, III: Trombokinase, IV: Kalsium, V: Proakselerin, VII: Prokonvertin, mokinin, IX: Protromboplastin beta, X: Protrombinase, XI: Plasma thromboplastin antecedent (PTA), XII: Hageman, XIII: Fibrinase (Hart, 2015).



#### 4. Sistem ekstrakorporal dan koagulasi

Pengaktifan sistem koagulasi, khususnya aktivasi faktor XII, dianggap sangat penting untuk aktivasi koagulasi selama sirkulasi ekstrakorporal. Penelitian oleh Boisclair et al melaporkan bahwa sistem koagulasi ekstrinsik mungkin juga diaktifkan dalam sirkulasi ekstrakorporal. Dengan mengukur faktor XIIa, peptida aktivasi faktor IX, dan trombin selama bypass kardiopulmoner dan menunjukkan bahwa pembentukan trombin berkorelasi dengan aktivasi faktor IX tetapi tidak dengan peningkatan kadar faktor XIIa. Untuk mendukung pengamatan ini, bahwa aktivasi koagulasi dapat terjadi pada pasien dengan defisiensi faktor XII yang berat. Dalam studi eksperimental menggunakan simulasi sirkulasi ekstrakorporal, ekspresi faktor jaringan, aktivator koagulasi ekstrinsik, ditunjukkan pada permukaan monosit. Hasil in vitro ini konsisten dengan klinis studi, yang menunjukkan bahwa trauma bedah dan peradangan adalah penyebab utama ekspresi faktor jaringan intravaskular. Selain peningkatan ekspresi faktor jaringan pada permukaan monosit, aktivator faktor VII telah dilaporkan juga dalam operasi jantung.

### 2.3 Gangguan Hemostasis pada CML

Salah satu manifestasi klinis dari leukemia adalah perdarahan yang disebabkan oleh berbagai kelainan hemostasis. Trombositopenia pada leukemia dapat disebabkan oleh infiltrasi sel leukemik di sumsum tulang, kerusakan sumsum tulang oleh kemoterapi, koagulasi intravaskuler diseminata, proses imunologis ataupun karena hipersplenismus sekunder terhadap pembesaran limpa. Gangguan fungsi trombosit sering terjadi pada leukemia mielositik kronik, pathogenesis gangguan fungsi trombosit ini masih belum jelas. Koagulasi intravaskuler diseminata yang terjadi pada leukemia disebabkan oleh dilepaskannya bahan prokoagulan menyerupai tromboplastin oleh sel leukemik. Defek protein koagulasi pada leukemia dapat disebabkan oleh gangguan sintesis faktor pembekuan yang tergantung vitamin K akibat infiltrasi ke hati dan akibat konsumsi yang berlebihan selama KID.

Fibrinolisis primer pada leukemia promielositik akut disebabkan oleh nielosit abnormal mensintesis dan mensekresi activator plasminogen

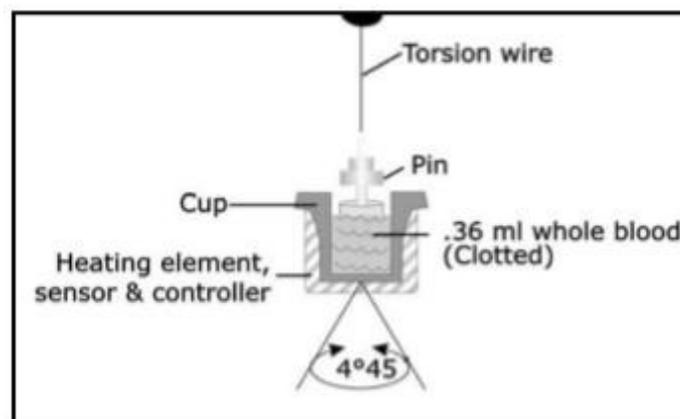


serta tingginya ekspresi annexin II pada sel leukemik tersebut yang meningkatkan produksi plasmin sehingga terjadi degradasi fibrinogen.

Trombosis pada leukemia melibatkan berbagai mekanisme seperti aktivasi koagulasi darah melalui substansi prokoagulan yang dilepas sel leukemik, kegagalan jalur fibrinolitik dan perubahan endotel (Rofinda, 2012)

## 2.4 Tromboelastografi

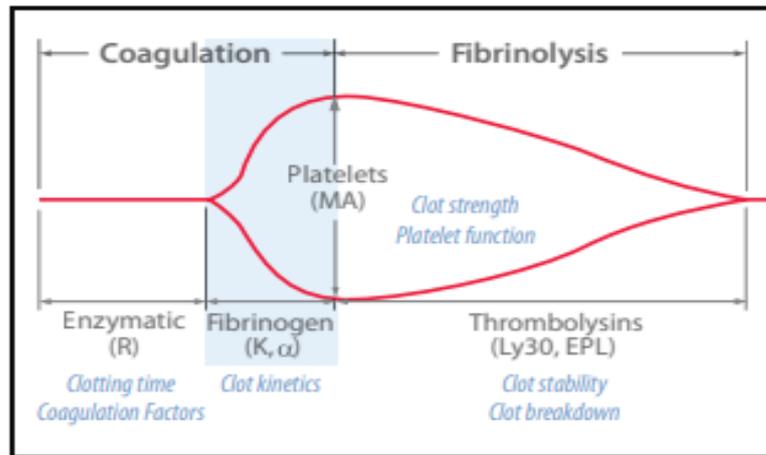
Tromboelastografi merupakan tes non invasif untuk menilai status hemostasis seseorang secara kuantitatif dan kualitatif. Tromboelastografi merupakan salah satu pemeriksaan viskoelastik yang memberikan gambaran lengkap pembentukan bekuan, kekuatan, dan lisis bekuan, dan menggabungkan efek dari beberapa parameter yaitu trombosit, fibrinogen, dan faktor koagulasi. Tromboelastografi pertama kali dideskripsikan oleh dr. Hellmut Hartert di Jerman pada tahun 1948. Aplikasi klinis dari TEG pertama transplantasi hepar, dan pada tahun 1990 dilaporkan berguna pada operasi jantung (Shaydakov, et al., 2022).



Gambar 9. Prinsip TEG (Selby, 2020)

Alat TEG memiliki pin yang dihubungkan dari *torsion wire* ke cup berisikan sampel. Cup akan terus terputar dan panas. Kekuatan bekuan ini akan mempengaruhi besarnya gerakan pin. Seiring dengan terbentuknya lisis atau retraksi bekuan, pergerakannya menjadi berkurang. Perubahan kekuatan bekuan viskoelastik ini kemudian ditransmisikan secara langsung ke *torsion wire* dan dideteksi oleh *electromechanical transducer* (Gambar 8) lby, 2020). Gambar 9 dan tabel 2 menunjukkan deskripsi berbagai ameter TEG dan interpretasinya.





Gambar 10. Parameter TEG (Corporation, 2008)

Tromboelastografi terutama digunakan pada pasien dengan operasi jantung, transplantasi hepar, keganasan hematologi dan pemantauan terapi antiplatelet. Tromboelastografi membantu menganalisis masalah hemostasis secara spesifik dan membantu terapi yang cocok untuk pasien dengan mengurangi penggunaan transfusi darah pada pasien perdarahan terkait sirosis, operasi jantung, operasi hepar, trauma, resusitasi emergensi dan pada pasien dengan keganasan hematologi (Dias et al., 2019)



Tabel 1. Parameter TEG interpretasinya (Selby, 2020) (Corporation, 2008)

Parameter	Interpretasi	Korelasi Fisiologis terhadap fase hemostasis	Kondisi Patologis
Waktu reaksi (R) (menit)	Waktu antara awal mula koagulasi dimulai dan terbentuknya fibrin inisial (mencapai amplitude 2 mm)	Aktivasi koagulasi, pembentukan thrombin, dan pengaruh antikoagulan	Waktu R ↑: antikoagulan, defisiensi faktor koagulan Waktu R ↓: kondisi hiperkoagulasi
Waktu kinetik (K) (menit)	Waktu yang diperlukan bekuan dari amplitude 2 mm menjadi 20 mm	Aktivasi dan polimerase fibrin	Waktu K ↓: peningkatan kadar fibrinogen, (kurang signifikan) fungsi trombosit Waktu K ↑: antikoagulan
Angle alpha (α) (derajat)	Sudut yang didapatkan dari menggambar garis tangensial antara waktu R dan kemiringan kurva	Aktivasi dan polimerase fibrin	α ↑: peningkatan kadar fibrinogen, (kurang signifikan) fungsi trombosit α ↓: antikoagulan
Amplitudo maksimal(MA) (mm)	Amplitudo maksimal atau kekuatan bekuan	Kontribusi jumlah dan fungsi trombosit (lebih signifikan, 80%) dan fibrinogen (20%) terhadap kekuatan bekuan	MA ↑: kondisi hiperkoagulasi MA ↓: trombositopenia, gangguan fungsi trombosit, hipofibrinogen
G / shear modulus/shear elastic modulus strength (SEMS) (dyn/cm <sup>2</sup> )	Kekuatan bekuan actual $G = (5000MA) / (100 - MA) / 1000$	Kontribusi jumlah dan fungsi trombosit, serta fibrinogen	G ↑: kondisi hiperkoagulasi G ↓: trombositopenia, gangguan fungsi trombosit, hipofibrinogen
Lisis 30 (LY 30) (%)	Persentase reduksi bekuan setelah 30 menit tercapainya amplitudo maksimal	Fibrinolisis	LY 30 ↑: hiperfibrinolisis primer dan sekunder EPL ↑: hiperfibrinolisis
Estimated PercentLysis (EPL)	Estimasi tingkat perubahan amplitude setelah tercapai MA Kombinasi linear R, K, alpha, dan MA	Fibrinolisis	EPL ↑: hiperfibrinolisis
Coagulation Index (CI)		Faktor koagulasi, trombosit dan fibrinogen	CI ↑: Hiperkoagulasi CI ↓: Hipokoagulasi



Tromboelastografi juga dapat digunakan sebagai metode untuk mendiagnosis gangguan koagulasi pada pasien sepsis (Müller et al., 2014). Tromboelastografi dapat memprediksi risiko perdarahan pada pasien dengan keganasan hematologi (He et al., 2016). Tromboelastografi berguna dalam pemantauan terapi antiplatelet, memberi informasi persen inhibisi dan *net platelet function*, sehingga klinisi dapat mengidentifikasi apakah pasien resisten terhadap terapi antiplatelet, efektivitas terapi, apakah pasien dalam level terapeutiknya, apakah ada risiko iskemik atau perdarahan (Thakur, 2012). Tromboelastografi merupakan pemeriksaan yang sangat tergantung dari operator. Berbagai kesalahan yang mungkin terjadi pada proses pengerjaan dapat menyebabkan kesalahan pada interpretasi hasil TEG, baik kesalahan fase pre-analitik maupun analitik. Kesalahan post-analitik berupa penundaan validasi membuat pemanjangan *turn around time* (TAT). Contoh kesalahan fase pre-analitik, yaitu: kesalahan selama flebotomi sampel (penggunaan antikoagulan ethylenediaminetetraacetic acid/EDTA). Teknik flebotomi yang kurang baik, kesalahan penanganan sampel darah misalnya dengan pencampuran berlebihan. Contoh kesalahan fase analitik, yaitu: kesalahan penempatan cup, teknik pipetting yang kurang baik, error dari instrumen karena kegagalan autokalibrasi, adanya gangguan lingkungan seperti vibrasi dari lingkungan sekitar (Mukhopadhyay, 2020).

## 2.5 Peranan Tromboelastografi pada pasien CML

Sebuah penelitian yang dilakukan TEG dilakukan oleh (Bao *et al* 2018). Pengujian dilakukan pada sampel darah yang diberi sitrat dan dianalisis menggunakan sistem hemostasis thrombelastograph TEG 5000 (Hemodyne, USA) dalam waktu 5 menit setelah pengambilan darah. Secara singkat, 1 mL darah sitrat ditambahkan ke botol kaolin dan dicampur. Alikuot 340  $\mu$ L dari campuran ini kemudian dipindahkan ke cangkir TEG 37° dengan 20  $\mu$ L 0,2 mol/L kalsium klorida. Rentang referensi normal r, k, sudut *alpha*, dan MA masing-masing adalah 5 hingga 10 menit, 1 hingga 3 menit, 53° hingga 72°, dan 50 hingga 70 mm. Hasil parameter TEG menunjukkan evaluasi tingkat keparahan risiko perdarahan, mengurangi fusi trombosit dan mengurangi risiko terkait dengan transfusi trombosit pada aktori trombosit. Tromboelastografi juga dapat memandu pemberian transfusi produk darah tertentu pada pasien trauma dan perioperative dan dapat



membedakan penyebab perdarahan akibat operasi atau koagulopati, memprediksi komplikasi tromboemboli pasca operasi dan dapat mendiagnosis koagulopati (Koray Ak, 2009). Gambar 13 menunjukkan interpretasi TEG dan panduan pengobatan.

Tabel 2. Interpretasi hasil TEG dan panduan keputusan pengobatan (Koray Ak, 2009)

TEG Result	Hemostasis State	Common Treatment
<i>R</i> value (minutes)		
<4	Enzymatic hypercoagulability	Anticoagulant of choice
11-14	Low clotting factors	2 units FFP
>14	Very low clotting factors	4 units FFP
MA value (mm)		
46-54	Low platelet function	.3 mcg/kg DDAVP
41-45	Very low platelet function	1 unit platelet pheresis
≤40	Extremely low platelet function	2 units platelet pheresis
>73	Platelet hypercoagulability	Antiplatelet therapy
Angle (degrees)		
<45	Low fibrinogen level	.06 units/kg cryoprecipitate

Parameter pemeriksaan yang terdapat dalam tromboelastogram adalah sebagai berikut:

- Waktu-r, menunjukkan periode waktu mulai dari awal pemeriksaan sampai awal terbentuknya fibrin. Fase ini akan memanjang jika terdapat defisiensi faktor pembekuan atau obat antikoagulan dan memendek jika terdapat keadaan hiperkoagulasi
- Waktu-k, menunjukkan periode waktu dari awal terbentuknya fibrin sampai amplitudo tromboelastogram mencapai 20 mm. Fase ini akan memanjang jika terdapat defisiensi faktor pembekuan, obat antikoagulan atau inhibitor trombosit. Fase ini akan memendek jika terdapat keadaan hiperkoagulasi
- Sudut- $\alpha$ , yaitu sudut antara garis tengah tromboelastogram dengan garis tangensial pada samping grafik. Sudut ini menunjukkan kecepatan terbentuknya fibrin (*cross-linking*). Parameter k dan  $\alpha$  memberikan informasi yang mirip, keduanya sangat dipengaruhi oleh kadar fibrinogen dan sedikit dipengaruhi trombosit, sehingga pemanjangan k dan menurunnya sudut  $\alpha$  menunjukkan kadar fibrinogen yang rendah. Sudut  $\alpha$  akan meningkat jika terdapat keadaan hiperkoagulasi



- d. Amplitudo maksimum/*maximum amplitude* (MA), menunjukkan kekuatan bekuan yang berhubungan dengan jumlah dan fungsi trombosit serta interaksinya dengan fibrin. Nilai MA sangat dipengaruhi oleh jumlah dan fungsi trombosit dan sedikit dipengaruhi oleh kadar fibrinogen, sehingga nilai MA yang menurun disertai nilai r, k dan  $\alpha$  yang normal menunjukkan trombositopenia atau disfungsi trombosit
- e. Indeks lisis/*lysis index*/LI30 (LI60), menunjukkan persentase penurunan amplitudo 30 menit atau 60 menit post MA dan memberikan gambaran tentang derajat fibrinolisis
- f. Amplitudo30/A30 (A60), menunjukkan amplitudo 30 (60) menit post MA, memberikan informasi yang mirip dengan LI
- g. Coagulation Index (CI) ,kombinasi linear R,K,alpha angel dan MA, memberikan informasi faktor koagulasi,trombosit dan fibrinogen.

## 2.6 Gangguan Hemostasis pada CML

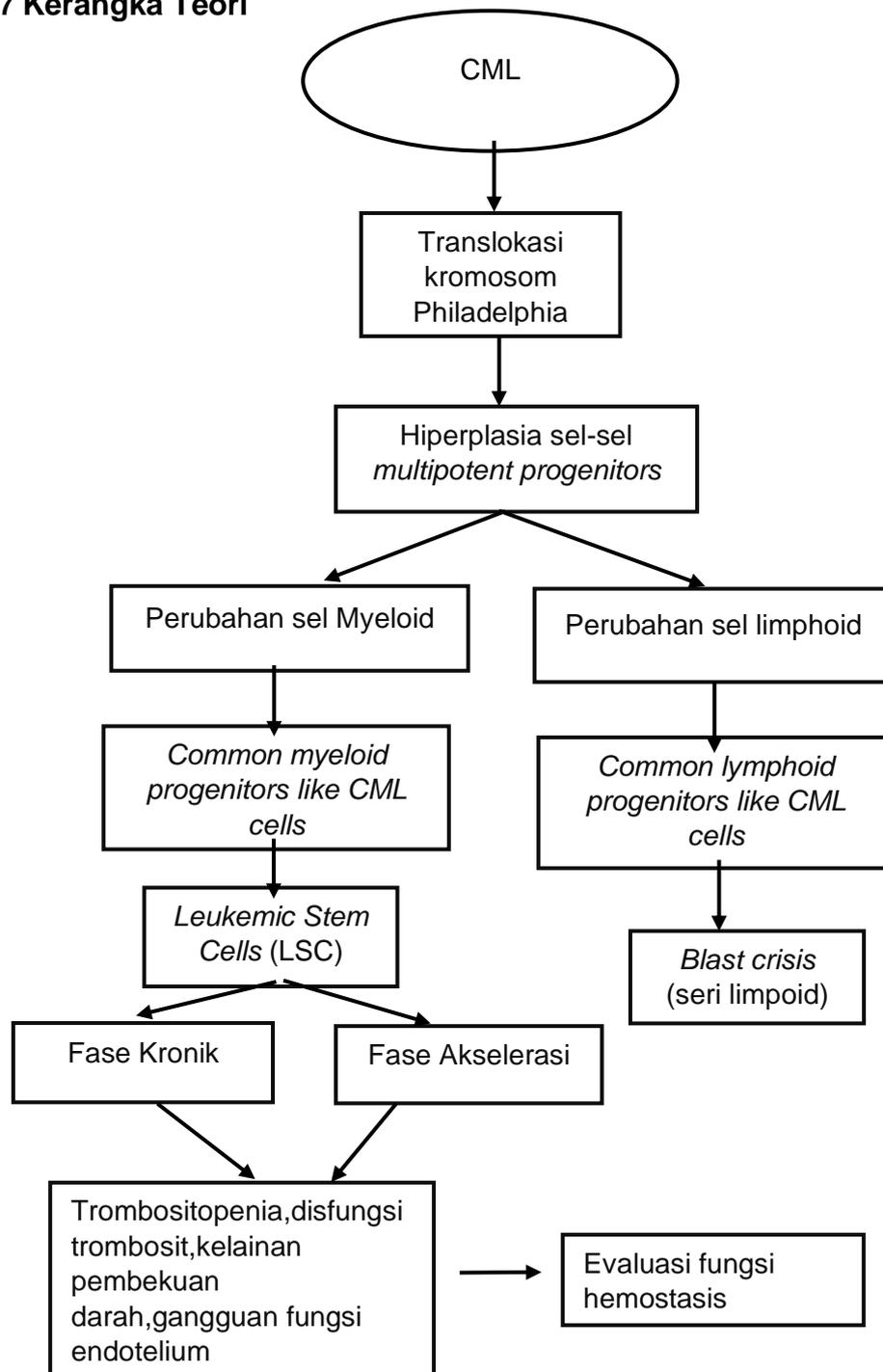
Salah satu manifestasi klinis dari leukemia adalah perdarahan yang disebabkan oleh berbagai kelainan hemostasis. Trombositopenia pada leukemia dapat disebabkan oleh infiltrasi sel leukemik di sumsum tulang, kerusakan sumsum tulang oleh kemoterapi, koagulasi intravaskuler diseminata, proses imunologis ataupun karena hipersplenismus sekunder terhadap pembesaran limpa. Gangguan fungsi trombosit sering terjadi pada leukemia mielositik kronik, pathogenesis gangguan fungsi trombosit ini masih belum jelas. Koagulasi intravaskuler diseminata yang terjadi pada leukemia disebabkan oleh dilepaskannya bahan prokoagulan menyerupai tromboplastin oleh sel leukemik. Defek protein koagulasi pada leukemia dapat disebabkan oleh gangguan sintesis faktor pembekuan yang tergantung vitamin K akibat infiltrasi ke hati dan akibat konsumsi yang berlebihan selama KID.

Fibrinolisis primer pada leukemia promielositik akut disebabkan oleh promielosit abnormal mensintesis dan mensekresi activator plasminogen serta tingginya ekspresi annexin II pada sel leukemik tersebut yang meningkatkan produksi plasmin sehingga terjadi degradasi fibrinogen.

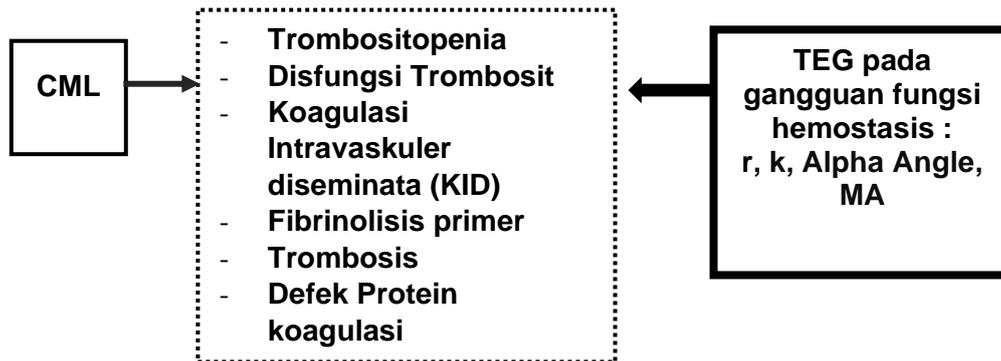
Trombosis pada leukemia melibatkan berbagai mekanisme seperti asi koagulasi darah melalui substansi prokoagulan yang dilepas sel emik, kegagalan jalur fibrinolitik dan perubahan endotel (Rofinda, 2012)



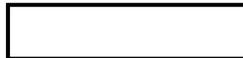
## 2.7 Kerangka Teori



## 2.8 Kerangka Konsep



Keterangan:



= Variabel bebas



= Variabel antara



= Variabel tergantung

