

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Darah

Darah adalah jaringan cair yang terdiri atas dua bagian. Bahan interseluler adalah cairan yang disebut plasmadan didalamnya terdapat unsure-unsur padat, yaitu sel daerah. Volume darah secara keseluruhan kira-kira merupakan satu perdua belas berat badan atau kira-kira 5 liter. Sekitar 55 persennya adalah cairan, sedangkan 45 persen sisanya terdiri atas sel darah. Angka ini dinyatakan dalam nilai hematokrit atau volume sel darah yang dipadatkan yang berkisar antara 40-47.

Pada waktu sehat volume darah konstan dan sampai batas tertentu diatur oleh tekanan darah osmotik dalam pembuluh darah dan dalam jaringan. Susunan darah, serum darah atau plasma terdiri atas, air 91,0 %, protein 8,0 %, dan mineral 0,9 %.

Sisanya diisi sejumlah bahan organik yaitu, glukosa, lemak, urea, asam urat, kreatinin, kolesterol, dan asam amino. Plasma juga berisi, gas oksigen dan karbon dioksida, hormon-hormon, enzim dan antigen. Sedangkan sel darah terdiri atas tiga jenis yaitu, eritrosit atau sel darah merah, lekosit atau sel darah putih, trombosit atau butir pembeku. (evelyn.C, 2009)

2.1.1 Eritrosit atau sel darah merah

Eritrosit ini berbentuk cakram kecil bikonkaf, cekung pada kedua sisinya, sehingga dilihat dari samping tampak seperti dua buah bulan sabit yang saling

bertolak belakang. Dalam setiap millimeter kubik darah terdapat 5.000.000 sel darah. Kalau dilihat satu persatu warnanya kuning tua pucat, tetapi dalam jumlah besar kelihatan merah dan member warna pada darah. Strukturnya terdiri atas pembungkus luar atau stroma, berisi massa hemoglobin.

Sel darah merah memerlukan protein karena strukturnya terbentuk dari asam amino. Sel darah merah juga memerlukan zat besi, sehingga untuk membentuk penggantinya diperlukan diet seimbang yang berisi zat besi. Wanita memerlukan lebih banyak zat besi karena beberapa diantaranya dibuang sewaktu menstruasi. Sewaktu hamil diperlukan zat besi dalam jumlah yang lebih banyak lagi untuk perkembangan janin dan pembuatan susu.

Sel darah merah dibentuk dalam sumsum tulang, terutama dari tulang pendek, pipih, dan tak beraturan, dari jaringan kancellus pada ujung tulang pipa, dari sumsum dalam batang iga-iga, dan dari sternum. Perkembangan sel darah dalam sumsum tulang melalui berbagai tahap: mula-mula besar dan berisi nucleus tetapi tidak ada hemoglobin, kemudian dimuati hemoglobin dan akhirnya kehilangan nukleusnya, kemudian baru diedarkan kedalam sirkulasi darah.

Rata-rata hidup sel darah merah kira-kira 115 hari. Sel menjadi usang dan dihancurkan dalam sistem retikulo-endotelial, terutama dalam limpa dan hati. Slobin dari hemoglobin dipecah menjadi asam amino untuk digunakan sebagai protein dalam jaringan-jaringan, zat besi dalam hem dari hemoglobindikeluarkan untuk digunakan dalam pembentukan sel darah merah lagi. Sisa hem dari hemoglobin dirubah menjadi

bilirubin (pigmen kuning) dan biliverdin yang berwarna kehijau-hijauan dan dapat dilihat pada perubahan warna hemoglobin yang rusak pada luka memar.

Bila terjadi perdarahan, sel darah merah dengan hemoglobinnya sebagai pembawa oksigen hilang. Pada perdarahan sedang, sel-sel itu diganti dalam waktu beberapa minggu berikutnya. Tetapi bila kadar hemoglobin turun sampai 40 % atau dibawahnya, diperlukan transfuse darah. (evelyn.C, 2009)

Retikulosit adalah sel-sel eritrosit muda dari eritrosit yang telah kehilangan inti sel, dan mengandung sisa-sisa asam ribonukleat di dalam sitoplasmanya, serta masih dapat mensintesis hemoglobin.

Retikulosit di dalam perkembangannya melalui 6 tahap : pronormoblast, basofilik normoblast, polikromatofilik normoblast, ortokromik normoblast, retikulosit, dan eritrosit. Dalam keadaan normal keempat tahap pertama terdapat di sumsum tulang. Retikulosit terdapat baik di sumsum tulang maupun darah tepi. Di dalam sumsum tulang memerlukan waktu kurang lebih 2-3 hari untuk menjadi matang, setelah itu lepas ke dalam darah. (Linda Rosita, Utami Mulyaningrum, 2006)

Selama proses eritropoesis sel induk eritrosit yang paling tua atau *late-stage erythroblast* akan mengalami pematangan dengan menghilangnya inti sehingga menjadi retikulosit. Dalam periode beberapa hari proses pematangan ini ditandai dengan, penyempurnaan pembentukan hemoglobin dan protein lain seperti halnya sel darah merah yang matang, adanya perubahan bentuk dari besar kelebihan kecil (*unifom* dan berbentuk *biconcave discoid*), dan terjadinya degradasi protein plasma

dan organel internal serta residual protein lainnya. Bersamaan dengan adanya perubahan intrinsik ini retikulosit akan bermigrasi kesirkulasi darah tepi. Namun demikian populasi retikulosit ini bukanlah sesuatu yang homogeny oleh karena adanya tingkatan maturasi yang berbeda dari retikulosit tersebut. Dengan meningkatnya rangsangan eritropoesis seperti misalnya adanya proses perdarahan atau hemolisis, jumlah dan proporsi dari sel retikulosit muda akan meningkat baik didalam sumsum tulang maupun di darah tepi. Ada perbedaan masa hidup antara retikulosit normal dan retikulosit muda (imatur) yaitu membran retikulosit imatur akan lebih kaku dan tidak stabil, disamping itu retikulosit imatur ini masih mempunyai reseptor untuk protein adesif sedangkan retikulosit normal telah kehilangan reseptor ini begitu sel ini bermigrasi ke parifer. Suatu studi memperkirakan lama waktu tinggal retikulosit di sumsum tulang sebelum memasuki sirkulasi darah tepi bervariasi antara 17 jam pada tikus normal sampai 6,5 jam pada tikus yang menderita anemia.

Walaupun retikulosit baik di sumsum tulang maupun di darah tepi bisa dipisahkan dari kontaminasi sel yang sama dari kompartemen yang berbeda akan tetapi pemisahan ini tidak sempurna sekali sehingga metode untuk membedakan masih perlu disempurnakan untuk mengetahui dengan tepat fungsi fisiologis dan maturasi dari retikulosit. Diperkirakan waktu pematangan retikulosit berkisar antara 2-5 jam, tergantung metode yang dipakai, retikulosit yang sangat muda (imatur) adalah retikulosit yang dilepaskan ke darah tepi akibat adanya rangsangan akibat anemia dan hal ini disebut *stressed reticulocyte*. Retikulosit jenis ini mempunyai

masa hidup *invivo* yang lebih pendek, apabila ditranfusikan kedalam resipien normal dan secara umum dianggap sel ini tidak normal karena tidak melalui perkembangan sel yang normal sampai ke devisi terminal dari perkembangan retikulosit. (Ketut suega, 2013)

Hitung retikulosit dalam persen menunjukkan jumlah retikulosit yang ada atau yang tampak (dihitung) per 1000 eritrosit. Nilai normal hitung retikulosit adalah kurang lebih 1 % (dengan kisaran 0,5-1,7 %) apabila diperiksa dengan pengecatan *new methylene blu* dan 1-2 % dengan metode *flow cytometry*.

Perhitungan jumlah retikulosit seharusnya merefleksikan jumlah total eritrosit tanpa memperhatikan konsentrasi eritrosit, tapi kenyataannya tidak demikian. Untuk mengantisipasi hal ini dilakukan koreksi hitung retikulosit, yaitu : hematokrit pasien dibagi nilai normal hematokrit dikali jumlah retikulosit dalam pada pasien.

Retikulositosis (peningkatan jumlah retikulosit yang beredar disirkulasi) secara normal akan terjadi pada pasien-pasien anemia dengan fungsi sumsum tulang yang masih bagus, termasuk pasien-pasien dengan perdarahan atau anemia hemolitik (anemia sickle cell, thalasemia, sferositosis, defisiensi G6DP, penyakit hemolitik autoimun, dan hipersplenisme), dan pasien-pasien anemia yang berhasil terapi. Sedangkan pada pasien dengan kelainan sumsum tulang, gangguan eritropoesis atau penurunan produksi eritropoetin akan didapat jumlah retikulosit yang normal atau menurun (retikulositopenia) walaupun penderita dalam keadaan anemia. Pasien anemia dengan defisiensi besi, asam folat, atau vitamin B12, anemia pernisiiosa, anemia aplastik akibat proses imunologis ataupun obat, leukemia atau proses

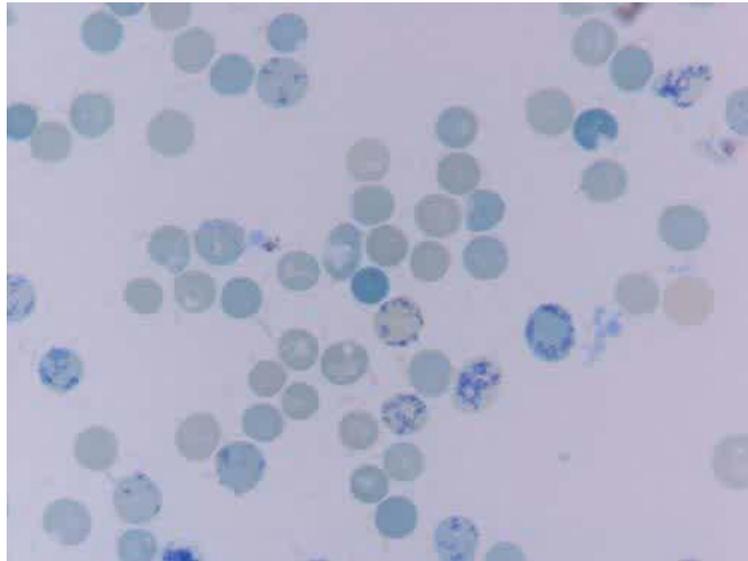
metastase keganasan, mielofibrosis idiopatik dan kelainan-kelainan lain akan ditemukan dengan retikulositopenia. Perhitungan retikulosit secara akurat adalah sangat penting untuk menegakan diagnosis penyakit-penyakit kelainan hematologi. Perhitungan retikulosit juga memegang peranan penting dalam memonitoring progresivitas pasien-pasien yang diberi terapi konvensional atau experimental untuk berbagai jenis penyakit kelainan darah. Selanjutnya pemberian rekombinan eritropoitin dan *growth factor* lainnya yang penting untuk meningkatkan regenerasi sumsum tulang pada pasien yang mendapatkan kemoterapi atau pada pasien yang menjalani transplantasi sumsum tulang perlu untuk dilakukan pemeriksaan kadar retikulosit.

Pada kasus-kasus anemia berat, akan terjadi mekanisme stimulasi yang kuat oleh eritropoetin terhadap sumsum tulang untuk meningkatkan produksi dan pelepasan retikulosit lebih dini. Hal ini akan menyebabkan waktu pematangan retikulosit menjadi eritrosit di dalam darah tepi bertambah lama, dari 1-2 hari menjadi 2-3 hari. Maka untuk mendapatkan gambaran kemampuan yang sebenarnya dari sumsum tulang untuk memproduksi eritrosit, maka hitung retikulosit pada kasus-kasus seperti ini perlu dilakukan koreksi lebih lanjut (koreksi kedua). Yaitu koreksi dengan lama waktu pematangan yang dibutuhkan dibagi dua. Hitung retikulosit setelah mengalami koreksi kedua disebut dengan indeks produksi retikulosit yang dapat ditulis dengan rumus :

Indeks produksi retikulosit = persentase retikulosit terkoreksi : 2

Perhitungan jumlah retikulosit sebagai salah satu indikator penetapan klasifikasi diagnosis anemia. (Utami Mulyaningrum DKK, 2006)

Pemeriksaan laboratorium untuk memeriksa retikulosit didasarkan pada temuan adanya protein RNA pada sitoplasma retikulosit. Sejak tahun 1940 sampai awal 1980 pemeriksaan retikulosit seluruhnya ditentukan dengan pemeriksaan mikroskop pada hapusan darah tepi. (Ketut Suega, 2013)

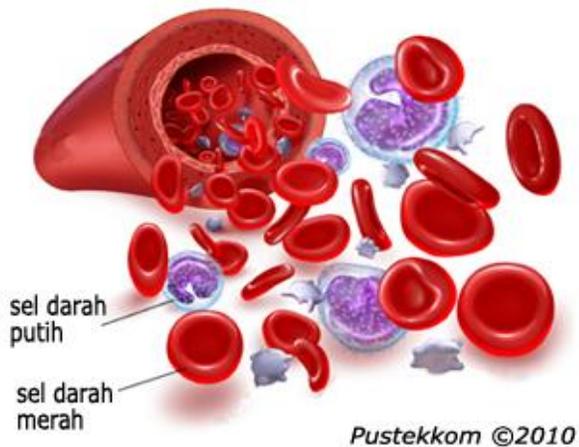


Gambar 2.1 retikulosit dengan pewarnaan BCB (Analis Muslim,2012)

2.1.2 Lekosit atau sel darah putih

Sel darah putih tidak berwarna atau bening, bentuknya lebih besar dari pada sel darah merah, tetapi jumlahnya lebih kecil. Dalam setiap millimeter kubik darah terdapat 6.000 – 10.000 (rata-rata 8.000) sel darah putih.

Fungsi sel darah putih terutama granulosit dan monosit mempunyai peranan penting dalam perlindungan badan terhadap mikroorganisme. Dengan kemampuannya sebagai fagosit, kedua sel darah itu memakan bakteri-bakteri hidup yang masuk ke peredaran darah. (evelyn.C, 2009)



Gambar 2.1. sel darah (Nani kartinah, 2012)

2.1.3 Trombosit atau pembekuan darah

Trombosit atau platelet bukan merupakan sel, melainkan pecahan granular sel, berbentuk piringan dan tidak berinti. Trombosit adalah bagian terkecil dari unsure selular sumsum tulang dan sangat penting perannya dalam hemostasis dan

pembekuan. Trombosit berasal dari sel induk pluripotensial yang tidak terikat, yang bila dibutuhkan dan dengan adanya faktor perangsang trombosit.

Trombosit berdiameter 1 sampai 4 μ m dan berumur kira-kira 10 hari. Kira-kira sepertiga berada dalam limpa sebagai sumber cadangan dan sisanya berada dalam sirkulasi, berjumlah antara 150.000 dan 400.000/mm³. (Sylvia A.Price, 1994)

Bila ditumpahkan, darah cepat menjadi lekat dan segera mengendap sebagai zat kental berwarna merah. Jeli atau gumpalan itu mengerut dan keluarlah cairan bening berwarna kuning jerami. Cairan ini disebut serum.

Penggumpalan darah adalah proses yang majemuk, dan berbagai faktor diperlukan untuk melaksanakan itu. Thrombin adalah alat dalam mengubah fibrinogen menjadi benang fibrin. Thrombin tidak ada dalam darah normal yang masih dalam pembuluh, yang ada adalah zat pendahulunya, protombin yang kemudian diubah menjadi zat aktif thrombin oleh kerja trombokinase. Trombokinase atau tromboplastin adalah zat penggerak yang dilepaskan ke darah di tempat yang luka. (evelyn.C, 2009)

2.1.4 Hemoglobin

Hemoglobin adalah protein yang kaya akan zat besi. Hemoglobin memiliki afinitas (daya gabung) terhadap oksigen, dengan oksigen tersebut kemudian membentuk oksihemoglobin didalam sel darah merah. Dengan melalui fungsi ini maka oksigen dibawa dari paru-paru ke jaringan-jaringan.

Jumlah hemoglobin dalam darah normal ialah kira-kira 15 gram setiap 100 ml darah, dan jumlah ini biasanya disebut “100 persen”. Dalam berbagai bentuk anemia,

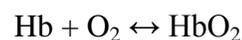
jumlah hemoglobin dalam darah berkurang. Dalam bentuk anemia parah, kadar itu bisa dibawah 30 % atau 5 g setiap 100 ml. karena hemoglobin mengandung besi yang diperlukan untuk bergabung dengan oksigen, maka dapat dimengerti pasien semacam itu memperlihatkan gejala kekurangan oksigen, seperti napas pendek. Ini sering merupakan salah satu gejala pertama anemia kekurangan zat besi. (Evelyn.c, 2009)

2.1.4.1 Fungsi Hemoglobin

Dalam tubuh manusia, hemoglobin memiliki fungsi sebagai berikut :

1. Mengatur pertukaran oksigen dengan karbondioksida di dalam jaringan-jaringan tubuh.
2. Mengambil oksigen dari paru-paru kemudian dibawa ke seluruh jaringan-jaringan tubuh untuk dipakai sebagai bahan bakar.
3. Membawa karbon dioksida dari jaringan-jaringan tubuh sebagai hasil metabolisme ke paru-paru untuk dibuang (Kurniawan, 2008).

Dalam menjalankan fungsinya membawa oksigen ke seluruh tubuh, hemoglobin di dalam eritrositt mengikat oksigen melalui suatu ikatan kimia khusus. Reaksi yang membentuk ikatan antara hemoglobin dan oksigen dapat ditulis sebagai berikut :



Reaksi ini dapat berlangsung dalam 2 arah. Meskipun demikian, reaksi yang berlangsung dalam arah ke kanan, yang merupakan reaksi penggabungan terjadi di dalam alveolus paru-paru, tempat berlangsungnya pertukaran udara antara tubuh dengan lingkungan. Sebaliknya reaksi yang berjalan dalam arah yang berlawanan,

dari kiri ke kanan yang merupakan suatu reaksi penguraian terutama terjadi di dalam berbagai jaringan. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa hemoglobin dalam eritrosit mengikat oksigen di paru-paru dan melepaskannya di jaringan, untuk diserahkan dan digunakan oleh sel-sel (Sadikin, 2001).

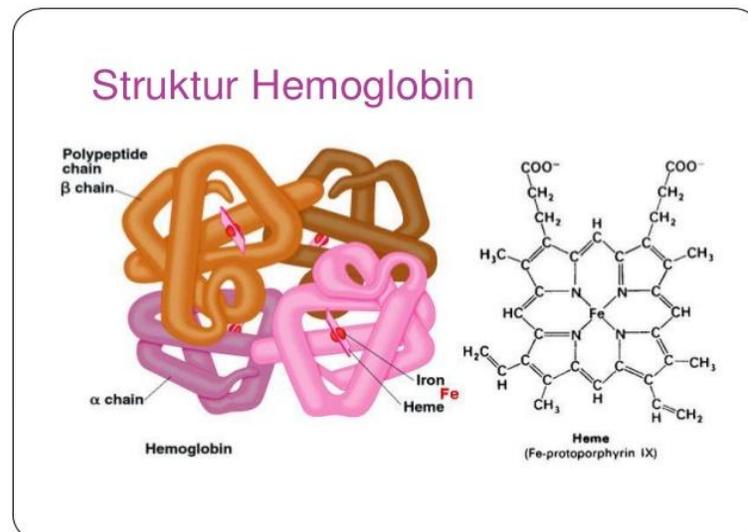
2.1.4.2 Struktur Hemoglobin

Hemoglobin hanya ditemukan di sel darah merah, yang fungsi utamanya adalah mengangkut oksigen dari paru-paru ke pembuluh kapiler jaringan. Hemoglobin A, hemoglobin utama pada orang dewasa, terdiri atas empat rantai polipeptida dua rantai α dan dua rantai β yang disatukan oleh interaksi nonkovalen. Setiap subunit memiliki struktur bentangan heliks- α dan kantong ikatan heme yang serupa dengan struktur yang telah dijelaskan pada mioglobin. Namun, molekul hemoglobin tetramerik secara struktural dan fungsional lebih kompleks dibandingkan mioglobin. Sebagai contoh, hemoglobin dapat mengangkut karbondioksida dari jaringan menuju paru-paru dan membawa empat molekul oksigen dari paru-paru menuju sel-sel tubuh. Selanjutnya sifat-sifat pengikatan oksigen oksigen diatur melalui interaksi dengan efektor alosterik.

1. Struktur Kuartener Hemoglobin. Tetramer hemoglobin dapat digambarkan sebagai suatu bentuk yang terdiri dari dua dimer yang identik, $(\alpha\beta)_1$ dan $(\alpha\beta)_2$; nomor yang tertera merujuk pada dimer satu dan dua. Dua rantai polipeptida di dalam setiap dimer disatukan dengan erat, terutama melalui interaksi hidrofobik. Ikatan ionik dan ikatan hidrogen juga dijumpai diantara anggota-anggota dimer. Sebaliknya, dua dimer mampu bergerak bersamaan, yang terutama disatukan oleh

ikatan polar. Interaksi yang lebih lemah diantara dimer-dimer yang bergerak tersebut menghasilkan dua dimer yang mengisi posisi-posisi yang relatif berbeda di deoksihemoglobin dibandingkan dengan oksihemoglobin.

- a. Bentuk T. Bentuk deoksi dari hemoglobin disebut bentuk T atau “taut” (tegang). Dalam bentuk T, dua dimer $\alpha\beta$ berinteraksi melalui jaringan ikatan ionik dan ikatan hidrogen yang menahan pergerakan rantai polipeptida. Bentuk T adalah hemoglobin dengan bentuk afinitas oksigen yang rendah.
- b. Bentuk R. Pengikatan oksigen pada hemoglobin menyebabkan rupturnya sebagian ikatan ionik dan ikatan hidrogen diantara dimer-dimer $\alpha\beta$. Hal ini menghasilkan sebuah struktur yang disebut bentuk R atau “*relaxed*” (relaks) dengan rantai polipeptida yang memiliki pergerakan yang lebih bebas. Bentuk R adalah hemoglobin dengan bentuk afinitas oksigen yang tinggi.



Gambar 2.3 Struktur Hemoglobin (Geovani, 2014)

2.1.4.3 Pembentukan Hemoglobin

Meskipun sel darah muda meninggalkan sumsum tulang dan ke dalam aliran darah membentuk hemoglobin dalam jumlah kecil selama sehari-hari berikutnya namun sintesis haemoglobin tetap berlangsung sampai tingkat normoblast.

Bagian heme dari hemoglobin terutama disintesis dari asam asetat dan glisin dan sebagian besar sintesis ini terjadi dalam mitokondria. Asam asetat diubah dalam siklus krebs menjadi asam alfa ketoglutarat kemudian dua molekul asam alfa ketoglutarat berikatan dengan satu molekul glisin membentuk senyawa pirol. Empat senyawa pirol bersatu membentuk senyawa protoporfirin. Salah satu senyawa portoporfirin dikenal sebagai protoporfirin III, kemudian berikatan dengan besi membentuk heme. Akhirnya empat molekul heme berikatan dengan satu molekul globin. Molekul globin adalah suatu globulin yang disintesis dalam ribosom retikulum endoplasma, membentuk haemoglobin (Sastra, 2013).

2.2 Anemia

Anemia didefinisikan sebagai berkurangnya kadar hemoglobin darah. Walaupun nilai normal dapat bervariasi antar laboratorium, kadar hemoglobin biasanya kurang dari 13,5g/dl pada pria dewasa dan kurang dari 11,5g/dl pada wanita dewasa. Sejak usia 3 bulan sampai pubertas, kadar hemoglobin yang kurang dari 11,0g/dl menunjukkan anemia. tingginya kadar hemoglobin pada bayi baru lahir menyebabkan ditentukannya 15,0g/dl sebagai batas bawah pada waktu lahir. menurunnya kadar hemoglobin biasanya disertai dengan penurunan jumlah

eritrosit dan hematokrit tetapi pada kedua parameter ini mungkin normal pada beberapa pasien yang memiliki kadar hemoglobin subnormal. Perubahan volume plasma sirkulasi total dan massa hemoglobin sirkulasi total menentukan konsentrasi hemoglobin. Berkurangnya volume plasma (seperti dehidrasi) dapat menutupi kondisi anemia, atau bahkan menyebabkan polisitemia. Sebaliknya peningkatan volume plasma dapat menyebabkan terjadinya anemia bukan dengan jumlah eritrosit sirkulasi total dan massa hemoglobin yang normal. Setelah kehilangan darah dalam jumlah banyak yang akut, tidak segera terjadi anemia karena volume darah total berkurang. Memakan waktu sampai sehari untuk menggantikan volume plasma dan sampai derajat anemia terlihat. Regenerasi massa hemoglobin memakan waktu yang lebih lama, dengan demikian, gambaran klinis awal perdarahan berat terjadi akibat berkurangnya volume darah bukan anemia.



Gambar 2.4 membran mukosa penderita anemia (diyproject,2015)



Gambar 2.5 lempeng kuku koilonikia pada anemia (Lifestyle, 2013)

2.3 Gambaran klinis anemia

Pada beberapa penderita anemia yang cukup berat mungkin tidak terdapat gejala atau tanda, sedangkan pasien lain yang menderita anemia ringan mungkin mengalami kelemahan berat. Ada atau tidaknya gambaran klinis dapat dipertimbangkan menurut empat kriteria utama:

1. Kecepatan awitan, anemia yang memburuk dengan cepat menimbulkan lebih banyak gejala dibandingkan dengan anemia awitan lambat, karena lebih sedikit waktu untuk beradaptasi dalam system kardiovaskuler kurva disosiasi O₂ hemoglobin.
2. Keparahan, anemia ringan sering kali tidak menimbulkan gejala atau tanda, tetapi gejala biasanya muncul jika hemoglobin kurang dari 9-10 g/dl. Bahkan

anemia berat (kadar hemoglobin serendah 6,0 g/dl) dapat menimbulkan gejala yang sangat sedikit jiwa awitan sangan lambat pada subjek muda yang sehat.

3. Usia, orang tua menoleransi anemia dengan kurang baik dibandingkan orang muda karena adanya efek kekurangan oksigen pada organ jika terjadi gangguan kompensasi kardiovaskuler normal (peningkatan curah jantung akibat peningkatan volume secukupnya dan takikardi)
4. Kurva disosiasi hemoglobin O₂, anemia umumnya disertai dengan peningkatan 2,3-DPG dalam eritrosit dan pergeseran kurva disosiasi O₂ kekanan sehingga O₂ lebih mudah dilepaskan ke jaringan. Adaptasi ini sangat jelas pada beberapa macam anemia yang mengenai metabolisme eritrosit secara langsung.

2.4 Gejala-Gejala anemia

Jika pasien memang bergejala, biasanya gejelanya adalah nafas pendek, khususnya pada saat berolahraga, kelemahan, latergi, palpitasi dan sakit kepala. Pada pasien yang berusia tua, mungkin ditemukan gejala gagal jantung, angina pectoris, klaudikasio intermiten, atau kebingungan (konfusi). Gangguan penglihatan akibat perdarahan retina dapat mempersulit anemia yang sangat berat, khususnya yang awitannya cepat.

2.5 Tanda-Tanda anemia

Tanda-tanda dapat dibedakan menjadi tanda umum dan tanda khusus. Tanda umum meliputi kepucatan membrane mukosa yang timbul bila kadar hemoglobin kurang dari 9-10 g/dl yang dapat dilihat di gambar 2.3. Sebaliknya, warna-warna kulit

bukan tanda yang dapat diandalkan. Sirkulasi yang hiperdinamik dapat menunjukkan takikardia, nadi kuat, kardiomegali, dan bising jantung aliran sistolik khususnya pada apek. Gambaran gagal jantung kongestif mungkin ditemukan, khususnya pada orang tua. Perdarahan retina jarang ditemukan.

Tanda yang spesifik dikaitkan dengan jenis anemia tertentu, misalnya koilonikia dengan defisiensi besi, ikterus dengan anemia hemolitik atau megaloblastik, yang dapat dilihat pada gambar 2.4. Ulkus tungkai dengan anemia sel sabit dan anemia hemolitik lain, deformitas tulang dengan talasemia mayor dan anemia hemolitik congenital lain yang berat.

Gejala-gejala anemia yang disertai infeksi berlebihan atau mamar spontan menunjukkan adanya kemungkinan netropenia atau trombositopenia akibat kegagalan sumsum tulang.

2.6 Klasifikasi dan pemeriksaan laboratorium pada anemia

2.6.1 Indeks eritrosit

Klasifikasi yang paling bermanfaat adalah klasifikasi berdasarkan indeks eritrosit yang membagi anemia menjadi makrositik, normositik dan makrositik. Selain mengarah pada sifat defek primernya, pendekatan ini dapat juga menunjukkan kelainan yang mendasari sebelum terjadi anemia yang jelas.

Pada dua keadaan fisiologik yang umum, volume eritrosit rata-rata (MCV) mungkin terdapat diluar kisaran orang dewasa normal. Pada neonatus selama beberapa minggu MCV tinggi, tetapi pada masa bayi, MCV rendah (misal: MCV 70

f1 pada usia 1 tahun) dan meningkat perlahan selama masa kanak sampai kisaran dewasa normal. Pada kehamilan normal, MCV agak meningkat, bahkan tanpa adanya penyebab mikrositosis lainnya.

2.6.2 Jumlah leukosit dan trombosit

Pengukuran jumlah leukosit dan trombosit membantu membedakan anemia murni dari pansitopenia (penurunan jumlah eritrosit, granulosit dan trombosit) yang mengarah pada defek sumsum tulang yang lebih menyeluruh, misalnya akibat hipoplasia sumsum tulang, infiltrasi, atau destruksi generalisata.

Pada anemia yang disebabkan oleh hemolisis atau perdarahan, jumlah netrofil dan trombosit seringkali meningkat, pada infeksi dan leukemia, jumlah leukosit seringkali juga meningkat dan mungkin terdapat prekursor netrofil atau leukosit abnormal.

2.6.3 Hitung retikulosit

Hitung retikulosit dalam persen menunjukkan jumlah retikulosit yang ada atau yang tampak (dihitung) per 1000 eritrosit. Jumlah normal retikulosit adalah 0,5-2,5 % dari jumlah absolute. Jumlah seharusnya meningkat pada anemia karena terjadinya peningkatan eritropoietin yang makin tinggi. (A.V. Hoffbrand, J.E. Pettit, P.A.H. Moss, 2005)

a. Sumber kesalahan pemeriksaan retikulosit

- Volume darah yang digunakan tidak sesuai dengan volume zat warna

- Zat warna tidak disaring akan mengendap di eritrosit sehingga tampak seperti retikulosit
- Waktu inkubasi campuran darah dan zat warna kurang lama
- Tidak menghomogenkan campuran zat warna dengan darah sebelum membuat sediaan apus, retikulosit mempunyai berat jenis yang lebih rendah dari eritrosit sehingga berada dibagian atas campuran
- Menghitung di daerah yang terlalu padat
- Jumlah eritrosit yang dihitung tidak mencapai 1000 (Mansyur, 2015)

2.6.4 Sediaan apus darah

Pemeriksaan sediaan apus darah semua kasus anemia sangat penting dilakukan. Morfologi eritrosit abnormal atau inklusi eritrosit dapat mengarah pada diagnosis tertentu. Jika penyebab mikrositosis terdapat bersamaan, misalnya defisiensi besi dan asam folat atau B12 campuran, indeks eritrosit mungkin normal tetapi sediaan apus darah menunjukkan gambaran dimorfik (dua populasi sel eritrosit besar dengan hemoglobin cukup dan sel kecil yang hipokrom). Selama pemeriksaan apus darah, dilakukan pemeriksaan hitung jumlah leukosit, penilaian jumlah dan morfologi trombosit serta dicatat ada tidaknya sel abnormal, misalnya, precursor granulosit, atau sel blas.

2.6.5 Pemeriksaan sumsum tulang

Pemeriksaan ini dapat dilakukan dengan melakukan aspirasi atau biopsi trephine. Pada aspirasi sumsum tulang, sebuah jarum ditusukkan kedalam sumsum

tulang dan dilakukan aspirasi sampel cairan sumsum tulang kedalam spuit. Sampel kemudian dihapuskan dikaca obyek untuk pemeriksaan mikroskop dan diwarnai dengan teknik romanowsky. Banyak informasi morfologi yang diperoleh dengan memeriksa sediaan aspirat. Rincian sel yang sedang berkembang dapat diperiksa (misalnya, normoblastik atau megaloblastik) proporsi berbagai jalur sel dapat dinilai (rasio meloid, eritroid) dan adanya sel-sel asing di sumsum tulang (misalnya, karsinoma sekunder) dapat dilihat.

Kepadatan sel sumsum tulang juga dapat dilihat asalkan didapat partikel sumsum. Pewarnaan besi dilakukan secara rutin sehingga dapat dinilai jumlah besi dalam cadangan retikuloendotelial (makrofag) dan sebagai granula halus (granula *sederotik*) dalam eritoblas yang sedang berkembang. (A.V. Hoffbrand, J.E. Pettit, P.A.H. Moss, 2005)

2.7 Macam-macam anemia

2.7.1 Anemia defisiensi besi

Jika terjadi defisiensi besi, cadangan retikuloendotel (hemosiderin dan feritin) habis seluruhnya sebelum timbul anemia. Sejalan dengan berkembangnya keadaan ini, pasien dapat mengalami gejala dan tanda umum anemia dan mengalami glositis yang tidak nyeri, stomatitis angularis, kuku rapuh, bergerigi atau kuku sendok (koilonikia), disfagia akibat adanya selaput faring (syndrome peterson Kelly atau plummer-vinson) dan keinginan makan yang tidak biasa (*pica*).

Penyebab terjadinya perubahan sel epitel tidak jelas, tetapi mungkin berkaitan dengan berkurangnya besi dalam enzim yang mengandung besi. Pada anak, defisiensi besi sangat bermakna karena dapat menyebabkan timbulnya iritabilitas, fungsi kognitif yang buruk, dan penurunan perkembangan psikomotor.

2.7.1.1 Penyebab anemia defisiensi besi

Penyebab utama dari anemia defisiensi besi ini adalah berupa perdarahan kronik, khususnya dari uterus atau saluran cerna. Sebaliknya defisiensi dari makanan jarang sekali menjadi penyebab tunggal di negara maju. Setengah liter darah mengandung sekitar 250 mg besi, dan walaupun absorbs besi dari makanan meningkat pada tahap awal defisiensi besi, kesetimbangan besi negatif biasa terjadi pada perdarahan kronik.

2.7.1.2 Pemeriksaan laboratorium

1. Indeks eritrosit dan sediaan apusan darah

Bahkan sebelum terjadi anemia, indeks eritrosit sudah menurun dan penurunan terjadi secara progresif sejalan dengan memberatnya anemia. Sediaan apusan darah menunjukkan sel mikrositik hipokrom dan kadang-kadang ditemukan sel target dan poikilosit berbentuk pensil. Hitung retikulosit rendah jika dibanding dengan derajat anemia. Jika defisiensi besi disertai dengan defisiensi vitamin B12 atau defisiensi folat yang berat, terjadi

gambaran dimorfik dengan dua populasi eritrosit (satu diantaranya makrositik dan yang lainnya mikrositik hipokrom) indeks eritrosit mungkin normal.

Gambaran sediaan apus darah dimorfik juga ditemukan pada penderita defisiensi anemia yang baru mendapat terapi besi dan menghasilkan suatu populasi eritrosit baru yang terisi baik dan berukuran normal dan jika pasien telah mendapat transfusi. Pada defisiensi besi, jumlah trombosit seringkali meningkat sedang, terutama jika perdarahan berlanjut.

2. Besi sumsum tulang

pemeriksaan susmsum tulang tidak perlu dilakukan untuk menilai cadangan besi kecuali pada kasus dengan komplikasi. Pada anemia defisiensi besi, tidak ada besi dari eritroblas cadangan (makrofag) dan yang sedang berkembang. Eritroblas berukuran kecil dan mempunyai sitoplasma yang bergirigi. (A.V. Hoffbrand, J.E. Pettit, P.A.H. Moss, 2005)

2.7.2 anemia pada penyakit kronik

Salah satu anemia yang sering terjadi pada pasien yang menderita berbagai penyakit keganasan dan rendah kronik. Gambaran khasnya adalah:

1. Indeks dan morfologi eritrosit normositik normokrom atau hipokrom ringan(MCV jarang ,75fl).
2. Anemia bersifat ringan dan tidak progresif (hemoglobin jarang kurang dari 9.0 g/dl) beratnya anemia terkait dengan beratnya penyakit.
3. Baik kadar besi serum maupun TIBC menurunnya kadar sTfR normal.

4. Kadar feritin serum normal atau meningkat.
5. Kadar besi cadangan di sumsum tulang (retikuloendotel) normal tetapi kadar besi dalam eritroblas berkurang.

Pathogenesis anemia ini tampaknya terkait dengan menurunnya pelepasan besi dari makrofag ke plasma, memendeknya umur eritrosit, dan respon eritropoietin yang tidak adekuat terhadap anemia yang disebabkan oleh efek sitokin seperti IL-1 dan TNF pada eritropoesis.

Anemia ini hanya terkoreksi dengan keberhasilan pengobatan yang mendasari dan tidak berespons terhadap terapi besi walaupun kadar besi serum rendah. Pemberian eritropoietin rekombinan memperbaiki keadaan anemia pada beberapa kasus. Pada banyak keadaan, anemia ini dipersulit oleh anemia yang disebabkan oleh penyebab lain, seperti defisiensi besi, vitamin B12, atau folat, gagal ginjal, kegagalan sumsum tulang, hipersplenisme, kelainan endokrin dan anemia leukoeritroblastik.

2.7.3 Anemia sideroblastik

Anemia ini adalah anemia refakter dengan sel hipokrom dalam darah tepi dan besi sumsum tulang yang meningkat, anemia ini dipastikan dengan adanya banyak sideroblas cincin (*ring sideroblast*) yang patologis dalam sumsum tulang. Sideroblas cincin ini adalah eritroblas abnormal yang mengandung banyak granula besi yang tersusun dalam suatu bentuk cincin atau kerah yang melingkari inti, bukan beberapa granula besi yang tersebar secara acak yang tampak bila eritroblas normal diwarnai dengan pewarnaan besi. Anemia sideroblas didiagnosis bila 15% atau lebih

eritroblas dalam sumsum tulang adalah sederoblas cincin, tetapi sideroblas cincin ini dapat ditemukan dalam jumlah yang lebih sedikit pada berbagai kondisi hematologik.

Pada beberapa pasien, khususnya yang menderita jenis herediter, terdapat suatu respons terhadap pemberian terapi piridoksin. Defisiensi folat dapat terjadi dan dapat dicoba pemberian asam folat. Walaupun demikian, pada banyak kasus berat, transfusi darah berulang adalah satu-satunya cara untuk mempertahankan kadar hemoglobin yang cukup dan penimbunan besi akibat transfusi menjadi suatu masalah utama. (A.V. Hoffbrand, J.E. Pettit, P.A.H. Moss, 2005)

2.7.4 Anemia aplastik

Anemia aplastik adalah suatu gangguan pada sel-sel induk disumsum tulang yang dapat menimbulkan kematian, pada keadaan ini jumlah sel-sel darah yang dihasilkan tidak memadai. Penderita mengalami pansitopenia yaitu kekurangan sel darah merah, sel darah putih dan trombosit. Secara morfologis sel-sel darah merah terlihat normositik dan normokrom, hitung retikulosit rendah atau hilang, dan biopsi sumsum tulang menunjukkan suatu keadaan yang disebut “pungsi kering” dengan hipoplasia yang nyata dan terjadi penggantian dengan jaringan lemak. Langkah-langkah pengobatan terdiri dari mengidentifikasi dan menghilangkan agen penyebab. Namun pada beberapa keadaan tidak dapat ditemukan agen penyebabnya dan

akeadaan ini disebut idiopatik. Beberapa kasus seperti ini diduga merupakan keadaan imunologis. (Sylvia A.Price, 1994)

Penyebab-penyebab anemia aplastik dapat dibedakan menjadi dua yaitu:

I. Penyebab primer

1. Kelainan kongenital

- Fanconi
- Nonfanconi
- Dyskeratosis congenital

2. Idiopatik : penyebabnya tidak dapat ditentukan

II. penyebab sekunder

1. Akibat radiasi, bahan kimia atau obat
2. Akibat obat-obat idiosinkratis
3. Karena penyebab lain : inveksi virus, akibat kehamilan.

Kompleks gejala anemia aplastik berkaitan dengan pansitopenia. Gejala-gejala lain yang berkaitan adalah defisiensi trombosit dan sel darah putih. Defisiensi trombosit dapat mengakibatkan (1) ekimosis dan petekie (perdarahan dalam kulit), (2) epistaksis (perdarahan hidung), (3) perdarahan saluran cerna, (4) perdarahan saluran kemih, (5) perdarahan susunan syaraf pusat. Defisiensi sel darah putih mengakibatkan lebih mudahnya terkena infeksi.

Aplasia berat disertai pengurangan atau tidak adanya retikulosit, jumlah granulosit yang berkurang dari $500/\text{mm}^3$, dan jumlah trombosit yang kurang dari

20.000 dapat mengakibatkan kematian karena infeksi atau perdarahan dalam beberapa minggu atau beberapa bulan. Namun penderita yang lebih ringan dapat hidup bertahun-tahun. Pengobatan terutama dipusatkan pada perawatan suportif sampai terjadi penyembuhan sumsum tulang. Karena infeksi dan perdarahan yang disebabkan oleh defisiensi sel lain merupakan penyebab utama kematian, maka penting untuk mencegah perdarahan dan infeksi. Tindakan pencegahan dapat mencakup lingkungan yang dilindungi (ruang dengan aliran udara mendatar atau tempat yang nyaman) dan hygiene yang baik. Pada perdarahan atau infeksi perlu dilakukan terapi komponen darah yang bijaksana, yaitu sel darah merah, granulosit, dan trombosit dan antibiotik. Agen-agen perangsang sumsum tulang, seperti androgen diduga menimbulkan eritropoiesis, tetapi efisiensinya tidak menentu. Penderita anemia aplastik kronik dapat menyesuaikan diri dengan baik dan dapat dipertahankan pada Hb antara 8 dan 9 g/dl dengan transfusi darah yang periodic.

Penderita anemia aplastik berusia muda yang terjadi secara sekunder akibat kerusakan sel induk memberi respon yang baik terhadap transplantasi sumsum tulang dari donor yang cocok (saudara kandung dengan antigen leukosit manusia yang cocok).

2.7.5 Anemia megaloblastik

Anemia megaloblastik ini ialah anemia yang khas ditandai oleh adanya sel megaloblast dalam sumsum tulang. Sel megaloblast adalah sel prekursor eritrosit dengan bentuk sel yang besar disertai dengan adanya kesenjangan pematangan sitoplasma dan inti, dimana sitoplasma maturasinya normal tetapi inti besar dengan

susunan kromosom yang longgar. Anemia megaloblastik disebabkan oleh gangguan pembentukan DNA pada inti eritroblast, terutama akibat defisiensi vitamin B12 dan asam folat.

Anemia megaloblastik disebabkan oleh terjadinya defisiensi vitamin B12 dan asam folat, dimana vitamin B12 dan asam folat berfungsi dalam pembentukan DNA inti sel dan vitamin B12 berfungsi penting dalam pembentukan myelin. Akibat gangguan sintesis DNA pada inti eritroblas ini maka, maturasi inti lebih lambat sehingga kematian lebih longgar, dan sel menjadi lebih besar karena pembelahan sel lambat. (I Made Bakta, 2006)

Gambaran klinik anemia megaloblastik adalah, anemia timbul perlahan dan progresif kadang-kadang disertai ikterus ringan, glositis dengan lidah berwarna merah seperti daging. Gambaran laboratorim pada pemeriksaan darah tepi akan dijumpai hemoglobin menurun dari ringan sampai berat (3-4 g/dl), terdapat oval macrocyte dengan poikilositas berat, MCV meningkat 110-125 fl, sedangkan retikulosit normal, biasanya dijumpai pula leucopenia ringan dengan hipersegmentasi netrofil dan trombositopenia ringan,. Pada pemeriksaaan sumsum tulang dapat dijumpai hyperplasia eritroid dengan sel megaloblast, giant metamyelocyte, sel megakariosit yang besar, cadangan besi sumsum tulang meningkat, dan kadar bilirubin indirek serum dan LDH meningkat.

Diagnosis anemia megaloblastik dibuat berdasarkan hasil pemeriksaan klinik dimana terjadi anemia, makrositer pada darah tepi yang disertai sel megaloblast

dalam sumsum tulang. Pada defisiensi vitamin B12 dijumpai gejala neurologik, sedangkan pada defisiensi asam folat tidak dijumpai gejala neurologik.

2.7.6 Anemia hemolitik

Anemia hemolitik adalah anemia yang disebabkan oleh proses hemolisis. Hemolisis adalah pemecahan sel eritrosit dalam pembuluh darah sebelum waktunya (sebelum masa hidup rata-rata eritrosit yaitu 120 hari). Hemolisis berbeda dengan proses penuaan, yaitu pemecahan eritrosit karena memang sudah cukup umurnya. Hemolisis dapat terjadi dalam pembuluh darah (intravaskuler) atau diluar pembuluh darah (ekstravaskuler) yang dibawa konsekuensi patofisiologik yang berbeda.

Pada orang dengan sumsum tulang yang normal, hemolisis pada darah tepi akan direspons oleh tubuh dengan peningkatan eritropoesis dalam sumsum tulang. Kemampuan maksimum sumsum tulang untuk meningkatkan eritropoesis adalah 6-8 kali normal. Apabila derajat hemolisis tidak terlalu besar (pemendekan masa hidup eritrosit sekitar 50 hari) maka sumsum tulang masih mampu melakukan kompensasi sehingga tidak timbul anemia. Keadaan ini disebut sebagai keadaan hemolisis terkompensasi. Akan tetapi, jika kemampuan kompensasi sumsum tulang dilampaui maka akan terjadi anemia yang kita kenal sebagai anemia hemolitik.

Anemia hemolitik merupakan anemia yang tidak terlalu sering dijumpai, tetapi bila dijumpai memerlukan pendekatan diagnostik yang tepat. (I Made Bakta, 2006).

2.7.6.1 Temuan laboratorium

Temuan laboratorium dapat dengan mudah dibagi menjadi tiga kelompok:

1. Gambaran peningkatan pemecahan :

- a) Bilirubin serum meningkat, tidak terkonjugasi dan terikat albumin,
- b) Urobilinogen urin meningkat,
- c) Sterkobilinogen feses meningkat,
- d) Heptoglobin serum tidak ada karena heptoglobin menjadi jenuh oleh hemoglobin dan kompleks ini dikeluarkan oleh sel RE.

2. Gambaran peningkatan produksi eritrosit :

- a) Retikulositosis,
- b) Hyperplasia eritroid sumsum tulang, rasio myeloid: eritroid sumsum tulang normal sebesar 12:1 menurun menjadi 1:1 atau sebaliknya,

3. Eritrosit yang rusak :

- a) Morfologi-mikrosferosit, eliptosit, fragmentosit,
- b) Fragilitas osmotik dan autohemolisis,
- c) Ketahanan eritrosit memendek. (A.V. Hoffbrand, petit, P.A.H moss, 2002).

2.7.6.2 Patofisiologi anemia hemolitik

Proses hemolisis akan menimbulkan, sebagai berikut :

1. Penurunan kadar hemoglobin yang akan menyebabkan timbulnya anemia.

Hemolisis dapat terjadi perlahan-lahan sehingga dapat diatasi oleh mekanisme kompensasi tubuh, tetapi dapat juga terjadi tiba-tiba sehingga segera

menurunkan kadar hemoglobin. Tergantung derajat hemolisis, apabila derajat hemolisis ringan sampai sedang maka sumsum tulang masih dapat melakukan kompensasi 6-8 kali normal sehingga tidak terjadi anemia. Keadaan ini disebut sebagai keadaan hemolitik terkompensasi. Akan tetapi, apabila derajat hemolisis berat maka mekanisme kompensasi tidak dapat mengatasi hal tersebut sehingga terjadi anemia hemolitik. Penurunan hemoglobin terjadi perlahan-lahan, tapi sering kali menurun sangat cepat (lebih dari 2 g/dl dalam waktu satu minggu)

2. Peningkatan hasil pemecahan eritrosit dalam tubuh. Hemolisis berdasarkan tempatnya dibagi menjadi dua, yaitu:

a) Hemolisis ekstravaskuler

Hemolisis ini terjadi pada sel makrofag dari sistem retikuloendothelial (RES) terutama pada lien, hepar, dan sumsum tulang karena sel ini mengandung enzim *heme oxygenase*. Lisis terjadi karena kerusakan membrane, presipitasi hemoglobin dalam sitoplasma, dan menurunnya fleksibilitas eritrosit.

b) Hemolisis intravaskuler

Pemecahan eritrosit intravaskuler menyebabkan lepasnya hemoglobin bebas ke dalam plasma. Hemoglobin bebas ini akan diikat oleh heptoglobin (suatu globulin alfa) sehingga kadar heptoglobulin plasma akan menurun. Kompleks hemoglobin-heptoglobin akan dibersihkan oleh hati dan RES dalam beberapa menit. Apabila

kapasitas heptoglobin dilampaui maka akan terjadi hemoglobin bebas dalam plasma yang disebut sebagai hemoglobinemia. Hemoglobin bebas akan mengalami oksidasi menjadi methemoglobin sehingga terjadi methemoglobinemia. (I Made Bakta, 2006)

2.7.6.3 Gejala klinik anemia hemolitik

Gejala klinik anemia hemolitik dapat dibagi menjadi tiga, yaitu :

1. Gejala umum anemia (anemic syndrome)

Seperti pada semua anemia lainnya, gejala umum anemia akan timbul jika hemoglobin turun <7-8 g/dl. Makin berat penurunan kadar hemoglobin makin berat gejala yang timbul. Disamping itu, beratnya gejala juga ditentukan oleh kecepatan penurunan kadar hemoglobin. Pada anemia hemolitik akut dimana penurunan hemoglobin terjadi cepat pada umumnya gejala lebih mencolok dibandingkan dengan pada anemia hemolitik kronik.

2. Gejala hemolisis baik ekstrasvaskuler maupun intravaskuler

3. Gejala penyakit dasar (penyebab) masing-masing anemia hemolitik tersebut.

(I Made bakta, 2006)

2.7.7 Anemia sel sabit

Penyakit sel sabit adalah sekelompok kelainan hemoglobin dengan pewarisan gen globin- β sabit. Anemia sel sabit homozigot (Hb SS) adalah anemia sel sabit yang paling banyak ditemukan, sedangkan keadaan heterozigot ganda Hb SC dan Hb S thalasemia- β juga menyebabkan penyakit sel sabit. Hb S tidak larut dan membentuk kristal jika terpajan tekanan oksigen yang rendah.hemoglobin sabit

terdeoksigenasi berpolimerisasi menjadi serat-serat panjang, masing-masing terdiri dari tujuh untai ganda yang saling terjalin ikatan silang. Eritrosit mengerut membentuk sel sabit dan dapat menyumbat berbagai tempat di mikrosirkulasi atau pembuluh darah besar, menyebabkan terbentuknya infark diberbagai organ. (A.V. Hoffbrand, J.E. Pettit, P.A.H. Moss, 2005)



Gambar 2.6 bentuk Eritrosit pada Anemia Sel Sabit (Lisa, 2012)