

BAB II

KONSEP DASAR MEDIK

A. Definisi

Chronic Myeloid Leukemia (CML) adalah jenis kanker darah yang berkembang secara perlahan dan menyerang sumsum tulang. Kondisi ini disebabkan oleh mutasi genetik pada sel-sel punca darah, yang mengakibatkan produksi sel darah putih yang abnormal. Sel darah putih ini kemudian menumpuk dalam sumsum tulang dan darah, menyebabkan berbagai gejala seperti kelelahan, pembesaran limpa, dan peningkatan risiko infeksi. CML umumnya terjadi pada orang dewasa dan jarang terjadi pada anak-anak. Penyebab pasti dari CML belum sepenuhnya dipahami, namun faktor risiko termasuk paparan radiasi ionisasi dan beberapa zat kimia (Hehlmann, 2020).

B. Proses Terjadinya Masalah

1. Presipitasi

Menurut D'Hiru (2013), penyebab CML adalah adanya translokasi kromosom 9 dan 22 (*kromosom Philadelphia*). Adanya translokasi ini menyebabkan bagian *proto-onkogen c-ABL* berpindah menuju gen BCR pada 22.

2. Presdiposisi

Menurut Firani (2018), faktor presdiposisi dari CML adalah:

a. Faktor *Lekenogenik*

Yaitu bahan-bahan yang mengandung gugusan *benzene*. Zat ini mudah menguap dan masuk tubuh melalui paru dan kulit dan tertimbun di dalam lemak dan saraf.

b. Radiasi

Pada penderita *ankilosing spondylitis* yang diterapi radiasi, resiko mengidap leukimia naik menjadi 5 kali.

c. Infeksi virus

Rotavirus dapat memicu kejadian leukimia melalui beberapa mekanisme yang menyebabkan perubahan struktur *deoxyribonucleic acid* (DNA) sel dan selanjutnya tumbuh menjadi sel yang abnormal.

3. Patofisiologi

1. Kromosom *Philadelphia* dan *Gen Fusion BCR-ABL1*

a. Kromosom *Philadelphia* (*Ph*)

Identifikasi kromosom *Philadelphia* (*Ph*) adalah tanda diagnostik utama CML. Translokasi ini terjadi antara lengan panjang kromosom 9 dan 22, yang menghasilkan fusi gen BCR (*breakpoint cluster region*) dari kromosom 22 dan ABL (*Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1*) dari kromosom 9.

b. *Gen Fusion BCR-ABL1*

Gen fusion BCR-ABL1 mengkode protein tirosin kinase yang konstitutif aktif. Aktivitas tirosin kinase yang berlebihan ini adalah faktor kunci yang menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkendali, peningkatan pembelahan sel, dan resistensi terhadap *apoptosis*. Protein BCR-ABL1 juga mengaktifkan berbagai jalur sinyal intraseluler yang berkontribusi pada *patogenesis CML*.

2. Aktivasi Jalur Sinyal

a. Jalur JAK/STAT

Aktivasi jalur Janus kinase (JAK) dan transduksi sinyal dan aktivator transkripsi (STAT) oleh protein BCR-ABL1 meningkatkan proliferasi sel dan mengurangi apoptosis.

b. Jalur PI3K/AKT

Aktivasi phosphoinositide 3-kinase (PI3K) dan protein kinase B (AKT) oleh BCR-ABL1 juga berperan dalam meningkatkan kelangsungan hidup sel dan resistensi terhadap apoptosis.

c. Jalur Ras/MAPK

Aktivasi jalur Ras/mitogen-activated protein kinase (MAPK) oleh BCR-ABL1 menyebabkan peningkatan proliferasi sel.

3. Proliferasi dan Diferensiasi Sel

a. Proliferasi Sel Myeloid

Protein BCR-ABL1 menyebabkan proliferasi berlebihan dari sel-sel progenitor hematopoietik, terutama sel-sel myeloid. Hal ini menyebabkan peningkatan jumlah sel darah putih (*leukositosis*), yang merupakan ciri khas dari CML.

b. Diferensiasi Sel

Meskipun ada *proliferasi* berlebihan, sel-sel dalam CML tetap mampu *berdiferensiasi* menjadi berbagai tipe sel darah, meskipun fungsi mereka mungkin terganggu.

4. *Disregulasi Mikroenvironmen* Sumsum Tulang Interaksi dengan *Mikroenvironmen* Sumsum Tulang

Protein BCR-ABL1 juga mempengaruhi mikroenvironmen sumsum tulang, mengubah interaksi antara sel leukemik dan stroma sumsum tulang, yang mendukung pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel leukemik.

5. Fase Progresi Penyakit

a. Fase Kronis

Tahap awal di mana sel-sel myeloid berproliferasi tetapi masih dapat berdiferensiasi.

b. Fase Akselerasi

Tahap transisi di mana terjadi peningkatan proliferasi dan gangguan diferensiasi sel.

c. *Fase Krisis Blast*

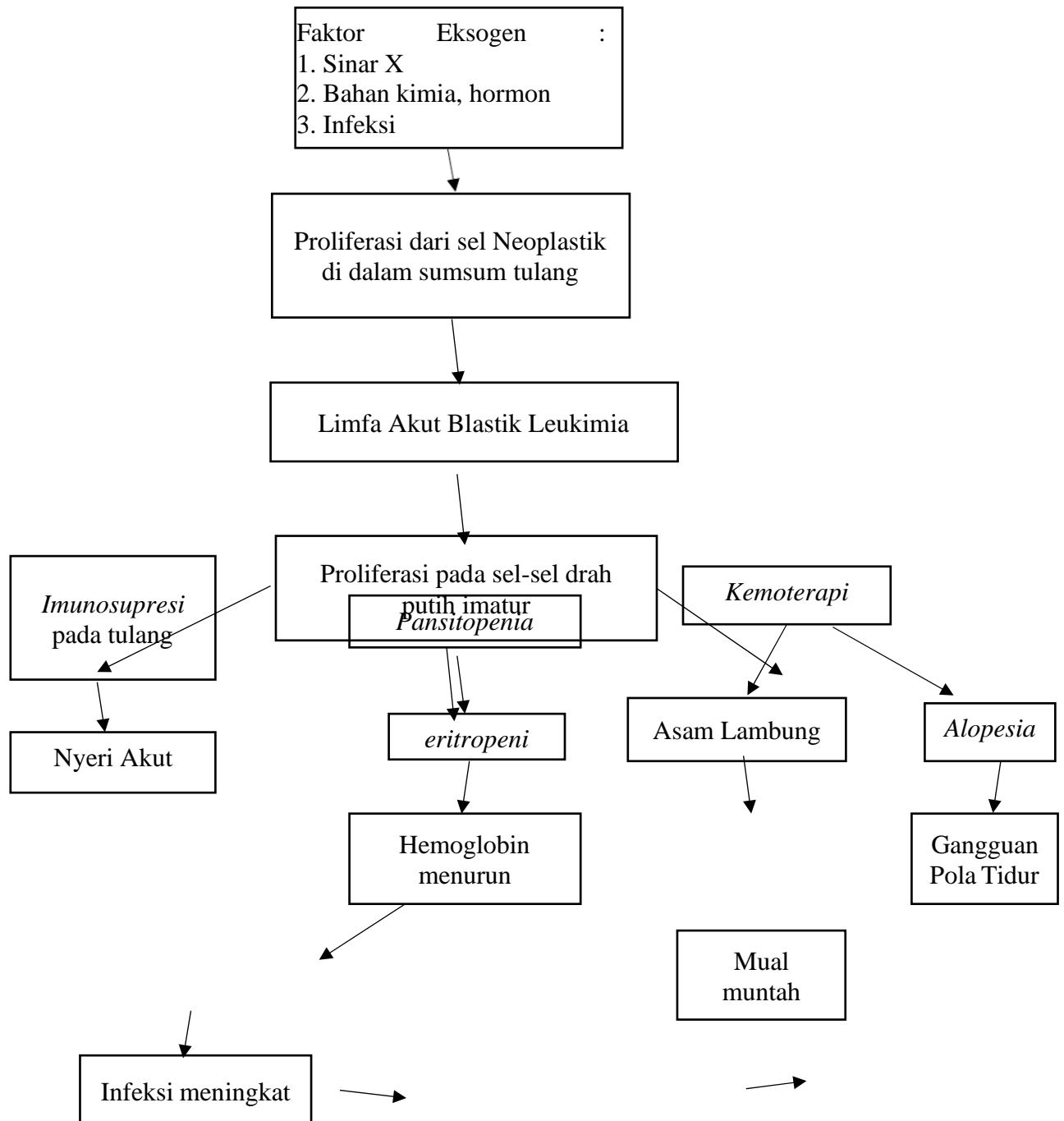
Tahap akhir yang menyerupai leukemia akut, dengan proliferasi sel blast yang cepat dan tidak terkendali, seringkali disertai dengan mutasi tambahan yang mengarah pada ketahanan terapi dan *agresivitas* penyakit yang lebih tinggi (Hehlmann, 2020).

4. Manifestasi Klinis

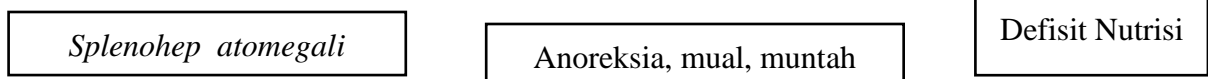
Menurut Hochhaus,*et.,al.*,(2017) manifestasi klinis dari *Chronic Myeloid Leukemia* sebagai berikut :

- a. Kelelahan yang tidak wajar
- b. Pembesaran limpa atau hati
- c. Berat badan turun tanpa sebab yang jelas
- d. Nyeri tulang atau persendian
- e. Mudah memar atau berdarah
- f. Infeksi berulang
- g. Keringat malam yang berlebihan
- h. Kehilangan nafsu makan

Pathway



Gambar 1.1 Pathway CML



Sumber : (Nurarif&Kusuma, 2017)

5. Pemeriksaan diagnostik

a. Pemeriksaan Darah

1) Hitung Darah Lengkap (CBC)

Mengukur jumlah sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit. Pada CML, biasanya ditemukan *leukositosis* (peningkatan jumlah sel darah putih), *anemia* (penurunan sel darah merah), dan *trombositosis* (peningkatan jumlah trombosit).

2) Hitung *Diferensial*

Mengidentifikasi dan menghitung jenis-jenis sel darah putih yang berbeda dalam darah. Pada CML, sering ditemukan peningkatan jumlah granulosit matur dan imatur, seperti neutrofil, eosinofil, dan basofil.

b. Biopsi dan Aspirasi Sumsum Tulang

1) Aspirasi Sumsum Tulang

Mengambil sampel cairan sumsum tulang untuk dianalisis. Ini membantu menilai proliferasi dan maturasi sel-sel *hematopoietik*.

2) Biopsi Sumsum Tulang

Mengambil sampel jaringan padat sumsum tulang. Ini memberikan informasi tentang arsitektur sumsum tulang dan keberadaan *fibrosis* atau perubahan lainnya.

c. Analisis Sitogenetik

1) *Caryotyping*

Memvisualisasikan kromosom untuk mendeteksi adanya kromosom *Philadelphia* (Ph) yang dihasilkan dari translokasi t(9;22). Ini adalah tanda diagnostik utama untuk CML.

2) *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH)

Menggunakan probe DNA berfluoresensi untuk mendeteksi *gen fusion* BCR-ABL1 pada sel-sel yang diambil dari darah atau sumsum tulang. FISH memiliki sensitivitas tinggi dan dapat digunakan untuk mendeteksi *kromosom Philadelphia* bahkan ketika jumlahnya sedikit.

d. Analisis Molekuler

1) *Polymerase Chain Reaction* (PCR)

Digunakan untuk mendeteksi dan mengukur tingkat *gen fusion* BCR-ABL1 dengan sangat sensitif. PCR dapat mendeteksi jumlah sangat kecil dari sel yang mengandung BCR-ABL1, sehingga berguna untuk pemantauan *minimal residual disease* (MRD).

2) *Quantitative Real-Time PCR* (qPCR)

Mengukur jumlah transkrip BCR-ABL1 secara kuantitatif, yang membantu dalam pemantauan respon terhadap terapi dan deteksi MRD.

e. Pemeriksaan Tambahan

1) Tes Biokimia Darah

Untuk menilai fungsi organ, seperti fungsi hati dan ginjal, yang mungkin dipengaruhi oleh penyakit atau terapi.

2) Tes Elektrolit

Menilai keseimbangan elektrolit, terutama jika pasien menerima terapi yang dapat mempengaruhi kadar elektrolit.

3) Pemeriksaan Radiologi

Ultrasonografi atau *CT scan* mungkin dilakukan untuk menilai ukuran dan kondisi limpa dan organ lain yang mungkin terpengaruh oleh CML (Jabbour,2020).

f. Komplikasi

1) Efek Samping Pengobatan

a) Toksisitas Terapi Targeted

Inhibitor tirosin kinase seperti imatinib, dasatinib, dan nilotinib dapat menyebabkan berbagai efek samping seperti gangguan *gastrointestinal*, *hepatotoksisitas*, *mielosupresi*, dan efek *kardiotorasik*.

b) Resistensi terhadap Terapi

Beberapa pasien dapat mengalami *resistensi* atau kegagalan terhadap *inhibitor tirosin kinase*, yang memerlukan penggunaan agen terapi lanjutan atau tindakan lain seperti transplantasi sel punca.

2) Kehilangan Respon Terhadap Terapi

a) *Progressive Disease*

Seiring waktu, beberapa pasien mungkin kehilangan respon terhadap terapi yang sebelumnya efektif, yang dapat menyebabkan perburukan gejala dan peningkatan risiko transformasi ke leukemia akut.

3) Komplikasi Hematologis

a) *Anemia*

Peningkatan kehilangan darah atau mielosupresi dapat menyebabkan anemia, yang dapat menyebabkan kelelahan, sesak napas, dan penurunan kualitas hidup.

b) *Trombositopenia*

Penggunaan *inhibitor tirosin kinase* atau progresi penyakit dapat menyebabkan penurunan jumlah trombosit, meningkatkan risiko perdarahan.

4) Risiko Infeksi

a) *Imunosupresi*

Menurut Saglio (2018) terapi *imunosupresif* atau *mielosupresi* dapat meningkatkan risiko infeksi bakteri, virus, atau jamur pada pasien CML.

g. Penatalaksanaan

1) Terapi Targeted dengan *Inhibitor Tirosin Kinase*

a) *Inhibitor Tirosin Kinase* Generasi Pertama

Imatinib merupakan pilihan utama untuk pasien CML pada fase kronis. Obat ini efektif menghambat aktivitas protein BCR-ABL1. Dasatinib dan nilotinib juga merupakan pilihan pertama, terutama untuk pasien dengan resistensi atau intoleransi terhadap imatinib.

b) *Inhibitor Tirosin Kinase* Generasi Kedua dan Ketiga

Bosutinib, ponatinib, dan asciminib adalah inhibitor tirosin kinase generasi berikutnya yang dapat digunakan sebagai pilihan kedua atau ketiga tergantung pada kebutuhan dan tolerabilitas pasien.

2) *Transplantasi Sel Punca Hematopoietik (HSCT)*

a) HSCT sebagai Pengobatan Kurasif

HSCT mungkin dipertimbangkan untuk pasien dengan CML yang tidak merespons atau kehilangan respon terhadap inhibitor tirosin kinase, terutama pada fase akselerasi atau krisis blast.

b) HSCT pada Fase Kronis

Pada pasien dengan CML dalam fase kronis yang tidak merespons terhadap *inhibitor tirosin kinase* atau memiliki risiko tinggi transformasi ke fase blast, HSCT mungkin juga dipertimbangkan.

3) Pemantauan dan Penyesuaian Terapi

a) Pemantauan Respon Terapi

Pemantauan rutin terhadap respon terapi sangat penting untuk menilai efektivitas pengobatan. Ini melibatkan pemeriksaan darah lengkap, biopsi sumsum tulang, dan analisis molekuler seperti PCR untuk BCR-ABL1.

b) Penyesuaian Dosis

Dosis *inhibitor tirosin kinase* dapat disesuaikan berdasarkan respons dan tolerabilitas pasien.

c) Pemantauan Efek Samping

Pemantauan efek samping obat, seperti *toksisitas hepatic* atau *kardiovaskular*, juga penting dalam manajemen jangka panjang.

C. Diagnosa Keperawatan yang sering muncul (PPNI, 2017) :

1. Perfusi perifer tidak efektif berhubungan dengan penurunan konsentrasi hemoglobin (D.0009)
2. Risiko infeksi ditandai dengan faktor risiko ketidakadekuatan pertahanan tubuh sekunder (penurunan hemoglobin) (D.0142)
3. Risiko Perdarahan ditandai dengan faktor risiko gangguan koagulan (D.0012)
4. Intoleransi aktivitas berhubungan dengan kelemahan (D.0056)
5. Defisit nutrisi berhubungan dengan ketidakmampuan mencerna makanan (D.0019)

D. Perencanaan Keperawatan
Tabel Perencanaan Keperawatan

No.	Diagnosa Keperawatan	Perencanaan		
		Tujuan	Intervensi	Rasional
1.	Perfusi perifer tidak efektif berhubungan dengan penurunan konsentrasi hemoglobin (D.0009)	Setelah dilakukan asuhan keperawatan selama 3x24 jam masalah keperawatan Perfusi perifer tidak efektif menjadi menurun Kriteria Hasil : Perfusi Perifer (L.02011) 1. Pasien sudah berkulit pucat 2. Pasien sudah menurun untuk nyeri ekstremitas 3. Kelemahan otot pasien sudah berkurang 4. Turgor kulit membaik	Perawatan Sirkulasi (I.02079) 1. Monitor panas, kemerahan, nyeri atau bengkak pada ekstremitas 2. Selalu mencuci tangan Ketika berkunjung ke pasien 3. Informasikan tanda dan gejala darurat yang harus dilaporkan	1. Mengetahui kondisi sirkulasi pada tubuh pasien 2. Menjaga agar tubuh pasien terhindar dari infeksi baik dari luar maupun dalam lingkungan 3. Mengetahui dan memberikan petunjuk dalam memberikan penanganan yang lebih lanjut
2.	Risiko infeksi ditandai dengan faktor risiko ketidakadekuatan pertahanan tubuh sekunder (penurunan hemoglobin) (D.0142)	Setelah dilakukan asuhan keperawatan selama 3x24 jam masalah Risiko infeksi dapat berkurang dengan	Pencegahan Infeksi (I.14539) : 1. Bersihkan lingkungan setelah dipakai pasien lain 2. Pertahankan teknik isolasi 3. Batasi pengunjung bila perlu	1. Agar tidak memicu terjadinya infeksi 2. Agar penyebaran infeksi tidak meluas 3. Menghindari pemasukan kuman terhadap luka

No.	Diagnosa Keperawatan	Perencanaan		
		Tujuan	Intervensi	Rasional
		Kriteria Hasil : Tingkat Infeksi (L.14137) 1. Klien bebas dari tanda dan gejala infeksi 2. Mendeskripsikan proses penularan penyakit, faktor yang mempengaruhi penularan serta penatalaksanaannya 3. Menunjukkan kemampuan untuk mencegah timbulnya infeksi 4. Jumlah leukosit dalam batas normal	4. Monitor tanda dan gejala infeksi sistemik dan lokal 5. Inspeksi kulit dan membrane mukosa terhadap kemerahan, panas, drainase 6. Inspeksi kondisi luka/insisi bedah	4. Mengetahui terjadinya proses infeksi 5. Mengetahui adanya tanda dan gejala infeksi Agar mengetahui adanya tanda

No.	Diagnosa Keperawatan	Perencanaan		
		Tujuan	Intervensi	Rasional
3.	Risiko Perdarahan ditandai dengan faktor risiko gangguan koagulan (D.0012)	Setelah dilakukan asuhan keperawatan selama 3x24 jam masalah Risiko perdarahan menurun dengan Kriteria Hasil : Tingkat Perdarahan (L.02017) 1. Kadar trombosit meningkat 2. Kadar hematocrit meningkat 3. Tekanan darah dalam batas normal (120/80 mmHg)	Pencegahan Perdarahan (I.02067) : 1. Anjurkan pasien untuk tetap <i>bedrest</i> 2. Identifikasi tanda-tanda vital 3. Monitor hasil pemeriksaan laboratorium (hb, hct, wbc) 4. Anjurkan pasien dan keluarga segera melapor jika ada tanda-tanda perdarahan 5. Anjurkan meningkatkan asupan makanan dan vitamin 6. Kolaborasi dengan dokter pemberian tranfusi trombosit.	1. Mencegah perburukan dari perdarahan 2. Memantau keadaan klinis pasien 3. Mengetahui adanya perubahan kadar trombosit pada pasien 4. Memberikan penanganan seawal mungkin 5. Vitamin k dapat membantu proses pembekuan darah 6. Membantu meningkatkan kadar trombosit dalam darah
4.	Intoleransi aktivitas berhubungan dengan kelemahan (D.0056)	Setelah dilakukan asuhan keperawatan selama 3x24 jam masalah Intoleransi aktivitas dapat menurun dengan Kriteria Hasil : Toleransi Aktivitas (L.030320) 1. Saturasi oksigen membaik	Manajemen Energi (I.05178) : 1. Ajarkan orang terdekat untuk membantu pasien dalam melakukan aktivitas 2. Pantau respon fisiologi terhadap aktivitas misalnya; perubahan pada TD/ frekuensi jantung / pernapasan 3. Adanya <i>hipoksia</i> menurunkan kesediaan O2 untuk ambilan	1. Dukungan sosial meningkatkan pelaksanaan 2. Toleransi sangat tergantung pada tahap proses penyakit, status nutrisi, keseimbangan cairan dan reaksi terhadap aturan terapeutik 3. Adanya <i>hipoksia</i> menurunkan kesediaan O2 untuk ambilan seluler dan memperberat kelelahan

No.	Diagnosa Keperawatan	Perencanaan		
		Tujuan	Intervensi	Rasional
		2. Kekuatan tubuh bagian atas dan bawah meningkat 3. Keluhan lelah menurun 4. Frekuensi nafas dan tekanan darah membaik	seluler dan memperberat keletihan 4. Beri suasana yang nyaman pada klien dan beri posisi yang menyenangkan yaitu kepala lebih tinggi	4. Suasana yang nyaman mengurangi rangsangan ketegangan dan sangat membantu untuk bersantai dengan posisi lebih tinggi diharapkan membantu paru-paru untuk melakukan ekspansi optimal
5.	Defisit nutrisi berhubungan dengan ketidakmampuan mencerna makanan (D.0019)	Setelah dilakukan asuhan keperawatan selama 3x24 jam masalah Defisit nutrisi dapat membaik dengan Kriteria Hasil : Nafsu Makan (L.03024) 1. Menunjukkan peningkatan BB/BB stabil. 2. Nafsu makan klien meningkat. 3. Klien menunjukkan perilaku perubahan hidup untuk mempertahankan	Manajemen Nutrisi (I.03119) 1. Kaji riwayat nutrisi, termasuk makanan yang disukai. 2. Observasi dan catat masukan makanan klien. 3. Timbang berat badan klien tiap hari. 4. Berikan makan sedikit namun frekuensinya sering. 6. Kolaborasi dalam pemberian suplemen nutrisi.	1. Mengidentifikasi defisiensi nutrisi dan juga untuk intervensi selanjutnya. 2. Mengawasi masukan kalori. 3. Mengawasi penurunan berat badan dan efektivitas intervensi nutrisi. 4. Meningkatkan pemasukan kalori secara total dan juga untuk mencegah distensi gaster. 5. Meningkatkan masukan protein dan kalori.

No.	Diagnosa Keperawatan	Perencanaan		
		Tujuan	Intervensi	Rasional
		berat badan yang sesuai.		