

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Konsep Chronic Myeloid Leucemia**

##### **2.1.1 Definisi**

*Chronic Myeloid Leucemia* merupakan jenis leukemia yang berasal dari gangguan sel punca mieloid pada tahap awal, sehingga terjadi proliferasi klon abnormal sel mieloid secara cepat serta mengambil alih fungsi dan mensupresi sel-sel punca hematopoiesis normal di sumsum tulang (Rafika & Setiadhi, 2019).

Leukemia mieloid kronis atau disebut juga leukemia granulositik kronis (LGK) ditandai dengan pertumbuhan tanpa kendali prekursor-prekursor mieloid/granulosit, sehingga memenuhi sumsum tulang dan mencegah produksi sel-sel darah yang normal. Ini mengakibatkan terjadinya kekurangan jumlah sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit normal yang beredar di dalam tubuh, termasuk peningkatan eosinofil dan basophil (Wilson Tendean et al., 2021)

##### **2.1.2 Etiologi**

*Chronic Myeloid Leucemia* disebabkan oleh kelainan kromosom, onkogen fusi BCR-ABL [kromosom Philadelphia (Ph)]. Faktor genetik atau lingkungan tertentu dapat mengakibatkan menyatunya breakpoint kromosom 9 pada gen ABL dengan breakpoint tertentu pada kromosom 22 pada gen BCR. Kejadian CML dapat juga terjadi jika terpapar benzena atau pelarut yang mengandung benzene. Benzena sendiri tidak dianggap genotoksik, namun, fenol, hidrosikuinon, dan 1,2,4-benzenetriol serta produk metabolic (misalnya 1,4-benzokuinon dan semikuinon) diduga menyebabkan kerusakan DNA pada sel sumsum tulang (Wiernik et al., 2018)

### 2.1.3 Epidemiologi

Prevalensi kanker leukemia myeloid kronik di Indonesia terus meningkat setiap tahunnya dari 1,4% kasus pada tahun 2013 menjadi 1,8% pada tahun 2018 dan 136,2/100.000 kasus pada tahun 2019. Angka kejadian kanker tertinggi adalah di provinsi DI Yogyakarta dengan 4,86/1000 penduduk, diikuti oleh Sumatera Barat dengan 2,47/1000 penduduk dan Gorontalo dengan 2,44/1000 penduduk. Di Asia Tenggara, Indonesia memiliki tingkat kasus kanker tertinggi ke-8 dan tingkat kasus kanker tertinggi ke-23 di Asia (Kemenkes, 2019)

### 2.1.4 Fase Perjalanan Penyakit Chronic Myeloid Leucemia

Perjalanan penyakit CML menurut Jonathan & Rahmasari, 2017 memiliki 3 fase, yaitu:

1. Fase Kronis

Pada fase ini pasien mempunyai jumlah sel blas dan sel promielosit <10% di dalam darah dan sumsum tulang. Fase ini ditandai dengan produksi granulosit berlebihan yang didominasi oleh neutrofil segmen. Gejala yang dialami ringan dan relatif mempunyai respons baik terhadap terapi konvensional

2. Fase Akselerasi Atau Transformasi Akut

Fase ini sangat progresif, mempunyai >10% tetapi <20%. Pada fase ini jumlah leukosit bisa mencapai 300 ribu/mm<sup>3</sup> yang didominasi oleh eosinofil dan basofil. Sel yang leukemik mempunyai kelainan kromosom lebih dari satu (selain kromosom Philadelphia)

3. Fase Blastik Atau Krisis Blastik

Jika blast  $\geq$  20% dalam darah atau sumsum tulang, proliferasi blast ekstrameduler (di kelenjar getah bening, kulit, jaringan subkutan, tulang, dan sistem saraf pusat), dan adanya fokus blast besar dalam sumsum tulang atau limpa. Pada fase ini, gejalanya antara lain penurunan berat badan, demam, berkeringat malam hari, nyeri tulang, infeksi, dan perdarahan.

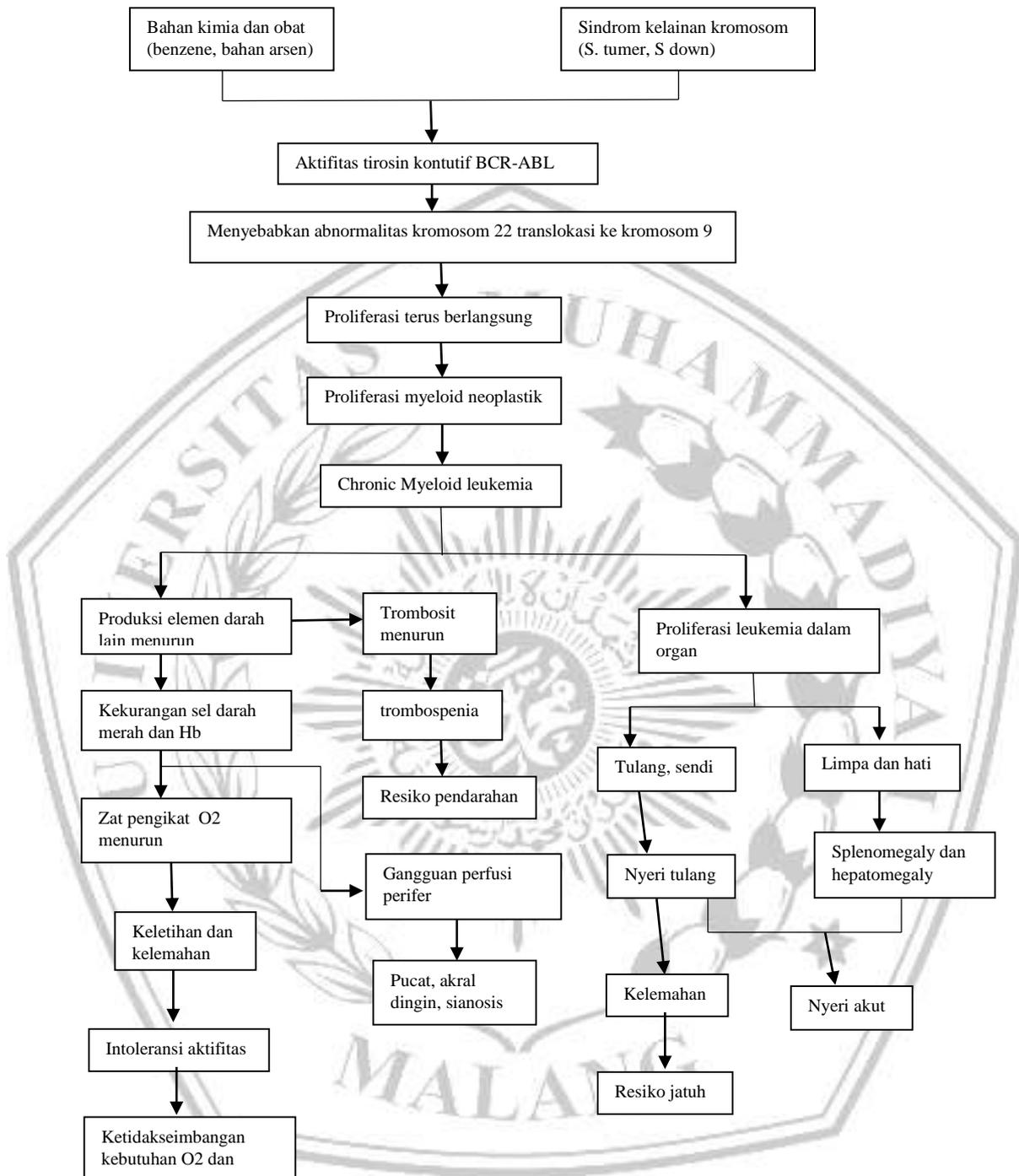
Pada pasien ini, penyakit berubah menjadi leukemia mieloblastik akut atau leukemia limfositik akut.

### 2.1.5 Patofisiologi

Terjadinya translokasi pada kromosom 9 dan 22 ini mengakibatkan protooncogen mengalami aktivasi berlebihan. Perubahan yang dikarenakan berlebihan, kromosom inverted atau translokasi dapat merubah proto oncogen menjadi oncogene. Oncogene yang dihasilkan disebut dengan fiisi protein yang merupakan penyebab terbentuknya sel sel ganas pada penderita CML. Pembentukan fusi protein, yang terjadi pada penderita CML, disebut Philadelphia chromosome yang terbentuk dari translokasi kromosom 9 ke kromosom 22, dan dari kromosom 22 ke kromosom 9. Perpindahan dari dua kromosom ini, mengakibatkan terbentuknya gen resiprokal pada kromosom 9, dan gen hybrid BCR-ABL pada kromosom 22 yang mengekspresikan p190, p210 atau p230. Masa molekul 210 kd (p210) ini spesifik untuk CML. BCRABL yang merupakan bagian yang berperan sebagai oncogen pada CML. BCR-ABL adalah oncoprotein yang membentuk enzyme tyrosine kinase abnormal. Tyrosine kinase yang aktif untuk jangka yang lama, akan merubah sinyal kaskade yang menghasilkan deregulasi sel dan kanker. BCR-ABL fusion protein ini mengganggu sel imatur di sum sum tulang, mengaktivasi mitosis dan menghambat apoptosis (Kantarjian et al., 2019 ; Hochhaus et al., 2020)

Gen abl dari kromosome 9 disebut Abelson (ABL) dan gen kromoson 22 disebut Breakpoint cluster region (BCR) melakukan fusi sehingga terjadi onkogen BCR-ABL dengan aktivitas tirosin kinase tinggi. Gen BCR-ABL yang terjadi ditranskrip ke dalam mRNA chmieric BCR-ABL, dan kemudian diwujudkan dalam bentuk protein dengan ukuran yang bervariasi yaitu p190BCR-ABL, p210 BCR-ABL, p230 BCR-ABL tergantung pada lokasi breakpoint dari gen tersebut (Hochhaus et al., 2020)

### 2.1.6 Pathway



Gambar 1. Pathway *Chronic Myeloid Leucemia*

(Vinay Kumar et al., 2019)

### 2.1.7 Tanda dan Gejala

Pada penelitian Pratiwi, 2022 menyebutkan tanda dan gejala yang dapat muncul pada pasien CML juga tidak spesifik, yaitu :

1. Berkaitan dengan splenomegali yang mana gejala yang muncul adalah perut begah dan teraba adanya benjolan di perut
2. Berkaitan dengan anemia dapat muncul rasa cepat lelah.
3. Hipermetabolisme pada leukositosis, yaitu demam, keringat malam, dan penurunan berat badan.
4. Mengeluh nyeri tulang atau sendi
5. Mengalami mimisan atau pendarahan

Tanda dan gejala di atas sejalan dengan Delinda et al., (2023) sampai dengan 50% pasien asimtomatik dan didiagnosis secara tidak sengaja setelah pemeriksaan laboratorium. Gejala umumnya tidak spesifik dan sering akibat anemia atau splenomegali (46–76%), seperti fatigue, nyeri, atau massa perut kiri atas. Gejala lain berupa demam, anoreksia, penurunan berat badan, berkeringat di malam hari. Manifestasi yang jarang yaitu perdarahan, trombosis, artritis gout, priapismus. Hiperleukositosis dan hiperviskositas juga dapat dijumpai.

### 2.1.8 Pemeriksaan Diagnostik

Pada penelitian Saussele et al., (2020) pemeriksaan diagnostic yang dapat di lakukan, yaitu:

1. Leukositosis biasanya  $>50 \times 10^9 /L$  dan terkadang  $>500 \times 10^9 /L$ . Suatu gambaran lengkap dari sel mieloid terlihat pada darah tepi. Jumlah neutrofil dan mielosit melebihi sel blast dan promielosit.
2. Peningkatan basofil yang bersirkulasi.
3. Jumlah trombosit dapat meningkat (paling sering), normal, atau menurun.
4. Sumsum tulang hiperseluler dengan dominasi granulopoietik.
5. Terdapat gen gabungan BCR-ABL 1 pada pemeriksaan PCR dan pada 98% kasus pada pemeriksaan sitogenetik ditemukan kromosom Philadelphia.
6. Asam urat serum biasanya meningkat.

7. Pemeriksaan sumsum tulang memperlihatkan proliferasi klonal dan penimbunan sel darah.
8. Cairan spinal serebral diperiksa untuk menyingkirkan keterlibatan sistem saraf.

### 2.1.9 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan yang dapat diberikan pasien menurut Pratiwi, 2022 yaitu:

1. Penghambat tyrosin kinase

Imatinib (Glivec ®) sebagai inhibitor spesifik dari protein gabungan BCR-ABL 1 dan menghambat kerja tyrosin kinase dengan cara bersaing pada ikatan adenosine triphosphat (ATP). Efek samping meliputi kemerahan kulit, retensi cairan, kram otot, dan mual. Neutropenia dan trombositopenia dapat terjadi pada beberapa kasus, mungkin diperlukan penurunan atau penghentian dosis.

Dasatinib merupakan penghambat multikinase luas yang efektif pada banyak kasus yang BCR-ABL 1 telah mengalami mutasi yang menyebabkan resisten terhadap imatinib. Retensi cairan dapat menjadi efek samping yang bermasalah.

Nilotinib memiliki mekanisme kerja mirip dengan imatinib namun memiliki afinitas tinggi terhadap BCR-ABL 1 kinase dan dapat efektif untuk kasus dengan mutasi resisten imatinib.

2. Kemoterapi

Pengobatan hidroksiurea dapat mengontrol dan memantau jumlah leukosit pada fase kronik namun tidak mengurangi persentase sel BCRABL 1 positif. Regimen biasa dimulai dengan 1,0-2,0 g/hari kemudian dikurangi secara bertahap setiap minggu sampai dosis pemeliharaan pada 0,5-1,5 g/hari. Obat zat alkil seperti busulfan juga efektif untuk mengatur penyakit namun harus dipikirkan efek samping jangka panjang dan obat ini jarang dipakai.

3. Interferon  $\alpha$

Interferon sering digunakan setelah jumlah leukosit dapat diatur oleh hidroksiurea namun sekarang sudah digantikan oleh imatinib. Regimen

yang biasa diberikan 3 – 9 megaunit antara tiga sampai tujuh kali setiap minggu diberikan secara injeksi subkutan. Tujuannya adalah untuk menjaga hitung jumlah leukosit tetap rendah (sekitar  $4 \times 10^9 /L$ ). Hampir seluruh pasien mengalami gejala sakit “seperti flu” pada beberapa hari awal pengobatan dan dapat diatasi dengan parasetamol kemudian secara bertahap menghilang. Komplikasi lebih serius adalah anoreksia, depresi dan sitopenia. Interferon menyebabkan perpanjangan fase kronik dengan peningkatan angka harapan hidup.

#### 4. Transplantasi sel punca

Transplantasi sel punca alogenetik merupakan terapi kuratif yang terbukti untuk CML, tetapi karena risikonya, biasa ditujukan pada pasien dengan kegagalan imatinib.

## **2.2 Konsep Nyeri**

### **2.2.1 Definisi Nyeri**

Nyeri adalah mekanisme protektif untuk menimbulkan kesadaran terhadap kenyataan bahwa sedang atau akan terjadi kerusakan jaringan. Karena nilainya bagi kelangsungan hidup, nosiseptor (reseptor nyeri) tidak beradaptasi terhadap stimulasi yang berulang atau berkepanjangan. Simpanan pengalaman yang menimbulkan nyeri dalam ingatan membantu kita menghindari kejadian – kejadian yang berpotensi membahayakan di masa mendatang. Nyeri adalah bentuk ketidaknyamanan baik sensori maupun emosional yang berhubungan dengan resiko atau aktualnya kerusakan jaringan tubuh, timbul ketika jaringan sedang rusak dan menyebabkan individu tersebut bereaksi untuk menghilangkan rasa nyeri (Kemenkes, 2022)

### **2.2.2 Klasifikasi Nyeri**

Menurut Pany & Boy, 2020 nyeri dibagi menjadi dua yaitu nyeri akut dan nyeri kronis

1. Nyeri akut  
merupakan nyeri yang timbul secara mendadak dan cepat menghilang, yang tidak melebihi 6 bulan dan di tandai adanya peningkatan tegangan otot.
2. Nyeri kronis  
merupakan nyeri yang timbul secara perlahan – lahan, biasanya berlangsung dalam waktu cukup lama, yaitu lebih dari 6 bulan.

Nyeri diklasifikasikan ke dalam beberapa golongan berdasarkan tempatnya dan sifat nyeri menurut (Nurhanifah & Sari, 2022). Berdasarkan tempatnya, nyeri terdiri atas :

1. Pheriperal pain  
Nyeri terasa pada permukaan tubuh misalnya pada kulit mukosa
2. Deep pain  
Nyeri yang terasa pada permukaan pada permukaan tubuh yang lebih dalam atau pada organ – organ tubuh visceral
3. Referred pain  
Nyeri dalam yang disebabkan oleh penyakit organ/struktur dalam tubuh yang ditransmisikan ke bagian tubuh di daerah yang berbeda dengan daerah asal nyeri.
4. Central pain  
Nyeri yang terjadi karena perangsang pada system saraf pusat, spinalcord, batang otak dan thalamus

### 2.2.3 Pengukuran Nyeri

Menurut Suwondo et al., 2017 dalam mengukur nyeri dapat menggunakan 4 pengukuran yaitu:

1. *Verbal Rating Scale (VRS)*  
merupakan sebuah garis yang terdiri dari tiga sampai lima kata pendeskripsian yang tersusun dengan jarak yang sama di sepanjang garis. Pendeskripsian ini dirangking dari “tidak terasa nyeri” sampai “nyeri tidak tertahankan”.

## 2. *Numerical Rating Scale (NRS)*

menilai nyeri dengan menggunakan skala 0-10. Skala ini sangat efektif untuk digunakan saat mengkaji intensitas nyeri sebelum dan setelah intervensi terapeutik. Contohnya seperti 1-3: nyeri ringan (bisa ditoleransi dengan baik/tidak mengganggu aktivitas), 4-6: nyeri sedang (mengganggu aktivitas fisik), 7-9: nyeri berat (tidak mampu melakukan aktivitas secara mandiri), 10: nyeri sangat berat (malignan/nyeri sangat hebat dan tidak berkurang dengan terapi /obat-obatan pereda nyeri dan tidak dapat melakukan aktivitas).

## 3. *Visual Analog Scale (VAS)*

merupakan pengukuran derajat nyeri dengan cara menunjukkan satu titik pada garis skala nyeri (0- 10). Satu ujung menunjukkan tidak nyeri dan ujung lain menunjukkan nyeri hebat, panjang garis mulai dari titik nyeri sampai titik ditunjukkan besarnya nyeri. Besarnya dalam satuan millimeter, misalnya 10-20-30 mm. skala ini memberikan kebebasan penuh pada pasien untuk mengidentifikasi keparahan nyeri.

## 4. *Wong Baker Pain Rating Scale*

Pengukuran intensitas nyeri dengan skala wajah dilakukan dengan cara memerhatikan mimik wajah pasien pada saat nyeri tersebut menyerang. Cara ini diterapkan pada pasien yang tidak dapat menyatakan intensitas nyerinya dengan skala angka, Digunakan pada pasien dewasa dan anak >3 tahun yang tidak dapat menggambarkan intensitas nyerinya dengan angka.

### 2.2.4 Pathway Nyeri



Gambar 2. Pathway Nyeri

(Bahrudin, 2018)

## **2.3 Konsep Musik**

### **2.3.1 Definisi Terapi Musik**

Menurut Kemenkes, 2023 terapi musik adalah salah satu terapi seni kreatif dengan penelitian pendukung yang paling kuat. Terapi musik dapat digunakan pada berbagai kondisi fisik, psikologis, dan/atau sosial pada pasien dari segala usia. Salah satu faktor unik pada terapi musik adalah dapat digunakan untuk mengkatalisasi perubahan fisik dan emosional yang mungkin tampaknya tidak berhubungan dengan intervensi musik yang sebenarnya sebagai alat bantu sementara. Terapi musik bisa menggunakan instrumen atau suara sebagai pendekatan primer dan dapat bervariasi dimana masing- masing individu berbeda

### **2.3.2 Bentuk Musik**

Menurut bentuknya yang di jelaskan oleh Perangin & Silaen, (2024) musik dapat dibedakan menjadi tiga macam yaitu music vokal, instrumental, dan musik campuran.

1. Musik vokal, adalah karya musik yang dinyanyikan dengan suara manusia.
2. Musik instrumental, adalah karya musik yang dimainkan dengan alat musik (instrumen)
3. Musik campuran, adalah perpaduan antara musik vokal dan musik instrumental.

### **2.3.3 Manfaat Musik**

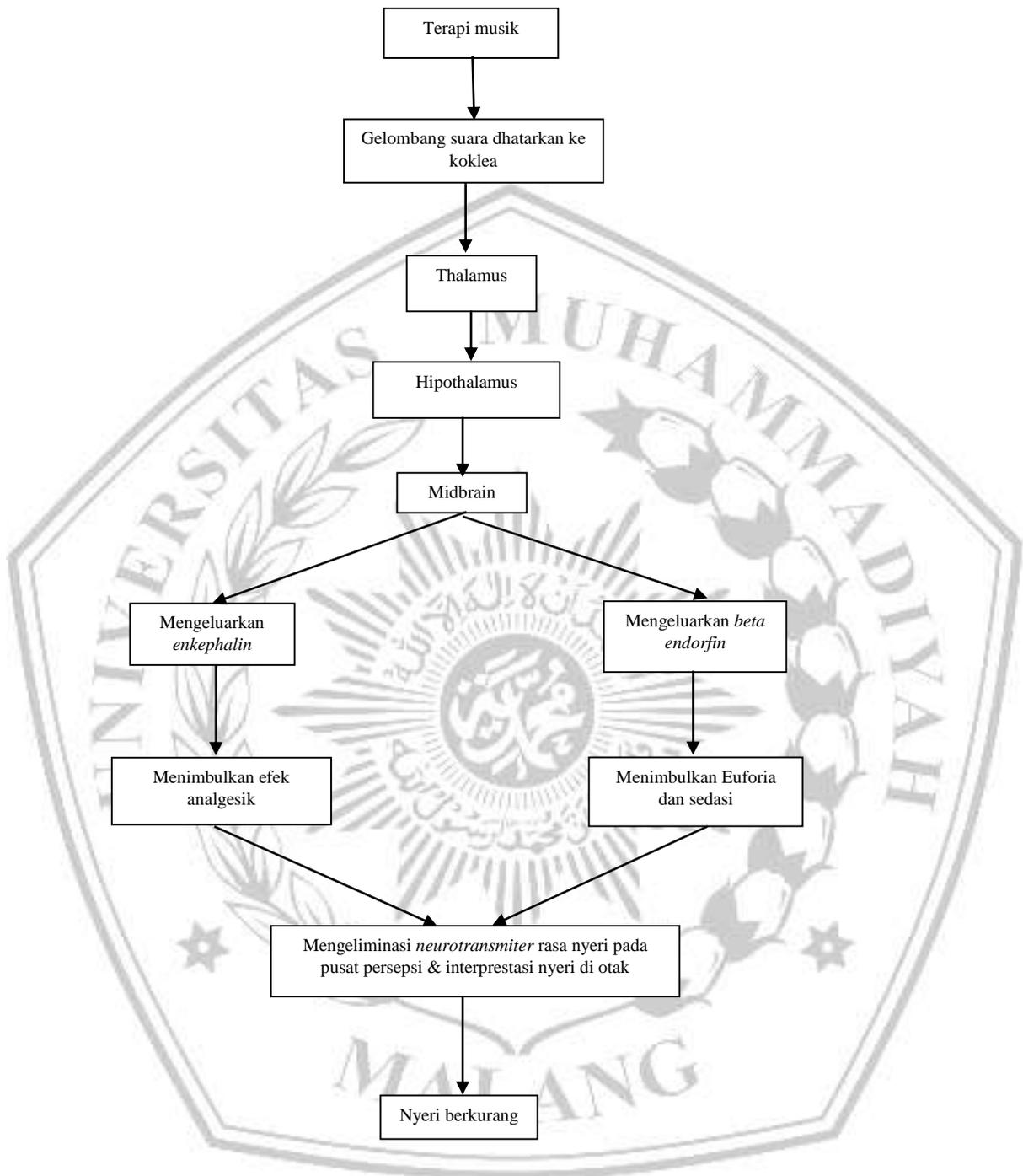
Menurut buku Suryana, 2012 musik memiliki manfaat sebagai berikut:

1. Efek Mozart, adalah salah satu istilah untuk efek yang bisa di hasilkan sebuah music yang dapat meningkatkan intelegensia seseorang
2. Refreshing, pada saat pikiran seseorang lagi kacau mendengarkan music walaupun sejenak, terbukti dapat menenangkan dan menyegarkan pikiran kembali

3. Motivasi, adalah hal yang hanya bisa dilahirkan dengan “*feeling*” tertentu. Apabila ada motivasi, semangatpun akan muncul dan segala kegiatan bisa dilakukan
4. Perkembangan kepribadian, kepribadian seseorang di ketahui mempengaruhi dan dipengaruhi oleh jenis musik yang didengarnya selama masa perkembangan.
5. Terapi, berbagai penelitian dan literature menerangkan tentang manfaat music untuk kesehatan, baik untuk kesehatan fisik maupun mental. Beberapa gangguan atau penyakit yang dapat ditangani dengan music antara lain: kanker, stroke, demensia dan bentuk gangguan intelengesia, penyakit jantung, nyeri, gangguan kemampuan belajar, insomnia/gangguan tidur dan bayi premature.



### 2.3.4 Pathway Musik Dalam Murunkan Nyeri



Gambar 3. Pathway Musik Dalam Murunkan Nyeri

(Merdekawati, 2016)