

**UJI DIAGNOSIS *IMMATURE GRANULOCYTE* TERHADAP
PEMERIKSAAN *IMMUNOPHENOTYPING* PADA
PASIEN LEUKEMIA *MYELOID* AKUT**

SKRIPSI

Disusun untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai
Gelar Sarjana Terapan Kesehatan



Oleh :
Damar Sulistyantoko
N15221065

**PROGRAM STUDI D4 ANALIS KESEHATAN
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2023**

LEMBAR PERSETUJUAN

Skripsi :

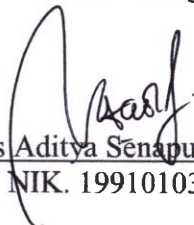
UJI DIAGNOSIS IMMATURE GRANULOCYTE TERHADAP PEMERIKSAAN IMMUNOPHENOTYPING PADA PASIEEN LEUKEMIA MYELOID AKUT

Oleh :
Damar Sulistyantoko
N15221065

Surakarta, 05 Juli 2023

Menyetujui,

Pembimbing Utama


Mas Aditya Senaputra, dr., Sp.PK.
NIK. 1991010320210701

Pembimbing Pendamping


Rumeysa Chitra Puspita, S.ST., MPH.
NIS. 01201710162232

LEMBAR PENGESAHAN

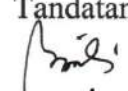
Skripsi :

UJI DIAGNOSIS *IMMATURE GRANULOCYTE* TERHADAP PEMERIKSAAN *IMMUNOPHENOTYPING* PADA PASIEN LEUKEMIA *MYELOID* AKUT

Oleh :
Damar Sulistyantoko
N15221065

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
Pada tanggal 12 Juli 2023

Menyetujui,

	Tandatangan	Tanggal
Penguji I : dr. B. Rina Aninda Sidharta, Sp.PK(K)		25/7/2023
Penguji II : dr. Lucia Sincu Gunawan, M. Kes		24/7/2023
Penguji III : Rumeйда Chitra Puspita, S.ST., MPH		26/07/2023
Penguji IV : dr. Mas Aditya Senaputra, Sp.PK.		27/07/2023

Mengetahui,

Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas Setia Budi

Ketua Program Studi
D4 Analis Kesehatan



Prof. dr. Marsetyawan HNE S., M.Sc., Ph.D
NIS. 0201112162151



Dr. Dian Kresnadipayana, S.Si., M.Si
NIS. 01201304161170

LEMBAR PERSEMBAHAN

Dengan segala kerendahan dan kebanggaan, saya persembahkan tugas akhir ini untuk:

1. Allah SWT yang telah menuntun dan memberikan petunjuk dalam setiap langkah.
2. Istri dan ke dua Putri kami tersayang yang telah memberikan doa dan dukungan baik secara materi maupun motivasi.
3. Keluarga besar kami yang selalu memberikan semangat setiap saat.
4. Sahabat yang telah banyak membantu dalam proses dari awal hingga akhir.
5. Teman-teman D4 Alih Jenjang Analis Kesehatan yang selalu kompak dalam menyelesaikan studi, serta semua pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu untuk semua bantuan dan dukungannya.

PERNYATAAN KEASLIAN

Saya menyatakan bahwa Skripsi ini yang berjudul “**“UJI DIAGNOSIS IMMATURE GRANULOCYTE TERHADAP PEMERIKSAAN IMMUNO PHENOTYPING PADA PASIEN LEUKEMIA MYELOID AKUT”**” adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila Skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/Skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.



Damar Sulistyantoko

NIM. 15221141N

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahrabil'alalamiinn, dengan rahmat Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Penyayang, puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah memberikan dan menganugrahkan kasih sayang, rezeki, dan kesehatan serta atas berkah, ridho dan hidayahNya, sehingga saya sebagai penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“UJI DIAGNOSIS IMMATURE GRANULOCYTE TERHADAP PEMERIKSAAN IMMUNO PHENOTYPING PADA PASIEN LEUKEMIA MYELOID AKUT”**.

Skripsi ini dapat terselesaikan karena adanya kerja keras, tanggung jawab untuk menyelesaikan skripsi ini dan tidak terlepas dari doa, bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak, serta kritik dan saran yang membantu terselesaikannya penulisan skripsi ini. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan rasa terima kasih yang mendalam dan tak terkira kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Trigan, MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. dr. Marsetyawan HNE Soesatyo, M.Sc., Ph.D., selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Setia Budi.
3. Dr. Dian Kresnadipayana, S.Si., M.Si., selaku Ketua Program Studi D4 Analis Kesehatan Universitas Setia Budi.
4. dr. Mas Aditya Senaputra, Sp.PK selaku pembimbing I yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, arahan, dorongan dan nasihat dalam penyelesaian Skripsi ini.
5. Rumeyda Chitra Puspita, S.ST., MPH., selaku pembimbing II yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, arahan, dorongan dan nasihat dalam penyelesaian Skripsi ini.
6. dr. Lucia Sincu Gunawan, M. Kes., selaku penguji yang telah memberikan masukan yang membangun sehingga Skripsi ini lebih baik.
7. dr. B. Rina Aninda Sidharta, Sp.PK(K) selaku penguji dan atasan kami di RSUD dr. Moewardi Surakarta yang telah membantu dan memberikan arahan serta nasehat kepada penulis dalam proses penelitian.

8. Istri tercinta serta ke dua Putri kami, Shanum dan Shahia, serta keluarga kami yang telah banyak memberikan semangat, doa dan motivasi.
9. Teman-teman Lab Cito RSUD dr. Moewardi Surakarta, yang selalu mendukung dan memotivasi penulis.
10. Teman-teman seperjuangan D4 Analis Kesehatan Universitas Setia Budi yang telah banyak membantu dan memotivasi.
11. Semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan namanya satu per satu yang telah memberikan masukan, arahan dan semangat dalam penyelesaian Skripsi ini.

Skripsi ini tersusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar kesarjanaan sekaligus pertanggungjawaban akhir penulis sebagai mahasiswa Universitas Setia Budi Surakarta. Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih ada kekurangan dan kesalahan, maka dari itu, penulis dengan penuh kerendahan hati mengharapkan dan menerima saran dan kritikan dari berbagai pihak untuk dijadikan bahan masukan dan evaluasi untuk perbaikan dan kesempurnaan penulisan skripsi ini.

Surakarta, Juli 2023

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PERSETUJUAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
LEMBAR PERSEMBAHAN	v
PERNYATAAN KEASLIAN	vi
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
GLOSARIUM	xiv
INTISARI	xv
ABSTRACT	xvi
 BAB I. PENDAHULUAN.....	 1
A. Latar Belakang Penelitian	1
B. Perumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	5
 BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	 6
A. Landasan Teori.....	6
1. Leukemia Myeloid Akut	6
a. Definisi.....	5
b. Epidemiologi.....	7
c. Etiologi	7
d. Patogenesis	9
e. Klasifikasi.....	10
f. Diagnosis.....	11
2. Immature Granulocyte	13
3. Immunophenotyping	15
B. Kerangka Pikir.....	19
C. Hipotesis.....	20
.	
 BAB III. METODOLOGI PENELITIAN.....	 21
A. Rancangan Penelitian.....	21
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	21
C. Subjek Penelitian.....	21
1. Populasi dan Sampel Penelitian.....	21
a. Populasi	21
b. Sampel	22
D. Variabel Penelitian	22

E. Definisi Operasional	22
F. Alur penelitian	24
G. Bahan dan Alat.....	24
1. Bahan.....	24
2. Alat.....	24
H. Prosedur Penelitian	25
1. Pra Analitik	25
2. Analitik	25
3. Post Analitik	28
I. Teknik Pengumpulan Data	29
J. Teknis Analisis Data	29
K. Jadwal Penelitian	30
 BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	 31
A. Hasil Penelitian	31
B. Pembahasan	35
 BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	 38
A. Kesimpulan	38
B. Saran	38
 DAFTAR PUSTAKA	 39
 LAMPIRAN	 42

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. <i>European Group for Immunological Classification of Acute Leukemias</i>	10
Tabel 2.2 Perbedaan <i>Immature Granulocyte</i> dan <i>Immunophenotyping</i>	19
Tabel 3.1. Definisi operasional	22
Tabel 3.2. Jadwal Penelitian	30
Tabel 4.1 Tabel 4.1. Karakteristik dasar subjek penelitian	32
Tabel 4.2 Hasil uji diagnostik <i>Immature Granulocyte</i> terhadap pemeriksaan <i>Immunophenotyping</i> pada pasien Leukemia Myeloid Akut	33
Tabel 4.3 Hubungan <i>Immature Granulocyte</i> terhadap pemeriksaan <i>Immunophenotyping</i> pada pasien Leukemia Myeloid Akut	35

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Maturasi Sel Myeloid	4
Gambar 2.2. Diferensiasi sel myeloid dan penanda sel yang Terlibat	11
Gambar 2.3. BD Facs Canto II dan Reagen BD OneFlow™ A LOT	13
Gambar 2.4. Kerangka pikir	15
Gambar 3.1. Skema alur penelitian	18

DAFTAR SINGKATAN

ALL	: <i>Acute Lymphoid Leukemia</i>
ALOT	: <i>Acute Leukemia Orientation Tube</i>
AML	: <i>Acute Myeloid Leukemia</i>
APL	: <i>Acute Promyelocytic Leukemia</i>
BMP	: <i>Bone Marrow Puncture</i>
FAB	: <i>French American British</i>
IG	: <i>Immature Granulocyte</i>
MDS	: <i>Myelodysplastic Syndrome</i>
MPO	: <i>Myeloperoxidase</i>
SIAS	: <i>Spina Iliaca Anterior Superior</i>
SIPS	: <i>Spina Iliaca Posterior Superior</i>
SPO	: <i>Standar Prosedur Operasional</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

GLOSARIUM

<i>Apoptosis</i>	: Kematian sel secara terprogram yang terjadi secara normal selama perkembangan dan penuaan semua jaringan tubuh
<i>Blast cell</i>	: Sel kanker yang kemudian menumpuk di sumsum tulang lebih dari normal dan menekan pertumbuhan sel.
<i>Flow cytometry</i>	: Teknologi berbasis laser yang dapat mengidentifikasi populasi sel.
<i>Immature Granulocyte</i>	: Kumpulan sel granulosit yang belum mencapai bentuk batang, terdiri dari promielosit, mielosit dan metamielosit.
<i>Immunophenotyping</i>	: Identifikasi penanda sel spesifik yang menggunakan antigen permukaan dan intraseluler
<i>Microenvironment</i>	: Lingkungan kecil/ mikro
<i>Screening</i>	: Tahapan penyaringan dan pengamatan untuk mencari keadaan atau penanda resiko yang belum diketahui
Sitokimia	: Metode pewarnaan tertentu sehingga hasilnya lebih spesifik daripada hanya menggunakan morfologi sel pada hapusan darah
Tumor supresor	: Gen seluler yang secara normal berfungsi untuk mencegah perkembangan tumor

INTISARI

Sulistyantoko, Damar. 2023. Uji Diagnosis *Immature Granulocyte* terhadap Pemeriksaan *Immunophenotyping* pada Pasien Leukemia *Myeloid* Akut. Program Studi D4 Analis Kesehatan, Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Setia Budi.

Leukemia *Myeloid* Akut merupakan proliferasi dari sel imatur pada sumsum tulang (*blast cell*) yang berakibat pada darah perifer atau organ lain. Penyakit ini membutuhkan perawatan yang segera dikarenakan penyakit ini berkembang dengan cepat. Penentuan diagnosis Leukemia *Myeloid* Akut membutuhkan keterkaitan secara hati-hati dari sejarah klinis, morfologi, dan analisis sitogenetik/ genetik molekuler, dan dilengkapi dengan *Immunophenotyping*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui uji diagnostik *Immature Granulocyte* terhadap pemeriksaan *Immunophenotyping* pada pasien Leukemia *Myeloid* Akut.

Jenis penelitian merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional* untuk mengetahui uji diagnostik *Immature Granulocyte* terhadap pemeriksaan *Immunophenotyping* pada pasien Leukemia *Myeloid* Akut. Sampel yang digunakan pada penelitian ini yaitu sampel pasien Leukemia *Myeloid* Akut yang belum pernah menerima terapi pengobatan yaitu sejumlah 107 sampel penelitian yang dilakukan di Sub Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Moewardi yang kemudian diuji menggunakan uji *Chi-Square*.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara *Immature Granulocyte* terhadap pemeriksaan *Immunophenotyping* pada pasien Leukemia *Myeloid* Akut ($p = 0,000$) serta sensitivitas 85,11%, spesifisitas 95,00%, PPV 93,02%, NPV 89,06%, LR+ 6,333 dan LR- 0,002, yang berarti bahwa *Immature Granulocyte* memiliki performa uji diagnostik yang baik terhadap pemeriksaan *Immunophenotyping* pada Leukemia *Myeloid* Akut.

Kata kunci: Leukemia, *Immunophenotyping*, *Immature Granulocyte*, Leukemia *Myeloid* Akut.

ABSTRACT

Sulisyantoko, Damar. 2023. Diagnostic Performance of Immature Granulocyte for Immunophenotyping Examination in Acute Myeloid Leukemia Patients. Bachelor' degree Program in Medical Laboratory Technology, Health Sciences Faculty, Setia Budi University.

Acute Myeloid Leukemia is a proliferation of immature cells in the bone marrow (blast cells) that affect the peripheral blood or other organs. This disease requires immediate treatment because it develops quickly. Determining the diagnosis of Acute Myeloid Leukemia requires careful association of clinical history, morphology, and cytogenetic/ molecular genetic analysis, complemented by Immunophenotyping. This study aims to determine the Immature Granulocyte diagnostic test for Immunophenotyping examination in Acute Myeloid Leukemia patients.

This type of research is an observational analytic study with a cross-sectional approach to determine the Diagnostic Performance of Immature Granulocyte for Immunophenotyping Examination in Acute Myeloid Leukemia Patients. The sample used in this study was a sample of Acute Myeloid Leukemia patients who had never received medical therapy, namely a total of 107 research samples conducted at the Clinical Pathology Laboratory Sub-Installation of RSUD Dr. Moewardi and then being tested using 2x2 tables with the Chi-Square method

Based on the research that has been done, it can be concluded that there is a relationship between Immature Granulocytes and Immunophenotyping examination in Acute Myeloid Leukemia patients ($p = 0,000$) and sensitivity 85.11%, specificity 95.00%, PPV 93.02%, NPV 89.06%, LR+ 6.333 and LR- 0.002,, which means that Immature Granulocytes have a good diagnostic test performance against Immunophenotyping examinations in Acute Myeloid Leukemia.

Keywords: Leukemia, Immunophenotyping, Immature Granulocyte, Acute Myeloid Leukemia.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Penelitian

Leukemia akut merupakan neoplasma kelompok heterogen berasal dari transformasi sel hematopoietik sumsum tulang. Leukemia akut adalah proliferasi imatur sel sumsum tulang (*bone marrow*) yang dapat juga melibatkan darah perifer dan organ solid. Leukemia akut dibedakan menjadi *acute myeloid leukemia* (AML) dan *acute lymphoid leukemia* (ALL). Ciri khas yang didapatkan adalah berupa peningkatan sel muda (*blast cells*) pada sumsum tulang dan juga darah perifer. Gejala klinis yang didapatkan akan serupa pada setiap usia dan didapati pergantian atau penekanan elemen sumsum tulang normal dengan sel malignasi (*blast cell*), sehingga akan terjadi gangguan hematopoiesis dengan manifestasi sitopenia (Krawczyk *et al.*, 2014; Yaswir *et al.*, 2017).

Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2018 menunjukkan kasus terbanyak adalah di Asia timur yaitu sebanyak 101.285 kasus baru dan 78.805 kasus kematian, sedangkan di Indonesia angka keganasan hematopoietik mencapai 6% hingga 8% dari total seluruh keganasan baru per tahunnya. Perkembangan leukemia merupakan proses tahapan yang sangat kompleks, keseimbangan antara proliferasi sel dan apoptosis sel terganggu. Leukemia memicu inflamasi melalui dua mekanisme; yaitu intrinsik (gangguan

genetik onkogen dan *tumor suppressors*) dan ekstrinsik (sistem imun dan faktor *microenvironment* sumsum tulang) (WHO, 2018).

Penyebab pasti dari penyakit ini hingga saat ini masih belum diketahui secara jelas, namun ada beberapa faktor risiko yang turut meningkatkan insiden terjadinya leukemia akut. Penyakit ini membutuhkan perawatan yang segera dikarenakan penyakit ini berkembang dengan cepat. Penanganan yang diberikan untuk pasien-pasien yang didiagnosis dengan leukemia akut bergantung pada subtipe (Enright & Browne, 2016).

Diagnosis leukemia akut ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis, morfologi sel darah tepi dan sumsum tulang, sitokimia, *immunophenotyping*, sitogenetik dan molekuler. (Schlenk, 2014). Beberapa kasus leukemia akut ditemui sumsum tulang yang beregenerasi mungkin mengalami peningkatan jumlah sel muda, yang mungkin terlihat seperti leukemia persisten. *Immunophenotyping* dengan *flowcytometry* dapat digunakan untuk membantu membedakannya (Ronald *et al.*, 2018).

Penentuan diagnosis leukemia *myeloid* akut membutuhkan keterkaitan secara hati-hati dari sejarah klinis, morfologi, dan analisis sitogenetik/ genetik molekuler, dan dilengkapi dengan *immunophenotyping*. Namun, hasil dari analisis sitogenetik dan genetik molekuler membutuhkan waktu yang lama dalam pengerjaannya sehingga gambaran morfologi dengan *immunophenotyping* mempercepat dalam penentuan diagnosis. Kasus leukemia *myeloid* akut dimana diagnosis mendesak secara klinis, kombinasi

dari kedua pemeriksaan ini memungkinkan diagnosis dengan tingkat kepastian yang tinggi (Baine, 2019).

Sel *blast* pada darah tepi secara tradisional selalu dikaitkan dengan gangguan hematologis. Alat penganalisis sel otomatis yang dapat melakukan berbagai fungsi dari hitung darah lengkap untuk jumlah diferensial leukosit dibandingkan penilaian manual dapat digunakan untuk penyaringan awal dan mendeteksi kelainan hematologis (Bhat, 2019). *Immature granulocyte* yang dideteksi dengan alat penganalisis sel otomatis memiliki kelebihan dari segi ekonomi dan waktu pengerjaan dibandingkan dengan *immunophenotyping* dengan *flowcytometry* yang relatif lebih mahal dan pengerjaan sampel yang lama untuk diagnosa leukemia *myeloid* akut.

Leukemia *myeloid* akut ditandai dengan ekspansi klonal sel *myeloblast* di sumsum tulang, darah atau jaringan, ditandai oleh $\geq 20\%$ *myeloblast* di sumsum tulang yang mana normalnya tidak ditemukan *blast* dalam sumsum tulang. Leukosit terdapat dalam darah tepi (/mm³) dapat diukur dengan alat penghitung darah otomatis. Hasil cetak alat menunjukkan adanya sel yang diduga sebagai sel *myeloid* muda ditandai dengan adanya *immature granulocyte* (Schlenk, 2014).

Kemajuan terbaru dalam otomatisasi hematologi analisis secara signifikan sudah mempersingkat waktu tunggu pemeriksaan pelaporan hitung jenis leukosit. Peningkatan rerata *flagging* pada alat dikenalkan sehingga jumlah konfirmasi hapusan manual dapat diminimalkan. Penelitian sebelumnya menyarankan untuk penghitungan *immature granulocyte* otomatis

dapat menggantikan hitung jenis leukosit secara mikroskopis untuk menghitung *immature granulocyte* di laboratorium klinis, tetapi korelasi dari jumlah *immature granulocyte* secara otomatis maupun secara manual hanya moderat, tidak menunjukkan nilai yang signifikan (Maenhout, 2014).

Hitung jenis leukosit pada *hematology analyser* berkorelasi dengan baik dengan hasil mikroskop manual pada sampel tanpa sel abnormal, tetapi batas ambang spesifik alat masih diperdebatkan dan dipelajari lebih lanjut. Rekomendasi untuk *hematology analyser* adalah untuk meninjau kembali sampel dengan hitung jenis leukosit dengan *immature granulocyte* di atas 3% dengan pemeriksaan mikroskop manual untuk mencapai akurasi yang lebih tinggi. Penelitian Parvinen menunjukkan bahwa *immature granulocyte* 5% untuk *Sysmex XN analyser* merupakan batas yang cukup akurat, bukan 3% (Parvinen, 2021).

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah disebutkan di atas maka rumusan masalah penelitian ini adalah Bagaimana uji diagnosis *immature granulocyte* terhadap pemeriksaan *immunophenotyping* pada pasien leukemia *myeloid* akut?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui uji diagnostik *immature granulocyte* terhadap pemeriksaan *immunophenotyping* pada pasien leukemia *myeloid* akut.

D. Manfaat Penelitian

1. Di bidang akademik, diharapkan dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan bukti ilmiah tentang uji diagnosis *immature granulocyte* terhadap pemeriksaan *immunophenotyping* pada pasien leukemia *myeloid* akut.
2. Di bidang kesehatan, memberi informasi pentingnya pemeriksaan *immature granulocyte* sebagai *screening* pada diagnosis leukemia *myeloid* akut, dan dapat digunakan sebagai alternatif pemeriksaan *immunophenotyping*.
3. Bagi peneliti dan ilmu pengetahuan diharapkan dapat memberi tambahan pengetahuan, bukti ilmiah dan sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya tentang *immunophenotyping* dan *immature granulocyte* pada pasien leukemia *myeloid* akut.