BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Leukemia

a. Pengertian

Leukemia adalah proliferasi sel darah putih yang masih imatur dalam jaringan pembentuk darah (Suriadi dan Yuliani, 2001). Leukemia adalah proliferasi tak teratur atau akumulasi sel darah putih dalam sum-sum tulang menggantikan elemen sum-sum tulang normal (Smeltzer dan Bare, 2002). Leukemia adalah penyakit ganas, progresif pada organ – organ pembentuk darah yang ditandai dengan proliferasi dan perkembangan leukosit serta pendahulunya secara abnormal di dalam darah dan sum – sum tulang belakang (Ramadi, 2005).

Menurut Permono (2006) leukemia adalah penyakit keganasan sel darah yang berasal dari sum – sum tulang ditandai oleh proliferasi sel – sel darah putih dengan manifestasi adanya sel – sel abnormal dalam darah tepi. Pada leukemia ada gangguan dalam pengaturan sel leukosit. Leukosit dalam darah berproliferasi secara tidak teratur dan tidak terkendali dan fungsinyapun menjadi tidak normal. Oleh karena proses tersebut fungsi – fungsi yang lain dari sel darah normal juga terganggu hingga menimbulkan gejala leukemia yang dikenal dalam klinik. Berdasarkan dari beberapa pengertian diatas maka penulis berpendapat bahwa leukemia adalah suatu

penyakit kanker yang disebabkan oleh proliferasi abnormal dari sel-sel leukosit pada jaringan pembentuk darah.

b. Etiologi

Berdasarkan Permono (2006) penyebab leukemia belum diketahui, namun hipotesis yang menarik saat ini mengenai etiologi leukemia pada anak – anak adalah peranan infeksi virus dan atau bakteri seperti disebutkan Greaves (Greaves & Alexander 1993). Ia mempercayai ada 2 langkah mutasi pada sistem imun. Beberapa kondisi perinatal merupakan faktor resiko terjadinya leukemia pada anak, yaitu selama kehamilan atau awal masa bayi dan selama tahun pertama kehidupan sebagai konsekuensi dari respon terhadap infeksi pada umumnya.

Menurut Suriadi dan Yuliani (2001), penyebab leukemia secara pasti belum diketahui, akan tetapi terdapat faktor predisposisi yang menyebabkan terjadinya penyakit ini, yaitu :

a. Faktor genetik: virus tertentu menyebabkan terjadinya perubahan struktur gen (Tcell Leukemia – Lhymphoma Virus/ HLTV).
b. Radiasi
c. Obat-obat imunosupresif, obat-obat kardiogenik seperti diethylstilbestrol.
d. Faktor herediter, misalnya pada kembar monozigot.
e. Kelainan kromosom, misalnya pada down sindrom.

Anak-anak yang menderita cacat genetik mempunyai resiko lebih tinggi untuk menderita penyakit ini. Beberapa faktor resiko seperti sindrom imunodefisiensi, disfungsi kronis pada sumsum tulang, terpapar radiasi, obat-obatan dan kimia, serta virus, juga dapat menyebabkan leukemia (Sloane, 2003).

Kelainan yang menjadi ciri khas leukemia yaitu asal mula pembentukan sel. Terdapat bukti bahwa leukemia akut dimulai dari sel tunggal yang berproliferasi sampai mencapai sejumlah populasi sel yang dapat terdeteksi. Walaupun etiologi leukemia pada manusia belum diketahui secara pasti, tetapi pada penelitian terhadap binatang percobaan, ditemukan bahwa penyebabnya mempunyai kemampuan melakukan modifikasi nukleus DNA, dan kemampuan ini meningkat bila terdapat suatu kelainan genetik. Pengamatan ini menguatkan anggapan bahwa leukemia dimulai dari suatu mutasi somatik yang mengakibatkan terbentuknya sel abnormal (Anonim, 1998).

c. Gambaran klinik

Menurut Suriadi dan Yuliani (2001) manifestasi klinik yang sering dijumpai pada penyakit leukemia adalah sebagai berikut :

a. Pilek tidak sembuh-sembuh

b. Pucat, lesu, mudah terstimulasi

c. Demam dan anorexia

d. Berat badan menurun

e. Ptechiae, memar tanpa sebab

f. Nyeri pada tulang dan persendian

g. Nyeri abdomen

h. Lumphedenopathy

i. Hepatosplenomegaly

j. Abnormal WBC

Pasien dengan leukemia akut menunjukkan tanda dan gejala yang berhubungan dengan gangguan hematopoiesis dari keterlibatan perkembangan sumsum tulang yang semakin buruk. Keadaan seperti anemia, trombositopenia, dan neutropenia umumnya menyertai penyakit leukemia ini. Anemia dapat mengakibatkan lelah, pusing, sesak nafas, dan pucat. Pasien dengan trombositopenia dapat menderita petekia, purpura, dan pendarahan (Anugerah, 1994). Demam dan infeksi juga sering timbul karena neutropenia (Sloane, 2003).

Disamping itu, akibat terbentuknya populasi sel leukemia yang makin lama makin banyak akan menimbulkan dampak buruk bagi produksi sel normal dan bagi faal tubuh maupun dampak karena infiltrasi sel leukemia melalui peredaran darah ke dalam organ tubuh. Rongga mulut pun tidak luput dari dampak infiltrasi sel leukemia tersebut. Rongga mulut dapat menjadi salah satu organ pertama yang dapat memperlihatkan tanda-tanda

dan atau gejala yang pada akhirnya mengarah kepada diagnosis penyakit ini. Defisiensi imunologi dan hematologi leukemia dikaitkan dengan manifestasi oral yang mencakup pembesaran gingiva, pendarahan, dan infeksi oral (termasuk didalamnya infeksi jamur, virus, dan bakteri) (Rahmalia & Novianty, 2006).

d. Klasifikasi Leukemia

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

1) Acute Leukemia

Acute Leukemia merupakan suatu penyakit yang serius, berkembang cepat dan apabila tidak diterapi dapat menyebabkan kematian dalam beberapa minggu atau bulan (Rahmalia & Novianty, 2006).

a) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

ALL adalah keganasan klonal dari sel – sel prekursor limfoid, lebih dari 80% kasus, sel – sel ganas berasal dari limfosit B dan sisanya merupakan leukemia sel T (Sudoyo, 2006). ALL merupakan jenis leukemia dengan karakteristik adanya proliferasi dan akumulasi sel-sel patologis dari sistem limfopoetik yang mengakibatkan organomegali (pembesaran alat-alat dalam) dan kegagalan organ (Setiawan, 2005). ALL lebih sering ditemukan pada anak-anak (82%) daripada umur dewasa (18%) (Sloane, 2003). Insiden ALL akan mencapai puncaknya pada umur 3-7 tahun. Tanpa pengobatan

sebagian anak-anak akan hidup 2-3 bulan setelah terdiagnosis terutama diakibatkan oleh kegagalan dari sumsum tulang (Setiawan, 2005).

ALL adalah insiden paling tinggi terjadi pada anak-anak yang berusia antara 3 dan 5 tahun. Anak perempuan menunjukkan prognosis yang lebih baik daripada anak laki-laki. Anak kulit hitam mempunyai frekuensi remisi yang lebih sedikit dan angka kelangsungan hidup (survival rate) rata-rata yang juga lebih rendah. *Acute Nonlymphoid Leukemia* (ANLL) mencakup 15% sampai 25% kasus leukemia pada anak. Resiko terkena penyakit ini meningkat pada anak yang mempunyai kelainan kromosom bawaan seperti Sindrom Down. Lebih sulit dari ALL dalam hal menginduksi remisi (angka remisi 70%). Remisinya lebih singkat pada anak-anak dengan ALL. Lima puluh persen anak yang mengalami pencangkokan sumsum tulang memiliki remisi berkepanjangan (Betz, 2002).

Menurut Djadjadiman (2001) sekitar 60 % – 70 % dari anak yang menderita ALL dapat disembuhkan dengan pengobatan kemoterapi. Rasio laki – laki dan permpuan adalah 1,15 untuk ALL dan mendekati 1 untuk AML. Puncak kejadian pada umur 2 – 5 tahun, spesifik untuk anak kulit putih dengan ALL, hal ini

disebabkan banyaknya kasus pre B – ALL pada rentang usia ini. Kejadian ini tidak tampak pada kulit hitam. Kemungkinan puncak tersebut merupakan pengaruh faktor – faktor lingkungan di negara industri yang belum diketahui (Permono, 2006).

Gejala klinis ALL sangat bervariasi. Umumnya menggambarkan kegagalan sumsum tulang. Gejala klinis berhubungan dengan anemia (mudah lelah, letargi, pusing, sesak, nyeri dada), infeksi dan perdarahan. Selain itu juga ditemukan anoreksi, nyeri tulang dan sendi, hipermetabolisme (Sloane, 2003). Nyeri tulang bisa dijumpai terutama pada sternum, tibia dan femur (Pendit dan Wulandary, 2004).

b) *Acute Myeloid Leukemia (AML)*

AML adalah suatu penyakit yang ditandai dengan transformasi neoplastik dang gangguan differensiasi sel – sel progenitor dari sel myeloid (Noviyanti dan Hutomo, 2006). AML merupakan leukemia yang mengenai sel stem hematopoetik yang akan berdiferensiasi ke semua sel mieloid. AML merupakan leukemia nonlimfositik yang paling sering terjadi (Sudoyo, 2006). AML atau Leukemia Nonlimfositik Akut (LNLA) lebih sering ditemukan pada orang dewasa (85%) dibandingkan anak-anak (15%). Permulaannya mendadak dan progresif dalam masa 1 sampai 3

bulan dengan durasi gejala yang singkat. Jika tidak diobati, LNLA fatal dalam 3 sampai 6 bulan (Bakti, 2006).

2) *Kronik Leukemia*

Kronik Leukemia ditandai dengan keberadaan jumlah leukosit darah tepi yang sangat tinggi. Leukemia kronis biasanya memiliki awaitan samar dan perkembangan yang lambat (Chandrasoma, Taylor dan Clive, 2005). Leukemia kronik merupakan suatu penyakit yang ditandai proliferasi neoplastik dari salah satu sel yang berlangsung atau terjadi karena keganasan hematologi (Tambayang, 2002).

a) *Kronik Limphoblastic Leukemia (KLL)*

KLL adalah suatu keganasan hematologik yang ditandai oleh proliferasi klonal dan penumpukan limfosit B neoplastik dalam darah dan organ – organ lain (Sudoyo, 2006). KLL adalah suatu keganasan klonal limfosit B (jarang pada limfosit T). Perjalanan penyakit ini biasanya perlahan, dengan akumulasi progresif yang berjalan lambat dari limfosit kecil yang berumur panjang (Pendit dan Wulandary, 2004). KLL cenderung dikenal sebagai kelainan ringan yang menyerang individu yang berusia 50 sampai 70 tahun dengan perbandingan 2:1 untuk laki-laki (Cancer Research and Treatment of Korean, 2002).

b) *Kronik Myeloid Leukemia (KML)*

KML golongan penyakit mieloproliferatif yang ditandai oleh proliferasi dari sel granulosit tanpa gangguan diferensiasi (Sudoyo,

2006). KML adalah gangguan mieloproliferatif yang ditandai dengan produksi berlebihan sel mieloid (seri granulosit) yang relatif matang (Pendit dan Wulandary, 2004). KML mencakup 20% leukemia dan paling sering dijumpai pada orang dewasa usia pertengahan (40-50 tahun). Abnormalitas genetik yang dinamakan kromosom philadelphia ditemukan pada 90-95% penderita KML (Eroschenko, 2003). Sebagian besar penderita KML akan meninggal setelah memasuki fase akhir yang disebut fase krisis blastik yaitu produksi berlebihan sel muda leukosit, biasanya berupa mieloblas/promielosit, disertai produksi neutrofil, trombosit dan sel darah merah yang amat kurang (Sloane, 2003).

e. Patofisiologi

Patofisiologi Leukemia adalah sebagai berikut :

1. Normalnya sum – sum tulang diganti dengan tumor yang malignan, imaturnya sel blast. Adanya proliferasi sel blast, produksi eritrosit dan platelet terganggu sehingga akan menimbulkan anemia dan trombositipenia.
2. Sistem retikuloendotelial akan terpengaruh dan menyebabkan gangguan sistem pertahanan tubuh dan mudah mengalami infeksi.
3. Manifestasi akan tampak pada gambaran gagalnya sum – sum tulang dan infiltrasi organ, sistem saraf pusat. Gangguan pada nutrisi dan metabolisme. Depresi sumsum tulang yangt akan berdampak pada

penurunan lekosit, eritrosit, faktor pembekuan dan peningkatan tekanan jaringan.

4. Adanya infiltrasi pada ekstra medular akan berakibat terjadinya pembesaran hati, limfe, nodus limfe, dan nyeri persendian.

(Suriadi dan Yuliani, 2001).

Pada keadaan normal, sel darah putih berfungsi sebagai pertahanan tubuh terhadap infeksi. Sel ini secara normal berkembang sesuai perintah, dapat dikontrol sesuai dengan kebutuhan tubuh. Leukemia meningkatkan produksi sel darah putih pada sumsum tulang yang lebih dari normal. Mereka terlihat berbeda dengan sel darah normal dan tidak berfungsi seperti biasanya. Sel leukemi memblok produksi sel darah normal, merusak kemampuan tubuh terhadap infeksi. Sel leukemi juga merusak produksi sel darah lain pada sumsum tulang termasuk sel darah merah dimana sel tersebut berfungsi untuk menyuplai oksigen pada jaringan (Odom, 2003).

Analisis sitogenik menghasilkan banyak pengetahuan mengenai aberasi kromosomal yang terdapat pada pasien dengan leukemia. Perubahan kromosom dapat meliputi perubahan angka, yang menambahkan atau menghilangkan seluruh kromosom, atau perubahan struktur termasuk translokasi (penyusunan kembali), delesi, inversi dan insersi. Pada kondisi ini, dua kromosom atau lebih mengubah bahan genetik, dengan

perkembangan gen yang berubah dianggap menyebabkan mulainya proliferasi sel abnormal (Bakti, 2006).

Leukemia terjadi jika proses pematangan dari stem sel menjadi sel darah putih mengalami gangguan dan menghasilkan perubahan ke arah keganasan. Perubahan tersebut seringkali melibatkan penyusunan kembali bagian dari kromosom (bahan genetik sel yang kompleks). Translokasi kromosom mengganggu pengendalian normal dari pembelahan sel, sehingga sel membelah tidak terkendali dan menjadi ganas. Pada akhirnya sel-sel ini menguasai sumsum tulang dan menggantikan tempat dari sel-sel yang menghasilkan sel-sel darah yang normal. Kanker ini juga bisa menyusup ke dalam organ lainnya termasuk hati, limpa, kelenjar getah bening, ginjal, dan otak (American Cancer Society, 2005).

f. Diagnosis

Diagnosis yang dilakukan dapat melalui pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan fisik untuk jenis ALL yaitu ditemukan splenomegali (86%), hepatomegali, limfadenopati, nyeri tekan tulang dada, ekimosis, dan perdarahan retina. Pada penderita AML ditemukan hipertrofi gusi yang mudah berdarah. Kadang-kadang ada gangguan penglihatan yang disebabkan adanya perdarahan fundus oculi (Sudoyo, 2006).

Pada penderita leukemia jenis KLL ditemukan hepatosplenomegali dan limfadenopati. Anemia, gejala-gejala hipermetabolisme (penurunan berat badan, berkeringat) menunjukkan penyakitnya sudah berlanjut. Pada KML hampir selalu ditemukan splenomegali, yaitu pada 90% kasus. Selain itu Juga didapatkan nyeri tekan pada tulang dada dan hepatomegali. Kadang-kadang terdapat purpura, perdarahan retina, panas, pembesaran kelenjar getah bening dan kadang - kadang priapismus (Lubis, 2004).

Pemeriksaan Penunjang dapat dilakukan dengan pemeriksaan darah tepi dan pemeriksaan sumsum tulang. Pemeriksaan darah tepi Pada penderita leukemia jenis ALL ditemukan leukositosis (60%) dan kadang-kadang leukopenia (25%). Pada penderita AML ditemukan penurunan eritrosit dan trombosit (Sudoyo, 2006). Pada penderita KLL ditemukan limfositosis lebih dari 50.000/mm3,48 sedangkan pada penderita KML ditemukan leukositosis lebih dari 50.000/mm3 (Bakti, 2006).

Hasil pemeriksaan sumsum tulang pada penderita leukemia akut ditemukan keadaan hiperselular. Hampir semua sel sumsum tulang diganti sel leukemia (blast), terdapat perubahan tiba-tiba dari sel muda (blast) ke sel yang matang tanpa sel antara (leukemic gap). Jumlah blast minimal 30% dari sel berinti dalam sumsum tulang. Pada penderita KLL ditemukan adanya infiltrasi merata oleh limfosit kecil yaitu lebih dari 40% dari total sel yang berinti. Kurang lebih 95% pasien KLL disebabkan oleh

peningkatan limfosit B. Sedangkan pada penderita KML ditemukan keadaan hiperselular dengan peningkatan jumlah megakariosit dan aktivitas granulopoeisis. Jumlah granulosit lebih dari 30.000/mm3 (Ramadi, 2005).

Menurut Betz (2002), pemeriksaan laboratorium dan diagnostic yang dapt dilakukan :

1. Hitung darah lengkap complete blood cell (CBC). Anak dengan CBC kurang dari 10.000/mm3 saat didiagnosis memiliki memiliki prognosis paling baik; jumlah lekosit lebih dari 50.000/mm3 adalah tanda prognosis kurang baik pada anak sembarang umur.
2. Pungsi lumbal untuk mengkaji keterlibatan susunan saraf pusat
3. Foto toraks untuk mendeteksi keterlibatan mediastinum.
4. Aspirasi sumsum tulang. Ditemukannya 25% sel blas memperkuat diagnosis.
5. Pemindaian tulang atau survei kerangka untuk mengkaji keterlibatan tulang.

   Pemindaian ginjal, hati, limpa untuk mengkaji infiltrat leukemik.
6. Jumlah trombosit menunjukkan kapasitas pembekuan.

g. Penatalaksanaan

Penanganan Leukemia meliputi kuratif dan suportif. Penanganan suportif meliputi pengobatan penyakit lain lain yang menyertai leukemia dan

pengobatan komplikasi antara lain berupa pemberian transfusi darah/trombosit, pemberian antibiotik, pemberian obat untuk meningkatkan granulosit, obat anti jamur, pemberian nutrisi yang baik dan pendekatan aspek psikologis (Permono, 2006)

Protokol pengobatan menurut Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) ada 2 macam,yaitu :

1. Protokol *half dose metothrexate* (Jakarta 1994)
2. Protokol Wijaya Kusuma (WK-ALL 2000)

Berdasarkan Permono (2006) modalitas pengobatan leukemia adalah sebagai berikut :

1) Radioterapi

Radioterapi pada umumnya dilakukan untuk mencegah dan mengobati penyebaran sel leukemia ke otak. Saat ini pengobatan radioterapi pada leukemia mulai ditinggalkan oleh banyak orang karena efek samping yang begitu besar dan kuat seperti gangguan intelektual, timbulnya second *malignancy* dan mengganggu tumbuh kembang anak sehingga sebagian besar protokol pengobatan leukemia tidak lagi menggunakan radioterapi. Berhasil tidaknya pengobatan radioterapi tergantung dari banyak faktor antara lain sensitivitas sel, kanker efek samping yang tibul, pengalam radioterapi serta penderita yang kooperatif.

2) Kemoterapi

Kemoterapi pada penderita leukemia mempunyai peranan penting dalam mencapai optimalisasi terapi dan saat ini didapatkan banyak kemajuan pengalaman penggunaan kemoterapi untuk pengobatan leukemia. Ditinjau dari aspek tujuan pemberiannya. Kemoterapi dapat digunakan untuk mencapai kesembuhan *(complete remission)* dan mencapai masa bebas penyakit. Terapi kuratif/spesifik ini meliputi induksi remisi, intensifikasi, profilaksis susunan saraf dan rumatan. Beberapa obat yang dipakai untuk leukemia anak-anak adalah prednison (antiinflamasi), vinkristin (antineoplastik), asparaginase (menurunkan kadar asparagin (asam amino untuk pertumbuhan tumor), metotreksat (antimetabolit), merkaptopurin, sitarabin (menginduksi remisi pada pasien dengan leukemia granulositik akut), alopurinol, siklofosfamid (antitumor kuat), dan daunorubisin (menghambat pembelahan sel selama pengobatan leukemia akut) (Betz, 2002).

3) Pembedahan

Pembedahan merupakan salah satu modalitas dalam penanganan penderita kanker. Pada umumnya pembedahan pada penderita dengan tumor padat yang masih dini atau untuk pengobatan paliatif dekompresif, tetapi pembedahan tidak dapat digunakan pada penanganan keganasan hematologi.

2) Kemoterapi

a. Pengertian

Kemoterapi adalah terapi kuratif yang betujuan untuk menyembuhkan leukemia (Permono, 2006). Perawatan kemoterapi pertama untuk anak penderita leukemia dilakukan oleh Farber dkk pada akhir tahun 1940. Obat kemoterapi pertama yang digunakan adalah Aminopterin (antagonis dari asam folat) dan sekarang ini telah semakin dikembangkan berbagai jenis obat – obatan kemoterapi seperti Miethotrexate, Doxorubicin, Mercaptopurine, Fluorouracil dan cyclophosphamide (Miftahulaila, 2006).

Berbagai penelitian kemoterapi dilakukan dengan tujuan berusaha mencari obat baru atau mengkombinasikan beberapa macam obat agar kinerja obat lebih baik dengan efek samping yang minimal dan dapat ditolerir oleh tubuh. Prinsip yang harus dipegang dalam pengembangan kemoterapi adalah memperhatikan efektifitas *(Cure rate/response rate)*, keamanan, rasional dan terjangkau oleh daya beli masyarakat. Perkembangan terkini dalam menentukan pemilihan protokol kemoterapi antara lain melalui pemeriksaan biologi sel kanker, dimana setiap sel lukemia merupakan salah satu faktor prediksi keberhasilan terapi.

b. Fase dalam Kemoterapi

Menurut Permono (2006), klasifikasi resiko normal atau resiko tinggi pada pasien leukemia perlu diputuskan untuk menentukan protokol kemoterapi yang akan digunakan. Saat ini di Indonesia sudah ada 2 protokol

pengobatan yang lazim digunakan untuk pasien ALL yaitu protokol Nasional (Jakarta) dan protokol WK – ALL 2000. Kemoterapi pada acute leukemia terbagi dalam empat fase, yaitu :

1) Fase Induksi

   Menurut Betz (2002), fase induksi berlangsung selama 3 sampai 6 minggu. Fase ini bertujuan untuk menimbulkan remisi dengan membunuh sel kanker melalui agen sititoksik, seperti Dexamethasone, Vincristine, L – asparaginase dan Antrasiklin.

   Dalam fase ini sitostatika diberikan dengan tujuan memusnahkan semua atau sebanyak mungkin sel leukemia agar terjadi penurunan jumlah sel –sel leukemia sampai tidak terdeteksi secara klinis maupun laboratorium, yang ditandai dengan hilangnya gejala klinis dari penyakit serta gambaran darah tepi menjadi normal (Pui dan Evans, 1998).

   Dalam fase ini menunjukkan aangka remisi rata – rata 97 %. Remisi dianggap berhasil bila secara klinis penderita membaik, keadaan hematologis kembali normal dan pada pemeriksaan aspirasi sum – sum tulang didapatkan keadaan normoselular dengan limfoblas yang kurang dari 5 % (Sutaryo, Sumadiono, Suhadi, et al, 2000 cit Permono 2006).

Tujuan dari tahap pertama pengobatan adalah untuk membunuh sebagian besar sel-sel leukemia di dalam darah dan sumsum tulang (Odom, 2003). Terapi induksi kemoterapi biasanya memerlukan perawatan di rumah sakit yang panjang karena obat menghancurkan banyak sel darah normal dalam proses membunuh sel leukemia. Pada tahap ini dengan memberikan kemoterapi kombinasi yaitu daunorubisin, vincristin, prednison dan asparaginase (Setiawan, 2005).

2) Fase Konsolidasi / Intensifikasi

Fase konsolidasi berfokus kepada membunuh sisa – sisa sel leukemia, di tahap ini diguanakan obat – obat seperti Methotrexate dosis tinggi dengan atau tanpa cyclophsphamide (Permono, 2006). Fase ini melanjutkan pengobatan dari fase induksi selama 2 sampai 3 minggu (Betz, 2002). Setelah mencapai remisi komplit, segera dilakukan terapi intensifikasi yang bertujuan untuk mengeliminasi sel leukemia residual untuk mencegah relaps dan juga timbulnya sel yang resisten terhadap obat. Terapi ini dilakukan setelah 6 bulan kemudian (Sloane, 2003).

3) Fase Profilaksis Susunan Saraf Pusat

Profilaksis Susunan Saraf Pusat (SSP) diberikan untuk mencegah kekambuhan pada SSP. Perawatan yang digunakan dalam tahap ini sering diberikan pada dosis yang lebih rendah (Odom, 2003). Pada tahap ini menggunakan obat kemoterapi yang berbeda, kadang-kadang

dikombinasikan dengan terapi radiasi, untuk mencegah leukemia memasuki otak dan sistem saraf pusat (Permono, 2006).

4) Fase Rumatan / Pemeliharaan Jangka Panjang

Fase rumatan berlangsung selama beberapa tahun setelah diagnosis untuk memperpanjang remisi (Betz, 2002). Fase ini bertujuan untuk mencegah perluasan kembali sisa – sisa sel lukemia dengan menggunakan Mercatopurine setiap hari dan methorexate sekali seminggu (Permono, 2006). Pada tahap ini dimaksudkan untuk mempertahankan masa remisi. Tahap ini biasanya memerlukan waktu 2-3 tahun (Odom, 2003). Angka harapan hidup yang membaik dengan pengobatan sangat dramatis. Tidak hanya 95% anak dapat mencapai remisi penuh, tetapi 60% menjadi sembuh. Sekitar 80% orang dewasa mencapai remisi lengkap dan sepertiganya mengalami harapan hidup jangka panjang, yang dicapai dengan kemoterapi agresif yang diarahkan pada sumsum tulang dan SSP (Bakti, 2006).

c. Efek Samping

Kemoterapi secara umum menyebabkan mual, muntah, kehilangan nafsu maka, kehilangan berat badan, kerontokan rambut dan sel darah hitung rendah yang dapat menyebabkan anemia dan resiko infeksi bertambah (www.jlsfoundation.org, 2009). Selain dari efek samping yang telah disebutkan sebelumnya, obat – obat kemoterapi juga dapat menimbulkan masalah pada rongga mulut (Gravina, et al, 2007).

Komplikasi oral sering ditemui pada pasien yang menerima terapi anti kanker dan komplikasi ini dapat menyebabkan morbiditas yang signifikan, penundaan perawatan, pengurangan dosi obat, serta defisiiensi nutrisi. Dalam hal ini pasien yang lebih muda memiliki resiko efek samping kemoterapi lebih besar karena pada usia itu pertumbuhan dan penambahan sel berlangsung lebih cepat (Scardina, et al, 2007).

Efek kemoterapi terhadap rongga mulut dapat terjadi melalui dua cara, yaitu :

1) Stomatoksisitas Langsung

   Stomatoksisitas Langsung terjadi karena adanya aksi sitotoksik dari obat kemoterapi pada sel mukosa mulut yang dapat menghambat pembentukan epitel basal yang baru sehingga menghasilkan mukosa mulut yang tipis dan atropi. Bentuk stomatotoksitas ini biasanya timbul tujuh hari setelah pemberian kemoterapi dan menyebabkan gangguan pada mukosa mulut seperti stomatitis, xerostoemia dan Neurotoksisitas (Dale, Harrison, Redding, 2003).

   Stomatitis adalah Inflamasi dan ulkus yang terjadi pada membran mucosa (Mouth Care gudeline, 2006). Stomatitis adalah bentuk yang paling umum terjadi akibat dari stomatotoksitas langsung, dengan gambaran klinis berupa eritema dan lesi ulkus berbentuk difus pada mukosa mulut yang tidak berkeratin. Seperti yang telah diketahui bahwa komplikasi oral ini mengalami pembaharuan kira – kira setiap

dua minggu sekali. Akibat dari adanya pembelahan yang cepat dan tingkat maturasi yang tinggi tersebut dan karena pembelahan sel epitel basal ini dipengaruhi langsung oleh obat – oabt kemoterapi maka mukosa menjadi rentan terhadap efek kemoterapi (Dale, et al, 2003).

2) Stomatoksisitas Tidak Langsung

Stomatoksisitas Tidak Langsung merupakan hasil dari efek obat kemoterapi terhadap sel lain selain sel mukosa mulut. Efek ini dapat menyebabkan infeksi dan perdarahan pada rongga mulut (Sonis, 1984).

3) *Oral hygiene* pada Pasien Leukemia

a. Pengertian

Oral hygiene adalah kondisi atau upaya mempertahankan struktur dan jaringan pada mulut untuk menilai status kesehatan (Nursing Practice Guidelines, 2004). *Oral hygiene* adalah cara yang efektif untuk menjaga kebersihan mulut dan mencegah komplikasi oral pada anak – anak (Coulson, 2007). *Oral hygiene* diperlukan oleh anak – ank penderita kanker (Rubenstein, Peterson, Schubert, Keefe, McGuire, Epstein, et al, 2004 *cit* Hogan 2009)

b. Tujuan

Oral hygiene pada anak penderita kanker bertujuan untuk mengurangi pengaruh flora oral, mencegah infeksi pada jaringan lunak mulut dan membantu mengurangi rasa nyeri dan perdarahan (Rubenstein, et al, 2004). Oral Hygine bertujuan untuk : (1) mencegah penyakit gigi dan mulut, (2) mencegah penyakit yang penularannya melalui mulut, (3)

mempertinggi daya tahan tubuh, dan (4) memperbaiki fungsi mulut untuk meningkatkan nafsu makan.

c. Prosedur

Prosedur *oral hygiene* untuk pasien anak –anak dan remaja penderita kanker menurut *The United Kingdom Children's Cancer Study Group and The Paediatric Oncology Nurses Forum* (UKCCSG – PONF) Mouth Care Group 2005 sebagai berikut :

1. Pendidikan mengenai *oral hygiene* disarankan untuk anak-anak dan orang tua selama terapi kanker dan diberikan dalam bentuk verbal dan tulisan.
2. *Oral hygiene* diberikan oleh tim kesehatan yang sudah tersertifikasi dan mengikuti pelatihan yang sesuai.
3. Menyikat gigi sekurang-kurangnya lebih dua kali sehari dengan pasta gigi yang mengandung fluoride.
4. Sikat gigi yang digunakan adalah sikat gigi anak-anak dan diganti pertiga bulan dengan mengikuti episode infeksi mulut.
5. Jika mulut anak mengalami kemerahan atau nyeri, gunakan sikat gigi yang lembut dan ujung kepala yang kecil.
6. Untuk anak yang berumur enam tahun keatas, orang tua atau perawat mengajarkan bagaimana cara menggosok gigi.
7. Untuk bayi yang belum memiliki gigi, orang tua atau perawat harus mengetahui bagaimana membersihkan gigi mulut dengan menggunakan spons mulut yang dibasahi air.

8. Untuk anak-anak yang tidak memungkinkan menyikat gigi, orang tua atau perawat harus mengetahui bagaimana membersihkan gigi mulut dengan menggunakan spons mulut yang dibasahi air atau agen antimikroba.
9. Tambahan terapi yang dapat ditambahkan, seperti intervensi benang gigi dan suplemen flouride dimana diberikan dengan mempertimbangkan resiko yang mungkin terjadi oleh tim kesehatan gigi dan mulut.
10. Pembatasan penggunaan gula pada makan dan minum hanya jika diperlukan.

Menurut *Development and Testing of The National Guideline* (2008), Oral Mucositis atau Stomatitis Guideline untuk pasien kanker yang mendapat terapi kanker adalah sebagai berikut :

1. Melakukan *oral care* yang adekuat dengan melibatkan perawat, dokter, dokter gigi dan tenaga kesehatan lainnya.
2. Sebelum treatment kanker, tim kesehatan berkonsultasi dengan dokter gigi untuk menentukan status atau keadaan oral pasien dan memutuskan intervensi yang dibutuhkan.
   a. Untuk Pasien dengan radioterapi yang mengalami kanker leher dan kepala dan mendapatkan *Haemotopoietic Stem Cell Transplantation* (HSCT), dokter gigi mengkaji keadaan oral 2 minggu sebelum tretment dilakukan.

b. Untuk pasien yang mendapat terapi kanker lainnya, tetap harus menjalani *dental assessment*.

3. Sebelum terapi kanker, perawat sebaiknya mengkaji keadaan mulut pasien untuk menentukan saran yang yang sesuai dengan kondisinya. Perawat melihat riwayat kesehatan dan inspeksi mulut pasien.

4. *Oral care* diberikan untuk mencegah mukositis oral yang parah selama pasien menjalani HSCT dan atau radioterapi di daerah leher dan kepala. Jika diperlukan, minta tolong kepada *dental hygienist.*

5. Perawat sebaiknya memberikan pendidikan kepada pasien tentang pentingnya *oral care* selama terapi kanker.

   Hal – hal disampaikan antara lain :

   a. Penjelasan hubungan antara *oral hygiene* yang baik dan komplikasi oral.

   b. Instruksikan pasien untuk senantiasa membersihkan mulut secara teratur untuk menghilangkan sisa makanan yang menempel.

   c. Pencegahan plak

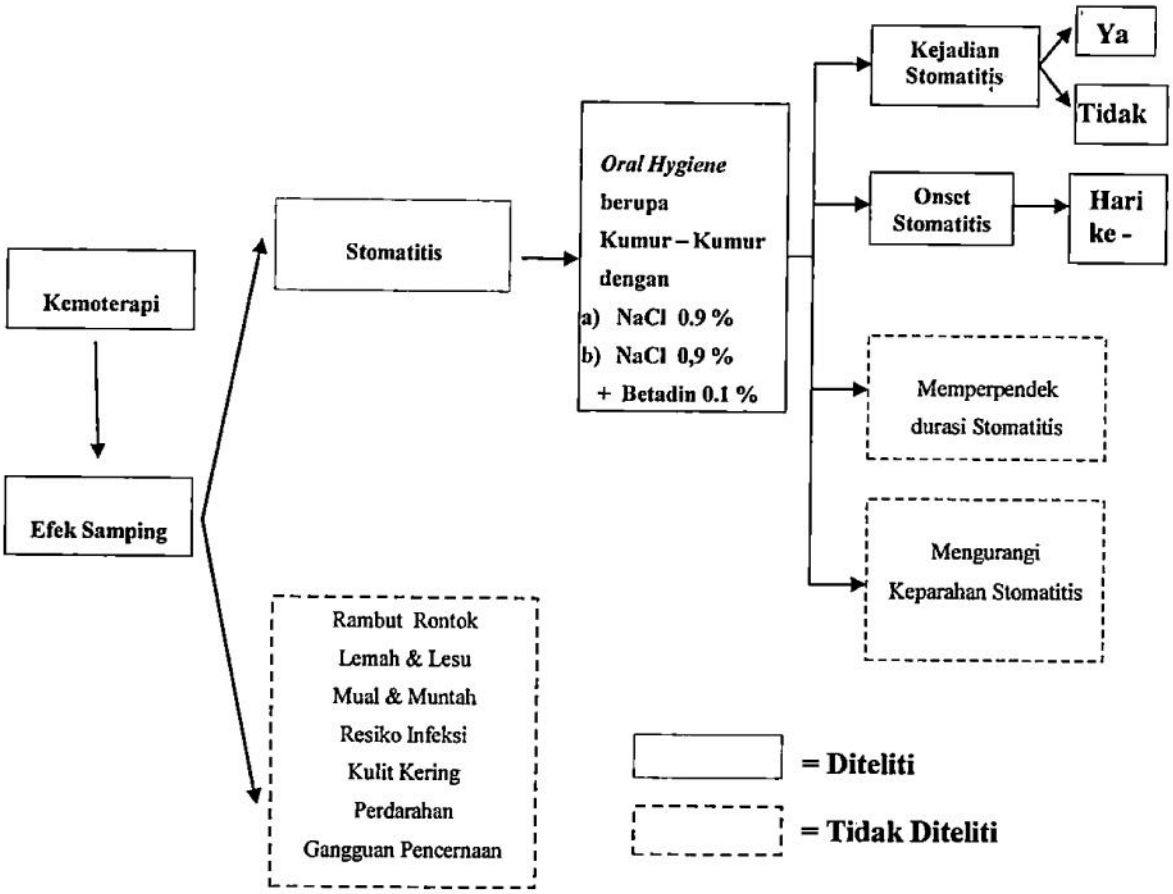
   d. Pencegahan kerusakan mukosa dengan menghindari makanan pedas dan berbumbu.

6. Pasien yang beresiko: pengkajian oral sebaiknya dilakukan sejak hari pertama pasien masuk ke fasilitas perawatan. Jika tidak memungkinkan, waspadai mukositis dengan melakukan inspeksi mulut untuk melihat apakah ada perubahan membran mukosa yang terjadi, lalu beri skor untuk pengkajian tersebut.

7. Perawat menginstruksikan pada pasien untuk mengikuti *good oral care* yaitu:
   a. Menggunakan metode pembersihan gigi
   b. Membersihkan gigi: 2 – 4 kali sehari
   c. Sikat gigi: lembut dan ujung kepala kecil
   d. Pasta gigi: tidak mengiritasi dan mengandung flouride
   e. Perawatan pasta gigi: mengganti sikat gigi secara berkala dan membuat sikat gigi tetap basah.
   f. Pada yang berplak tidak dapat menggunakan sikat gigi, namun menggunakan *alcohol – free chlorhexidine.*
   g. Pembersihan interdental dilakukan jika psien sudah terbiasa melakukannya dan jika dilakukan tidak merusak mukosa
   h. Secara teratur membersihkan mulut menggunakan air atau larutan NaCl 0,9 % (untuk radioterapi 8 – 10 kali, sedangkan kemoterapi 4 – 10 kali per hari). Pembersihan dilakukan beberapa saat setelah pasien muntah. Minum air dingin atau menempatkan es kecil di mulut dapat menurunkan nyeri pada mulut.
   i. Perawaatn bibir: membersihkan dengan *gauze* basah dan dijaga kelembabannya dengan vaselin steril
   j. Untuk perawatan gig palsu: tidak menggunakan gigi palsupada malam hari, namun rendam dalam air. Pada kasus mukositis, gigi palsu sebaiknya tidak digunakan.

8. Menurunkan nyeri pasien secara adekuat:
   a. Gunakan *Visual Analogue Scale* (VAS) untuk mengkaji level nyeri yang dirasakan pasien.
   b. Berikan morfin pada pasien dengan nyeri akibat mukositis.
   c. Sesuaikan dosis morfin perhari dengan level nyeri yang dirasakan.

B. Kerangka Konsep



C. Hipotesis

Ho = Tidak ada perbedaan pengaruh *oral hygiene* dengan NaCl 0,9 % dan NaCl 0.9 % + Betadin 0,1 % terhadap kejadian dan onset stomatitis pada pasien *Acute Lymphoblastic Leukemia* (ALL) Fase Induksi yang menjalani Kemoterapi.

Ha = Ada perbedaan pengaruh *oral hygiene* dengan NaCl 0,9 % dan NaCl 0.9 % + Betadin 0,1 % terhadap kejadian dan onset stomatitis pada pasien *Acute Lymphoblastic Leukemia* (ALL) Fase Induksi yang menjalani Kemoterapi.