



BUKU AJAR

PATOLOGI KLINIK VETERINER

EDISI PERTAMA

Penyusun:

Retno Bijanti
M. Gandul Atik Yuliani
Retno Sri Wahjuni
R. Budi Utomo

Buku Ajar
Patologi Klinik Veteriner

Pasal 72 Undang-Undang Nomor 19 Tahun 2002 tentang Hak Cipta:

- (1) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
- (2) Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak memperbanyak penggunaan untuk kepentingan komersial suatu Program Komputer dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (4) Barangsiapa dengan sengaja melanggar Pasal 17 dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (5) Barangsiapa dengan sengaja melanggar Pasal 19, Pasal 20, atau Pasal 29 ayat (3) dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (6) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melanggar Pasal 24 atau Pasal 55 dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (7) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melanggar Pasal 25 dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (8) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melanggar Pasal 27 dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (9) Barangsiapa dengan sengaja melanggar Pasal 28 dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp1.500.000.000,00 (satu miliar lima ratus juta rupiah).

BUKU AJAR
PATOLOGI KLINIK
VETERINER

EDISI PERTAMA

Penyusun:

Retno Bijanti, drh., MS
M. Gandul Atik Yuliani, drh., M.Kes.
Retno Sri Wahjuni, drh., MS
R. Budi Utomo, drh., MSi

Diterbitkan oleh:

LABORATORIUM PATOLOGI KLINIK VETERINER
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115
E-mail: vetunair@telkom.net



© **2010 Airlangga University Press**

AUP 600/07.352/02.10 -B2E

Dilarang mengutip dan atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun, baik cetak, fotoprint, mikrofilm dan sebagainya.

Cetakan pertama — 2010

Penerbit:

Airlangga University Press

Kampus C Unair, Jl. Mulyorejo Surabaya 60115

Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248

E-mail: aupsby@rad.net.id.

Dicetak oleh: Pusat Penerbitan dan Percetakan Unair (AUP)
(008/01.10/AUP-B2E)

Perpustakaan Nasional: Katalog Dalam Terbitan (KDT)

Buk Buku Ajar Patologi Klinik Veteriner / Retno Bijanti... [dkk.] – Cet. 1 –
 Surabaya: Airlangga University Press, 2010
 xvii, 97 hlm.: illus.; 15,8 × 23 cm
 Bibliografi ada
 ISBN 978-979-1330-71-8

I. Patologi Klinik Veteriner

I. Judul

636.089 607

10 11 11 12 13 / 9 8 7 6 5 4 3 2 1

ANGGOTA IKAPI: 001/JTI/95

PRAKATA

Buku Ajar Patologi Klinik Veteriner disusun untuk mempelajari lebih saksama mengenai kelainan Hematologi, dan Kimia Klinik. Dalam buku ini membahas topik Kelainan Hematologi Veteriner yang meliputi pemeriksaan hematopoiesis, keganasan hematologi, elemen darah hewan termasuk hewan eksotik maupun aquatik dan faktor-faktor koagulasinya serta mencakup penetapan kualitatif maupun kuantitatif terhadap imunitas humeral dan seluler serta imunokimia, Topik kimia Klinik meliputi gangguan keseimbangan cairan, elektrolit, asam-basa dan gangguan fungsi hati, enzim dan ginjal.

Buku ajar Patologi Klinik Veteriner khususnya disusun sebagai panduan para mahasiswa semester VII Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga dalam mempelajari, menganalisis kelainan hematologi dan kimia klinik melalui pemeriksaan laboratorium. Informasi laboratorium yang diperoleh dapat digunakan untuk membantu diagnosis penyakit.

Materi yang diuraikan dalam buku ajar Patologi Klinik Veteriner ini masih banyak kekurangan dan masih jauh dari sempurna, dalam buku ajar ini mencakup lebih banyak informasi dibandingkan dengan yang diharapkan oleh sebagian besar mahasiswa Kedokteran Hewan sesuai dengan perkembangan pengetahuan dan kurikulum pendidikan S1. Untuk mempelajari lebih seksama mengenai Kelainan Hematologi dan Kimia Klinik pada hewan, para mahasiswa diharapkan mempelajari lebih jauh dari text book, referensi lewat *down-load*/akses internet dan mengerjakan tugas yang disarankan pada setiap topik mata kuliah dalam buku ajar ini.

Buku ajar Patologi Klinik Veteriner ini diharapkan bermanfaat bagi mahasiswa Fakultas Kedokteran Hewan atau siapapun yang membutuhkan agar dapat menerapkan pengetahuan dan keterampilan dalam menginterpretasi hasil pemeriksaan laboratorium sebagai sarana dalam mendiagnosis atau memastikan diagnosis awal berdasarkan riwayat penyakit dan pemeriksaan fisik hewan.

Terima kasih kami ucapkan kepada semua pihak yang telah banyak membantu dalam penyelesaian buku ini, segala komentar dan saran untuk edisi mendatang kami terima dengan tangan terbuka.

GLOSARI

I-XIII	inactive faktor koagulasi (tanpa VI)
Acidemia	penurunan pH darah (peningkatan ion H^+)
ADP	adenosine diphosphate
AIHA	autoimmune hemolytic anemia
Alkalemia	peningkatan pH darah (penurunan ion H^+)
ALP	alkaline phosphatase
ALT	alanine transaminase
Antibodi	Immunoglobulin yang terbentuk pada tanggap terhadap pengenalan bahan ke dalam tubuh yang di kenal oleh tubuh sebagai benda asing
AST	aspartate transaminase
ATP	adenosine triphosphate
Antiserum	serum pembuat kebal terhadap...
Antigen	zat yang setelah disuntikkan timbul zat pengakis (antibodi)
Azotaemia	kelebihan zat nitrogen dalam darah
BFU-E	burst forming unit-erythroid
BUN	blood urea nitrogen
CES	cairan ekstraseluler
CFU-baso	colony forming unit-basophil
CFU-E	colony forming unit-erythroid
CFU-Eo	colony forming unit-eosinophil
CFU-G	colony forming unit-granulocyte
CFU-GM	colony forming unit-granulocyte/macrophage
CFU-M	colony forming unit-monocyte
CFU-Mast	colony forming unit-mast cell
CFU-Meg	colony forming unit-megakaryocyte
Cylinder	silinder, torak-torak, endapan kemih karena sakit
Cirrhosis	mengeras
CIS	cairan intraseluler
CK	creatine kinase
Diagnosis	pengenalan keadaan penyakit
DNA	deoxyribonucleic acid
Enzyme	zat yang mempengaruhi cepat reaksi dan turut bereaksi pula

Erythema	merah-merah terbatas pada kulit
Erythrocyte	sel-sel darah merah
FDP	fibrin or fibrinogen degradation product
FeLV	feline leukemia virus
Foetus	janin
Fibrin	protein, yang terpisah dari darah ketika darah menjadi beku
G6PD	glucose-6-phosphate dehydrogenase
GFR	glomerular filtration rate
GGT	γ -glutamyltransferase
Globulin	protein terdapat dalam plasma
GM-CSF	granulosit/macrophage-colony stimulating faktor
GOT	glutamate oxaloacetate transaminase
GPT	glutamate pyruvate transaminase
Haematopoiesis	proses pembuatan darah
Haematuria	keluar kemih bercampur darah
Haemoglobin	zat warna pemerah darah
Haemolysin	zat pengurai darah
Haemolysis	uraian darah, pemisahan antara zat warna (Hb) dan butir-butir darah merah
Haemopathia	penyakit darah
Haemophilia	penyakit mudah terjadi perdarahan, kurang faktor pembekuan darah sehingga terjadi perdarahan terus-menerus, penyakit pembawaan sejak lahir
Haemorrhagia	keluar darah dari pembuluh darah
Herediter	turun-temurun
HCO_3^-	bicarbonate
$\text{HPO}_4=$	hydrogen phosphate
Hypercapnia	kelebihan CO_2 dalam darah (peningkatan pCO_2)
Hypocapnia	kekurangan CO_2 dalam darah (penurunan pCO_2)
Hypoglikemia	kadar gula darah kurang dari semestinya
IIHA	idiopathic immune hemolytic anemia
Hormone	zat perangsang yang masuk kedalam darah untuk merangsang kerja organ
Indirect	tak langsung
Infiltrasi	keluar zat cair di dalam dan di antara jaringan
Leucocytosis	jumlah sel darah putih meningkat
Leucopenia	jumlah sel darah putih menurun
LD	lactate dehydrogenase
Makrofag	sel besar yng amoeboid dan terdapat dalam jaringan ikat, dalam darah disebut monosit (termasuk lekosit berfungsi memakan benda asing, sel tubuh yang rusak
Maturation	menjadi masak
MCH	mean cell hemoglobin

MCHC	mean cell hemoglobin concentration
MCV	mean cell volume
Microcyt	butir darah merah yang kecil bentuknya
Mitosis	pembelahan inti sel
NADP	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NADPH	reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NH ₃	ammonia
NH ₄	ammonium
pCO ₂	Tekanan parsial CO ₂ dalam darah arteri
pO ₂	Tekanan parsial O ₂ dalam darah arteri
PF3	platelet faktor 3
PK	prekalikrein
Polyuria	banyak kemih
PT	prothombin time
PTT	activated partial thromboplastin time
SLE	sistemic lupus erythematosus
Urobilin	sejenis zat warna empedu terdapat dalam darah dan urine

DAFTAR ISI

PRAKATA.....	v
GLOSARY	vii
DAFTAR GAMBAR.....	xi
BAB 1	
HEMATOPOIESIS	1
Pendahuluan.....	1
Tempat Hematopoiesis.....	2
Sel Asal Hemapoietik (Hematopoietic Stem Cells)	2
Pemeriksaan Sumsum Tulang	3
Identifikasi Pemeriksaan Sumsum Tulang	4
Cara Penilaian Hematopoiesis.....	4
Pengaturan Haematopoiesis.....	5
Bahan Bacaan	10
Tugas	10
BAB 2	
ERITROSIT, LEUKOSIT DAN GANGGUANNYA.....	11
Pendahuluan.....	11
Eritrosit	11
Leukosit.....	20
Bahan Bacaan	26
Tugas	26
BAB 3	
NEOPLASMA HEMOPOIETIK.....	27
Pendahuluan.....	27
Leukemia.....	28
Klasifikasi Leukemia.....	28
Klasifikasi Keganasan Hemopoietik.....	29
Mieloproliferatif	30
Limfoproliferatif.....	30
Bahan Bacaan	30
Tugas	31
BAB 4	
HEMOSTASIS DAN GANGGUANNYA.....	33
Pendahuluan.....	33

	Hemostasis	33
	Gangguan Hemostasis.....	40
	Bahan Bacaan	41
	Tugas	42
BAB 5	IMUNOHEMATOLOGI	43
	Pendahuluan.....	43
	Antigen-antibodi Darah.....	43
	Golongan Darah dan Transfusi Darah	45
	Gangguan Imunohematologi	48
	Bahan Bacaan	50
	Tugas	50
BAB 6	HEMATOLOGI HEWAN AQUATIK DAN EKSOTIK.....	51
	Pendahuluan.....	51
	Hematologi Hewan Aquatik.....	51
	Hematologi Reptil.....	55
	Hematologi Unggas	59
	Bahan Bacaan	64
	Tugas	64
BAB 7	GANGGUAN KESEIMBANGAN CAIRAN, ELEKTROLIT, ASAM DAN BASA	65
	Pendahuluan.....	65
	Pengaturan Keseimbangan Cairan	65
	Gangguan Keseimbangan Cairan	66
	Gangguan Keseimbangan Elektrolit	67
	Pengaturan Keseimbangan Asam-basa	67
	Gangguan Keseimbangan Asam-basa.....	68
	Bahan Bacaan	69
	Tugas	70
BAB 8	PEMERIKSAAN DAN GANGGUAN FUNGSI HATI	71
	Pendahuluan.....	71
	Struktur Hati.....	71
	Kelainan Fungsi Hati	72
	Fisiologi Bilirubin	73
	Mekanisme Patofisiologi Ikterus	75
	Tes Fungsi Hati dan Saluran Empedu	80
	Bahan Bacaan	81
	Tugas	81
BAB 9	GANGGUAN FUNGSI ORGAN DAN PEMERIKSAAN ENZIM.....	83
	Pendahuluan.....	83

Enzim untuk Kelainan Fungsi Hati.....	84
Enzim Obstruktif.....	85
Enzim untuk Kelainan Fungsi Jantung	86
Bahan Bacaan	86
Tugas	87
 BAB 10	
PEMERIKSAAN DAN GANGGUAN FUNGSI GINJAL	89
Pendahuluan.....	89
Struktur Mikroskopis Ginjal	89
Fungsi Utama Ginjal	90
Filtrasi	90
Reabsorpsi dan Sekresi	91
Gangguan Fungsi Ginjal.....	92
Tes Fungsi Ginjal.....	93
Tes Fungsi Glomerulus.....	96
Tes Fungsi Tubulus	96
Bahan Bacaan	97
Tugas	97

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1-1.	Eritropoiesis.....	6
Gambar 1-2.	Granulopoiesis	7
Gambar 1-3.	Megakariopoiesis	8
Gambar 2-1.	Produksi eritropoietin oleh ginjal	12
Gambar 2-2.	Abnormalitas bentuk eritrosit.....	19
Gambar 2-3.	Kinetik Netrofil dan Monosit.....	21
Gambar 2-4.	Jenis leukosit.....	23
Gambar 3-1.	Kelainan Mieloproliferatif.	27
Gambar 3-2.	Limfoproliferatif dan Mieloproliferatif	29
Gambar 4-1.	Proses Hemostasis.	34
Gambar 4-2.	Skema Pengaktifan Trombin dan Pembentukan Fibrin.....	39
Gambar 4-3.	Sistem Fibrinolitik.....	39
Gambar 4-4.	Aktivasi faktor XII.....	40
Gambar 6-1.	Eritrosit immature (panah) dan eritrosit mature	52
Gambar 6-2.	Neutrofil Ikan dengan pewarnaan Wright's stain perbesaran 500×.	52
Gambar 6-3.	Eosinofil dengan pewarnaan Wirght's Stain dan perbesaran 500×	53
Gambar 6-4.	Basofil dengan pewarnaan Wirght's Stain dan perbesaran 500×	53
Gambar 6-5.	Limfosit pada ikan. Pewarnaan Wright's Stain, perbesaran 500×	53
Gambar 6-6.	Monosit pada ikan. Pewarnaan Wright's stain. Perbesaran 500×	54
Gambar 6-7.	Trombosit ikan. Pewarnaan Wright's Stain.....	54
Gambar 6-8.	Punctie vena caudal.....	55
Gambar 6-9.	Punctie cardiac.....	55
Gambar 6-10.	Ujung panah adalah eritrosit immature sedang sekelilingnya merupakan eritrosit mature dari hapusan darah ular.....	56
Gambar 6-11.	Heterofil pada ular. Pewarnaan Wright-Giemsa Stain. 500×.....	56
Gambar 6-12.	Eosinofil Iguana.....	57
Gambar 6-13.	Basofil Ular Boa	57

Gambar 6-14.	Trombosit pada hapusan darah ular, pewarnaan Wright-Giemsa perbesaran 500×	58
Gambar 6-15.	Pengambilan darah dari vena jugularis pada kura-kura....	58
Gambar 6-16.	Pengambilan darah dari vena dorsal coccygeal pada kura-kura.....	58
Gambar 6-17.	Pengambilan darah dengan teknik cardiocentesis pada ular.....	59
Gambar 6-18.	Pengambilan darah dengan teknik ventral coccygeal pada iguana.....	59
Gambar 6-19.	Eritrosit Normal pada hapusan darah dari itik	60
Gambar 6-20.	Heterofil normal pada hapusan darah burung elang.....	60
Gambar 6-21.	Heterofil dan eosinofil pada burung hantu.....	61
Gambar 6-22.	Basofil pada hapusan darah ayam	61
Gambar 6-23.	Limfosit burung kakaktua.....	62
Gambar 6-24.	Monosit burung Flamingo	62
Gambar 6-25.	Trombosit pada hapusan darah ayam.....	62
Gambar 6-26.	Lokasi Vena Jugularis.....	63
Gambar 6-27.	Lokasi Vena Brachialis.....	63
Gambar 6-28.	Lokasi Vena Medial Metatarsal.....	63
Gambar 7-1.	Klasifikasi gangguan keseimbangan asam-basa	69
Gambar 8-1.	Sirkulasi Enterohepatik Normal	74
Gambar 8-2.	Sirkulasi Enterohepatik pada Hemolisis	77
Gambar 8-3.	Sirkulasi Enterohepatik pada hepatoseluler dan Intrahepatic cholestasis.....	78
Gambar 8-4.	Sirkulasi Enterohepatik pada extrahepatic bile-duct obstruction	79

DESKRIPSI SINGKAT

Mata kuliah Patologi Klinik Veteriner diselenggarakan dengan tatap muka selama satu semester. Dalam tatap muka dibahas tentang Hematologi, Immunohematologi dan Kimia Klinik. Pada akhir perkuliahan penguasaan materi dievaluasi dengan ujian pilihan berganda dan uraian serta pembuatan makalah tugas terstruktur.

TUJUAN INSTRUKSIONAL UMUM

Pada akhir perkuliahan Patologi Klinik Veteriner mahasiswa dapat menjelaskan tentang proses hemopoiesis, gangguan hemostasis imunohematologi, hematologi hewan eksotik/aquatic dan gangguan keseimbangan asam-basa, fungsi ginjal, hati serta interpretasi hasil pemeriksaannya untuk membantu diagnosis penyakit.

BAB 1

HEMATOPOIESIS

Oleh:

Retno Bijanti

TIK:

Setelah membaca bab ini, mahasiswa mampu menjelaskan komponen darah, proses hematopoiesis, serta kegunaan sel darah dan pemeriksaan sumsum tulang.

Subpokok Bahasan:

Tempat Pembentukan sel darah, Proses Pembentukan sel darah, Interpretasi pemeriksaan sumsum tulang dan sel darah.

PENDAHULUAN

Pemeriksaan darah sangat penting dalam membantu diagnosa penyakit. Darah adalah suspensi dari partikel dalam larutan encer yang mengandung elektrolit. Komponen cair darah dinamakan *plasma* 90% terdiri dari air media transport dan 10% terdiri dari zat padat. Zat padat tersebut meliputi: 1) Protein (globulin, albumin dan fibrinogen); 2) Unsur anorganik berupa natrium, kalsium, kalium, fosfor, besi dan yodium; 3) Unsur organik berupa: nitrogen, non protein, urea, asam urat, xantin, keratin, asam amino, lemak netral, fosfolipid, kolesterol, glukosa dan 4) Enzim seperti: amilase, protease dan lipase. Setelah fibrinogen dan faktor pembekuan dihilangkan dari plasma, tertinggal *serum* yang mengambang di atasnya. Sedangkan unsur seluler darah terdiri: Eritrosit, Leukosit dan Trombosit.

Fungsi utama sel darah merah (eritrosit) adalah untuk transpor dan pertukaran O_2 dan CO_2 , sedangkan sel darah putih (Leukosit) adalah bertanggung jawab untuk mengatasi infeksi dan trombosit dipergunakan untuk proses hemostasis. Ketiga unsur sel darah tersebut mempunyai umur yang terbatas, sehingga diperlukan pembentukan yang optimal dan konstan untuk mempertahankan jumlah yang diperlukan oleh jaringan tubuh. Pembentukan ini yang disebut *hematopoiesis* (pembentukan dan pematangan sel darah) dan terjadi di sumsum tulang.

Pemeriksaan hematologi merupakan penelitian yang berhubungan dengan darah dan jaringan pembentuk darah. Sistem hematologik juga meliputi sistem retikuloendotelial atau sistem fagosit mononuclear yang terdapat di seluruh tubuh, khususnya dalam hati, limpa, kelenjar limfe dan sumsum tulang serta meliputi monosit yang bersirkulasi beserta sel prekursornya dalam sumsum tulang.

Pada hewan setelah dilahirkan pembentukan sel darah dinamakan proses hematopoiesis, yaitu: proses pembentukan dan pematangan sel darah yang terjadi di dalam sumsum tulang. Perlunya mempelajari proses hematopoiesis karena proses ini berhubungan dengan produksi dan metabolisme sel-sel darah. Sumsum tulang dilengkapi oleh sel stroma, sel lemak dan jaringan mikrovaskuler sehingga sangat cocok untuk pertumbuhan dan perkembangan sel induk (stem cell). Sel ini juga mempunyai kemampuan untuk memperbarui diri kembali, sehingga walaupun sumsum tulang adalah tempat utama produksi sel baru, tetapi jumlah sel keseluruhan tetap konstan pada keadaan seimbang dan normal.

Perlu dipertimbangkan terutama beberapa aspek umum pembentukan sel darah bahwa semua sel darah terbentuk dari pembelahan sel, yaitu berasal dari sel induk pluripotensial (Stem Cell) yang sama dengan kemampuan mitosis yang dapat membelah diri kemudian berdeferensiasi menjadi: 1) Sel induk/stem cell limfoid yang membentuk limfosit dan sel plasma, 2) Sel induk multipotensial myeloid yang selanjutnya berkembang menjadi berbagai jenis progenitor sel hemapoetik, di mana sel progenitor mengadakan deferensiasi melalui satu jalur. Melalui serangkaian pembelahan dan perubahan pematangan sel tersebut (eritrosit, granulosit, monosit dan trombosit) menjadi dewasa yang bersirkulasi dalam darah.

TEMPAT HEMATOPOESIS

Organ dan jaringan hematopoietik meliputi: Sumsum tulang, thymus, nodus limfatikus, limpa RES, hati, Ginjal, Stomach dan intestinum.

Dalam kehidupan intrauterin, yaitu pada minggu pertama kebuntingan tempat pembentukan sel darah pertama kali di yolk sac (kuning telur) terutama pada mamalia dan unggas. Pada kehidupan fetus kira-kira pertengahan masa kebuntingan, pembentukan sel darah terjadi dalam beberapa jaringan tubuh misalnya: hepar, limpa, sel mesenchym, thymus dan nodus limfatikus. Hati dan limpa merupakan tempat teraktif (paling aktif) sebagai tempat hematopoiesis pada foetus mamalia, tetapi hati lebih aktif daripada limpa. Sumsum tulang pada fetus mulai menjalankan fungsinya dalam pembentukan sel-sel darah setelah berbulan-bulan dari kehidupan intrauterin, yaitu kira-kira pada trimester ketiga sampai pada kelahiran dan dewasa. Tempat akhir hemopoiesis baik pada mamalia maupun unggas adalah di sumsum tulang belakang, sternum, tulang tengkorak, ujung proksimal femur, sacrum dan pelvis. Sedangkan hati dan limpa berperan sebagai hematopoiesis ekstramedullary.

Setelah kelahiran proses hematopoiesis di beberapa jaringan tersebut berhenti dan sumsum tulang merupakan satu-satunya tempat pembentukan eritrosit dan leukosit, kemudian dilepaskan kedalam peredaran darah. Pada tahun pertama kelahiran hampir seluruhnya sumsum tulang adalah sumsum merah. Sedangkan pada manusia berumur 5–7 tahun sel-sel lemak mulai muncul untuk menggantikan sumsum tulang merah menjadi sumsum tulang kuning, sehingga akhirnya pada umur dewasa sumsum tulang merah hanya tinggal ditulang pipih saja.

Sumsum tulang yang aktif memproduksi adalah sumsum merah (fungsi utama yaitu: produksi eritrosit, granulosit, monosit dan trombosit), sedangkan yang non produktif adalah sumsum tulang kuning. Sumsum tulang kuning akan tetap merupakan sumber potensial untuk hematopoiesis sepanjang masa hidupnya individu, sehingga merupakan bagian dari organ sumsum tulang walaupun tidak menjalankan pembuatan sel darah.

SEL ASAL HEMAPOIETIK (HEMATOPOIETIC STEM CELLS)

Berawal dari sel asal umum (pluripotent hemopoietic stem cell) akan mengalami mitosis menjadi myeloid stem cell dan lymphoid stem cell. Prekursor myeloid yang paling dini dideteksi membentuk granulosit, eritroblas, monosit dan megakariosit dan diberi istilah CFU_{GEMM} ($CFU = \text{Colony Forming Unit}$). Kemudian sel tersebut akan berdeferensiasi menjadi progenitor yang lebih matang dan khusus, dinamakan CFU_{GM} (granulosit dan monosit), CFU_{Eos} (eosinofil), CFU_E (eritroid) dan CFU_{Meg} (megakariosit). BFU_E (Burst Forming Unit, eritroid) merupakan progenitor eritroid yang lebih dini daripada CFU_E . Deferensiasi progenitor tersebut selanjutnya menghasilkan sel dewasa dan masuk kedalam sirkulasi darah.

Faktor yang berpengaruh pada proses hematopoiesis adalah:

1. Asam amino: merupakan bahan dasar untuk pembentukan sel darah, sehingga bila kekurangan bahan ini akan berakibat produksi hematopoiesis menurun.
2. Vitamin: Vitamin B_{12} , asam Folat, Vitamin C dan Vitamin B_6 .
3. Mineral: Fe dan copper terutama untuk sintesis hemoglobin.
4. Tekanan oksigen dalam jaringan: kekurangan oksigen dalam jaringan mengakibatkan keadaan yang disebut hipoksia jaringan, keadaan ini dapat merangsang pembentukan eritropoetin oleh ginjal selanjutnya merangsang sumsum tulang untuk memproduksi eritrosit melalui proses eritropoiesis.
5. Hormon: Hormon Androgen, tiroid, Kortikosteroid dan Growth Hormon dapat merangsang proses eritropoiesis, sedangkan hormon estrogen dapat menghambat proses eritropoiesis.
6. Volume darah: Kehilangan darah akan merangsang proses eritropoiesis, sedangkan transfusi darah dapat menekan proses eritropoiesis.
7. Faktor perangsang hematopoietik: eritropoietin, interleukin, colony stimulating factors dan trombopoietin.

PEMERIKSAAN SUMSUM TULANG

Sumsum tulang mengandung 3 jenis sel yaitu: sel endothelial, sel retikuler dan sel lemak. Aspirasi dan biopsi sumsum tulang dilakukan jika pemeriksaan yang terdahulu (pemeriksaan gambaran darah) menghasilkan data yang tidak cukup, atau diduga terdapat penyakit yang dapat menyerang sistem hematologik.

Dengan menggunakan aspirasi sumsum tulang kita dapat mengetahui gambaran yang teliti dan tepat mengenai keadaan jaringan tersebut baik dalam keadaan normal maupun dalam keadaan abnormal. Di samping itu pemeriksaan aspirasi juga dapat digunakan untuk mengarahkan pemberian dosis kemoterapi dan terapi radiasi pada penderita penyakit hematologik maligna. Apabila tidak dapat diperiksa dengan aspirasi, sumsum tulang dapat diperiksa dengan melakukan biopsi dengan jarum.

Menurut Meyer dan Bloom menyarankan untuk pengambilan sumsum tulang pada anjing dengan memakai jarum panjang 1,75 inch ukuran 15–18 gauge

(canul dari kalisky) berikut dengan stiletnya. Sedangkan pada kucing Meyer dan Sawitsky menyarankan memakai jarum dengan panjang 1,5 inch ukuran 18–19 gauge lengkap dengan stiletnya. Biopsi biasanya dianjurkan pada keganasan hematologi. Biopsi sumsum tulang digunakan untuk memeriksa keadaan sel darah dalam sumsum tulang tanpa merusak arsitekturnya terutama mengenai: aktivitas dari sumsum tulang meningkat ataupun menurun, distribusi sel darah, kelainan pematangan sel darah, adanya sel neoplastik, adanya fibrosis.

Kadang-kadang spesimen yang dihisap tidak mengandung sel darah, hal ini terjadi bila aktivitas sumsum tulang begitu rendahnya hingga hampir tidak ada sel darah yang dapat dihisap atau dapat pula bila sumsum tulang mengandung banyak sel darah yang sangat muda, padat dan kental sehingga sulit dihisap.

Gambaran mielogram merupakan salah satu diagnosa yang terpenting dalam hematologi. Pemeriksaan mielogram ini harus terbatas pada keadaan di mana diagnosa tidak dapat dibuat dengan pemeriksaan darah perifer saja atau dapat digunakan dalam membantu pengontrolan terapi. Agar memperoleh informasi dan data sebanyak-banyaknya, maka pemeriksaan sumsum tulang harus dilakukan bersama-sama dengan pemeriksaan darah tepi. Karena cukup sulitnya untuk mendapatkan hapusan sumsum tulang yang baik tanpa terkontaminasi dengan elemen darah, maka pemeriksaan mielogram hanya untuk menentukan diagnosa leukemia baik kronis maupun akut serta untuk diagnosa mieloma.

Pemeriksaan sumsum tulang dapat dinilai adanya penurunan atau peningkatan proliferasi hematopoietik dan dapat dipergunakan untuk menentukan apakah terjadi anemia atau sitopenia yang disebabkan oleh produksi yang berkurang atau destruksi yang berlebihan, walaupun tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Di samping itu kelainan maturasi eritroid megaloblastik dan gangguan metabolisme besi (defisiensi Fe) dapat dilihat dari morfologi sel darah dalam sumsum tulang.

IDENTIFIKASI PEMERIKSAAN SUMSUM TULANG

Sel primitif (sel muda) bentuknya lebih besar daripada sel dewasa, sedangkan inti sel yang masih muda relatif lebih besar dibandingkan dengan sitoplasmanya. Makin dewasa sel tersebut makin kecil intinya. Setelah dewasa inti dari eritrosit akan menghilang kecuali pada spesies tertentu; misalnya: unggas, katak, ular, biawak. Inti sel yang masih muda kaya akan DNA yang menyebabkan warna selnya menjadi lebih merah.

CARA PENILAIAN HEMATOPOESIS

Aktivitas hematopoiesis dapat dinilai melalui pemeriksaan sumsum tulang, yaitu: dengan mengukur serapan zat-zat tertentu atau dengan radioisotop yang dapat memberikan petunjuk tentang sifat dan afinitas hematopoiesis. Dari hasil pemeriksaan sumsum tulang dapat ditentukan apakah ada indikasi untuk

melakukan pemeriksaan yang lain. Beberapa faktor penting yang dapat diperoleh dari pemeriksaan sumsum tulang, yaitu:

a. **Kepadatan Sel:**

Kepadatan sel darah merupakan ratio volume sel hemopoetik terhadap seluruh volume sumsum tulang termasuk sel lemak dan unsur lain. Kepadatan sel berbeda-beda tergantung pada tempat pengambilan sumsum tulang dan umur penderita. Peningkatan persentase dinamakan hiperseluler atau hiperplastik, sedangkan untuk penurunan persentase menunjukkan sumsum tulang hiposeluler atau hipoplastik.

b. **Ratio myeloid–eritroid**

Myeloid adalah calon sel granulosit, sedangkan eritroid adalah calon sel eritrositik. Perbandingan seri myeloid dan seri eritroid ini disebut: Ratio M/E.

M/E ratio adalah perkiraan jumlah sel eritroid yang masih berinti, yaitu dapat diperoleh dari perbandingan sel normoblas dengan sel granulosit di dalam darah yang diambil langsung dari sumsum tulang.

c. **Maturasi Sel sumsum tulang**

Dengan memperhatikan gambaran maturasi sel darah dapat diketahui apakah ada gangguan keseimbangan antara maturasi inti dan maturasi sitoplasma. Gangguan maturasi pada sitoplasma sel eritrosit sering kali disebabkan karena terjadi gangguan pembentukan hemoglobin, di mana sitoplasma pada sel eritrosit tampak lebih biru dan lebih sedikit daripada sitoplasma normal. Sedangkan gangguan maturasi inti pada sel darah tampak pada gangguan pembentukan DNA, seperti misalnya pada defisiensi vitamin B₁₂ atau defisiensi asam folat.

d. **Lain-lain**

Pemeriksaan sumsum tulang selain tersebut di atas dapat pula dipergunakan juga untuk mengetahui jumlah dan morfologi megakariosit (prekursor trombosit), ada tidaknya sel asing atau sel abnormal seperti sel neoplastik, status tulang seperti fibrosis.

PENGATURAN HAEMATOPOIESIS

ERITROPOIESIS

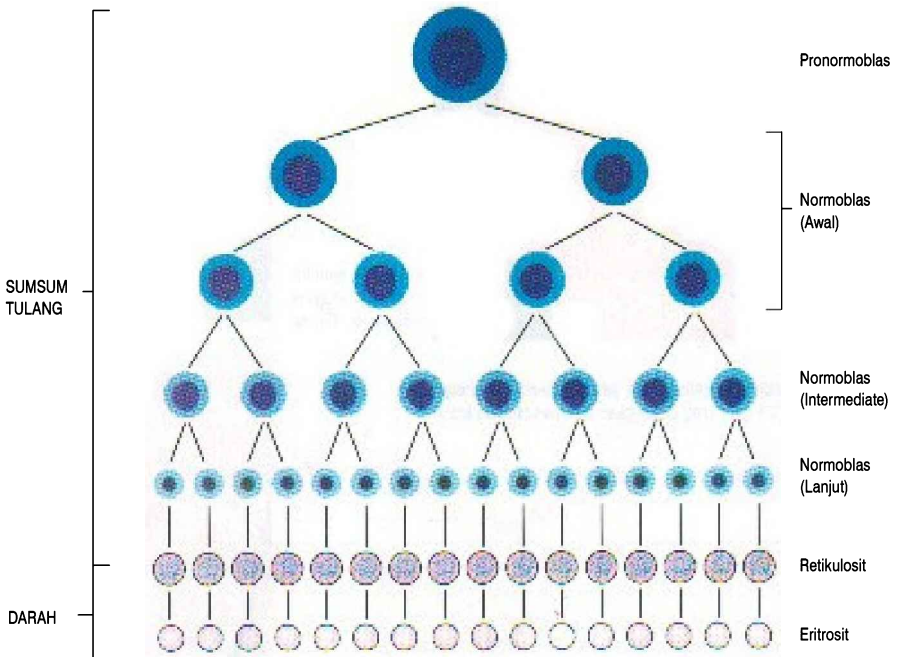
Eritropoiesis adalah proses pembentukan dan pematangan eritrosit, di mana eritrosit berasal dari sel induk pluripotensial yang kemudian melalui sel induk mieloid multipotensial (BFU-E) membentuk eritroid pelopor (CFU-E). Eritrosit dibentuk melalui pematangan dan perubahan morfologi sel-sel berinti dari: rubriblas, prorubrisit, basofilik rubrisit, polikromatofilik rubrisit, normokromik rubrisit, metarubrisit, retikulosit.

RETIKULOSIT

Merupakan eritrosit yang tidak berinti tetapi mengandung sisa-sisa RNA dan juga mengandung berbagai fragmen mitokondria dan organel lain. Pada proses maturasi eritrosit: setelah terjadi pembentukan hemoglobin dan pelepasan inti sel darah merah (eritrosit), masih diperlukan waktu beberapa hari lagi untuk melepaskan sisa-sisa RNA. Sebagian proses tersebut berlangsung di dalam sumsum tulang dan sebagian lagi dalam darah tepi. Dengan pewarnaan New Methylene blue atau supravital tampak banyak granula atau jala-jala fibril yang difus. Sedangkan dengan pewarnaan Romanowsky, retikulosit ini akan bersifat polikromatofilik yaitu merupakan kelainan warna eritrosit yang kebiru-biruan dan bintik-bintik basofilik pada sitoplasmanya yang disebabkan oleh bahan ribosom. Setelah dilepaskan dari sumsum tulang masuk kedalam sirkulasi darah, sel normal akan beredar sebagai retikulosit selama 1–2 hari, kemudian sebagai eritrosit matang berada dalam sirkulasi darah selama 60–170 hari (mamalia).

Eritrosit

Eritrosit normal berbentuk seperti cakram, mempunyai ukuran tebal 1,5–2,5 μm , diameter 5–7 μm . Dengan pewarnaan Wright, eritrosit akan berwarna kemerah-



Gambar 1-1. ERITROPOIESIS (Hoffbrand, *et al*, 2005)

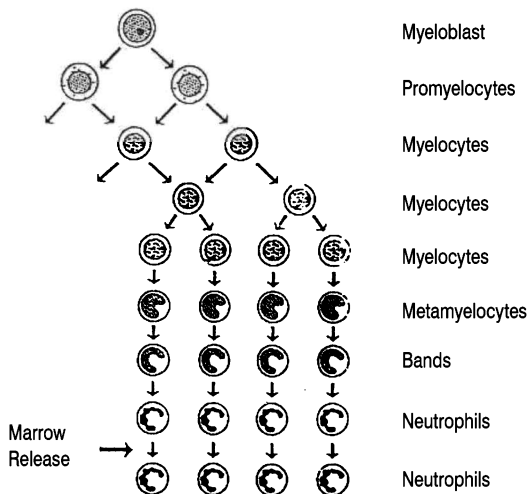
merahan karena mengandung hemoglobin. Umur eritrosit pada mamalia adalah lebih dari 100 hari, sedangkan fungsi eritrosit adalah:

1. Mengangkut hemoglobin (bertugas mengangkut oksigen) ke jaringan.
2. Menjaga hemoglobin dalam keadaan tereduksi.
3. Mempertahankan keseimbangan osmotik walaupun terdapat konsentrasi protein tinggi di dalam sel.
4. Kemampuan membentuk energi sebagai ATP dengan glikolisis anaerobik.
5. Menghasilkan daya produksi sebagai NAOPH.

Untuk memenuhi fungsi tersebut di atas eritrosit bersifat sangat lentur, mampu menghasilkan energi sebagai adenosin trifosfat (ATP) dan menghasilkan kekuatan pereduksi sebagai NADH melalui jalur glikolisis anaerob serta sebagai nikotinamida adenin dinukleotida fosfat tereduksi (NADPH) melalui jalur pintas heksosa monofosfat.

GRANULOPOIESIS

Prekursor granulosit secara normal tidak tampak dalam darah tepi tetapi terdapat dalam sumsum tulang. Prekursor yang paling awal disebut mieloblas, inti berukuran besar dan berkromatin, sitoplasmanya bersifat basofilik dan tidak terdapat granula. Kemudian melalui pembelahan sel mieloblas menghasilkan promielosit yang mempunyai granula primer disitoplasmanya, sel-sel ini kemudian menghasilkan mielosit yang mempunyai granula spesifik di sitoplasmanya. Mielosit yang berbeda dari seri netrofi, eosinofi dan basofil dapat diidentifikasi. Melalui pembelahan sel



Gambar 1-2. GRANULOPOIESIS (Kerr, 2002)

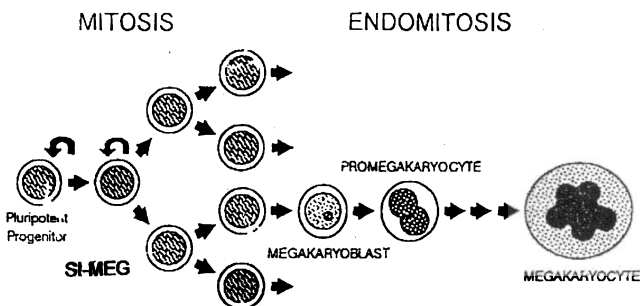
mielosit menghasilkan metamielosit yaitu sel yang tidak membelah dengan inti yang melekat atau berbentuk tapal kuda. Bentuk netrofil: antara metamielosi dan netrofil matur disebut "batang" ("band", 'Stab'), sel ini dapat ditemukan dalam darah tepi secara normal.

Granulosit dan monosit darah dibentuk dalam sumsum tulang dari sel prekursor umum. Pada seri granulopoietik: mieloblas, promielosit dan mielosit membentuk kelompok sel yang disebut dengan sel proliferasif atau mitotik, sedangkan metamielosit, granulosit batang (stab) dan segmen membentuk kompartemen maturasi yang disebut pos-mitotik.

MEGAKARIOPOIESIS

Trombosit berasal dari megakariosit, yang berasal dari sel induk pluripotensial yang terdapat dalam sumsum tulang. Trombosit berasal dari sel induk pluripotensial yang tidak terikat (*noncommitted pluripotent stem cell*), bila terdapat permintaan dan bila terdapat faktor perangsang trombosit maka akan berdeferensiasi menjadi kelompok sel induk yang terikat (*committed stem cell pool*) untuk membentuk megakarioblas. Megakarioblas melalui serangkaian proses maturasi, menjadi megakariosit besar, kemudian mengalami pematangan dengan replikasi inti secara endomitosis dan sitoplasma sel akhirnya memisahkan diri menjadi trombosit-trombosit.

Trombosit adalah fragmen yang tidak berinti dari sitoplasma megakariosit, tetapi trombosit mempunyai struktur kompleks, metabolisme yang aktif dan konstitusi biologik yang reaktif. Pengaturan produksi trombosit dilakukan oleh sejenis hormon yang mirip dengan eritropoietin yang disebut dengan trombopoietin yang dihasilkan oleh hati dan ginjal dan berfungsi meningkatkan jumlah dan kecepatan maturasi megakariosit. Beberapa faktor yang mungkin berpengaruh pada trombopoiesis adalah: jumlah dan masa trombosit, limpa dan kadar besi dalam serum. Fase pendewasaan megakariosit meliputi: megakarioblas, promegakariosit, megakariosit dan trombosit.



Gambar 1-3. MEGAKARIOPOIESIS (Kerr, 2002)

LIMFOPOIESIS

Pada kehidupan pascanatal sumsum tulang dan timus adalah organ limfoid primer tempat berkembangnya limfosit. Sedangkan organ limfoid sekunder adalah tempat pembentukan respons imun spesifik meliputi kelenjar getah bening, limpa dan jaringan limfoid saluran cerna dan saluran pernafasan. Limfosit adalah sel kompeten secara imunologik dan membantu fagosit dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi dan invasi asing.

Pada kehidupan prenatal dan postnatal, limfoid stem sel berasal dari sumsum tulang dan secara kontinyu sebagai sumber sel limfosit pada timus dan bursa fabricius pada unggas. Kemudian dikenal adanya *T cell precursor* yang mengalami perkembangan pada timus, dan *B cell precursor* yang mengalami perkembangan pada sumsum tulang.

Limfosit juga berasal dari sel induk pluripotensial seperti halnya sel hematopoietik yang lain. Fase pembentukan limfosit meliputi limfoblas, prolifimfosit dan limfosit.

Sel plasma

Sel plasma berukuran lebih besar dibandingkan dengan limfosit dan mengandung imunoglobulin intrasel, tetapi tidak mengandung imunoglobulin permukaan. Sel plasma sebagai sel yang memproduksi humoral antibodi, biasanya terdapat dalam jaringan limforetikuler, sehingga tidak ditemukan dalam sirkulasi darah.

Sel plasma mempunyai hubungan dengan limfosit dan dianggap sebagai turunan limfosit, di mana sel pelopor dari plasmosit maupun limfosit terdapat dalam jaringan limfoid dan keduanya merupakan unsur penting dalam sistem imun tubuh. Sel plasma dalam keadaan normal jarang ditemukan dalam darah perifer, tetapi baru dapat ditemukan pada hewan (kuda) yang menderita mieloma atau pada penyakit infeksi kronis (terutama pada mieloma jenis plasmatik). Jumlahnya akan meningkat di dalam sumsum tulang manusia yang menderita rheumatoid. Bila ada stimulus antigen yang bersifat lokal maka sel plasma terdapat pada daerah di mana antigen tersebut berada atau pada nodus limfatikus yang terdekat, tetapi bila terdapat stimulus yang bersifat sistemik maka sel plasma terdapat dalam organ limfod terutama limpa.

Bentuk primitif (muda) seperti plasmoblas dan proplasmosit juga tidak ditemukan di dalam sumsum tulang, tetapi tampak pada keadaan tertentu yang disertai proliferasi berlebihan (maligna) dan peningkatan produksi imunoglobulin.

Sel plasma mempunyai ciri-ciri yang khas yaitu: bentuk selnya besar, bulat, dengan sitoplasma luas dan berinti yang relatif kecil. Didekat inti terdapat daerah perinuklear yang jernih dan jelas, sedangkan inti sel terletak dipinggir sel (eksentrik).

MONOPOIESIS

Monosit berasal dari sel induk yang sama dengan sel induk granulosit yaitu: mioblas (mielomonoblas), sel ini mengalami maturasi di dalam sumsum tulang menjadi promonosit, kemudian dari pembelahan promonosit langsung dilepaskan masuk dalam sirkulasi darah sebentar, setelah itu menuju kedalam jaringan dan menjadi makrofag. Monosit biasanya berukuran lebih besar dari jenis leukosit darah tepi yang lain dan mempunyai inti berlekuk. Fase pembentukan monosit meliputi mieloblas, promonosit dan monosit. Prekursor monosit dalam sumsum tulang (monoblas dan promonosit) sukar dibedakan dari mieloblas dan monosit.

BAHAN BACAAN

1. Duncan, J.R., Keith, W.P., Adward, A.M. 1994. *Veterinary Laboratory Medicine. Clinical Pathology*. Third Ed. Iowa State. University Press. Ames.
2. Hoffbrand, A.V., J.E. Pettit., P.A.H. Moss. 2005. *Kapita Selekt Hematologi*. Edisi 4. Alih bahasa Lyana Setiawan, Penerbit buku Kedokteran. EGC. Jakarta.
3. Jacqueline H. Carr and Bernadette, F.R. 2004. *Clinical Hematology Atlas*. Elsevier Saunders.
4. Jain, N.C. 1986. *Schalm's Veterinary Hematology*. Lea & Febiger Philadelphia.
5. Kerr, M.G. 2002. *Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Biochemistry and Haematology*. Blackwell.
6. Sacher, R.A. and McPherson, R.A. 2004. *Tinjauan Klinik Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Edisi 11. Alih Bahasa Brahm U. Pendit dan Dewi Wulandari. Penerbit buku Kedokteran. EGC. Jakarta.
7. Thrall, M.A. 2005. *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*. Lippincott William & Wilkins.
8. Steven L Stockham. 2002. *Fundamental of Veterinary Clinical Pathology*. Iowa State Press.

TUGAS

1. Jelaskan tiga jenis utama sel yang ditemukan dalam komponen darah lengkap.
2. Jelaskan mengenai komponen dan fungsi sel darah.
3. Jelaskan mengenai definisi dan proses hematopoiesis.
4. Jelaskan kegunaan dan cara pemeriksaan sumsum tulang.

BAB 2

ERITROSIT, LEUKOSIT DAN GANGGUANNYA

Oleh:

Retno Bijanti

TIK:

Setelah membaca bab ini, mahasiswa dapat mengenali morfologi eritrosit dan leukosit pada beberapa spesies hewan, mampu menjelaskan fungsinya, memahami penyebab yang berhubungan dengan peningkatan dan penurunan eritrosit maupun leukosit.

Subpokok Bahasan:

Morfologi sel darah, Jenis Anemia Polisitemia, Leukositosis dan Leukopenia.

PENDAHULUAN

Unsur seluler seluruh sel darah terdiri dari sel darah merah atau eritrosit, beberapa jenis sel darah putih (leukosit) dan fragmen/pecahan sel yang disebut trombosit. Komponen utama dari sel darah merah adalah protein hemoglobin. Sintesis hemoglobin dalam sel darah merah berlangsung dari eritroblas sampai stadium perkembangan retikulosit. Sedangkan retikulosit adalah sel darah merah imatur yang tidak berinti yang mengandung sisa-sisa RNA dan merupakan penentuan untuk menggambarkan aktivitas sumsum tulang.

Leukosit dapat dibedakan dari eritrosit karena sel ini berinti. Pemeriksaan leukosit maupun eritrosit bertujuan untuk menunjang diagnosis penyakit. Pemeriksaan leukosit kadang-kadang dapat dipakai untuk meramalkan prognosa dan memantau perjalanan penyakit, misalkan pada leukemia dengan pemeriksaan leukosit saja sudah cukup memberikan informasi.

ERITROSIT

Komponen utama sel darah merah adalah protein hemoglobin (Hb), yang mengangkut O_2 dan CO_2 dan mempertahankan pH normal. Setiap sel darah merah mengandung sekitar 640 juta molekul hemoglobin dan setiap molekul hemoglobin terdiri dari dua pasang rantai polipeptida dan empat gugus hem, masing-masing mengandung sebuah atom besi. Hem adalah derivat protein yang mengandung Fe mengikat O_2 . Jumlah O_2 yang diterima oleh jaringan bergantung pada kadar dan fungsi hemoglobin, aliran darah yang efektif dan keadaan jaringan itu sendiri.

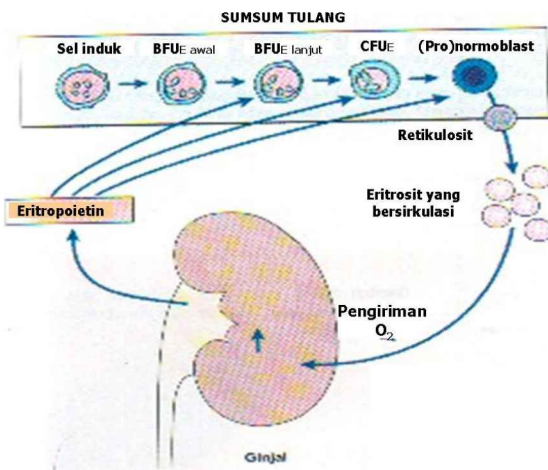
Pembentukan/sintesis hemoglobin terjadi dalam sumsum tulang melalui semua stadium pematangan, yaitu berlangsung dari eritroblas sampai stadium perkembangan retikulosit. Sel darah merah memasuki peredaran darah/sirkulasi sebagai retikulosit, kemudian retikulum akan larut dan sel darah merah menjadi matang. Pada waktu sel darah merah menjadi tua akan menjadi kaku dan rapuh, akhirnya pecah. Eritrosit yang pecah, hemoglobin akan dilepaskan dan akan

difagosit dalam limpa dan hati, kemudian direduksi menjadi besi, globin dan biliverdin. Globin akan masuk kebalik ke pool asam amino dan biliverdin direduksi menjadi bilirubin. Sedangkan Besi diangkut oleh protein transferin plasma ke sumsum tulang untuk pembentukan sel darah merah dan sebagian di antaranya disimpan untuk penggunaan di kemudian hari.

PEMBENTUKAN ERITROSIT

Pembentukan sel darah merah atau eritrosit dirangsang oleh hormon glikoprotein yaitu: eritropoietin, hormon ini 90% dihasilkan di sel interstisial peritubular ginjal, 10%nya dihasilkan di hati dan tempat lain. Stimulus untuk pembentukan eritropoietin dipengaruhi oleh keadaan hipoksia jaringan atau tekanan oksigen dalam jaringan ginjal yang disebabkan oleh faktor perubahan oksigen atmosfer, berkurangnya kadar oksigen darah arteri dan berkurangnya konsentrasi hemoglobin. Oleh sebab itu, produksi eritropoietin meningkat pada: Anemia yang disebabkan gangguan metabolik dan struktural, Hemoglobin yang tidak dapat melepaskan Oksigen secara normal, O₂ atmosfer rendah dan kerusakan sirkulasi ginjal yang dapat mempengaruhi pengiriman O₂ ke ginjal. Eritropoietin merangsang eritropoiesis dengan meningkatkan sel progenitor yang terikat untuk proses pembentukan eritrosit.

Stem cell yang berperan pada pembentukan eritrosit menjadi sasaran eritropoietin dan kemudian di dalam sumsum tulang akan dimulai proses proliferasi dan pematangan sel darah merah. Pematangan tergantung dari bahan untuk produksi eritrosit yang lain, misalkan: protein, mineral (Fe, Cu, cobalt), vitamin (B₆, B₁₂, C), asam folat, riboflavin dan hormon (androgen, Estrogen).



Gambar 2-1. Produksi eritropoietin oleh ginjal (Hoffbrand, *et al*, 2005)

KELAINAN PEMBENTUKAN ERITROSIT

Perubahan masa sel darah menimbulkan dua keadaan yang berbeda, bila jumlah sel darah merah berkurang, maka timbul anemia. Sebaliknya bila terlalu banyak sel darah merah/eritrosit mengakibatkan polisitemia atau eritrositosis relatif, yaitu peningkatan jumlah eritrosit dalam darah tepi yang bukan disebabkan oleh peningkatan produksi eritrosit, tetapi karena penurunan volume plasma, misalnya pada dehidrasi.

ANEMIA

Keadaan normal kadar hemoglobin dalam peredaran darah relatif konstan sehingga dapat mempertahankan secara ketat keseimbangan antara pelepasan eritrosit kedalam sirkulasi dan keluarnya eritrosit dari sirkulasi. Bila pelepasan eritrosit kedalam sirkulasi menurun, maupun penghancuran eritrosit meningkat tanpa diimbangi dengan peningkatan produksi, maka kejadian pada kedua proses tersebut di atas dapat terjadi anemia. Keadaan sebaliknya bila terlalu banyak sel-sel darah merah/eritrosit mengakibatkan polisitemia.

Anemia adalah pengurangan jumlah sel darah merah, kuantitas hemoglobin dan volume padat sel darah merah (hematokrit) per seratus milliliter darah kurang dari normal. Dengan demikian anemia bukan suatu diagnosis penyakit melainkan pencerminan dari dasar perubahan patofisiologis yang diuraikan melalui anamnesa yang teliti, pemeriksaan fisik dan kepastian laboratorium. Adapun tanda-tanda yang menyertai anemia seperti pucatnya membrane mukosa dan konjungtiva maupun mulut, tachycardia (denyut nadi cepat) dyspnea (sesak nafas). Ini umumnya disebabkan oleh berkurangnya volume darah, berkurangnya hemoglobin dan vasokonstriksi untuk memperbesar pengiriman O_2 ke organ vital.

Anemia oleh beberapa ahli telah digolongkan dengan berbagai cara, pertama kali digolongkan berdasarkan morfologinya, kemudian ada yang mengemukakan berdasarkan etiologinya (patofisiologi). Di bidang Kedokteran Hewan penggolongan anemia berdasarkan etiologi lebih sesuai, hal ini mengingat banyaknya jenis hewan serta kondisi dari masing-masing hewan berbeda-beda.

KLASIFIKASI ANEMIA

Klasifikasi berdasarkan morfologi (berdasarkan ukuran/MCV dan Konsentrasi Hb/MCHC dari eritrosit)

1. Anemia Normositik, mikrositik atau makrositi: berdasarkan MCV
2. Anemia normokromik atau hipokromik: berdasarkan MCHC, untuk peningkatan konsentrasi Hb (hiperkromik) tidak pernah terjadi.

Dalam mengklasifikasikan menurut morfologi, istilah *sitik* menunjukkan ukuran sel darah merah, sedangkan istilah *kromik* menunjukkan warna atau banyaknya kandungan hemoglobin di dalam sel darah merah.

Anemia normositik normokromik: di mana sel darah tersebut berukuran dan berbentuk normal serta mengandung jumlah hemoglobin normal (MCV dan MCHC normal atau normal rendah), tetapi individu menderita anemia. Penyebab anemia jenis ini adalah kehilangan darah akut, hemolisis, penyakit kronis termasuk infeksi, gangguan endokrin, gangguan ginjal, kegagalan sumsum tulang dan penyakit infiltratif metastatik pada sumsum tulang.

Anemia makrositik normokromik: makrositik berarti sel darah merah lebih besar dari normal tetapi normokromik karena konsentrasi hemoglobinnya normal (MCV meningkat, MCHC normal). Keadaan ini disebabkan oleh: gangguan atau terhentinya sintesis asam nukleat DNA seperti yang ditemukan pada defisiensi vitamin B₁₂ atau asam folat dan cobalt, juga dapat terjadi pada kemoterapi kanker, sebab agen-agen yang digunakan dapat mengganggu metabolisme sel.

Anemia makrositik hipokromik: makrositik berarti sel darah merah lebih besar dari normal serta mengandung jumlah hemoglobin normal (MCV meningkat, MCHC menurun). Keadaan ini biasanya merupakan masa kesembuhan dari perdarahan besar, misalkan pada perdarahan karena trauma atau adanya gangguan pada proses koagulasi.

Anemia mikrositik hipokromik: mikrositik berarti sel darah merah lebih kecil dari normal, sedangkan hipokromik berarti mengandung hemoglobin yang mempunyai konsentrasi kurang dari normal (MCV dan MCHC berkurang). Keadaan ini secara umum menggambarkan insufisiensi sintesis hem (besi), seperti pada anemia defisiensi besi, keadaan sideroblastik dan kehilangan darah kronik, atau gangguan sintesis globin, seperti pada talasemia (penyakit hemoglobin abnormal kongenital).

Klasifikasi berdasarkan respons sumsum tulang

1. Regeneratif (responsive) Anemia

Ditandai adanya: a) Polikromasia, b) Retikulositosis, c) Makrositosis (MCV meningkat) dan hipokromik (penurunan MCH dan MCHC) disertai dengan retikulositosis, d) Hiperseluler sumsum tulang dengan M/E ratio rendah. Dugaan anemia regeneratif disebabkan adanya perdarahan atau destruksi eritrosit, jika cukup waktu untuk melakukan respons (2–3 hari). Pemeriksaan sumsum tulang jarang dilakukan pada anemia regeneratif, kecuali untuk eritropoietik hiperplasia.

Penyebabnya anemia regeneratif karena: kehilangan darah/destruksi darah mungkin dapat terlihat pada fase recovery disfungsi sumsum tulang. Kehilangan darah dapat bersifat internal maupun eksternal, bisa akut (karena trauma, tumor dan gangguan hemostasis) dan bisa bersifat kronis (karena perdarahan GIT, parasit). Sedangkan destruksi darah bisa bersifat intravaskuler maupun ekstrasvaskuler dan mungkin berkaitan dengan kelainan intrinsik (seperti defisiensi enzim, gangguan membran eritrosit) dan kelainan ekstrinsik (parasit eritrosit, destruksi yang berkaitan dengan sistem imun).

2. Non Regeneratif Anemia

Ditandai dengan tidak cukupnya sumsum tulang memberikan respons karena terdapat gangguan pada sumsum tulang. Ditandai adanya poikilositosis, target sel, polikromasia dan retikulosit tidak ditemukan. Biasanya penyebab non regeneratif anemia adalah 2–3 hari setelah perdarah perakut dan akut atau disebabkan oleh adanya hemolisis pada hewan yang mengalami gangguan sumsum tulang. Pada anemia non regeneratif diwajibkan melakukan pemeriksaan sumsum tulang untuk menguatkan diagnosa dan menentukan klasifikasi anemianya.

Hewan dengan anemia non regeneratif yang berhubungan adanya netropenia dan trombositopenia (pansitopenia) diketahui mempunyai kerusakan stem sel baik reversibel maupun irreversibel. Kerusakan stem sel yang irreversibel berkaitan dengan kelainan proliferasi atau regulasi stem sel pada proses deferensiasi hematopoiesis. Misalnya karena: obat-obatan, bahan kimia, virus (*Feline Leukemia Virus*), radiasi dan kerusakan stem sel yang terkait sistem imun. Sedangkan kerusakan stem sel yang reversibel: bersifat sementara biasanya disebabkan obat-obatan (pada anjing: estrogen, phenylbutazone, broadspectrum anthelmintic), bahan kimia, virus, obat chemoterapi dan kerusakan stem sel yang terkait dengan sistem imun. Kerusakan reversibel tidak dapat berkembang menjadi neoplasia, tetapi baik irreversibel dan reversibel berkaitan dengan mielofibrosis (mielofibrosis juga berkaitan dengan kelainan mieloproliferatif dan proliferasi).

Klasifikasi berdasarkan etiologi/patofisiologi

1. Meningkatnya kehilangan darah atau Anemia Hemorrhagi.
2. Destruksi eritrosit/Hemolytic Anemia
3. Berkurang atau gangguan pada proses eritropoeisis

Anemia Hemorrhagi

Timbulnya anemia ini disebabkan karena adanya perdarahan dan sebagai respons dari perdarahan akut, tergantung dari jumlah darah yang keluar, lama perdarahan, lokasi perdarahan dan tipe perdarahan (perdarahan eksternal dan internal). Apabila terjadi perdarahan eksternal maka akan terjadi penurunan jumlah eritrosit, penurunan konsentrasi protein plasma dan sebagai akibatnya akan terjadi penurunan Fe pula. Sel darah merah dapat menjadi hipokromik sebagai akibat dari masalah dalam produksi hem, seperti pada anemia defisiensi besi, berkurangnya persediaan besi (seperti anemia penyakit kronis) atau gangguan metabolisme besi (misalnya pada anemia sideroblastik). Sedangkan perdarahan internal dapat terjadi karena trauma, adanya parasit (cacing, coccidia), perdarahan dalam saluran pencernaan, perdarahan urogenital dan adanya tumor.

Sebagai reaksi seluler: Setelah 2–3 hari post hemorrhagi, normoblas dan retikulosit yang dihasilkan oleh sumsum tulang akan dilepaskan dalam peredaran darah. Pada hari ketiga akan terjadi peningkatan retikulosit/retikulosis di dalam

darah perifer sampai hari kelima, kemudian akan mengalami penurunan lagi. Sedangkan PCV akan kembali normal pada hari keempat sampai selama 3 minggu.

Penyebab anemia hemorrhagi dapat akut maupun kronis. Pada perdarahan akut dapat disebabkan oleh: trauma, tindakan pembedahan, lesi, kelainan koagulasi (keracunan dicumarol, keracunan warfarin), trombositopenia, parasit (*Haemonchus*, *Coccidia*). Sedangkan pada perdarahan kronis dapat disebabkan oleh: lesi gastrointestinal, neoplasma dengan perdarahan pada jaringan tubuh, kelainan koagulasi (defisiensi vitamin K dan protrombin, Hemofili A pada anjing), trombositopenia, dan beberapa parasit (kutu, *Haemonchus*).

Anemia Hemolitik

Anemia hemolitik didefinisikan sebagai anemia yang disebabkan oleh peningkatan kecepatan destruksi eritrosit atau bisa disebabkan suatu gangguan yang berkaitan dengan memendeknya usia sel darah merah. Biasanya terdapat kelainan intrakorpuskular atau ekstrakorpuskular sehingga *life span*/rentang hidup eritrosit menjadi terbatas.

Anemia Hemolitik dapat menimbulkan regenerasi yang ditandai dengan jumlah retikulosit yang meningkat, selain itu anemia hemolitik juga ditandai dengan konsentrasi protein plasma yang normal atau meningkat, sering terjadi adanya peningkatan netrofil dan monosit, pada pemeriksaan darah terdapat kelainan bentuk eritrosit misalkan: Heinz bodies, sperosit atau poikilositosis.

Pada Anemia hemolitik ditemukan adanya hiperbilirubinemia dan hemoglobinuria akibat degradasi hemoglobin, bila fungsi hati dan biliaris normal maka hiperbilirubinemia tak terkonjugasi terjadi pada kasus hemolisis.

Anemia karena gangguan proses eritropoiesis

Anemia karena gangguan pada proses eritropoiesis biasanya bersifat non regeneratif dan ditandai oleh abnormalnya sumsum tulang terutama pada proses pembentukan eritrosit. Biasanya anemia ini disebabkan oleh adanya penyakit ginjal kronis, sehingga akan terjadi gangguan produksi eritropoietin.

Apabila gangguannya pada deferensiasi stem cell jenis akibat anemianya adalah Anemia Aplastik (hipoplastik) ditandai dengan pansitopenia yang disebabkan oleh aplasia sumsum tulang atau karena tidak adanya produksi semua garis sel hemopoietik, biasanya akibat pemberian obat-obatan dan radiasi. Pansitopenia menggambarkan akibat berkurangnya jumlah sel dari semua jalur sel darah terutama; eritrosit, leukosit dan trombosit.

Bila adanya gangguan hormonal akan berhubungan dan berpengaruh pada produksi eritrosit. Sedangkan apabila gangguannya pada proses proliferasi dan pematangan sel darah di sumsum tulang yang meliputi:

- a) *Gangguan pada sintesis DNA* (yang disebabkan oleh defisiensi Vitamin B₁₂ dan asam Folat biasanya akan terjadi gangguan pada maturasi proses pembentukan prorubrisit dan rubrisit), kelainan ini menjelaskan adanya

gambaran megaloblastik pada sumsum tulang dan makrositosis di darah perifer. Anemia ini bersifat normokromik karena tidak ditemukan adanya gangguan pada sintesis hemoglobin anemia megaloblastik berhubungan dengan eritropoiesis yang inefektif dan oleh karena itu terjadi penurunan jumlah retikulosit.

- b) *Gangguan pada sintesis hemoglobin* (yang disebabkan oleh defisiensi Fe, perdarahan kronis dan parasit). Defisiensi besi merupakan penyebab anemia mikrositik hipokromik, dengan ketiga indeks eritrosit (MCV/volume eritrosit rata-rata, MCH/hemoglobin eritrosit rata-rata dan MCHC/kadar hemoglobin) berkurang, sedangkan pada sediaan apus darah menunjuk bentuk eritrosit kecil (mikrositik) dan pucat (hipokromik). Sebagai diagnosa banding adalah talasemia dan anemia pada penyakit kronis.

POLISITEMIA

Polisitemia (eritrositosis) adalah suatu keadaan di mana massa (volume) sel darah merah lebih dari normal, keadaan ini mengakibatkan peningkatan viskositas darah dan volume darah meningkat. Polisitemia diklasifikasikan menurut patofisiologinya yaitu: *Polisitemia Relatif* dan *polisitemia absolut*. *Polisitemia Relatif* (Pseudopolisitemia) adalah: bila volume plasma yang bersirkulasi berkurang (hemokonsentrasi), tetapi volume total eritrosit normal. Sedangkan *polisitemia absolut* (peningkatan massa/volume eritrosit) dapat primer (contohnya polisitemia Vera: terjadi pertumbuhan sel darah merah yang tidak terkendali tanpa tujuan yang jelas) dan sekunder (dapat disebabkan oleh peningkatan produksi eritropoietin dan karena tumor pada ginjal). Polisitemia absolut/polisitemia vera merupakan suatu gangguan mieloprolifratif di mana secara otonom terjadi peningkatan aktivitas dari eritropoiesis dengan derajat granulopoietik yang bervariasi dan proliferasi megakariosit. Penyakitnya bersifat klonal dan mempunyai potensial untuk berubah menjadi leukemia akut dalam kejadian kasus sebesar 25%.

MORFOLOGI ERITROSIT PADA BEBERAPA SPESIES HEWAN

Eritrosit pada hewan piaraan mempunyai ukuran/besar yang bervariasi sesuai dengan spesies hewan.

Pada sapi: diameter eritrosit 4–9,6 μm eritrositnya berbentuk anisositosis, bentuk selnya kecil.

Pada domba: diameter eritrosit 3,5–6 μm , sel eritrosit bentuknya kecil-kecil rata, poikilositosis pada umur 1–2 bulan, tidak ditemukan retikulosit dalam darah perifer.

Pada kambing: diameter eritrosit 3,2–4,2 μm

Pada Babi: diameter eritrosit 4–8 μm , eritrositnya berbentuk crenation dalam darah perifer ditemukan adanya retikulosit sampai 2% pada umur 3 bulan ditemukan adanya Howell Jolly Bodies secara normal.

Pada kuda: diameter eritrosit 5,6–8 μm , eritrositnya berbentuk rouleaux, anisositosis dengan eosinofilnya mempunyai granula besar-besar seperti anggur dan memenuhi seluruh sitoplasmanya, secara normal ditemukan adanya Howell Jolly Bodies.

Pada Anjing: diameter eritrosit 6,9–7,3 μm dalam darah perifer ditemukan adanya retikulosit 1%.

Pada Kucing diameter eritrosit 5,4–5,5 μm , bentuk eritrositnya anisositosis, dalam darah perifer ditemukan adanya retikulosit 1% dan secara normal dapat dijumpai adanya Howell Jolly Bodies.

Klasifikasi Morfologi abnormal dari eritrosit meliputi:

- Berdasarkan ukuran/besar
- Berdasarkan bentuk
- Berdasarkan adanya inclusion bodies.

1. Abnormalitas eritrosit berdasarkan ukuran/besar

Anisositosis: menunjukkan perbedaan besarnya eritrosit yang bervariasi tetapi bentuknya sama, dapat berarti peningkatan jumlah sel kecil/besar atau campuran keduanya. Biasanya ditemukan pada anemia regeneratif, di mana banyak ditemukan makrositik dalam darah perifer.

Hipokromia: adalah penurunan intensitas pewarnaan hemoglobin yang terjadi apabila bagian kepucatan ditengah menempati lebih dari sepertiga garis tengah sel. Apabila dilihat pada hapusan darah hampir selalu berkaitan dengan penurunan MCHC

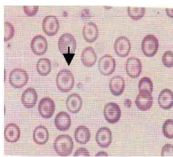
Polikromasia: adalah sel darah merah tampak berwarna keabu-abuan atau biru muda dan di dalam sitoplasma dikatakan memiliki basofilia difus. Sel ini adalah eritrosit muda (retikulosit) yang belum sepenuhnya kehilangan asam ribonukleat.

2. Abnormalitas eritrosit berdasarkan bentuknya

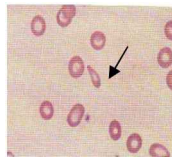
Poikilositosis: menunjuk perbedaan bentuk eritrosit yang bervariasi/iregularitas bentuk eritrosit.

Abnormalitas bentuk eritrosit meliputi:

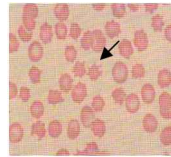
- Sickle Cell: sel eritrosit berbentuk seperti sabit normal ditemukan pada darah kijang/rusa. Secara abnormal ditemukan pada kasus sickle cell anemia, hemoglobinopati HbS.
- Sferosit: sel tampak bulat, diameternya lebih kecil dari eritrosit normal dan tanpa kepucatan di bagian tengah, serta tidak memperlihatkan bentuk biconcave, sel ini akan segera didestruksi oleh RES, sehingga life spannya pendek. Secara umum sel ini tidak terdapat pada domestik animal, tetapi dapat dijumpai pada anjing yang menderita Autoimmune Hemolytic Anemia.
- Akantosit: permukaan sel darah tersebut berduri/tonjolan tidak teratur ditemukan pada anjing dengan liver disease.



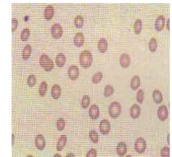
Sel Target



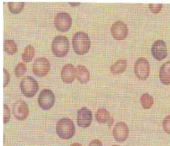
Sel Tear drop



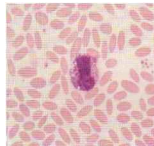
Sel Crenation
(eritrosit bayi)



Anisositosis



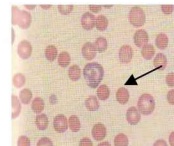
Poikilositosis



Eliptositosis



Rouleaux
(eritrosit kuda)



Sferosit

Gambar 2-2. Abnormalitas bentuk eritrosit

- Crenation: tonjolan-tonjolan pada permukaan eritrosit bukan karena perubahan-perubahan klinik, tetapi merupakan kesalahan teknis, misalnya karena pengeringan yang tertunda, umur sampel terlalu lama, hipertonik solution. Normal ditemukan pada hewan bayi.
- Eliptositosis: sel eritrosit berbentuk oval, normal ditemukan pada unta dan unggas.
- Tear drop/tetes air mata: kelainan ini dapat dijumpai pada penyakit mielofibrosis, hemopoiesis ekstramedular.
- Target sel: bentuk eritrosit mempunyai karakteristik dengan daerah agak gelap di bagian sentral dan dikelilingi daerah yang jernih. Sering terlihat pada anjing. Sel ini dapat dijumpai pada defisiensi Fe, penyakit hati, limpa, hemoglobinopati HbC, kesalahan teknis: dehidrasi pada waktu pengeringan.
- Rouleaux: bentuk eritrosit seperti uang logam bertumpuk, normal pada kuda.

3. Abnormalitas eritrosit berdasarkan adanya inclusion bodies.

- Retikulosit: Secara normal tidak ditemukan dalam darah perifer atau dalam jumlah sangat sedikit, sel ini mengalami pemasakan di dalam sumsum tulang. Pewarnaan dengan supravital baru dapat terlihat.
- Basofilic stippling: Adanya granula basofilik, sehingga di dalam sitoplasma eritrosit tampak butir-butir biru yang merupakan sisa-sisa RNA. Adanya stippling adalah perubahan degeneratif dari sitoplasma yang melibatkan RNA pada eritrosit muda. Paling sering (94%) dapat dijumpai pada anjing dan sapi yang Keracunan logam berat/Pb-poisoning. Sedangkan pada sapi dan domba dapat dijumpai adanya Basofilic stippling pada kasus homonchiasis dan anaplasmosis.

- Howell Jolly Bodies: merupakan pecahan sisa-sisa inti/DNA, yaitu bagian kromosom yang dilepaskan oleh sel pada saat membelah. Pada keadaan normal akan dihancurkan oleh limpa, secara abnormal dijumpai pada: splenektomi, perdarahan/hemolisis dan proses eritropoiesis yang tidak efisien. Secara normal dapat dijumpai pada kucing dan anjing sampai berumur 3 bulan, sering ditemukan pada babi muda umur 3 bulan, sedangkan pada kuda kadang-kadang juga dapat ditemukan bentuk bervariasi berwarna hitam dan letaknya eksentrik.
- Heinz Bodies: merupakan suatu masa yang terjadi karena denaturasi protein (Hb) dan agen toksik terhadap eritrosit, berbentuk kecil, bulat, irregular, refraktil, bisa single/multiple dalam satu eritrosit. Biasanya terlihat pada retikulosit, sehingga baru terlihat dengan pewarnaan supravital, sedangkan dengan pewarnaan wright tidak tampak. Dapat dijumpai pada kuda karena keracunan phenothiazine. Heinz Bodies ini dapat ditemukan secara abnormal pada: anemia hemolitik, pada anjing bila diberi prednizolon setiap hari, pada kucing (cystitis, Urolithiasis), gangguan proses eritropoiesis, defisiensi enzim *Glukosa 6 Phosphat Dehidrogenase* (G-6-PD), keracunan obat (sodium Nitrat). Sedangkan secara normal dapat ditemukan pada kucing.

LEUKOSIT

Sumsum tulang dan hati memproduksi sebagian besar komponen dari sistem pertahanan non spesifik, menyediakan faktor seluler (granulosit, monosit-makrofag dan trombosit) dan faktor humoral (komplemen, kinin, protein koagulasi). Sedangkan sistem limfoid adalah sistem pertahanan spesifik yang secara akurat mengarahkan serangan terhadap benda asing, komponen seluler (limfosit) dan humoral (imunoglobulin) ditemukan sebagian di dalam darah perifer, tetapi pada umumnya didistribusikan pada organ limfoid spesifik (nodus limfatikus, limpa dan timus).

Leukosit berada dalam sirkulasi darah hanya untuk melintas saja dan tidak mempunyai fungsi di dalam pembuluh darah. Hitung jenis leukosit menyatakan persentase berbagai jenis leukosit. Berdasarkan ada tidaknya granula refraktil, leukosit dapat dibedakan menjadi dua golongan: granulosit/polimorfonuklear (terdiri dari netrofil, eosinofil dan basofil) dan agranulosit/mononuklear (terdiri dari monosit dan limfosit).

JENIS LEUKOSIT

Netrofil

Pada hewan sehat secara kinetik sel netrofil cenderung melekat pada endotel pembuluh darah membentuk *Marginal Neutrophil Pool* (MNP) sel-sel ini tidak

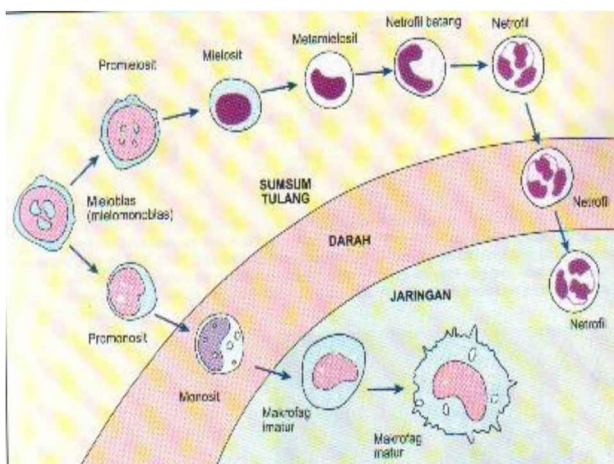
ikut terhitung dalam penghitungan leukosit. Juga netrofil dapat bergerak secepat eritrosit dan plasma di dalam arteri dan vena membentuk *Circulating Neutrophil Pool* (CNP). Pada anjing dan sapi besarnya jumlah sel netrofil pada MNP adalah sama dengan jumlah sel netrofil pada CNP, sedangkan pada kucing MNP berkisar 3x lebih besar daripada CNP. Pada pemeriksaan diferensial counting leukosit secara rutin, jumlah netrofil yang diperoleh adalah berkisar seperti dalam *Circulating Neutrophil Pool* (CNP).

Netrofil merupakan pertahanan efektif terhadap mikroba terutama bakteri. Fungsi netrofil sebagai pertahanan antibakteri melalui beberapa mekanisme efektif yaitu: Kemotaksis (kemampuan netrofil tertarik ketempat infeksi dan peradangan) dan sebagai fagositosis (netrofil mempunyai kemampuan untuk memakan dan menghancurkan mikroba).

Granula netrofil yang disebut dengan netrofil segmen atau leukosit polimorfonuklear (PMN), mempunyai afinitas sedikit terhadap zat warna basa atau eosin dan memberi warna biru atau merah muda pucat yang dikelilingi sitoplasma yang berwarna merah muda. Sel ini mempunyai inti padat khas yang terdiri atas dua sampai lima lobus, fungsi utama netrofil adalah fagositosis karena mempunyai granula lisosom, sel ini bertugas dalam pencernaan benda asing, demikian pula bentuk metamielosit dan band juga mempunyai kemampuan fagositosis. Proses fagositosis jarang terjadi di dalam aliran darah tetapi terjadi di dalam jaringan, misalkan di daerah luka, di mana sel netrofil akan tertarik ke daerah tersebut.

Monosit

Monosit berasal dari sumsum tulang, kemudian masuk kedalam sirkulasi darah dan berubah menjadi makrofag di dalam jaringan. Monosit hanya sebentar berada dalam sumsum tulang kemudian dilepaskan dalam sirkulasi darah langsung dari



Gambar 2-3. Kinetik Netrofil dan Monosit (Hoffbrand, et al, 2005)

pembelahan promonosit dan setelah bersirkulasi sebentar kemudian meninggalkan darah dan memasuki jaringan untuk menjadi matur dan melaksanakan fungsi utamanya. Fungsi monosit adalah memfagosit partikel besar/makromolekuler seperti fungi dan protozoa serta membuang sel-sel yang rusak dan mati.

Monosit darah dan makrofag jaringan merupakan sel yang sama yang berada dalam lokasi yang berbeda, setelah berada di jaringan makrofag membentuk organel dan enzim yang memungkinkannya melakukan fagositosis dan mampu mempercepat aktivitas fagositik.

Eosinofil

Eosinofil mirip dengan netrofil, kecuali granula sitoplasmanya lebih kasar serta mempunyai afinitas eosin yang berwarna merah sampai warna merah jingga dan intinya jarang lebih dari tiga lobus. Mielosit eosinofil dapat dibedakan dengan netrofil tetapi stadium lebih awal tidak dapat dibedakan dengan prekursor netrofil. Waktu transit dalam darah lebih lama dari netrofil, eosinofil berperan khusus dalam respons alergi, pertahanan terhadap parasit dan pembuangan fibrin yang terbentuk selama inflamasi. Eosinofil mempunyai peranan dalam peristiwa hipersensitivitas, misalnya kasus alergi dan reaksi anafilaksis.

Granula eosinofil mengandung antihistamin yang berperan dalam proses hipersensitif, sehingga sel ini mempunyai spesialisasi di dalam proses detoksikasi terhadap histamin. Fungsi eosinofil terutama pada proses penetralan protein asing terutama terhadap reaksi antigen dan antibodi.

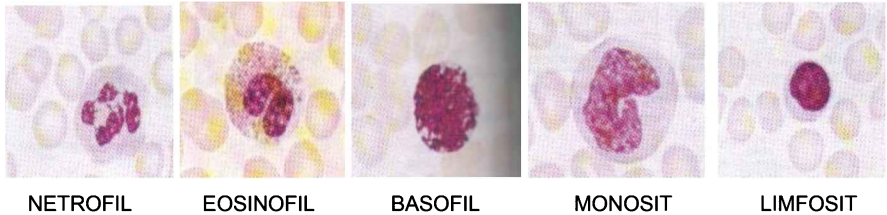
Basofil

Sel ini jarang sekali ditemukan dalam darah kebanyakan hewan secara normal dan basofil mempunyai granula sitoplasma yang gelap menutupi inti. Granula basofil mempunyai afinitas zat warna biru atau basa dan mengandung serotonin, heparin dan histamin dan berfungsi dalam mencegah terjadinya proses pembekuan darah, stasis pembuluh darah di daerah yang mengalami peradangan (karena granula basofil mengandung substansi heparin dan serotonin sebagai zat anti koagulasi).

Di dalam jaringan basofil berubah menjadi sel mast dan mempunyai tempat pelekatan immunoglobulin E (IgE) dan degranulasinya (pecahnya granula) disertai dengan pelepasan histamin. Agen fisik dan kimia dapat menyebabkan degranulasi basofil.

Limfosit

Limfosit dalam darah perifer bermigrasi melalui venula pascakapiler kedalam substansi kelenjar getah bening atau kedalam limpa dan limfosit juga mampu memproduksi zat antibodi yaitu Ig G, Ig M, Ig A terutama terjadi dalam limfoid. Limfosit kembali ke darah perifer melalui aliran limfatik eferen dan duktus thoracicus.



Gambar 2-4. JENIS LEUKOSIT (Hoffbrand, *et al*, 2005)

Fungsi utama limfosit adalah sebagai agen fagosit yang bersifat terbatas (hanya dapat memfagosit partikel yang bersifat mikro) serta berhubungan dengan pembentukan antibodi humeral dan seluler.

KELAINAN LEUKOSIT

Untuk mengetahui adanya kelainan leukosit diperlukan adanya pemeriksaan jumlah total leukosit dan distribusi masing-masing jenis leukosit (*differensial counting*) yang merupakan bagian dari pemeriksaan fisik rutin pada hewan sakit. Dari kedua pemeriksaan tersebut dapat diperoleh gambaran mengenai kepekaan hewan, virulensi agen infeksi, respons dari masing-masing hewan, pemberian terapi yang tepat dan prognosa dari penyakit.

Kelainan leukosit diklasifikasikan menjadi: Penyakit leukosit non klonal atau kelainan leukosit non neoplastik (peningkatan dan penurunan jumlah leukosit) dan Penyakit yang bersifat klonal atau kelainan neoplastik/keganasan (kelainan mieloproliferatif dan limfoproliferatif). Gangguan klonal berasal dari satu sel prekursor dengan semua sel yang terkena memperlihatkan gambaran turunan dari sel prekursor tersebut. Sedangkan gangguan klonal meliputi gangguan kuantitatif dan reaksi leukemoid (peningkatan respons proliferasi terhadap berbagai rangsangan).

PENINGKATAN JUMLAH LEUKOSIT (LEUKOSITOSIS)

Leukositosis berarti peningkatan jumlah leukosit per mikroliter yang melebihi norma. Leukosit meningkat sebagai respons fisiologis untuk melindungi tubuh dari serangan mikroorganisme. Untuk merespons adanya infeksi/radang akut, netrofil meninggalkan kelompok marginal dan memasuki daerah infeksi dan sumsum tulang akan melepaskan sumber cadangannya sehingga menimbulkan peningkatan granulopoiesis. Adanya peningkatan granulopoiesis tersebut ditemukan bentuk netrofil imatur (netrofil stab, band) yang banyak memasuki sirkulasi darah, proses tersebut dinamakan dengan pergeseran kekiri (*shift to the left*). Peningkatan jumlah netrofil absolut lebih sering dibandingkan dengan peningkatan jenis leukosit yang

lainnya, oleh sebab itu sebagian besar leukositosis disebabkan oleh adanya peningkatan jumlah netrofil (netrofilia).

Peningkatan jumlah netrofil/netrofilia adalah sebagai konsekuensi kebutuhan jaringan akan sel netrofil. Netrofilia dapat disebabkan oleh kortikosteroid (netrofilia karena stress): di sini akan terjadi peningkatan jumlah netrofil terutama di CNP, karena kortikosteroid dapat menurunkan pelekatan netrofil pada dinding pembuluh darah dan diduga meningkatkan pelepasan granulosit dari cadangan sumsum tulang serta menghalangi marginasi granulosit, sehingga mengakibatkan leukosit dalam sirkulasi bertambah. Stress di sini adalah sebagai konsekuensi dari adanya rasa nyeri, anestesia, operasi trauma dan neoplasia.

Eosinofilia secara absolut dapat disebabkan oleh: infestasi parasit (terutama parasit yang dapat menembus atau masuk ke jaringan tubuh), di mana akan terjadi proses sensitisasi, misalnya: filariasis, echinococcus, fasciola, trichinosis, larva ascaris), alergi, tumor ovarium, pada keganasan dan gangguan mieloproliferatif. Stimulus atau rangsangan yang menyebabkan terjadinya eosinofilia secara pasti belum dapat dijelaskan.

Basofilia jarang terjadi pada hewan, kalau ada disertai dengan eosinofilia dan leukemia mieloid kronik. Penyebab umum basofilia adalah kelainan mieloproliferatif.

Monositosis terjadi selama kebutuhan jaringan untuk proses fagositosis makromolekuler meningkat dan dapat ditemukan pada fase penyembuhan infeksi. Peningkatan jumlah monosit dapat disebabkan oleh: 1) penyakit kronis keadaan ini berhubungan imunitas seluler di mana respons ini berjalan akut atau kronis, 2) anemia hemolitik, 3) listeriosis dan erisipelas (pada babi), 4) monositik leukemia pada anjing, 5) hormon kortikosteroid juga dapat menyebabkan peningkatan jumlah monosit pada anjing dan kucing, tetapi jarang pada spesies hewan yang lain.

Limfositosis terjadi pada semua keadaan yang disertai dengan penurunan dari jumlah netrofil. Limfositosis secara fisiologis dapat terjadi pada anjing dan kucing karena ektasi dan takut. Peningkatan jumlah limfosit sering terjadi pada beberapa penyakit kronis dan limfositik leukemia.

PENURUNAN JUMLAH LEUKOSIT (LEUKOPENIA)

Leukopenia adalah penurunan jumlah total leukosit dalam sirkulasi, penurunan dapat terjadi seluruh jenis leukosit atau hanya sejenis saja, misalnya: neutropenia, limfopenia, eosinopenia. Perubahan yang terjadi di dalam sumsum tulang dapat menyebabkan penurunan jumlah leukosit yang bersirkulasi.

Sebab utama dari leukopenia adalah:

1. Degenerasi: disebabkan oleh keadaan yang dapat merusak sumsum tulang, sehingga sumsum tulang tidak dapat membuat sel darah lagi.
2. Depresi: di mana sumsum tulang tidak dapat membuat sel-sel yang normal, sehingga di dalam darah periferi terlihat penurunan jumlah netrofil dan ditemukan sel muda netrofil.

3. Destruksi: terjadi kerusakan elemen pembentuk darah, yang disebabkan oleh agen fisik dan kimia.

Sebab khusus dari leukopenia adalah: infeksi viral, infeksi bakterial, infeksi protozoa dan abnormalitas sumsum tulang.

Netropenia adalah penurunan jumlah absolut netrofil yang disebabkan adanya peningkatan penggunaan netrofil oleh jaringan dalam proses fagositosis. Netropenia dapat disebabkan oleh pembentukan netrofil yang tidak efektif dan gangguan pembentukan netrofil yang dapat ditemukan pada anemia hipoplastik atau anemia aplastik (disebabkan oleh obat sitotoksik, infeksi virus). Akibat migrasi netrofil ke jaringan meningkat, maka sebagai kompensasinya akan terjadi peningkatan proses granulopoiesis, sehingga terjadi pembebasan netrofil muda oleh sumsum tulang di dalam darah perifer meningkat jumlahnya. Penyebab penurunan jumlah netrofil adalah infeksi viral, hipersplenism, infeksi kronis, sedangkan pada kucing dapat disebabkan oleh Feline Leukemia Virus.

Eosinopenia pada umumnya berhubungan dengan efek corticosteroid, pemberian terapi kortikosteroid dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan penurunan produksi dan pembebasan eosinofil, tetapi bila jumlah eosinofil kembali normal menunjukkan prognosa yang baik. Penurunan jumlah eosinofil dapat pula disebabkan oleh: peradangan akut dan kronis, intoksikasi, trauma.

Penurunan jumlah basofil dapat disebabkan oleh khemoterapi, pada kebuntingan, hipertiroidismus, radiasi, pada infeksi akut dan selama pengobatan dengan glukokortikoid.

Limfopenia adalah penurunan jumlah absolut limfosit yang lebih kecil dari 1.000 per μl pada anjing dan kurang dari 1.500 per μl pada kucing. Limfopenia dapat disebabkan oleh: pemberian kortikosteroid, lisis limfosit pada penyakit canin Distemper pada anjing dan Hog cholera pada babi.

Monositopenia tidak mempunyai arti klinik pada pemeriksaan leukogram. Pada anjing penurunan jumlah monosit dapat disebabkan karena pemberian kortikosteroid terutama pada stadium permulaan dari stres dan setelah stadium akut dari penyakit.

REAKSI LEUKOMOID

Reaksi leukomoid adalah suatu leukositosis reaktif dan berlebihan yang ditandai dengan adanya sel darah putih/leukosit matur dan imatur (misalnya mieloblas, promielosit dan mielosit) dalam sirkulasi. Karena gambaran darah mirip dengan leukemia kronis, maka proses ini disebut dengan "reaksi leukomoid". Penyakit ini bukan merupakan penyakit primer sumsum tulang dan biasanya merupakan sekunder terhadap penyakit lain, yang paling sering terlibat adalah granulosis. Kelainan ini berkaitan dengan adanya infeksi berat atau kronik, toksik, peradangan, hemolisis berat atau metastatik. Untuk membedakan dengan leukemia dengan skor fosfatase alkali netrofil (*netrophil alkaline phosphatase*/NAP).

BAHAN BACAAN

1. Duncan, J.r., Keith, W.P., Adward, A.M. 1994. Veterinary Laboratory Medicine. Clinical Pathology. Third Ed. Iowa State. University Press. Ames.
2. Hoffbrand, A.V., J.E. Pettit., P.A.H. Moss. 2005. Kapita Selekt Hematologi. Edisi 4. Alih bahasa Lyana Setiawan, Penerbit buku Kedokteran. EGC. Jakarta.
3. Jacqueline H. Carr and Bernadette, F.R. 2004, Clinical Hematology Atlas. Elsevier Saunders.
4. Jain, N.C. 1986. Schalm's Veterinary Hematology. Lea & Febiger Philadelphia.
5. Kerr, M.G. 2002. Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Biochemistry and Haematology. Blackwell.
6. Sacher, R.A. and McPherson, R.A. 2004. Tinjauan Klinik Hasil Pemeriksaan Laboratorium. Edisi 11. Alih Bahasa Brahm U. Pendit dan Dewi Wulandari. Penerbit buku Kedokteran. EGC. Jakarta.
7. Thrall, M.A. 2005. Veterinary Hematology and Clinical Chemistry. Lippincott William & Wilkins.
8. Steven L Stockham. 2002. Fundamental of Veterinary Clinical Pathology. Iowa State Press.

TUGAS

1. Jelaskan hubungan antara eritropoietin dengan produksi eritrosit
2. Jelaskan klasifikasi anemia berdasarkan respons sumsum tulang dan berikan masing-masing paling sedikit dua contoh.
3. Apakah polisitemia?
4. Apakah komponen dan fungsi utama leukosit.

Klasifikasi morfologi yang khas untuk anemia megaloblastik?

- A. Normositik, normokromik
- B. Mikrositik, normokromik
- C. Makrositik, hipokromik
- D. Makrositik, normokromik
- E. Mikrositik, hipokromik

Tipe anemia manakah yang biasanya terjadi pada penderita leukemia akut?

- A. Mikrositik, hipokromik
- B. Mikrositik, hiperkromik
- C. Normositik, normokromik
- D. Makrositik, normokromik
- E. Mikrositik, normokromik

BAB 3

NEOPLASMA

HEMOPOIETIK

Oleh:

Retno Bijanti

TIK:

Setelah membaca Bab ini mahasiswa dapat membedakan antara kelainan mieloproliferatif dan kelainan limfoproliferatif.

Subpokok Bahasan:

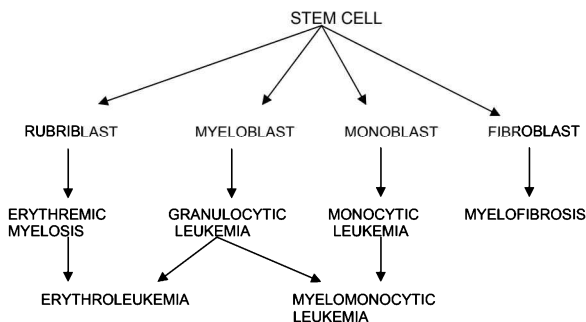
Klasifikasi dan gambaran laboratoris penyakit Mieloproliferatif dan Limfoproliferatif.

PENDAHULUAN

Neoplasma adalah suatu masa abnormal dari sel-sel yang mengalami proliferasi. Sel neoplasma berasal dari sel yang sebelumnya adalah normal, pertumbuhan sel neoplastik biasanya progresif, yaitu tidak mencapai keseimbangan tetapi lebih banyak mengakibatkan penambahan massa yang mempunyai sifat yang sama.

Kata tumor merupakan sinonim dengan neoplasma, sedangkan limfoma adalah neoplasma yang berasal dari kelenjar getah bening dan disebabkan oleh limfosit ganas serta kadang-kadang dapat bersirkulasi dalam darah dan menginfiltrasi organ-organ di luar jaringan limfoid. Limfoma biasanya bersifat ganas dan dapat berasal dari kelenjar limfe, limpa dan sel limfoid setiap organ.

Neoplasma/tumor dapat timbul dari sel-sel hemopoietik yang paling sering terjadi pada hewan peliharaan. Leukemia merupakan penyakit neoplasma yang melibatkan satu atau lebih jenis sel hematopoietik. Ketepatan dalam menentukan klasifikasi leukemia dapat membantu diagnosis dan menetapkan terapi/prognosa penyakit. Diagnosis leukemia harus mencakup katagorisasi jenis sel misalkan: limfositik, granulositik, monositik atau mielomonositik. Leukemia yang melibatkan netrofil dan prekursornya disebut sebagai granulositik, mielogenous atau mieloid leukemia. Istilah "granulo" pada umumnya berkaitan dengan granula leukosit (netrofil, eosinofil dan basofil) sedangkan istilah "mielo" berkaitan dengan sumsum tulang atau sel leukosit disumsum tulang kecuali limfosit.



Gambar 3-1. Kelainan Mieloproliferatif.

Keganasan hemopoietik adalah penyakit klonal yang diperkirakan berasal dari satu sel dalam sumsum tulang atau jaringan limfoid perifer yang telah mengalami perubahan genetik dan terbagi menjadi dua kelompok yaitu: Mieleproliferatif dan limfoproliferatif.

LEUKEMIA

Leukemia adalah penyakit neoplastik yang ditandai dengan diferensiasi dan proliferasi sel induk hematopoietik yang secara maligna melakukan transformasi yang menyebabkan penekanan dan penggantian sumsum tulang yang normal. Penyebab leukemia tidak diketahui, predisposisi genetik dan faktor lingkungan sangat berperan. Faktor lingkungan meliputi: radiasi, zat kimia (benzen, arsen, pestisida, kloramfenikol, fenilbutazon). Leukemia akut merupakan penyakit yang bersifat progresif dengan transformasi ganas yang menyebabkan terjadinya akumulasi progenitor hemopoietik sumsum tulang yang muda (disebut sel blas). Sedangkan leukemia kronis dapat dibedakan dengan leukemia akut berdasarkan progresinya yang lebih lambat. Pengertian gambaran darah leukemik adalah adanya sel neoplastik pada darah perifer yang dapat terjadi pada leukemia maupun limfosarcoma.

KLASIFIKASI LEUKEMIA

1. Leukemia Akut

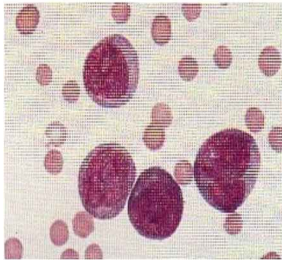
Biasanya $\geq 30\%$ ditemukan adanya blas di sumsum tulang, meliputi: Granulositik leukemia (Mieloblastik Leukemia/M1 dan Mieloblastik Leukemia dengan maturasi/M2), Myelomonositik Leukemia (M4), Monositik Leukemia (M5), Erthroleukemia (M6), Erithremic mielosis dan Megakaryoblastik leukemia (M7).

2. Leukemia Kronis

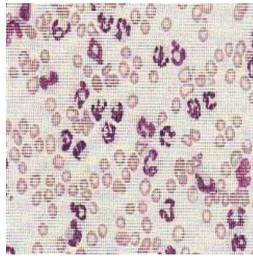
Biasanya $< 30\%$ ditemukan adanya blas di sumsum tulang, meliputi: Chronic Granulocytic Leukemia, Chronic Myelomonosytic Leukemia, Chronic Monocytic Leukemia, Chronic Eosinophilic Leukemia, Chronic Basophilic Leukemia, Essensial Trombocythemia dan Polycythemia Vera.

3. Lymphoid Leukemia

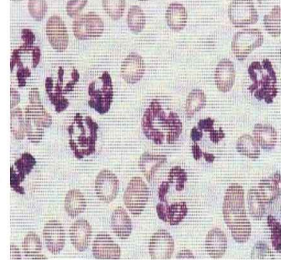
Meliputi: Acute Lymphoblastic Leukemia dan Chronic Lymphoblastic Leukemia.



Acute Lymphoblastic Leukemia



Chronic Granulocytic Leukemia



Gambar 3-2. Limfoproliferatif dan Mieloproliferatif

KLASIFIKASI KEGANASAN HEMOPOIETIK

KELAINAN MIELOPROLIFERATIF

Granulositik

- a. Akut Mieloid Leukemia
 - Akut mieloblastik leukemia (M1)
 - Akut promielositik leukemia
 - Akut eosinofilik leukemia
 - Akut basofilik leukemia
- b. Kronik Mieloid Leukemia
 - Kronik mielogenous leukemia
 - Kronik eosinofilik leukemia
 - Kronik basofilik leukemia

Monositik

- Akut monoblastik leukemia
- Akut monositik leukemia (M5)
- Kronik monositik leukemia

Eritoid

- Akut Eritremik mielositis
- Kronik Eritremik mielositis
- Polisitemia Vera

Megakariositik

- Akut megakariositik Leukemia

Tipe Campuran:

- Akut mielomonositik leukemia (M4)
- Kronik mielomonositik leukemia
- Eritroleukemia (M6)
- Akut limfoblastik & mieloblastik leukemia

Fibroblastik

- Akut dan kronik mielofibrosis

KELAINAN LIMFOPROLIFERATIF

Limfositik

- Limfoma
- Akut limfoblastik Leukemia
- Prolimfositik Leukemia
- Kronik limfoblastik Leukemia
- Hodgkin's disease
- Burkit's limfoma

Sel Plasma

- Multiple mieloma

MIELOPROLIFERATIF

Kelainan Mieloproliferatif adalah adanya gangguan pada hemopoietik stem sel dan ditandai oleh proliferasi klonal dari satu atau lebih komponen hemopoietik dalam sumsum tulang yang meliputi seri granulositik, monositik, eritrositik dan megakariositik. Kelainan Mieloproliferatif mempunyai karakteristik berupa hiperselularitas sumsum tulang, dengan maturasi tidak teratur serta sel-sel darahnya ada tendensi tidak normal. Kelainan mieloproliferatif paling sering ditemukan pada kucing daripada hewan domestik lain dan diasosiasikan dengan *Feline Leukemia Virus* (FeLV). Klasifikasi kelainan mieloproliferatif dapat dilihat pada tabel klasifikasi keganasan hemopoietik dan masing-masing penyakit saling terkait satu dengan yang lain (Gambar 8).

LIMFOPROLIFERATIF

Kelainan Limfoproliferatif biasanya digunakan untuk menjelaskan proliferasi neoplastik sel limfoid dan kelainan limfoproliferatif terbatas hanya pada seri limfosit termasuk sel plasma. Gangguan limfoproliferatif mencerminkan pertumbuhan dan proliferasi tanpa kendali dari sel-sel turunan limfoid. Neoplasma yang berasal dari limfoproliferatif/sel plasma dapat diklasifikasikan sebagai limfoproliferatif atau neoplasma limfoid. Kelainan limfoproliferatif lebih sering dijumpai pada hewan domestik jika dibandingkan dengan mieloproliferatif. Sedangkan pada kucing yang terkena kelainan limfoproliferatif didapatkan FeLV dan FIV (*Feline Immunodefisiensi Virus*) positif. Kelainan Limfoproliferatif dikelompokkan menjadi leukemia limfoid primer, limfoma atau tumor/neoplasma sel plasma (Multiple Mieloma)

BAHAN BACAAN

1. Duncan, J.r., Keith, W.P., Adward, A.M. 1994. *Veterinary Laboratory Medicine. Clinical Pathology*. Third Ed. Iowa State. University Press. Ames.
2. Hoffbrand, A.V., J.E. Pettit., P.A.H. Moss. 2005. *Kapita Selekt Hematologi*. Edisi 4. Alih bahasa Lyana Setiawan, Penerbit buku Kedokteran. EGC. Jakarta.
3. Jacqueline H. Carr and Bernadette, F.R. 2004, *Clinical Hematology Atlas*. Elsevier Saunders.
4. Jain, N.C. 1986. *Schalm's Veterinary Hematology*. Lea & Febiger Philadelphia.
5. Kerr, M.G. 2002. *Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Biochemistry and Haematology*. Blackwell.
6. Sacher, R.A. and McPherson, R.A. 2004. *Tinjauan Klinik Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Edisi 11. Alih Bahasa Brahm U. Pendit dan Dewi Wulandari. Penerbit buku Kedokteran. EGC. Jakarta.

7. Thrall, M.A. 2005, *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*. Lippincott William & Wilkins.
8. Steven L Stockham. 2002, *Fundamental of Veterinary Clinical Pathology*. Iowa State Press.

TUGAS

Tipe anemia manakah yang biasanya terjadi pada penderita leukemia akut?

- A. Mikrositik, hipokromik
- B. Mikrositik, hiperkromik
- C. Normositik, normokromik
- D. Makrositik, normokromik
- E. Mikrositik, normokromik

BAB 4

HEMOSTASIS DAN GANGGUANNYA

Oleh:

Retno Bijanti

TIK:

Setelah membaca bab ini mahasiswa dapat memahami rangkaian peristiwa yang terjadi pada pembuluh darah yang cidera dengan mengidentifikasi faktor plasma yang dimiliki oleh sistem intrinsik maupun ekstrinsik, mampu menjelaskan penyebab terjadinya sumbat dan bahan yang dilepaskan trombosit, memahami tujuan fibrinolisis serta gangguan pada proses pembekuan darah.

Subpokok Bahasan:

Macam Hemostasis, sistem pembuluh darah, trombosit, sistem pembekuan, Fibrinolisis, gangguan dan penyakit hemostasis.

PENDAHULUAN

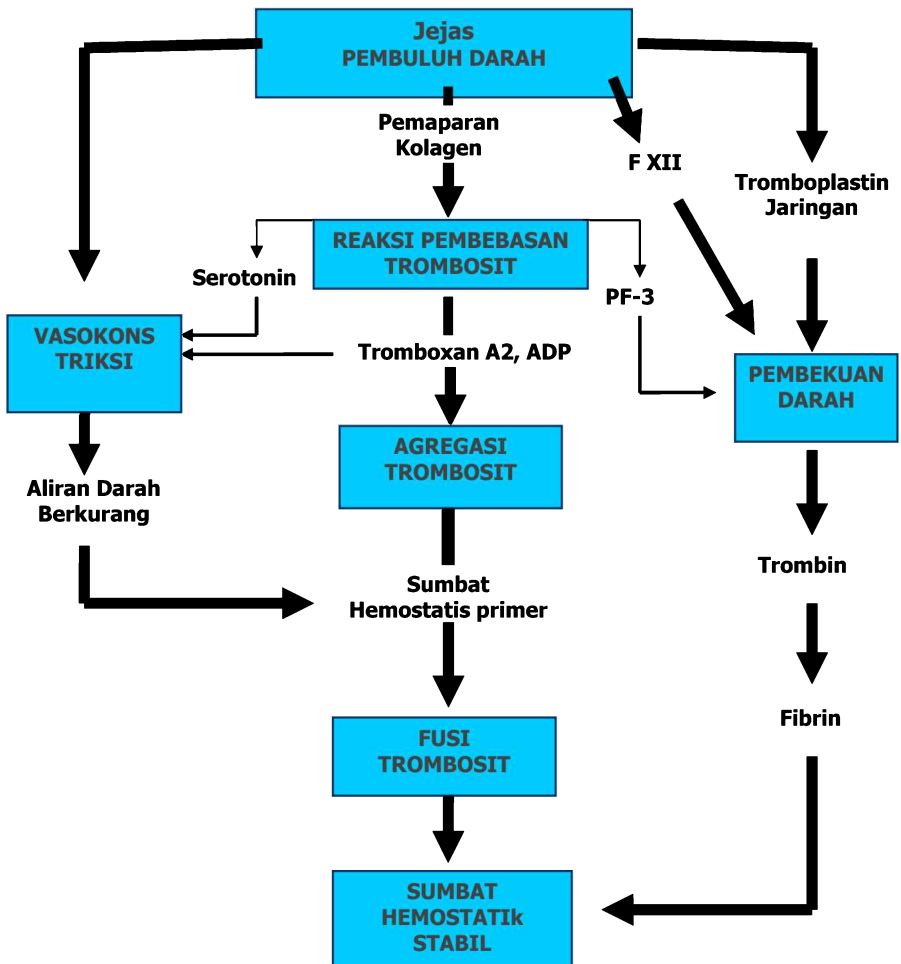
Hemostasis merupakan mekanisme dalam tubuh untuk melindungi diri dari kehilangan darah, yaitu dengan menghentikan terjadinya perdarahan spontan dalam pembuluh darah yang mengalami kerusakan serta mengatasi perdarahan akibat trauma dan sekaligus mempertahankan darah dalam keadaan cair di dalam kompartemen vaskuler. Hemostasis dan koagulasi merupakan serangkaian reaksi yang menyebabkan pengendalian perdarahan melalui pembentukan trombosit dan bekuan fibrin pada tempat yang mengalami kerusakan/cedera. Kegagalan hemostasis akan menimbulkan perdarahan, sedangkan kegagalan mempertahankan darah tetap dalam keadaan cair dapat menyebabkan trombosis. Baik perdarahan maupun trombosis sangat sering terjadi dan merupakan masalah klinis yang berbahaya, karena bila terjadi gangguan hemostasis maka luka sekecil apapun dapat menyebabkan perdarahan yang dapat membahayakan jiwa, demikian pula sebaliknya apabila kecenderungan yang tinggi dari darah untuk membeku akan mempermudah terbentuknya trombus sehingga trombus dan emboli menjadi semakin besar.

HEMOSTASIS

Pada saat terjadi cedera ada tiga proses utama yang bertanggung jawab atas proses hemostasis dan pembekuan, yaitu: (1) Vasokonstriksi sementara; (2) Reaksi trombosit, yang terdiri dari adhesi, reaksi pelepasan dan agregasi trombosit; (3) pengaktifan faktor pembekuan. Pada proses hemostasis ada dua tingkatan, yaitu: *Hemostasis primer* (penghentian perdarahan atau terjadi pembentukan barier hemostatis yang bersifat sementara) dan *Hemostasis sekunder* (pembekuan darah atau terjadinya proses pembentukan fibrin).

Pada hemostasis primer, segera setelah terjadi luka trombosit akan melekat pada serabut jaringan ikat kolagen pada tepi luka. Selama luka tidak begitu besar, maka akan segera terbentuk tutup yang berupa sumbat yang berasal dari hasil agregasi trombosit. Proses selanjutnya adalah terbentuknya trombin, sebagai pengaktifan trombin ini akan terjadi proses pelepasan trombosit menjadi massa homogen dan zat yang dibebaskan oleh trombosit antara lain adalah: serotonin dan PF3 yang berfungsi sebagai vasokonstriksi dapat daerah yang terluka sehingga perdarahan berhenti.

Pada hemostasis sekunder, sumbat trombosit yang telah terbentuk tidak dapat menutup luka untuk selamanya, oleh sebab itu diperlukan sumbat yang lebih kuat



Gambar 4-1. Proses Hemostatis.

dengan pembentukan fibrin dan pembentukan trombus bekuan. Yang berperan pada hemostasis sekunder di samping trombosit, berbagai faktor plasmatik dan jaringan yang keseluruhannya disebut dengan faktor pembekuan.

Proses koagulasi yang terjadi pada cidera vaskuler diawali dengan vasokonstriksi, diikuti dengan adhesi trombosit pada dinding pembuluh darah yang cidera dan ADP dilepas oleh trombosit yang menyebabkan terjadinya agregasi trombosit, kemudian PF3 yang berasal dari membran trombosit juga mempercepat pembekuan plasma sehingga terbentuk sumbat trombosit yang diperkuat dengan pembentukan fibrin. Setelah terjadi pembentukan bekuan, maka diperlukan untuk melakukan penghentian pembekuan darah lebih lanjut untuk menghindari pembentukan trombotik/trombus.

Mekanisme hemostatik secara normal terdiri dari empat sistem utama, yaitu: (1) Sistem pembuluh darah (vaskuler), (2) Trombosit, (3) Sistem pembekuan, (4) Sistem fibrinolitik.

SISTEM PEMBULUH DARAH (VASKULER)

Pembuluh darah mempunyai lapisan otot polos yang mengelilingi sel endotel yang menutupi permukaan lumen. Apabila pembuluh rusak, maka otot-otot tersebut akan berkonstriksi dan mempersempit jalur yang dilalui oleh darah dan kadang-kadang menghentikan secara total aliran darah.

Selain itu pembuluh darah dapat melepaskan tromboplastin jaringan yang berfungsi mengaktifasi faktor pembekuan (prokoagulan) masuk kedalam sirkulasi. Tromboplastin jaringan akan bereaksi dengan Faktor VII dan akan mengaktifkan trombin, sedangkan trombin bersama trombosit dan fibrinogen akan membentuk bekuan.

Di samping itu endotel pembuluh darah dapat berfungsi sebagai anti trombotik, yaitu dengan jalan melepaskan *aktivator plasminogen* (berfungsi dalam proses penghancuran trombus dan memproduksi ADP-ase) dan *reseptor trombin* (bila berikatan dengan trombin akan mengaktifasi protein-C yang merupakan protein dalam plasma yang bila diaktifasi dapat menghambat proses koagulasi). Jadi pembuluh darah memegang peranan penting dalam memelihara keseimbangan antara menghentikan perdarahan dan menghambat pembentukan trombus. Trombus adalah massa padat atau sumbatan yang terbentuk dari unsur darah dalam sirkulasi yang terdiri dari trombosit dan fibrin.

TROMBOSIT

Fungsi utama trombosit adalah pembentukan sumbat mekanik selama respons hemostasis normal terhadap cedera vaskular, tanpa trombosit dapat terjadi kebocoran darah spontan melalui pembuluh darah kecil.

Trombosit bukan merupakan sel, melainkan berupa pecahan granular sel yang merupakan unsur sel dari sumsum tulang yang terkecil dan vital untuk

proses hemostasis dan pembekuan darah. Trombosit mutlak diperlukan pada proses penghentian perdarahan dan pembekuan darah, karena di dalam trombosit terdapat granula yang di dalamnya mengandung faktor pembekuan darah, faktor agregasi ADP (*Adenosin Difosfat*), serotonin (vasokonstriktor yang kuat), fibrinogen, Faktor Von Willebrand, histamin, ion kalsium, tromboxan A₂ (yang dapat menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah yang terluka) dan PF3 (Platelet Faktor 3 yang dapat menyebabkan pembekuan bila bersama faktor plasma). Semua faktor tersebut dilepaskan dan diaktifkan akibat respons terhadap cedera, tanpa adanya trombosit dapat terjadi kebocoran darah spontan melalui pembuluh darah kecil.

Trombosit akan melaksanakan fungsinya melalui reaksi adhesi, sekresi, agregasi dan fusi trombosit sebagai respons terhadap cedera vaskuler. **Adhesi trombosit** berhubungan dengan peningkatan daya lekat trombosit, sehingga trombosit berlekatan satu sama lain serta dengan endotel atau jaringan yang cedera. Dengan demikian terbentuk sumbat hemostatik primer. Setelah cedera pembuluh darah, trombosit melekat pada jaringan ikat subendotel yang terbuka dan bergerak sepanjang pembuluh darah. Setelah adhesi trombosit akan menonjolkan pseudopodia-pseudopodia panjang untuk memperkuat interaksi antar trombosit yang berdekatan, sehingga menghasilkan suatu massa trombosit yang lengket dan dipermudah oleh proses agregasi trombosit. **Agregasi** trombosit adalah kemampuan trombosit melekat satu sama lain untuk membentuk sumbat. Kemudian akan terjadi sekresi isi granula trombosit yang meliputi: ADP, serotonin, fibrinogen, enzim lisosom dan PF3. ADP dapat menyebabkan trombosit membengkak serta dapat mendorong membran trombosit pada trombosit yang berdekatan agar dapat melekat satu sama lain. Sedangkan kolagen dan trombin dapat membantu pelepasan ion kalsium intrasel dari membran, yang dapat menyebabkan pembentukan suatu senyawa yang disebut Tromboksan A₂, yang berfungsi untuk memperkuat agregasi trombosit dan aktivitas vasokonstriksi yang kuat. ADP dan Tromboksan A₂ yang dilepaskan menyebabkan makin banyak trombosit yang beragregasi pada tempat cedera vaskuler dan menyebabkan terbentuknya massa trombosit yang cukup besar untuk menyumbat daerah kerusakan endotel, keadaan ini dapat menyebabkan fusi yang bersifat ireversibel pada trombosit-trombosit yang beragregasi pada lokasi cedera vaskuler tersebut. Terjadinya fusi trombosit dipengaruhi oleh trombin dan pembentukan fibrin dapat memperkuat stabilitas sumbat trombosit yang terbentuk. Pada reaksi pembebasan ini, Faktor trombosit 3 (PF3) yaitu senyawa yang dibebaskan dari sitoplasma internal trombosit untuk meningkatkan proses koagulasi dan pembentukan sumbat hemostatik sekunder yang stabil.

SISTEM PEMBEKUAN

Setelah pengaktifan trombosit dan pembebasan Faktor trombosit 3 (PF3), terjadi pengaktifan proses koagulasi disertai dengan pembentukan trombin.

Pembentukan trombin dapat dihasilkan melalui jalur koagulasi intrinsik atau jalur koagulasi ekstrinsik, dengan pengaktifan faktor-faktor pembekuan darah melalui kontak sehingga terjadi pembentukan bekuan atau trombus. Tujuan sistem koagulasi ini adalah menghasilkan enzim serin protease aktif (trombin) yang bekerja secara selektif pada protein plasma larut (fibrinogen), untuk mengubah fibrinogen menjadi fibrin yang tidak larut. Pemberian nama faktor yang terlibat pada sistem koagulasi menggunakan Angka Romawi untuk mengidentifikasi faktor koagulasi/prokoagulan, semua faktor ini terdapat dalam darah berbentuk inaktif. Sedangkan bentuk aktif prokoagulan yang ikut dalam rangkaian reaksi diberi tanda huruf "a" setelah angka Romawi. Selain itu ada protein lain dalam plasma yang berfungsi dalam sistem koagulasi tetapi tidak menggunakan huruf Romawi, yaitu: Prekalikrein dan Kininogen Berat Molekul Besar (HMWK = *High Molekuler Weight Kininogen*). Prekalikrein dan HMWK bersama Faktor XI dan Faktor XII dinamakan faktor kontak dan diaktivasi pada saat cedera berkontak langsung dengan permukaan faktor jaringan.

Faktor pembekuan/faktor koagulasi/prokoagulan dengan kekecualian Faktor III (tromboplastin jaringan) dan Faktor IV (ion kalsium), merupakan protein plasma yang bersirkulasi dalam darah sebagai molekul-molekul non aktif. Tiap faktor yang diaktivasi (kecuali Faktor V, VIII, XIII dan I) merupakan enzim pemecah protein dan dapat mengaktivasi prokoagulan berikutnya. Proses pembekuan melibatkan aktivasi berurutan sejumlah faktor pembekuan darah yang ditandai dengan angka Romawi tersebut di atas. Aktivitas pembekuan berlangsung dalam 3 tingkatan, yaitu: (1) Pembentukan plasma tromboplastin (dapat melalui dua jalur: jalur intrinsik atau intravaskuler dan jalur ekstrinsik atau ekstrasvaskuler); (2) Pembentukan protrombin dan trombin; (3) Pembentukan fibrinogen dan fibrin.

Produksi fibrin dimulai dengan perubahan Faktor X menjadi Xa. Aktivasi Faktor X dapat dimulai dari jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik. Pada Jalur intrinsik/sistem intravaskuler: Reaksi dimulai dengan pengaktifan Faktor XII pada permukaan vaskuler yang luka dan dibantu oleh suatu kofaktor yang disebut dengan HMWK yang mengubah prakalikrein menjadi kalikrein yang akan memicu proses koagulasi. Di samping itu secara berantai juga akan terjadi pengaktifan Faktor XI, IX, ion kalsium, PF3 dan Faktor VIII yang harus dilibatkan sebelum faktor X dapat diaktivasi.

Pengaktifan jalur ekstrinsik/sistem ekstrasvaskuler: Produk-produk jaringan yang rusak dapat menyebabkan darah cair mengalami koagulasi. Proses ini dimulai dengan pembebasan faktor jaringan atau tromboplastin jaringan (Faktor III) yang dilepaskan oleh endotel pembuluh darah yang terluka dan akan mengaktivasi Faktor VII, yang secara langsung mempengaruhi Faktor X menjadi aktif yaitu bentuk Xa. Karena faktor jaringan tidak terdapat di dalam darah maka faktor ini merupakan faktor ekstrinsik koagulasi, sehingga rangkaian ini dinamakan jalur ekstrinsik. Faktor VII dapat mengalami pengaktifan apabila terdapat kalikrein yang berkaitan dengan fase kontak koagulasi.

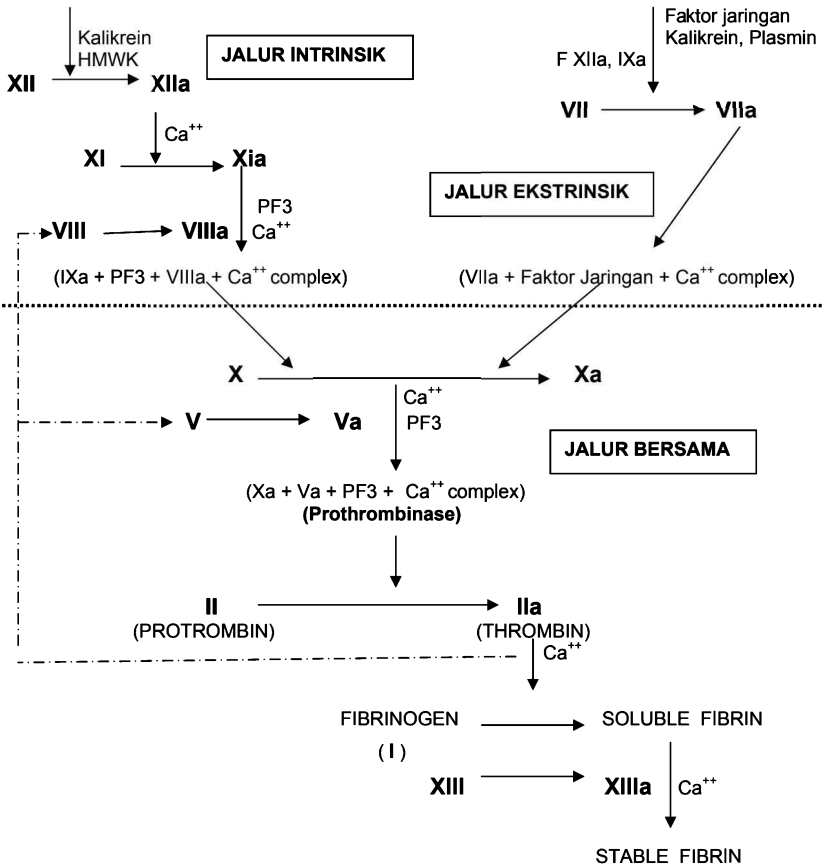
Pada Jalur Bersama: Merupakan aktivasi Faktor X yang merupakan pertemuan kedua sistem/jalur tersebut di atas. Baik jalur intrinsik maupun jalur ekstrinsik

akan bertemu membentuk Jalur bersama yang akan memecah protein plasma protrombin (II) menjadi bentuk aktifnya yaitu trombin (IIa) dengan bantuan PF3. Trombin adalah enzim proteolitik yang mempunyai potensi besar selain dapat memecah fibrinogen membentuk fibrin monomer yang dihasilkan berpolimerisasi membentuk bekuan yang distabilkan oleh Faktor XIII dan mengalami polimerisasi menjadi jalinan fibrin yang kuat; di samping itu trombin juga memperkuat pengaktifan Faktor V dan Faktor VIII, serta faktor IX. Faktor XIII juga diaktifkan oleh trombin bersama ion kalsium, Faktor XIIIa akan menstabilkan polimer fibrin dengan pembentukan ikatan silang yang terikat secara kovalen.

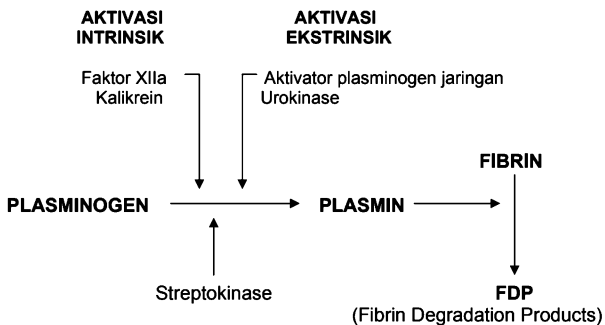
Sistem/jalur intrinsik maupun jalur ekstrinsik melengkapi satu sama lain dan keduanya dibutuhkan untuk hemostasis normal. Setelah luka jaringan, aktivator jaringan menghasilkan sedikit trombin juga menghasilkan fibrin yang akan mempercepat jalan sistem intrinsik dengan mengaktivasi Faktor VIII dan Faktor V.

FIBRINOLISIS

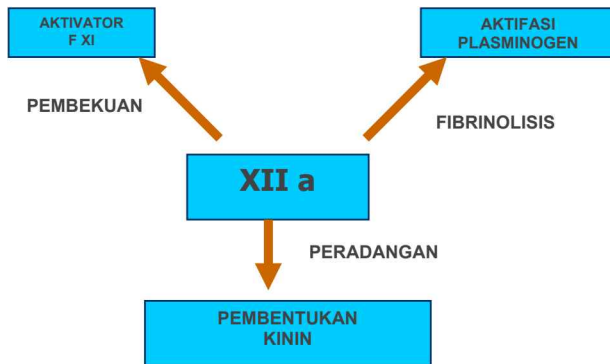
Fibrinolisis juga seperti proses koagulasi yaitu respons hemostatik yang normal terhadap kerusakan vaskuler. Bersamaan dengan pengaktifan koagulasi juga terjadi pengaktifan salah satu mekanisme antikoagulan alami, yaitu sistem fibrinolitik. Sistem fibrinolitik merupakan rangkaian yang fibrinnya dipecah oleh plasmin menjadi produk degradasi fibrin yang mengganggu aktivitas trombin, fungsi trombosit dan polimerisasi fibrin sehingga dapat menyebabkan hancurnya bekuan. Fungsi Plasmin adalah untuk menyingkirkan bekuan fibrin dengan menghancurkan fibrin potongan kecil atau produk degradasinya (*Produk Degradasi Fibrin* atau FDP) dan juga menguraikan Faktor VIII dan Faktor V. *Proaktivator plasminogen* adalah protein yang bersirkulasi bersama enzim streptokinase dan faktor XIIa akan dikatalisasi menjadi *aktivator plasminogen*, dengan adanya enzim tambahan seperti urokinase aktivator tersebut akan merubah plasminogen menjadi plasmin. Pembentukan plasmin terjadi dari plasminogen (protein plasma inaktif) yang terikat pada trombus diubah menjadi plasmin oleh aktivator-aktivator baik dari dinding pembuluh darah (aktivasi intrinsik) maupun dari jaringan (aktivasi ekstrinsik). Proses ini dipicu oleh aktivator plasminogen yang dirangsang oleh Faktor XIIa, kalikrein (intrinsik) dan aktivator plasminogen jaringan dari sel endotel (ekstrinsik). Aktivator ini memiliki afinitas yang sangat tinggi terhadap fibrin dan bukan fibrinogen, sehingga pengaktifan fibrinolisis terjadi di dalam bekuan dan tidak terjadi di dalam darah yang bersirkulasi.



Gambar 4-2. Skema Pengaktifan Trombin dan Pembentukan Fibrin



Gambar 4-3. Sistem Fibrinolitik



Gambar 4-4. Aktivasi faktor XII

GANGGUAN HEMOSTASIS

Perdarahan abnormal dapat disebabkan oleh: Kelainan vaskuler, trombositopenia, gangguan fungsi trombosit dan gangguan proses pembekuan/koagulasi.

Kelainan vaskuler atau pembuluh darah dapat disebabkan oleh gangguan struktural, peradangan pembuluh darah yang ditandai dengan mudah memar dan perdarahan spontan pada pembuluh darah kecil. Perdarahan yang sering terjadi terutama pada kulit dan dapat menimbulkan petekie, ekimosis atau keduanya. Kelainan vaskuler atau kelainan pembuluh darah dapat bersifat hereditas atau didapat.

Kelainan trombosit dapat diketahui dengan mengevaluasi trombosit dengan cara mengetahui kualitas dan kuantitasnya. Bleeding time merupakan salah satu uji/test untuk mengetahui kelainan trombosit. Kelainan trombosit atau platelet secara kuantitatif dapat disebabkan karena kegagalan produksi, masa hidup (*life span*) dari trombosit yang memendek atau jumlah trombosit meningkat. Sedangkan kelainan trombosit secara kualitatif dapat disebabkan karena kegagalan pelekatan dan kegagalan agregasi trombosit.

Gangguan proses pembekuan biasanya disebabkan karena kegagalan sintesis atau defisiensi faktor pembekuan yang paling sering ditemukan dan terdapatnya inhibitor pada sirkulasi.

Pemeriksaan Laboratorium pada hemostasis meliputi:

Bleeding time (BT), *Clotting Time* (CT) Jumlah platelet dan konsentrasi fibrinogen, test PF3. Kemudian dapat dilanjutkan dengan pemeriksaan faktor koagulasi, meliputi: Waktu Protrombin atau *Protrombin Time* (PT): terutama untuk mengukur Faktor II, VII, V dan X (Pemeriksaan jalur ekstrinsik dan jalur bersama); Waktu Tromboplastin Parsial atau *Partial Tromboplastin Time* (PTT): terutama untuk mengukur Faktor XII, XI, IX, VIII, V dan X (Pemeriksaan jalur intrinsik dan jalur bersama); Waktu Trombin atau *Trombin Time* (TT): hanya untuk pemeriksaan fibrinogen (Faktor I).

PENYAKIT HEMOSTASIS PADA HEWAN

Hemofilia A

Hemofilia A merupakan kelainan sex-linked recessive yang diturunkan dari induk ke anak jantan dan merupakan gangguan perdarahan yang berlebihan baik pada manusia maupun pada hewan terutama pada anjing dan kucing yang disebabkan oleh defisiensi Faktor VIII.

Hemofilia B

Banyak ditemukan pada anjing, secara klinis gejalanya tidak terlalu nampak, yang disebabkan oleh defisiensi Faktor IX

Defisiensi faktor VII

Merupakan kelainan autosomal recessive yang banyak ditemukan pada anjing dengan perdarahan ringan. Protrombin Time memanjang.

Defisiensi faktor X, faktor XI, faktor XII

Merupakan kelainan yang disebabkan karena tidak sempurnanya pembentukan trombin melalui jalur intrinsik, biasanya tidak menunjukkan gejala dan banyak ditemukan pada kucing. Pada defisiensi Faktor X pemeriksaan laboratorium menunjukkan PPT, PT memanjang. Pada defisiensi Faktor XI: kadang disebut Hemofilia C, PTT memanjang. Pada defisiensi Faktor XII: Clotting Time dan PTT memanjang (paling signifikan).

Kekurangan vitamin K dan antagonisme

Vitamin K penting dalam pembentukan beberapa protein koagulasi seperti: Faktor II, VII, IX dan X. Biasanya ditemukan pada anjing dengan tanda-tanda perdarahan hebat pada lubang-lubang tubuh, shock. Untuk diagnosa dilakukan deteksi ada tidaknya faktor VII, uji PT dan PTT ada pemanjangan atau tidak.

BAHAN BACAAN

1. Duncan, J.r., Keith, W.P., Adward, A.M. 1994. Veterinary Laboratory Medicine. Clinical Pathology. Third Ed. Iowa State. University Press. Ames.
2. Hoffbrand, A.V., J.E. Pettit., P.A.H. Moss. 2005. Kapita Selekt Hematologi. Edisi 4. Alih bahasa Lyana Setiawan, Penerbit buku Kedokteran. EGC. Jakarta.
3. Jacqueline H. Carr and Bernadette, F.R. 2004, Clinical Hematology Atlas. Elsevier Saunders.

4. Jain, N.C. 1986. Schalm's Veterinary Hematology. Lea & Febiger Philadelphia.
5. Kerr, M.G. 2002. Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Biochemistry and Haematology. Blackwell.
6. Sacher, R.A. and McPherson, R.A. 2004. Tinjauan Klinik Hasil Pemeriksaan Laboratorium. Edisi 11. Alih Bahasa Brahm U. Pendit dan Dewi Wulandari. Penerbit buku Kedokteran. EGC. Jakarta.
7. Thrall, M.A. 2005. Veterinary Hematology and Clinical Chemistry. Lippincott William & Wilkins.
8. Steven L Stockham. 2002. Fundamental of Veterinary Clinical Pathology. Iowa State Press.

TUGAS

1. Jelaskan mekanisme hemostatik secara normal
2. Sebutkan macam-macam penyakit hemostasis pada hewan
3. Terangkan bagaimana pengaktifan jalur ekstrinsik
4. Ceriterakan proses yang terjadi pada jalur bersama
5. Apa yang anda ketahui mengenai trombosit dan jelaskan fungsi trombosit

Pada penderita defisiensi Vitamin K, tes koagulasi tersebut di bawah ini akan menjadi abnormal, yaitu:

- A. PT dan APTT
- B. Waktu perdarahan
- C. Kadar fibrinogen
- D. Waktu trombin
- E. Clotting time

BAB 5

IMUNOHEMATOLOGI

Oleh:

M. Gandul Atik Yuliani

R. Budi Utomo

TIK:

Setelah membaca mahasiswa dapat menjelaskan mengenai konsep hematologi, golongan darah, tranfusi darah serta berbagai penyakit akibat gangguan imunohematologi.

Subpokok Bahasan:

Reaksi antigen dan antibodi dalam darah, golongan darah pada hewan dan manusia; indikasi dan langkah-langkah tranfusi darah pada hewan, antikoagulansia beserta dosis dan kegunaannya dan gangguan imunohematologi.

PENDAHULUAN

Menurut sejarah perkembangan laboratorium, imunohematologi merupakan bagian ilmu di mana laboratorium yang berhubungan dengan ilmu tersebut menunjang dalam menegakkan diagnosa suatu penyakit infeksi.

Dalam perkembangan selanjutnya, ternyata bahwa imunohematologi dewasa ini tidak saja berkisar sekitar masalah infeksi tetapi sudah meluas hingga ruang lingkupnya telah meliputi hampir semua disiplin ilmu. Banyak jenis penyakit yang dahulunya tidak diketahui sebab-sebabnya, sekarang sudah dapat dijelaskan proses penyakitnya berdasarkan imunohematologi.

Perkembangan yang pesat dalam imunohematologi membuka jalan bagi ilmu patologi klinik untuk secara luas menerapkan pemeriksaan laboratorium untuk menunjang diagnosis atau sebagai pedoman penatalaksanaan penderita. Secara Umum pemeriksaan imunohematologi untuk menunjang diagnosa tersebut dibagi dalam dua golongan yaitu:

1. Pemeriksaan untuk menetapkan kompetensi immunologic atau menilai fungsi imunologi, baik pada hewan normal maupun pada penderita penyakit imunologi.
2. Pemeriksaan yang dipakai untuk menunjang diagnosa penyakit-penyakit tanpa latar belakang kelainan reaksi imunohematologi.

ANTIGEN-ANTIBODI DARAH

Lingkungan di sekitar kita mengandung berbagai jenis unsure pathogen, misalnya bakteri, virus, fungus, protozoa dan parasit yang dapat menyebabkan infeksi pada hewan dan manusia.

Infeksi yang terjadi pada hewan normal umumnya singkat dan jarang meninggalkan kerusakan permanent. Hal ini disebabkan tubuh hewan normal memiliki suatu sistem yang disebut sistem imun yang melindungi tubuh terhadap

unsur-unsur pathogen tersebut. Respons imun seseorang (individu) terhadap unsur-unsur pathogen sangat tergantung pada kemampuan sistem imun untuk mengenal molekul-molekul asing tersebut atau yang lebih spesifik adalah antigen yang terdapat pada permukaan unsur patogen tersebut dan kemampuan untuk melakukan reaksi yang tepat untuk menyingkirkan antigen asing keluar dari tubuh individu yang bersangkutan.

Kemampuan ini dimiliki oleh komponen-komponen sistem imun yang terdapat dalam jaringan limforetikuler yang letaknya tersebar di seluruh tubuh, misal dalam sumsum tulang, kelenjar limfe, limpa, thymus, sistem pernafasan saluran cerna dan organ-organ lain. Sel-sel yang terdapat dalam jaringan ini berasal dari sel induk (stem sel) dalam sumsum tulang yang berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel, kemudian beredar dalam tubuh melalui darah, limfe serta jaringan limfoid dan dapat menunjukkan respons terhadap suatu rangsangan sesuai dengan sifat dan fungsi masing-masing.

Rangsangan terhadap sel-sel tersebut terjadi apabila ke dalam tubuh masuk suatu zat yang oleh sel/jaringan tadi dianggap asing yaitu yang disebut "antigen". Sistem imun dapat membedakan zat asing ("non self") dan zat yang berasal dari tubuh sendiri ("self"). Pada keadaan patologik, sistem imun ini tidak dapat membedakan self dan non self sehingga sel-sel dalam sistem imun membentuk zat anti terhadap jaringan tubuhnya sendiri yang disebut "autoantibodi").

INTERAKSI ANTIGEN-ANTIBODI

Interaksi antigen-antibodi in vitro merupakan dasar imunokimia dapat dibagi dalam dua kategori, yaitu: kategori primer dan kategori sekunder.

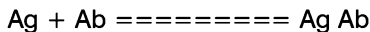
- a) Interaksi antigen-antibodi primer adalah permulaan reaksi dan merupakan pengikatan antigen-antibodi tingkat molekuler. Biasanya reaksi ini tidak terlihat dengan mata belaka tetapi memerlukan suatu indikator, misalnya dengan me label antigen atau antibodi dengan berbagai zat seperti radiounisotop, enzim atau zat warna fluorescein dan lain-lain. Sesuai dengan label yang dipakai maka teknik penetapan interaksi antigen-antibodi yang menggunakan label radio isotop disebut teknik Radio Immuno Assay (RIA) dan teknik yang menggunakan label enzim disebut teknik ELISA, sedangkan teknik yang menggunakan indikator fluorescensi disebut teknik ImmunoFluorescenci. Teknik-teknik itu bermanfaat untuk penetapan antigen-antibodi yang kadarnya rendah.
- b) Interaksi antigen-antibodi sekunder dapat mengakibatkan presipitasi atau aglutinasi.

Reaksi antigen-antibodi dapat terjadi langsung, tetapi kadang-kadang reaksi baru terjadi apabila ada komplemen. Apabila antigen yang ada dalam larutan direaksikan dengan antibodi spesifik, akan terbentuk kompleks antigen-antibodi yang besar sehingga kompleks mengendap dan terjadi "PRESIPITASI".

Bila antigen itu terikat pada suatu partikel, misalnya partikel lateks, kuman, eritrosit, eritrosit maupun partikel lain, maka interaksi antigen-antibodi tersebut menyebabkan terjadinya gumpalan atau "AGLUTINASI".

Interaksi antigen-antibodi sekunder merupakan dasar berbagai jenis teknik uji invitro, misalnya teknik imunodifusi, aglutinasi lateks, hemaglutinasi, ujifiksasi komplemen, turbidimetri, nefelometri dan lain-lain.

Ikatan antigen-antibodi merupakan ikatan yang reversible dan mudah lepas (disosiasi).



$$K = \frac{[\text{Ag Ab}]}{[\text{Ag}] [\text{Ab}]}$$

[Ab] = banyaknya antigen combining site pada permukaan antibodi

[Ag] = konsentrasi (dosis Ag)

Makin sesuai antibodi dengan antigen, reaksi makin bergeser ke kanan dan kompleks antigen-antibodi makin sulit berdisosiasi. Ini berarti bahwa antibodi mempunyai afinitas yang tinggi terhadap antigen yang bersangkutan.

GOLONGAN DARAH DAN TRANSFUSI DARAH

GOLONGAN DARAH

Dalam kuliah ini akan dibicarakan tentang antigen-antigen pada sel eritrosit, lekosit dan trombosit. Antigen pada sel eritrosit berkaitan erat dengan golongan darah, ada hubungan dengan masalah transfusi darah, sedangkan antigen lekosit dan trombosit ada kaitannya dengan transplantasi jaringan.

Pada tahun 1900 Lndsteiner orang pertama yang menemukan antigen ABO pada manusia. Kemudian Erlich dan Mogenroth menemukan antigen pada kambing. Eritrosit pada hewan memiliki beberapa antigen spesifik spesies sehingga mempunyai banyak sistem golongan darah. Antigen-antigen tersebut kadang-kadang mempunyai nama sama dengan spesies lain, misalnya antigen A pada anjing tidak sama dengan antigen A pada manusia.

Antigen pada semua sistem golongan darah pada setiap individu berada pada satu eritrosit, masing-masing sistem golongan darah menempati lokasi terpisah pada permukaan sel eritrosit. Beberapa antigen eritrosit terdapat pada trombosit (platelet), lekosit dan jaringan-jaringan lain dalam konsentrasi kecil.

Bahan-bahan (substansi) golongan darah tertentu ditemukan larut dalam plasma, air liur, air susu, cairan lambung, cairan sistem ovarium.

Penentuan golongan darah utama digunakan untuk genetic dan breeding. Kembar monozygot dapat dibedakan dengan dizygot dengan menunjukkan golongan darah yang lahir kemudian. Selain itu dapat mengetahui petanda sifat

fisiologik dan biokimia tertentu, misalnya domba dengan gen antigen M juga mempunyai gen tinggi ion Ca dalam eritrosit.

Manfaat untuk menentukan golongan darah yaitu:

1. Mengetahui asal-usul/keturunan
2. Penentuan induknya
3. Untuk transfusi darah
4. Identifikasi

Golongan darah pada sistem ABO:

Gol. Darah	Aglutinogen (antigen)	Aglutinin (antibodi)
O	-----	Anti A, Anti B
A	Antigen A	Anti B
B	Antigen B	Anti A
AB	Antigen A, Antigen B	-----

Macam dan Sistem golongan darah pada hewan:

Spesies	Sistem gol.darah	Teknik tiping	Alloantibodi alami	Transfer ab
Manusia	4	aglutinasi	Anti A, Anti B	Placenta
Sapi	12	hemolitik	Anti J	Kolustrum
Domba	8	hemolitik	Anti R	Kolustrum
		Aglutinasi	Anti O	-" -
Kuda	8	hemolitik	Anti A	Kolustrum
		Aglutinasi		
Babi	15	Hemolitik	Anti A	Kolustrum
		Aglutinasi	Anti E	
		Antiglob		
Anjing	7	Hemolitik	Anti B	Kolustrum
		Aglutinasi	Anti D	
		Antiglob	Anti Tr	
Kucing	2	Hemolitik	Anti A	Kolustrum
		Aglutinasi	Anti B	
Ayam	12	Aglutinasi	----	-----

Cara penentuan golongan darah sistem ABO):

a) Cara langsung (direct test/slide test):

Anti A	Anti B	Anti A dan anti B	Golongan darah
+	-	+	Gol. A
-	-	-	Gol. O
+	+	+	Gol. AB
-	+	+	Gol. B

Keterangan:

+ : terjadi aglutinasi

- : tidak terjadi aglutinasi

b) Cara tidak langsung (indirect test/tabung test)

Buat suspensi sel eritrosit 2% sebagai antigen, lalu masukkan ke dalam tabung yang telah diberi tanda A untuk sel/antigen A dan tabung B untuk sel/antigen B

Antigen A	Antigen B	Golongan darah
-	+	Gol. A
+	-	Gol. B
-	-	Gol. AB
+	+	Gol. O

Keterangan:

+ : terjadi aglutinasi

- : tidak terjadi aglutinasi

TRANSFUSI DARAH

Transfusi diistilahkan adalah pemberian darah donor kepada penderita (pasien) untuk tujuan tertentu.

Langkah-langkah untuk transfusi darah adalah sebagai berikut:

- Pemilihan darah donor yang sesuai dengan pasien
- Menentukan apakah darah donor kompatibel (dapat ditransfusikan) kepada penderita (pasien) melalui test reaksi silang (Mayor-minor)
- Prosedur koleksi darah yang sesuai untuk penyimpanan darah di Bank darah
- Pemberian darah kepada pasien (penderita) atau resipien jika golongan darah compatible (dapat ditransfusi)

Indikasi dari tujuan transfusi darah adalah:

- Untuk memperbaiki transport Oksigen (O_2);
 - Pada hemoragi akut karena 2/3 bagian volume darah hilang
 - Terjadinya hemolisis akut sehingga PCV menurun
 - Anemia kronis
- Untuk memperbaiki faktor-faktor pembekuan darah karena:
 - Keracunan warfarin akut
 - Kasus trombositopenia yang berat

Untuk melakukan transfusi darah pada hewan perlu diperhatikan:

- Hindari transfusi darah hewan kucing golongan darah A, Babi A, Sapi J, Domba R, Kuda A, C untuk mencegah terjadinya shock, kerusakan sel Eritrosit karena aloantibodi natural.
- Transfusi kedua sebaiknya diberikan setelah 4 hari.
- Masa hidup dari sel donor
- penyakit-penyakit yang mungkin diderita oleh si donor darah.

Antikoagulansia yang digunakan untuk penampungan darah donor adalah:

- a) Acid citrate Dextrose (ACD)
- b) Citrate Phosphate Dextrose (CPD).

Langkah-langkah yang penting sebelum dilakukan transfusi darah adalah melakukan reaksi silang. Tujuan utama dari reaksi silang adalah untuk mengetahui darah donor compatible (cocok) dengan darah penderita (resipien).

Teknik dari reaksi silang adalah sebagai berikut:

1. Reaksi silang Mayor: di mana sel eritrosit 2% (antigen) donor di campur dengan serum (antibodi) penderita (resipien).
2. Reaksi silang minor: di mana sel eritrosit 2% (antigen) penderita (resipien) dicampur dengan serum (antibodi) dari donor.

GANGGUAN IMUNOHEMATOLOGI

IMMUNE-MEDIATED HEMOLYTIC ANEMIA (IMHA)

Immune Mediated Hemolytic Anemia (IMHA) adalah peningkatan penghancuran sel darah merah karena adanya autoantibodi atau komplemen yang menyerang membrane eritrositnya sendiri. Penyakit ini sering menyebabkan terjadinya anemia berat dan hemolisis pada anjing dengan angka kematian lebih dari 40%.

IMHA dapat diklasifikasikan menjadi primer dan sekunder tergantung pada penyebab penghancuran sel darah merah. IMHA primer sering juga disebut dengan AIHA (Autoimmune Hemolytic Anemia) disebabkan karena adanya autoantibodi spesifik yang menyerang *self-antigen* pada membrane sel darah merah. Secara normal sistem imun mampu mengenali *self antigen* tersebut tetapi tidak menyeranginya, karena adanya suatu pemicu menyebabkan adanya perubahan pada imunoregulasi dapat menimbulkan fenomena ini. IMHA sekunder merupakan kejadian hemolisis yang disebabkan karena suatu reaksi imunologis terhadap *non-self* antigen. Penyebabnya antara lain infeksi, agen kimia, obat-obatan dan penyakit neoplastik.

Kejadian AIHA lebih sering ditemukan pada anjing dibandingkan dengan kucing, terutama anjing-anjing ras *Cocker Spaniels*, *Poodles*, *Old English Sheepdogs* dan *Irish Setters*. Umur terserang berkisar antara 1–13 tahun, dengan rata-rata 6,4 tahun. Jenis kelamin predominan pada betina.

Pasien IMHA menderita anemia berat dengan kadar PCV kurang dari 20%. Pada umumnya anemia yang terjadi bersifat regeneratif. Di samping itu sering dijumpai retikulositosis, polikromasia, anisositosis dan eritrosit berinti. Sepertiga kasus IMHA terjadi anemia non regeneratif, kemungkinan karena kejadian penyakit yang akut (sehingga tidak memungkinkan terjadinya respons regeneratif) atau karena antibodi yang menyerang precursor eritroid. Di samping itu secara mikroskopis pada preparat ulas darah tampak rouleaux dan spherositosis.

Pemeriksaan laboratories untuk mendiagnosa IMHA adalah dengan *Direct Antiglobulin Test (DAT)* atau *Indirect Antiglobulin Test (Coomb's Test)*. DAT digunakan untuk mendeteksi adanya antibodi yang menyerang sel darah merah, di mana pada konsentrasi yang sangat rendah dapat menyebabkan autoaglutinasi secara spontan. Sedang pada Coombs Test prinsipnya adalah eritrosit pasien diinkubasikan pada reagen Coomb yang berisi immunoglobulin monovalen (IgG atau fraksi komplemen) maupun yang polivalen (IgG, IgM dan komplemen).

SISTEMIC LUPUS ERITHEMATOSUS (SLE)

SLE merupakan penyakit autoimun kronis yang ditandai oleh produksi berbagai autoantibodi (termasuk antibodi antinuclear) yang berakibat terjadinya kerusakan pada berbagai organ. SLE sering terjadi pada anjing tetapi jarang ditemukan pada kucing dan kuda. Pada anjing penderita SLE terjadi penurunan jumlah limfosit T yang menghasilkan CD-8 yang berfungsi sebagai supresor, akibatnya produksi autoantibodi oleh limfosit B menjadi tidak terkontrol.

Manifestasi SLE antara lain adalah nonerosif poliartritis, glomerulonefritis, demam, anemia, trombositopenia, limphadenopathy, dermatitis, polymiositis, tiroiditis dan miocarditis,

Diagnosa SLE ini dapat melalui uji ANA (Antinuclear Antibodi) tes maupun LE (Lupus Erythematosus) sel tes. ANA tes umumnya menggunakan suatu teknik imunofluoresens antibodi tidak langsung, di mana serum pasien diletakkan pada suatu slide kaca yang telah difiksasikan dengan kultur jaringan pada permukaannya. Dan selanjutnya ada atau tidaknya ANA dilihat dari timbulnya fluoresens inti sel yang dilihat di bawah mikroskop fluoresens.

NEONATAL ISOERYTHROLISIS/IMMUNO HEMATOLYTIC OF THE NEWBORN

Hewan penderita NI pada saat dilahirkan kondisinya sehat, akan tetapi pada perkembangannya akan terjadi anemia hemolitik pada beberapa jam atau beberapa hari setelah ia mengkonsumsi kolostrum. Pada kebanyakan kasus pada kuda kejadian ini sering disebabkan oleh isoantigen Aa dan Qa, di mana kuda betina yang negatif terhadap faktor ini membentuk antibodi dan mentransfer antibodi ini kepada anak yang baru dilahirkannya melalui kolostrum. Jika anak kuda mempunyai satu atau lebih antigen pada sel darah merahnya maka akan terjadi reaksi hemolitik.

Pada umumnya anak yang pertama tidak terserang, tetapi anak-anak berikutnya terserang. Angka kejadian NI diperkirakan 8–10% pada anak keledai, 0,05–1,0% pada anak kuda dan sporadic pada kuda poni.

Kejadian NI juga pernah dilaporkan terjadi pada anak sapi yang lahir dari induk yang telah divaksinasi menggunakan vaksin Anaplasmosis atau vaksin lain yang mengandung membrane sel darah merah.

NI secara alami jarang terjadi pada anjing dan kucing.

BAHAN BACAAN

1. Duncan, J.r., Keith, W.P., Adward, A.M. 1994. Veterinary Laboratory Medicine. Clinical Pathology. Third Ed. Iowa State. University Press. Ames.
2. Jacqueline H. Carr and Bernadette, F.R. 2004, Clinical Hematology Atlas. Elsevier Saunders.
3. Jain, N.C. 1986. Schalm's Veterinary Hematology. Lea & Febiger Philadelphia.
4. Kerr, M.G. 2002. Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Biochemistry and Haematology. Blackwell.
5. Thrall, M.A. 2005. Veterinary Hematology and Clinical Chemistry. Lippincott William & Wilkins.
6. Steven L Stockham. 2002. Fundamental of Veterinary Clinical Pathology. Iowa State Press.

TUGAS

1. Sebutkan hal-hal yang perlu diperhatikan dalam melakukan tranfusi darah pada hewan.
2. Sebutkan beberapa penyakit yang disebabkan oleh gangguan imunohematologi.

BAB 6

HEMATOLOGI HEWAN AQUATIK DAN EKSOTIK

Oleh:

M. Gandul Atik Yuliani

TIK:

Setelah membaca mahasiswa dapat memahami dan menjelaskan gambaran darah serta dapat menjelaskan proses pengambilan darah pada hewan aquatik dan eksotik.

Subpokok Bahasan:

Cara pengambilan darah dan pemeriksaan hematologi serta gambaran darah pada ikan, reptil dan unggas.

PENDAHULUAN

Beberapa tahun belakangan ini jumlah penyuka hewan eksotik dan aquatic meningkat dengan cepat. Di sisi lain hewan-hewan yang tergolong langka ini memiliki kekhasan dan keunikan tersendiri tiap-tiap spesies baik dalam fisik maupun behaviournya. Hal tersebut yang mendorong kita untuk mempelajari lebih mendalam terutama masalah hematologi pada hewan aquatic, reptile maupun unggas.

Pada bab ini kita akan mengenal berbagai bentuk eritrosit, leukosit dan trombosit dari berbagai spesies ikan, reptile dan unggas. Di samping itu pula kita akan mempelajari cara-cara pengambilan darah dari hewan-hewan tersebut.

Penanganan terhadap hewan aquatic dan eksotik ini memerlukan ketelitian dan kehati-hatian dari seorang dokter hewan karena hewan-hewan tersebut sebagian besar merupakan satwa langka yang tak ternilai harganya.

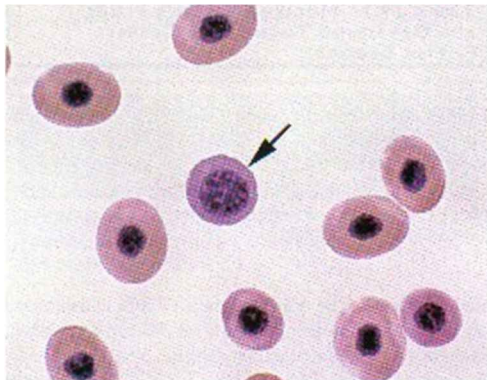
HEMATOLOGI HEWAN AQUATIK

ERITROSIT IKAN

Eritrosit ikan yang matang secara normal berbentuk oval atau ellips, dengan sitoplasma eosinofilik dan inti yang berbentuk oval atau ellips juga. Inti eritrosit ikan relatif besar ukurannya kurang lebih seperempat dari volume sel eritrosit. Butir kromatin intinya padat dan berwarna ungu gelap.

Baik bentuk maupun jumlah sel eritrosit bervariasi antar spesies ikan dan tergantung pada kondisi fisiologisnya. Sebagai contoh eritrosit ikan kelas Chondrichthyes umumnya lebih besar daripada kelas Osteichthyes. Eritrosit matang pada beberapa ikan berbentuk bikonveks tapi pada spesies lain ada yang berbentuk datar dan bikonkaf.

Karena proses eritropoiesis terjadi di peredaran darah tepi maka sering dijumpai eritrosit yang belum matang pada hapusan darah. Eritrosit immature (belum matang) lebih besar, intinya belum memadat dan sitoplasmanya lebih sedikit daripada eritrosit yang telah matang.



Gambar 6-1. Eritrosit immature (panah) dan eritrosit mature (Thrall, M.A. 2005)

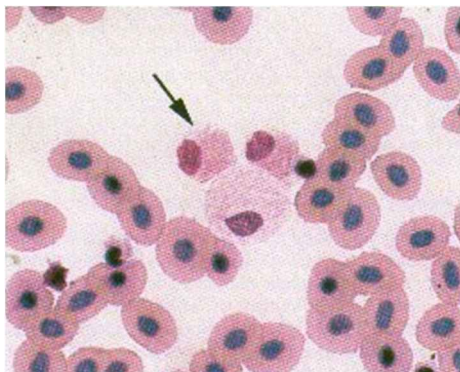
Pemeriksaan laboratories eritrosit ikan meliputi PCV (packed cell volume), pemeriksaan hemoglobin, jumlah total eritrosit, MCV dan MCHC. Penentuan PCV pada umumnya menggunakan metode mikrohematokrit, sedang untuk pemeriksaan hemoglobin menggunakan metode Cyanmethemoglobin.

Total eritrosit dapat ditentukan secara manual menggunakan hemocytometer atau dengan cell counter elektrik. Ada tiga metode yang dapat digunakan dalam penghitungan sel eritrosit yaitu sistem Unopette, Larutan Natt-Herrick dan Larutan Dacie's.

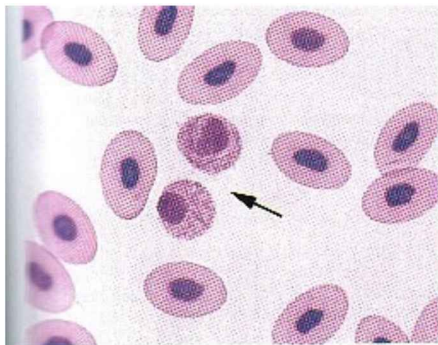
LEUKOSIT IKAN

Neutrofil

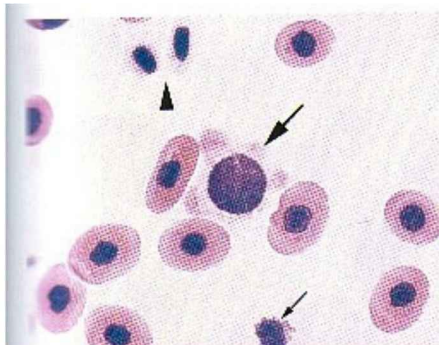
Neutrofil ikan berbentuk bulat sampai oval dengan eksentrik nucleus. Nukleus neutrofil yang matang mempunyai bermacam bentuk, butir kromatinnya memadat dan pewarnaannya lebih basofilik. Netrofil beberapa jenis ikan seperti ikan mas, mempunyai granulosit dengan granula sitoplasma yang lebih asidofilik, sitoplasma



Gambar 6-2. Neutrofil Ikan dengan pewarnaan Wright's stain perbesaran 500×. (Thrall, M.A. 2005)



Gambar 6-3. Eosinofil dengan pewarnaan Wirght's Stain dan perbesaran 500× (Thrall, M.A. 2005)



Gambar 6-4. Basofil dengan pewarnaan Wirght's Stain dan perbesaran 500× (Thrall, M.A. 2005)

tidak berwarna dan inti yang eksentrik dan selnya lebih digolongkan sebagai heterofil. Diameter berukuran kurang lebih 10 μm .

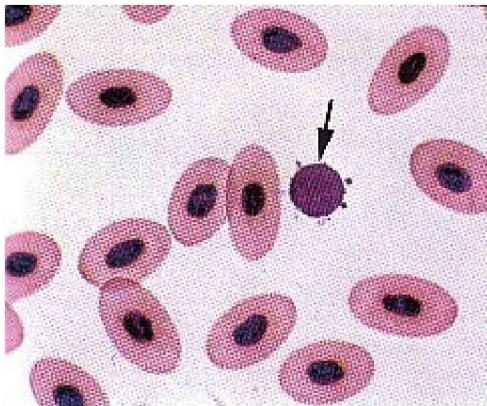
Eosinofil dan Basofil

Eosinofil dan basofil jarang dijumpai pada ulasan darah ikan. Eosinofil hanya dijumpai pada beberapa spesies ikan misalnya ikan mas. Eosinofil dijumpai sebagai granulosit yang berukuran sedang sampai besar dengan granula eosinofilik. Nukleus bervariasi mulai dari bulat sampai segmented dan letaknya eksentrik. Eosinofil ikan mas berukuran kurang lebih 7,5 m.

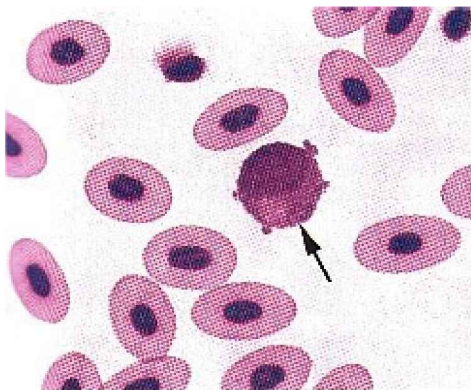
Basofil dikenali sebagai sel yang berbentuk bulat dengan granula sitoplasma yang basofilik. Nukleusnya besar, eksentrik dan bulat. Butir kromatin intinya lebih homogen. Basofil ikan mas berukuran 10–20 μm .

Limfosit

Limfosit banyak ditemukan pada hapusan darah tepi pada ikan, ukuran diameternya berkisar antara 5–8 μm . Limfosit berbentuk bulat dengan inti yang besar dan sitoplasma yang sedikit.



Gambar 6-5. Limfosit pada ikan. Pewarnaan Wright's Stain, perbesaran 500× (Thrall, M.A. 2005)



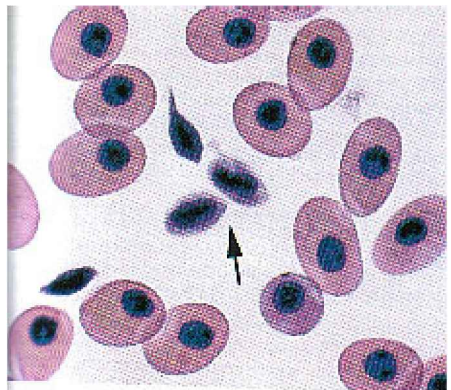
Gambar 6-6. Monosit pada ikan. Pewarnaan Wright's stain. Perbesaran 500× (Thrall, M.A. 2005)

Monosit

Monosit merupakan leukosit mononuclear yang berukuran besar dengan sitoplasma kebiruan dan di dalamnya terdapat vakuola-vakuola. Tepi sitoplasmanya terkadang tidak rata karena adanya pseudopodia. Intinya berbentuk seperti ginjal atau bilobus dan ukurannya bermacam-macam, pada umumnya mencapai 50% dari volume sitoplasmanya. Kromatin inti monosit umumnya lebih bergranuler dan kurang memadat jika dibandingkan inti limfosit.

THROMBOSIT DAN HEMOSTASIS

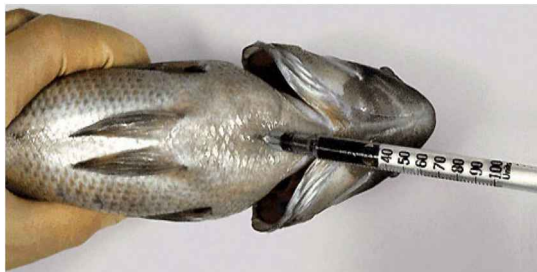
Pembentukan bekuan darah pada ikan dapat terjadi sebagai respons adanya luka. Trombosit ikan lebih kecil daripada eritrosit, bentuknya bermacam-macam ada yang bulat, lonjong atau oval. Yang berbentuk bulat pada umumnya merupakan trombosit yang belum matang. Sedangkan yang reaktif berbentuk oval atau lonjong dan letaknya menggerombol. Trombosit ikan mengandung granula sitoplasma eosinofilik.



Gambar 6-7. Trombosit ikan. Pewarnaan Wright's Stain. (Thrall, M.A. 2005)



Gambar 6-8. Punctie vena caudal (Bijanti, 2005)



Gambar 6-9. Punctie cardiac (Bijanti, 2005)

TEKNIK KOLEKSI DAN PENANGANAN SAMPEL DARAH

Darah untuk sample diagnostic dapat dikumpulkan dari ikan yang panjangnya lebih dari 3 inci (8 cm). Darah untuk evaluasi hematologi dapat dikoleksi menggunakan heparin atau EDTA sebagai antikoagulan.

Darah dapat dikumpulkan melalui vena atau arteri vertebralis caudalis. Teknik pengambilan sampel darah pada ikan meliputi beberapa cara antara lain:

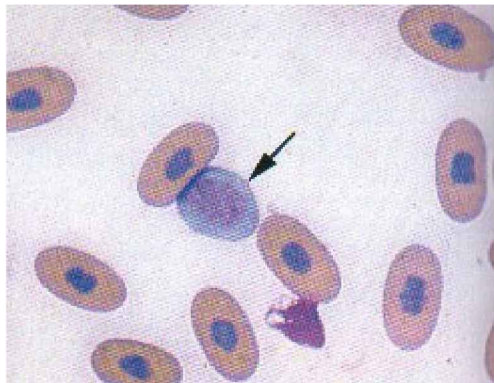
1. Teknik Severing Caudal Peduncle (Melukai Bagian Ekor)
2. Teknik Puncturing the Caudal vessel (Punksi vena Caudal)
3. Teknik Cardiac Puncture (Punksi Jantung)
4. Teknik Punksi Aorta Bagian Dorsal

Keempat teknik di atas adalah teknik yang umum digunakan. Tetapi ada beberapa teknik baru yang masih jarang digunakan, yaitu: *Punksi Vena Cardinale (duct of Cuvier)* dan *Canulisasi* melalui insang ikan yang memerlukan prosedur pembedahan.

HEMATOLOGI REPTIL

ERITROSIT REPTIL

Eritrosit reptile yang matang umumnya lebih besar daripada eritrosit burung atau mamalia. Eritrosit reptile merupakan sel ellipsoid dengan inti ditengah berbentuk oval atau bulat. Warna sitoplasmanya lebih seragam berwarna merah muda



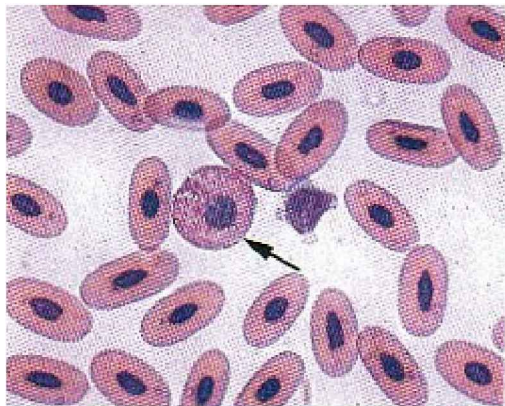
Gambar 6-10. Ujung panah adalah eritrosit immature sedang sekelilingnya merupakan eritrosit mature dari hapusan darah ular. (Thrall, M.A. 2005)

dengan pewarnaan Wright's Stain. Eritrosit muda sering tampak pada hapusan darah tepi reptile, khususnya pada hewan muda. Eritrosit yang belum matang (immature) tampak lebih bulat dengan inti bulat dan sitoplasma yang basofilik. Eritrosit immature tampak lebih kecil daripada yang matang dan intinya kurang memadat.

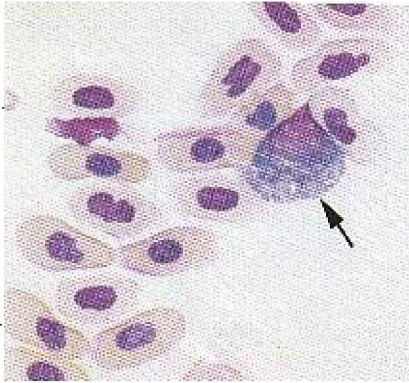
LEUKOSIT REPTIL

Heterofil

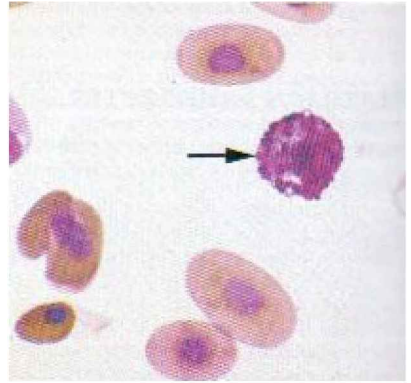
Granulosit pada reptile dibagi menjadi dua golongan, asidofil dan basofil, berdasarkan pada penempakkannya pada sediaan dengan pewarnaan Romanowsky Stains. Golongan Asidofil selanjutnya dibagi lagi menjadi heterofil dan eosinofil. Sel heterofil reptile umumnya berbentuk bulat dengan sitoplasma yang kurang berwarna. Inti heterofil matang berbentuk bulat sampai oval dengan posisi



Gambar 6-11. Heterofil pada ular. Pewarnaan Wright-Giemsa Stain. 500x. (Thrall, M.A. 2005)



Gambar 6-12. Eosinofil Iguana
(Thrall, M.A. 2005)



Gambar 6-13. Basofil Ular Boa
(Thrall, M.A. 2005)

eksentrik dan butir-butir kromatin yang kurang memadat. Heterofil berukuran antara 10–23 μm , tergantung spesies.

Fungsi heterofil pada reptile serupa dengan neutrofil pada mamalia yaitu menghancurkan mikroorganisme fagositik.

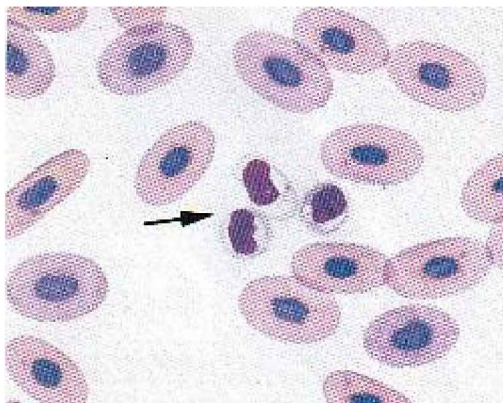
Eosinofil dan Basofil

Eosinofil pada hapusan darah ular tampak besar, dengan bentuk bulat, granula sitoplasma yang eosinofilik. Eosinofil mempunyai ukuran yang bervariasi tergantung dari spesies, ular mempunyai eosinofil yang lebih besar sedangkan iguana lebih kecil. Intinya bervariasi bentuknya mulai dari lonjong sampai berlobus.

Basofil biasanya kecil, bentuk sel bulat dan berwarna basofilik., granula sitoplasma metakromatik. Intinya terletak eksentrik dan tidak berlobus. Ukuran basofil juga bervariasi tergantung spesies tetapi umumnya berkisar antara 7–20 μm . Iguana mempunyai basofil yang kecil tetapi kura-kura dan buaya mempunyai basofil yang besar.

THROMBOSIT DAN HEMOSTASIS

Trombosit reptile merupakan sel berinti dengan bentuk ellips. Pada nukleusnya terdapat butir-butir kromatin yang memadat yang berwarna ungu, sedangkan sitoplasmanya cenderung tidak berwarna dan terkadang mengandung beberapa granula yang azurofilik.



Gambar 6-14. Trombosit pada hapusan darah ular, pewarnaan Wright-Giemsa perbesaran 500x (Thrall, M.A. 2005)

TEKNIK KOLEKSI DAN PENANGANAN SAMPEL DARAH

Sampel darah untuk pemeriksaan hematologi dan biokimia darah pada reptile dapat dikumpulkan melalui beberapa metode, yang dipilih berdasarkan jenis spesies reptile, ukuran reptile, volume darah yang dibutuhkan, kondisi fisik pasien dan kenyamanan kolektor.

Pengambilan darah melalui vena jugularis sering dilakukan, terutama pada reptile sejenis kura-kura selain itu juga sering pada vena dorsal coccygeal atau venous plexus. Untuk pengambilan darah menggunakan teknik ini jarum 20G dengan panjang 1–1,5 inci.



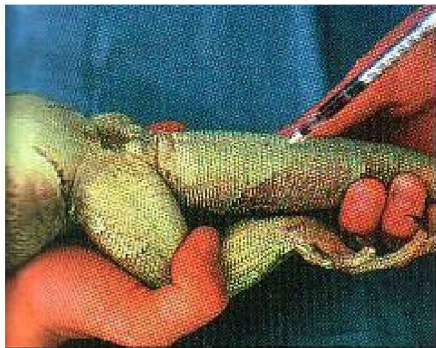
Gambar 6-15. Pengambilan darah dari vena jugularis pada kura-kura (Thrall, M.A. 2005)



Gambar 6-16. Pengambilan darah dari vena dorsal coccygeal pada kura-kura (Thrall, M.A. 2005)



Gambar 6-17. Pengambilan darah dengan teknik cardiocentesis pada ular. (Thrall, M.A. 2005)



Gambar 6-18. Pengambilan darah dengan teknik ventral coccygeal pada iguana (Thrall, M.A. 2005)

Teknik cardiocentesis digunakan untuk pengumpulan sampel darah khususnya pada ular. Letak jantung dideteksi melalui denyut jantungnya saat dilakukan palpasi. Karena jantungnya dapat bergerak ke depan dan belakang maka sebaiknya difiksasi menggunakan ibujari dan telunjuk selama proses pengambilan darah dilakukan. Jarum yang digunakan ukuran 22 atau 23 G.

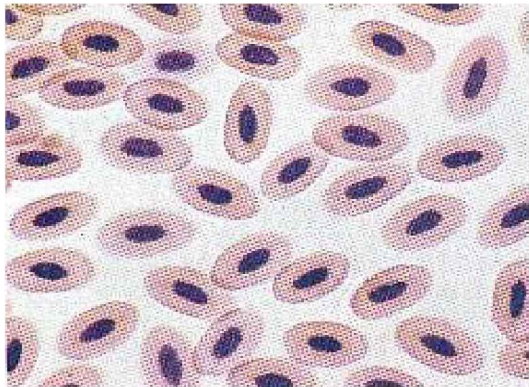
Teknik ventral coccygeal (vena ekor atau ventral caudal) sering digunakan pada iguana, buaya atau ular. Menggunakan jarum berukuran 22–23 G dengan panjang 1 inci

HEMATOLOGI UNGGAS

ERITROSIT UNGGAS

Eritrosit unggas yang matang pada umumnya lebih besar daripada eritrosit mamalia. Tetapi lebih kecil daripada eritrosit reptilian. Eritrosit unggas ukurannya bervariasi tergantung pada spesiesnya, tapi umumnya berkisar antara $10,7 \times 6,1 \mu\text{m}$ sampai dengan $15,8 \times 10,2 \mu\text{m}$. Eritrosit unggas yang matang berbentuk ellips, dengan posisi nucleus di tengah. Butir-butir kromatinnya mengumpul dan meningkat kepadatannya seiring dengan umur. Pada hapusan darah dengan pewarnaan Wright's Stained, nucleus berwarna ungu, sedangkan sitoplasmanya berwarna merah muda dengan testur yang seragam.

Perubahan ukuran eritrosit unggas meliputi mikrositosis, makrositosis dan anisositosis. Sedangkan variasi warna eritrosit meliputi polikromasia dan hipokromasia.



Gambar 6-19. Eritrosit Normal pada hapusan darah dari itik (Thrall, M.A. 2005)

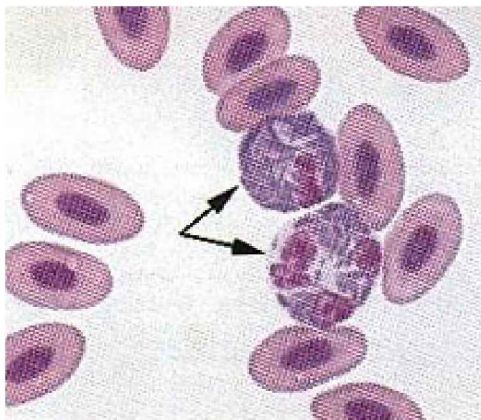
LEUKOSIT UNGGAS

Leukosit pada darah unggas meliputi lifosit, monosit dan granulosit. Granulosit dibedakan lagi menjadi heterofil, eosinofil dan basofil.

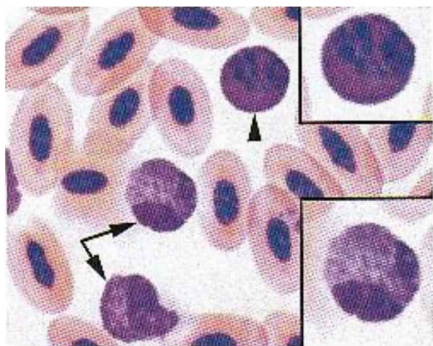
Heterofil

Heterofil merupakan granulosit terbanyak pada unggas. Pada heterofil yang matang sitoplasmanya tampak tidak berwarna dan mengandung granula eosinofilik. Nukleusnya berlobus (biasanya dua sampai tiga lobus), dengan butir kromatin yang mengumpul dan berwarna ungu.

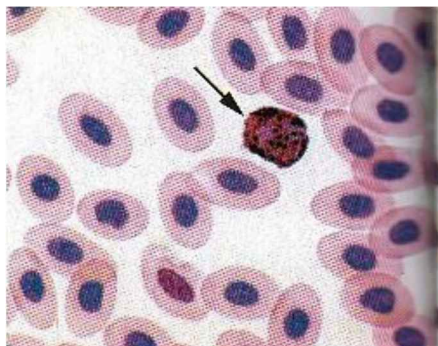
Fungsi heterofil sama dengan neutrofil pada mamalia. Berperan utama pada proses inflamasi dan bersifat fagositik. Granula sitoplasma heterofil mengandung enzim lisozim dan protein yang dibutuhkan untuk proses bakterisidal.



Gambar 6-20. Heterofil normal pada hapusan darah burung elang (Thrall, M.A. 2005)



Gambar 6-21. Heterofil dan eosinofil pada burung hantu (Thrall, M.A. 2005)



Gambar 6-22. Basofil pada hapusan darah ayam (Thrall, M.A. 2005)

Eosinofil dan Basofil

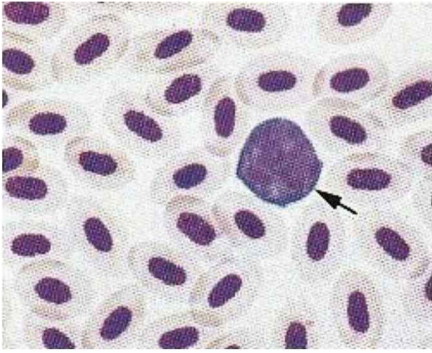
Kebanyakan eosinofil unggas mempunyai ukuran yang sama dengan heterofil hanya saja bentuknya lebih bulat, dan granula sitoplasmanya lebih eosinofilik. Nukleus eosinofil berlobus dan berwarna lebih gelap dibandingkan dengan heterofil.

Basofil unggas mengandung granula metakromatik dan nukleusnya umumnya tidak berlobus. Basofil unggas lebih sering ditemukan pada hapusan darah tepi, hal ini berbeda sekali dengan basofil mamalia yang jarang ditemukan pada kondisi yang normal. Fungsi basofil pada unggas diasumsikan sama dengan basofil pada mamalia karena butir-butir sitoplasmanya mengandung histamine, juga berperan dalam proses peradangan dan reaksi hipersensitivitas.

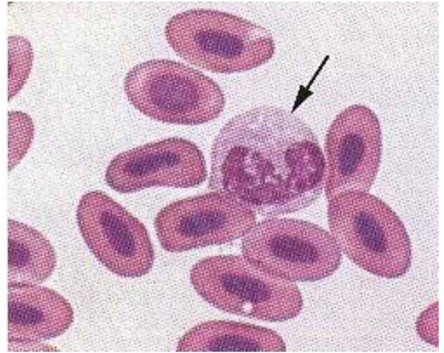
Limfosit dan Monosit

Limfosit unggas berbentuk bulat dengan inti yang besar. Limfosit yang abnormal dibedakan menjadi reaktif atau bentuk blast limfosit. Adanya bentuk ini menggambarkan terjadinya proses anaplastik atau neoplastik, tetapi kemungkinan juga hasil dari stimulasi imunologis.

Monosit unggas merupakan sel leukosit terbesar, dengan bentuk yang bervariasi mulai dari bulat sampai amuboid. Dibanding dengan inti limfosit butir-butir kromatin inti monosit kurang mengumpul. Monosit menunjukkan aktivitas fagositik dan bermigrasi ke jaringan menjadi makrofag.



Gambar 6-23. Limfosit burung kakaktua (Thrall, M.A. 2005)

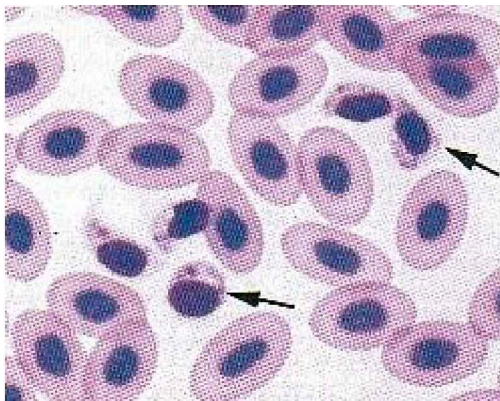


Gambar 6-24. Monosit burung Flamingo (Thrall, M.A. 2005)

THROMBOSIT DAN HEMOSTASIS

Trombosit merupakan sel berinti yang ditemukan pada hapusan darah tepi pada unggas. Umumnya berbentuk bulat sampai oval dengan inti yang mengandung butir-butir kromatin yang memadat. Secara normal sitoplasma trombosit yang matang tidak berwarna.

Trombosit berperan dalam proses hemostatik. Trombosit unggas mengandung serotonin dalam jumlah besar dan beberapa penelitian menduga bahwa sel ini mampu melakukan fagositosis dan berperan dalam pembuangan zat asing dari dalam darah.



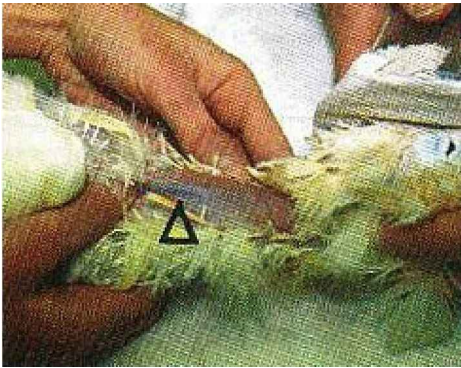
Gambar 6-25. Trombosit pada hapusan darah ayam (Thrall, M.A. 2005)

TEKNIK KOLEKSI DAN PENANGANAN SAMPEL DARAH

Jumlah darah aman yang dikumpulkan dari seekor unggas tergantung pada ukuran tubuhnya dan kondisi kesehatannya. Dari seekor unggas yang sehat dapat dikumpulkan sebanyak 1% atau kurang dari berat tubuhnya.

Untuk pemeriksaan hematologi sebaiknya menggunakan darah vena. Pada umumnya berasal dari vena jugularis, brachialis (v. sayap), dan medial metatarsal. Darah dikumpulkan menggunakan spuit 3 atau 5 ml dengan jarum ukuran 25 atau 22 G.

Sampel darah yang dikumpulkan selanjutnya dimasukkan ke dalam tabung yang berisi antikoagulan. Antikoagulan yang dipilih untuk pemeriksaan hematologi pada unggas antara lain EDTA karena baik untuk dilakukan pewarnaan sel dan tidak menyebabkan penggumpalan leukosit. Selain itu sering juga digunakan heparin dan Sodium Sitrat.



Gambar 6-26. Lokasi Vena Jugularis (Thrall, M.A. 2005)



Gambar 6-27. Lokasi Vena Brachialis (Thrall, M.A. 2005)



Gambar 6-28. Lokasi Vena Medial Metatarsal (Thrall, M.A. 2005)

BAHAN BACAAN

1. Bijanti, R. 2005. Hematologi Ikan. Laboratorium Patologi Klinik Veteriner. Fakultas Kedokteran Hewan. Universitas Airlangga. Surabaya.
2. Duncan, J.r., Keith, W.P., Adward, A.M. 1994. Veterinary Laboratory Medicine. Clinical Pathology. Third Ed. Iowa State. University Press. Ames.
3. Jacqueline H. Carr and Bernadette, F.R. 2004, Clinical Hematology Atlas. Elsevier Saunders.
4. Jain, N.C. 1986. Schalm's Veterinary Hematology. Lea & Febiger Philadelphia.
5. Kerr, M.G. 2002. Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Biochemistry and Haematology. Blackwell.
6. Thrall, M.A. 2005. Veterinary Hematology and Clinical Chemistry. Lippincott William & Wilkins.
7. Steven L Stockham. 2002. Fundamental of Veterinary Clinical Pathology. Iowa State Press.

TUGAS

1. Sebutkan teknik-teknik pengambilan darah pada ikan.
2. Sebutkan ciri-ciri sel darah pada unggas.

BAB 7

GANGGUAN KESEIMBANGAN CAIRAN, ELEKTROLIT, ASAM DAN BASA

TIK:

Setelah membaca Bab ini mahasiswa dapat memahami dan menjelaskan asidosis, alkalosis respiratorik dan asidosis, alkalosis metabolik.

Subpokok Bahasan:

Gangguan keseimbangan cairan tubuh, elektrolit dan asam basa.

Oleh:

M. Gandul Atik Yuliani
Retno Sri Wahjuni

PENDAHULUAN

Komposisi cairan tubuh diatur oleh ginjal dan paru yang mendapat masukan dari jantung dan kelenjar tubuh, sedangkan hormon khususnya aldosteron dan ADH berfungsi mengatur komposisi plasma dan cairan tubuh lainnya. Fungsi air dipakai dalam proses metabolik dan diperlukan untuk mengangkut produk limbah untuk diekskresikan melalui urin. Mempertahankan kadar air tubuh total, distribusi cairan, konsentrasi elektrolit dan keseimbangan asam-basa yang sesuai memerlukan banyak reaksi dan melibatkan banyak sistem organ. Gangguan cairan, elektrolit dan asam-basa sering merupakan dasar penyebab suatu penyakit yang pada akhirnya menyebabkan gangguan sistemik.

Sel tubuh mengeluarkan sejumlah besar energi untuk mempertahankan konsentrasi zat kimiawi baik intrasel maupun ekstrasel. Semua sel dalam tubuh dikelilingi oleh lingkungan cair yang disebut cairan ekstraseluler (CES). Konsentrasi ion yang paling tepat keteraturan dalam cairan ekstraseluler adalah ion hidrogen (H^+). Konsentrasi normal ion hidrogen dalam CES sangat penting untuk fungsi berbagai sel dan jaringan, penyimpangan dari konsentrasi ion hidrogen dapat mempengaruhi reaksi normal metabolisme seluler dan distribusi ion-ion normal seperti natrium (Na^+), kalium (K^+) di antara cairan intraseluler dan cairan ekstraseluler.

Elektrolit, gas darah (pH , pCO_2 , pO_2 dan HCO_3^-) serta regulasi asam-basa merupakan zat penting dalam darah, karena gangguan ringan dari salah satu zat tersebut dapat mempengaruhi fungsi saraf dan otot serta aktivitas sel seperti sekresi, kontraksi dan berbagai proses metabolik lain.

PENGATURAN KESEIMBANGAN CAIRAN

Jumlah total cairan dalam tubuh makhluk hidup bisa mencapai 60% dari berat badan. Perubahan komposisi cairan tubuh akan mempengaruhi fungsi fisiologis

tubuh. Jumlah total cairan tubuh dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain: jaringan lemak, jenis kelamin, umur dan spesies hewan.

Guna cairan tubuh ini antara lain sebagai medium reaksi tubuh serta pertukaran zat dari dalam sel ke luar sel. Cairan tubuh terdiri dari: Cairan Intra Seluler (CIS), Cairan Ekstraseluler (CES) dan Cairan Intravaskuler.

Keseimbangan cairan tubuh dipengaruhi oleh jumlah cairan yang masuk dan jumlah cairan yang keluar. Jumlah cairan yang masuk dapat berasal dari makanan dan minuman serta dari hasil metabolisme. Sedangkan cairan keluar dari tubuh dapat berupa urin, feses, keringat dan dari proses pernafasan. Cairan tubuh adalah larutan yang terdiri dari air dan zat yang terlarut, sedangkan elektrolit adalah zat kimia yang menghasilkan partikel bermuatan listrik dalam larutan yang disebut ion.

Pengaturan keseimbangan air terjadi melalui rasa haus, ADH, Aldosteron, prostaglandin dan glukokortikoid. Rangsangan rasa haus terjadi bila osmolalitas meningkat, sel mengerut dan sensasi rasa haus dialami sebagai akibat dari dehidrasi.

Hormon Antidiuretik (ADH), sekresi ADH untuk peningkatan osmolalitas dan penurunan cairan ekstrasel. Hormon ini juga dapat meningkatkan reabsorpsi air pada duktus koligentes, sehingga dapat menghemat air untuk memperbaiki osmolalitas dan menyimpan volume cairan ekstrasel.

Aldosteron disekresi oleh kelenjar adrenal dan bekerja pada tubulus ginjal untuk meningkatkan absorpsi natrium. Pelepasan aldosteron dirangsang oleh perubahan konsentrasi kalium, kadar natrium serum dan oleh sistem angiotensin-renin. Sedangkan prostaglandin di dalam ginjal berperan mengatur sirkulasi ginjal, resorpsi natrium. Peningkatan resorpsi natrium dan air dipengaruhi glukokortikoid, perubahan kadar glukokortikoid dapat menyebabkan perubahan keseimbangan volume darah.

GANGGUAN KESEIMBANGAN CAIRAN

Gangguan volume air dapat berupa kekurangan air (dehidrasi) atau kelebihan air. Dehidrasi dapat disertai kurangnya natrium (dehidrasi hipotonik) atau kelebihan natrium (dehidrasi hipertonik) yang dapat disebabkan bila suhu tubuh meningkat, diare, muntah, kehilangan air melalui ginjal, kulit, paru dan saluran cern. Sedangkan kelebihan air terjadi pada retensi natrium, sekresi ADH yang berlebihan atau banyak minum.

Pengumpulan volume cairan interstisial atau akumulasi kelebihan cairan dalam kulit disebut dengan Edema. Mekanisme etiologi pembentukan edema dapat disebabkan oleh; peningkatan tekanan kapiler (sirosis hati dengan hipertensi portal), vasodilatasi (Cidera vaskuler langsung), penurunan tekanan osmotik koloid (malnutrisi, nefrosis), obstruksi limfatik dan kelebihan natrium (gagal ginjal).

Gangguan hemodinamik dan metabolik karena ketidakadekuatan aliran darah pengiriman oksigen pada kapiler dan jaringan dapat terjadi syok. Syok

hipovolemik disebabkan kehilangan volume intravaskuler (hemoragi, dehidrasi), syok kardiogenik akibat penurunan aliran balik vena pada insufisiensi darah yang memasuki jantung.

GANGGUAN KESEIMBANGAN ELEKTROLIT

Elektrolit terdiri dari kation (elektrolit bermuatan positif misalnya natrium) dan anion (elektrolit bermuatan negatif, misalnya klorida) Larutan ionik bertindak sebagai arus listrik sehingga disebut elektrolit.

Natrium merupakan kation utama CES yang mengatur tekanan osmotik dari CES dan berpartisipasi dalam keseimbangan asam-basa dengan bergabung dengan radikal bikarbonat. Hiponatremia karena penambahan air ekstraseluler yang mengencerkan konsentrasi natrium. Sedangkan hipernatremia diakibatkan oleh penurunan masukan air, sehingga sel mengkuisit dan terjadi dehidrasi saat air berpindah dari CIS ke CES untuk mengkompensasi kelebihan air.

Kalium secara normal terkonsentrasi di dalam CIS dan secara langsung mempengaruhi eksitabilitas saraf dan otot serta berperan dalam tekanan osmotik intraseluler. Hipokalemia dapat mempengaruhi sistem gastrointestinal, pada otot dapat menimbulkan kelemahan otot pernafasan dan henti nafas. Sedangkan hiperkalemia biasanya akibat dari disfungsi ginjal sementara atau permanen dan sering dalam kaitannya dengan gagal ginjal.

Ketidakseimbangan kalsium, fosfat dan magnesium saling berkaitan begitu juga dengan regulasinya, tetapi jarang terjadi dibandingkan dengan ketidakseimbangan kalium dan natrium, ketiga kation tersebut ditemukan dalam cairan intraseluler. Kalsium dan fosfat serum memiliki hubungan yang saling timbal balik. Peningkatan Ca^{++} serum menyebabkan penurunan PO_4^{--} serum, sedangkan peningkatan PO_4^{--} serum menyebabkan penurunan Ca serum Hubungan ini bertujuan supaya terjadi penimbunan kalsium dalam tulang dan mencegah pengendapan kalsium dalam jaringan lunak tubuh.

PENGATURAN KESEIMBANGAN ASAM-BASA

Pengaturan keseimbangan asam basa dilakukan oleh beberapa sistem yaitu: sistem penyangga (buffer), sistem pernafasan dan ginjal. Sistem penyangga bekerja cepat menangkap atau melepaskan ion hidrogen sehingga dapat meminimalkan perubahan ion hidrogen. Kapasitas penyangga tubuh meliputi: penyangga ekstraseluler, penyangga intraseluler dan tulang. Penyangga ekstraseluler terdiri dari buffer bikarbonat dan fosfat, sedangkan penyangga intraseluler terdiri dari protein, fosfat organik dan inorganik dan dalam Hemoglobin. Sedangkan tulang berperan sebagai tempat penyimpanan buffer.

Dalam metabolisme seluler asam secara kontinu dibentuk, kelebihan hidrogen yang diproduksi harus dikeluarkan dari tubuh untuk mempertahankan status normal. Keseimbangan asam-basa adalah homeostasis kadar ion hidrogen (H^+) pada

cairan tubuh. Evaluasi klinis terhadap status asam-basa individu meliputi penentuan pH darah arteri, $p\text{CO}_2$ dan HCO_3^- . Nilai normal gas darah pada hewan adalah: pH 7,4, $p\text{CO}_2$ 40 mmHg, HCO_3^- 24,5 mmol/l.

Asidosis dalam cairan tubuh mengacu pada peningkatan konsentrasi H^+ di atas normal atau penurunan HCO_3^- di bawah normal, yang mengakibatkan penurunan pH cairan tubuh sampai 7,35. Sedangkan alkalosis mengacu pada penurunan konsentrasi H^+ cairan tubuh atau kelebihan HCO_3^- , sehingga meningkatkan pH cairan tubuh sampai di atas 7,4.

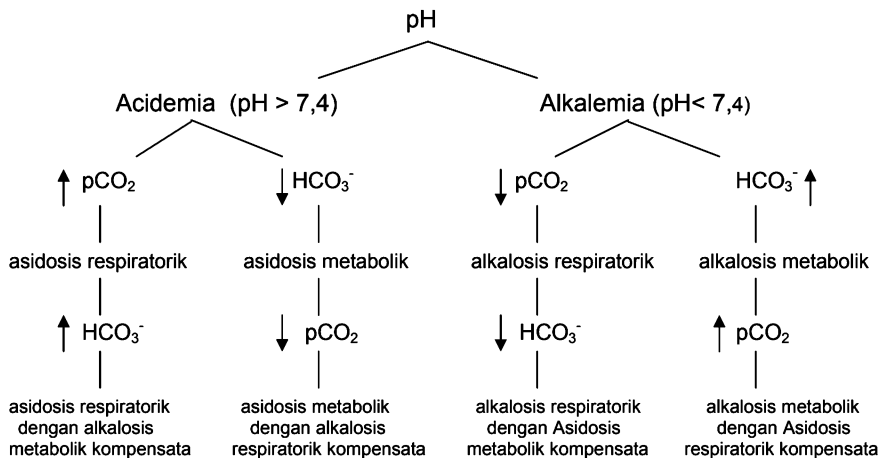
GANGGUAN KESEIMBANGAN ASAM-BASA

Asidosis respiratorik disebabkan oleh kegagalan sistem pernafasan untuk membuang karbondioksida dari cairan tubuh, sehingga menimbulkan peningkatan $p\text{CO}_2$ arteri di atas 40 mm Hg dengan penurunan pH sampai 7,34. Kondisi patofisiologi gangguan respiratori menyebabkan akumulasi ion hidrogen dalam darah sehingga menyebabkan peningkatan $p\text{CO}_2$ darah (hipercapnia). **Kompensasi fisiologis pada asidosis respiratorik:** sebagai respons acidemia, ginjal akan meningkatkan sekresi H^+ dan akan meningkatkan HCO_3^- plasma (alkalosis metabolik kompensata), tetapi pada asidosis respiratorik retensi bikarbonat tidak pernah cukup untuk mengembalikan pH menjadi normal walaupun metabolisme H^+ tetap terbentuk. Respons ginjal perlu waktu 2–5 hari untuk bisa menurunkan pH darah selama periode hipercapnia.

Alkalosis respiratorik merupakan kondisi patofisiologi di mana gangguan respirasi menyebabkan berkurang H^+ dalam darah, sehingga menimbulkan penurunan kadar $p\text{CO}_2$ arteri di bawah 40 mm Hg (hipokapnea) dengan pH lebih besar dari 7,4. Alkalosis respiratorik terjadi akibat hiperventilasi alveolar, proses respirasi akan mengeliminasi CO_2 dan ion H^+ . **Kompensasi fisiologis Alkalosis respiratorik adalah:** Sebagai respons terhadap alkalemia, ginjal akan menurunkan sekresi ion H^+ dan mengurangi konservasi HCO_3^- (asidosis metabolik kompensatorik). Respons renal membutuhkan waktu 3 hari untuk dapat meningkatkan kadar ion H^+ secara efektif.

Asidosis metabolik (kekurangan HCO_3^-) adalah keadaan patofisiologi di mana proses non respiratorik menyebabkan akumulasi ion H^+ dalam darah dan menurunkan kadar ion HCO_3^- plasma atau serum, hal ini diakibatkan kehilangan basa atau akumulasi abnormal asam berlebihan, sehingga pH darah arteri di bawah 7,34 dan bikarbonat plasma biasanya menurun di bawah 24,5 mmol/l. Asidosis metabolik disebabkan karena pembentukan ion H^+ berlebih atau kehilangan ion HCO_3^- . Kehilangan ion HCO_3^- mengurangi kapasitas buffer tubuh, sehingga mengakibatkan akumulasi ion H^+ . **Kompensasi fisiologis asidosis metabolik:** Acidemia menstimulasi kemoreseptor respirasi sentral dan menyebabkan hiperventilasi, sehingga meningkatkan ekskresi CO_2 (terjadi penurunan $p\text{CO}_2$ darah) dan berkurangnya ion H^+ (Alkalosis respiratorik kompensata). Pada gangguan non renal, ginjal akan meningkatkan sekresi ion hidrogen.

Alkalosis metabolik adalah keadaan patofisiologi di mana proses non respiratorik menyebabkan berkurangnya ion H^+ darah serta meningkatnya HCO_3^- serum dan plasma. Alkalosis metabolik ditandai dengan penurunan/kehilangan ion hidrogen dan peningkatan primer HCO_3^- plasma sampai 26 mmol/l serta pH darah arteri meningkat di atas 7,4. **Kompensasi fisiologis Alkalosis metabolik:** Alkalemia menghambat kemoreseptor sentral respiratorik sehingga mengakibatkan hipoventilasi dan ekskresi CO_2 menurun (terjadi peningkatan pCO_2 darah) dan peningkatan ion H^+ (Asidosis respiratorik kompensata). Kompensasi pernafasan dengan meningkatkan pCO_2 melalui hiperventilasi, koreksi ginjal dengan mengekskresikan HCO_3^- yang berlebihan.



Gambar 7-1. Klasifikasi gangguan keseimbangan asam-basa (Sackham, 2002)

BAHAN BACAAN

1. Coles, E.H. 1986. Veterinary Clinical Pathology. Fourth Ed. WB. Saunders Company. Philadelphia.
2. Duncan, J.R., Keith, W.P., Adward, A.M. 1994. Veterinary Laboratory Medicine. Clinical Pathology. Third Ed. Iowa State. University Press. Ames.
3. Kaneko, J.J. 2003. Clinical Biochemistry of Domestic Animal. San Diego Academic Press.
4. Kerr, M.G. 2002. Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Biochemistry and Haematology. Blackwell.
5. Meyer, D.J. and J. Harvey. 2003. Interpretation and Diagnosis. Second Ed. WB. Saunders. Philadelphia.
6. Price, S.A. and Wilson, L.M. 2006. Patofisiologi Konsep Klinis Proses-proses Penyakit (Pathophysiology: Clinical Concepts of Disease Processes) Ed. 6,

Vol. 1. Alih Bahasa Pendi, B.U., Hartanto. H., Wulansari. P., Mahanani. D.A. Penerbit Buku Kedokteran. ECG. Jakarta.

7. Sockham, S.I., Michael, A. Scott. 2002. Fundamental of Veterinary Clinical Pathology. Iowa State Press.

TUGAS

- a. Sebutkan kompartemen cairan tubuh!
- b. Sebutkan faktor-faktor pengendali keseimbangan cairan!
- c. Jelaskan perbedaan mengenai alkalosis metabolik dengan alkalosis respiratorik!

BAB 8

PEMERIKSAAN DAN GANGGUAN FUNGSI HATI

Oleh:

Retno Bijanti

TIK:

Setelah membaca Bab ini mahasiswa dapat memahami dan menjelaskan gangguan sirkulasi enterohepatik, jenis ikterus, test fungsi hati dan interpretasinya.

Subpokok Bahasan:

Pemeriksaan dan gangguan fungsi hati.

PENDAHULUAN

Hati adalah kelenjar terbesar yang ada di dalam tubuh dan merupakan organ yang paling sering mengalami kerusakan tetapi sekaligus memiliki cadangan fungsional yang luar biasa. Pada binatang percobaan telah dibuktikan bahwa 10% parenchim hati saja, sudah cukup untuk mempertahankan fungsi hati normal.

Hati mempunyai fungsi yang sangat kompleks, detoksikasi merupakan salah satu fungsi hati yang dikerjakan oleh enzim melalui mekanisme oksidasi, reduksi, hidrolisis atau konjugasi. Setiap hari hati mensekresikan cairan empedu, unsur utama cairan empedu meliputi: 97% air, elektrolit, garam empedu, fosfolipid, kolesterol dan pigmen empedu terutama bilirubin terkonjugasi. Kemampuan hati untuk mensekresikan empedu mempunyai beberapa manfaat yang penting bagi tubuh dalam membantu pencernaan makanan, membantu ekskresi zat yang tidak berguna bagi tubuh dan berfungsi dalam metabolisme bilirubin.

Kelainan berkaitan dengan gangguan ekskresi empedu, dekstruksi parenchim hati dan fibrosis progresif dapat mengakibatkan jejas atau gangguan dengan meligasi duktus biliaris sehingga terjadi obstruksi berkepanjangan sistem biliaris intrahepatik atau ekstrahepatik pada akhirnya dapat terjadi sirosis biliaris.

STRUKTUR HATI

Hati mempunyai selubung peritoneum dan menerima darah dari vena porta. Hati terdiri dari dua sel utama:

- Hepatosit: berasal dari epitel yang aktif secara metabolik, membentuk empedu dan diekskresikan kedalam kanalikuli yang terletak di antara hepatosit, kemudian masuk ke saluran ekstrahepatik terakhir masuk kedalam saluran/duktus hepaticus komunis.
- Sel Kuffer: bersifat fagosit dan merupakan bagian sistem retikuloendothelial.

Satuan anatomis yang terkecil pada hati adalah **lobulus** yang tersusun dari rangkaian hepatosit yang merupakan unit mikroskopik dan fungsional organ hati. Setiap lobulus merupakan bentuk hexagonal yang terdiri atas lempeng-

lempeng sel hati berbentuk kubus yang tersusun radial mengelilingi vena sentralis. Sedangkan **Sinosoid** merupakan cabang vena porta dan arteri hepatica yang merupakan kapiler di antara lempengan sel hati.

Selain cabang-cabang vena porta dan arteri hepatica yang mengelilingi bagian perifer lobulus hati, juga terdapat saluran empedu. Saluran empedu interlobular membentuk kapiler empedu yang sangat kecil dinamakan **kanalikuli** yang terletak ditengah-tengah lempengan hati.

Hati mempunyai kapasitas cadangan yang besar sehingga kerusakan hati secara klinis baru dapat diketahui kalau kerusakan hati tersebut sudah lanjut. Hati mempunyai dua suplai darah yang berasal dari dua sumber yaitu: **Arteri hepatica** mengatur darah langsung dari aorta dan **Vena porta** memasukkan darah yang telah melalui kapiler-kapiler dari limpa dan saluran cerna. Sebagian besar darah dalam hati berasal dari vena porta dan sebagian kecil berasal dari aorta. Hepatosit mudah terkena pengaruh oleh tekanan darah, penyaluran darah dan kadar oksigen dalam darah, selain itu hati mempunyai kemampuan regenerasi yang baik, hal ini dapat ditunjukkan pada kebanyakan kasus sel hati yang mati atau sakit akan diganti dengan jaringan hati yang baru.

FUNGSI HATI

1. **Berperan pembentukan dan ekskresi empedu.** Saluran empedu berfungsi mentransport dan kandung empedu berfungsi menyimpan dan mengeluarkan empedu kedalam usus sesuai dengan yang dibutuhkan.
2. **Berperan pada metabolisme makronutrien** (karbohidrat, protein dan lemak) setelah diabsorpsi di usus dan dibawa oleh vena porta ke hati.
3. **Menyimpan vitamin dan mineral.** Terutama vitamin larut lemak (A,D,E,K) disimpan dihati, vitamin B₁₂, tembaga dan Fe.
4. **Metabolisme steroid.** Hati menginaktifkan dan mensekresi aldosteron, glukokortikoid, estrogen, progesterone dan testosterone.
5. **Detoksikasi.** Hati bertanggung jawab atas biotransformasi zat-zat berbahaya (misalnya morfin, fenobarbital dan obat-obat lain) menjadi zat yang tidak berbahaya dan kemudian diekskresikan oleh ginjal.
6. **Berfungsi sebagai gudang darah dan filtrasi.** Pada gagal jantung hati menjadi membengkak secara pasif oleh karena banyaknya darah. sedangkan sel kuffer pada sinusoid berfungsi menyaring bakteri dan bahan berbahaya lain dari darah portal melalui fagositosis.

KELAINAN FUNGSI HATI

1. **Gangguan sirkulasi.** Merupakan gangguan yang disebabkan oleh kelainan pada tekanan dan permeabilitas dalam sistem vena porta. Misalnya: Varices dalam oesofagus, hemoroid atau pembuluh abdomen yang melebar menunjukkan abnormal dalam sistem vena porta

Acites menunjukkan adanya tekanan dan permeabilitas yang tinggi dalam kapiler percabangan vena porta.

Pembentukan asites akan diikuti keluarnya albumin dari kompartemen vaskuler kedalam cairan tersebut, oleh karena itu pemeriksaan laboratorium primer untuk memantau adanya peningkatan tekanan adalah albumin serum karena konsentrasinya mencerminkan pergeseran protein dan cairan kedalam asites.

Fibrosis hati (seperti terjadi pada sirosis) dapat menyebabkan gangguan pada tekanan dan aliran sirkulasi darah hati. Pengukuran perubahan sirkulasi dengan memasukkan media kontras untuk radiografi.

2. **Gangguan Hepatosit dan Sistem Empedu.** Perubahan patologi penyakit hati, kandung empedu meliputi *peradangan, fibrosis dan neoplasma*. Hepatitis kolesistitis menunjukkan adanya peradangan jaringan yang akut atau kronis. Perubahan fibrosis dapat terjadi pada sirosis hati dan pada peradangan kronis, keadaan ini dapat menyebabkan gangguan fungsi ekskresi dan sekresi. Ikterus merupakan gejala yang sering ditemukan dan timbul akibat gangguan ekskresi bilirubin.

Pemeriksaan sistem empedu meliputi:

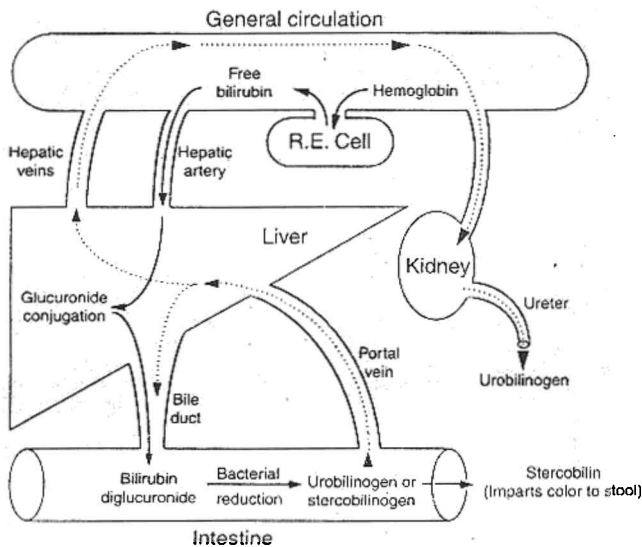
- Pengukuran konsentrasi bilirubin dan metabolitnya dalam serum dan urin.
- Evaluasi aktivitas sekretorik sel hati dan pengukuran produk mencerminkan kelainan aktivitas duktus.

Integritas hepatoseluler dapat diperiksa melalui:

- Pengukuran produk yang secara normal disintesis (misalkan Protein plasma, termasuk faktor pembekuan)
- Pengukuran zat yang secara normal dimetabolisasi dan dibersihkan dari sirkulasi hati (misalkan bilirubin).
- Pengukuran produk kerusakan hepatosit dalam serum (misalkan Enzim yang berasal dari sel hati)

FISIOLOGI BILIRUBIN

Bilirubin adalah produk penguraian hem, sebagian besar bilirubin berasal dari penguraian hemoglobin dan sebagian kecil berasal dari senyawa mioglobin. Bilirubin di dalam darah terikat dengan albumin dan dinamakan ***bilirubin tidak dikonjugasi/Non Conjugated bilirubin/bilirubin indirek***, kemudian dibawa ke hati akan mengalami konjugasi dengan asam glukoronat yang dihidrolisa oleh enzim glukoronil transferase menjadi ***bilirubin dikonjugasi/Conjugated bilirubin/bilirubin direk*** kemudian akan diekskresikan kedalam saluran empedu menuju usus. Bilirubin di dalam usus dapat berubah menjadi urobilinogen yang memberi warna pada faeces.



Gambar 8-1. Sirkulasi Enterohepatik Normal (Kaneko, 2003)

1. **Bilirubin tak terkonjugasi/Non Conjugated Bilirubin/Bilirubin Indirek** adalah: bilirubin yang disekresi dalam bentuk tidak larut dalam air, oleh sebab itu bilirubin di dalam plasma terikat pada albumin agar dapat diangkut dalam medium air menuju ke hati. Di dalam hati sewaktu melewati lobulus hati, hepatosit akan melepaskan bilirubin dari ikatan albumin kemudian mengikatkan bilirubin ke asam glukoronat (sehingga disebut sebagai bilirubin terkonjugasi) yang dapat menyebabkan bilirubin tersebut larut dalam air. Non Conjugated Bilirubin mempunyai sifat sebagai berikut:

- Tidak larut dalam air, tetapi terikat pada protein terutama albumin.
- Tidak diekskresikan dalam urine.
- Larut dalam Lemak.

Kadar bilirubin tak terkonjugasi dalam plasma ditentukan oleh laju masuknya bilirubin yang baru disintesis kedalam plasma dan laju pengambilan bilirubin oleh hati.

2. **Bilirubin terkonjugasi/Conjugated Bilirubin/Bilirubin Direk** adalah: bilirubin yang terikat dengan asam glukoronat dalam retikulum endoplasma yang menyebabkan bilirubin dapat larut dalam air, kemudian bilirubin tersebut masuk ke sistem empedu untuk disekresikan ke saluran empedu. Saat masuk ke dalam usus bilirubin diuraikan lebih lanjut oleh bakteri kolon menjadi urobilinogen merupakan zat yang tidak berwarna larut dalam air dan mudah teroksidasi menjadi senyawa urobilin yang berwarna. Urobilinogen dapat diubah menjadi stercobilin dan diekskresikan melalui feses dan memberi warna coklat tua pada feses. Sebagian urobilinogen direabsorpsi dari usus

melalui jalur enterohepatik dan melalui darah porta dibawa kembali ke hati. Urobilinogen daur ulang ini umumnya akan diekskresikan ke dalam empedu untuk kembali dialirkan ke usus dan sebagian akan dibawa oleh sirkulasi sistemik ke ginjal untuk diekskresikan sebagai senyawa larut air bersama urin.

Conjugated Bilirubin mempunyai sifat sebagai berikut:

- Tidak terikat protein
- Mengalami konjugasi dengan asam glukoronat
- Larut dalam air, tetapi tidak larut dalam lemak
- Diekskresi dalam urine

Kedua bilirubin tersebut di atas dapat dibedakan berdasarkan atas reaksi dengan **sulfanilat diazo**. Reaksinya dapat terjadi secara langsung atau baru dapat terjadi bila ditambahkan dengan alkohol kedalam campuran reaksi tersebut. Perbedaan fraksi bilirubin tersebut penting secara klinis untuk membedakan ikterus, bilirubin terkonjugasi akan memberi reaksi langsung sedangkan bilirubin tak terkonjugasi bereaksi tidak langsung.

Hati merupakan organ yang penting dalam metabolisme bilirubin dan berperan dalam berbagai proses antara lain:

- a. memindahkan bilirubin dari plasma kedalam sel hati
- b. mengkonjugasi bilirubin dengan sistem enzim mikrosom
- c. mengangkut bilirubin terkonjugasi dari sel hati kedalam sistem kanalikuli empedu.

Adanya gangguan pada salah satu dari ketiga proses tersebut di atas akan menyebabkan gangguan metabolisme bilirubin. Gangguan pada proses (a) dan (b) akan menyebabkan penurunan pembentukan bilirubin terkonjugasi, sehingga banyak didapatkan bilirubin tak terkonjugasi dalam plasma. Sedangkan gangguan pada proses (c) akan menyebabkan gangguan ekskresi bilirubin terkonjugasi sehingga masuk kedalam plasma.

MEKANISME PATOFISIOLOGI IKTERUS

Kelainan yang disebut ikterus disebabkan oleh karena penyakit hati, sebagai penyebab timbulnya ikterus pada penyakit hati adalah suatu pigmen yang disebut bilirubin yang berasal dari pigmen darah yang disebut hemoglobin.

Penimbunan pigmen empedu dalam tubuh dapat menyebabkan perubahan warna jaringan menjadi kuning dan disebut **Ikterus**. Penyebab timbulnya bilirubinemia dan ikterus dapat terjadi karena:

1. Pembentukan bilirubin yang berlebihan, misalkan: Pada penyakit Hemolitik atau kecepatan destruksi sel darah merah. Pembentukan bilirubin meningkat pada berbagai keadaan yang disertai hemolisis terutama pada anemia hemolitik. Pada keadaan ini produksi bilirubin jauh meningkat sehingga tidak

mampu diambil hati secara normal, akibatnya timbul ikterus yang disebabkan oleh bilirubin tak terkonjugasi.

2. Gangguan pengambilan bilirubin tak terkonjugasi oleh hati: dapat disebabkan oleh gangguan hereditas yang menyebabkan defisiensi enzim glukoronil transferase. Enzim ini yang merubah bilirubin dari zat yang bersifat lipolitik menjadi zat yang larut air melalui konjugasi dengan asam glukoronat.
3. Gangguan konjugasi bilirubin. Penyebabnya adalah gen resesif karena tidak adanya enzim glukoronil transferase sama sekali sejak lahir, sehingga tidak terjadi konjugasi bilirubin dan empedu menjadi tidak berwarna. Hal ini dapat menyebabkan tertahannya bilirubin tak terkonjugasi dalam plasma.
4. Pengurangan ekskresi bilirubin terkonjugasi dalam empedu akibat faktor intrahepatik dan ekstrahepatik yang bersifat fungsional atau disebabkan oleh obstruksi mekanik. Keadaan ini dapat menimbulkan kembalinya bilirubin terkonjugasi ke dalam plasma.

Mekanisme 1, 2, dan 3 terutama dapat menyebabkan hiperbilirubinemia tak terkonjugasi, sedangkan mekanisme 4 menyebabkan hiperbilirubinemia terkonjugasi. Penyebab ikterus dapat terjadi karena:

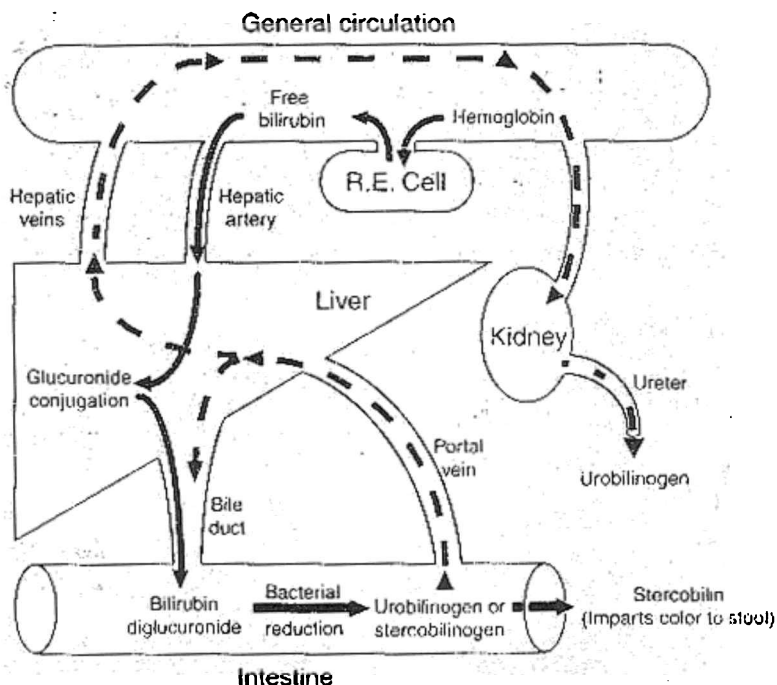
- Pembentukan bilirubin yang berlebihan (***Ikterus Prahepatik/Ikterus hemolitik***)
- Penurunan ekskresi bilirubin terkonjugasi (***Ikterus Obstruktif***)

IKTERUS PRAHEPATIK ATAU IKTERUS HEMOLITIK

Gangguan hemolitik yang disebabkan oleh anemia hemolitik atau pemecahan eritrosit yang terlalu cepat dapat menyebabkan ikterus hemolitik/ikterus prahepatik. Pada gangguan ini peningkatan kadar bilirubin serum sebagai respons terhadap peningkatan beban hem yang tersedia untuk diuraikan.

Apabila hati normal artinya mekanisme konjugasi dan ekskresi masih normal, maka peningkatan bilirubin dapat disebabkan oleh: peningkatan fraksi bilirubin yang tidak terkonjugasi di dalam serum, karena hati masih mampu mengekskresi sejumlah besar bilirubin terkonjugasi. Oleh karena banyaknya bilirubin yang tidak terkonjugasi, maka hati akan mengalami kesulitan untuk melakukan konjugasi bilirubin dalam jumlah yang lebih besar dari normal. Akibatnya akan terjadi peningkatan pembentukan urobilirubinogen karena terjadi peningkatan jumlah bilirubin terkonjugasi yang masuk dalam usus, sehingga menyebabkan peningkatan konsentrasi urobilinogen faeces dan urin. Gambaran Laboratoris pada Ikterus Hemolitik adalah:

- Peningkatan bilirubin tak terkonjugasi dalam serum.
- Bilirubin serum direk (Bilirubin terkonjugasi) normal.
- Peningkatan konsentrasi urobilinogen feses dan urin (karena peningkatan bilirubin terkonjugasi).
- Tidak diketemukan Bilirubin urin.



Gambar 8-2. Sirkulasi Enterohepatik pada Hemolisis (Kaneko, 2003)

IKTERUS OBSTRUKTIF

Kolestasis dapat menyebabkan pengurangan ekskresi bilirubin terkonjugasi yang dapat disebabkan oleh faktor intrahepatik dan ekstrahepatik sehingga dapat menyebabkan ikterus. Faktor intra hepatic dapat disebabkan oleh gangguan fungsi hepatoseluler misalkan: kerusakan sel parenkim hati akibat virus (hepatitis) dan sirosis. Sedangkan faktor ekstrahepatik dapat disebabkan oleh sumbatan batu empedu pada duktus koledokus dan adanya tumor. Sedangkan karsinoma kaput pankreas juga dapat menyebabkan kolestasis ekstrahepatik karena terjadi penekanan duktus koledokus dari luar.

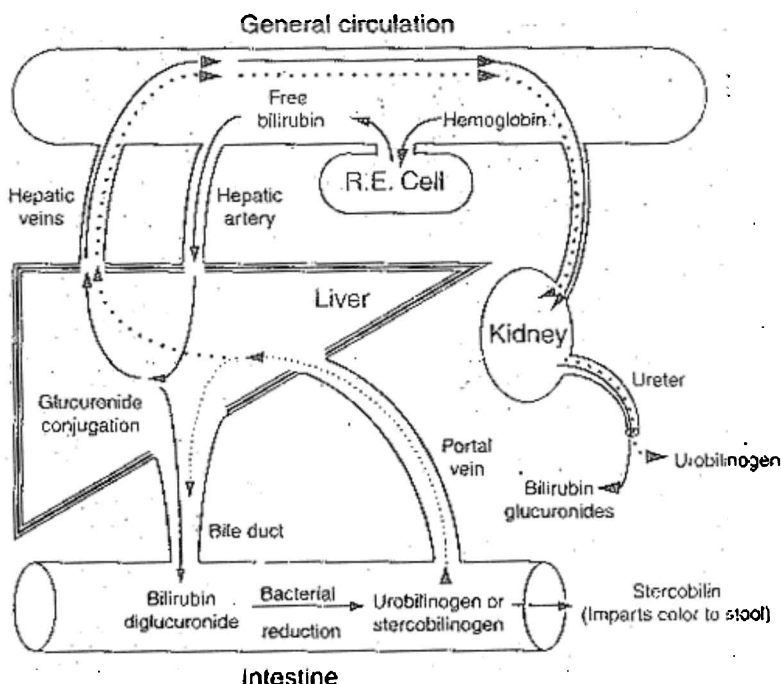
Ikterus obstruksi intrahepatik atau ikterus hepatic:

Penyebab tersering kolestasis intrahepatik adalah penyakit hepatoseluler dengan kerusakan parenkim hati akibat hepatitis virus atau berbagai sirosis. Hepatitis dapat menyebabkan kerusakan dari parenkim hati, pada penyakit ini akan terjadi pembengkakan dan disorganisasi sel hati, sehingga dapat menekan dan menghambat kanalikuli serta dapat mengganggu fase metabolisme bilirubin terutama pada proses pengambilan, konjugasi dan ekskresi. Tetapi yang

paling terganggu adalah ekskresi bilirubin dan akan terjadi **hiperbilirubinemia terkonjugasi (direk)** dalam plasma dan **peningkatan bilirubin tak terkonjugasi (indirek)**, tetapi peningkatan bilirubin direk tersebut tidak setinggi pada obstruksi ekstrahepatik, keadaan tersebut dapat terjadi ikterus. Karena bilirubin terkonjugasi larut dalam air maka bilirubin tersebut akan diekskresikan dalam urin sehingga dapat menimbulkan bilirubinuria dan urin menjadi berwarna gelap. Peningkatan bilirubin indirek dapat disebabkan karena hati mengalami kesulitan dalam mengkonjugasi bilirubin, sehingga bilirubin indirek kembali ke dalam plasma dan fraksi indirek akan meningkat sehingga bilirubin yang masuk ke dalam usus menjadi berkurang.

Gambaran Laboratoris pada Ikterus Obstruksi Intra Hepatik atau Ikterus Hepatik adalah:

- Peningkatan bilirubin tak terkonjugasi dalam serum
- Peningkatan bilirubin serum direk (Bilirubin terkonjugasi)
- Konsentrasi urobilinogen urin sedikit meningkat
- Peningkatan bilirubin urin
- Warna feses sedikit pucat (lebih sedikit sterkobilin)



Gambar 8-3. Sirkulasi Enterohepatik pada hepatoseluler dan Intrahepatic cholestasis (Kaneko, 2003)

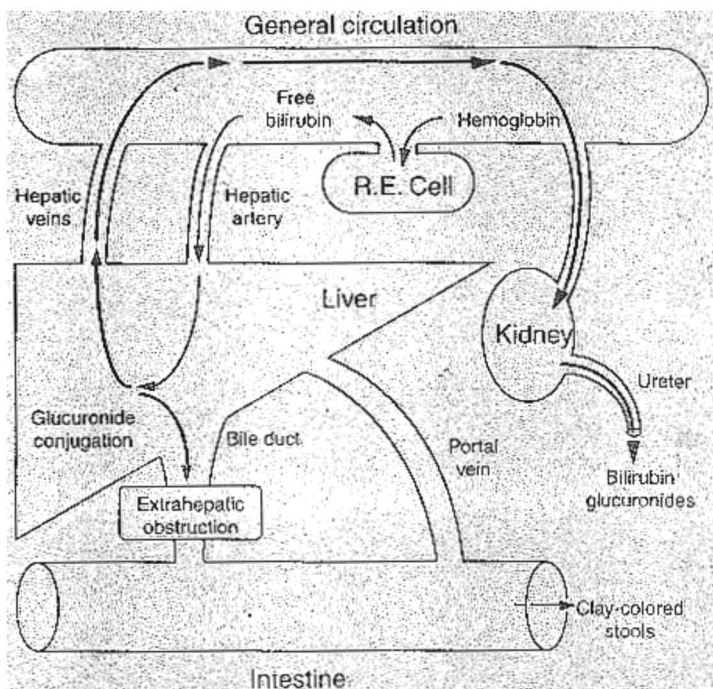
Ikterus obstruksi extrahepatik

Penyebab tersering kolestasis ekstrahepatik adalah sumbatan batu empedu pada ujung bawah duktus koledokus dan karsinoma pada kaput pankreas dapat menyebabkan penekanan pada saluran empedu (duktus koledokus) dari luar.

Pada penyakit ini terjadi obstruksi pada saluran empedu di luar hati. Proses konjugasi bilirubin masih berlangsung normal, akan tetapi ekskresi bilirubin terkonjugasi ke saluran empedu terhambat sehingga bilirubin terkonjugasi (direk) mengalir kembali kedalam sirkulasi (plasma). Oleh karena tidak adanya bilirubin terkonjugasi yang masuk kedalam usus maka feses menjadi pucat seperti tanah liat karena tidak mengandung pigmen yang berasal dari bilirubin (tidak ada urobilinogen/sterkobilin) dan urobilinogen urin menjadi menurun.

Gambaran Laboratoris pada Ikterus Obstruksi Ekstrahepatik adalah:

- Peningkatan bilirubin tak terkonjugasi dalam serum
- Peningkatan bilirubin serum direk (Bilirubin terkonjugasi)
- Penurunan konsentrasi urobilinogen urin
- Peningkatan bilirubin urin
- Warna feses seperti tanah liat (tidak ada sterkobilin)



Gambar 8-4. Sirkulasi Enterohepatik pada extrahepatic bile-duct obstruction (Kaneko, 2003)

TES FUNGSI HATI DAN SALURAN EMPEDU

Tes fungsi hati dipergunakan untuk menunjukkan derajat kerusakan hati, tetapi tidak untuk menentukan causa. Penyakit yang mempengaruhi hati meliputi kelainan sekunder pada berbagai penyakit sistemik dan kelainan primer yang lebih spesifik untuk hati sendiri. Tes fungsi hati dilaboratorium dapat diklasifikasikan berdasarkan sistem anatomik yang terkena yaitu sistem empedu dan fungsi sel hati.

Tes fungsi hati bisa dilakukan melalui pemeriksaan darah/plasma/serum dan melalui pemeriksaan urin.

1. SALURAN EMPEDU

Pemeriksaan darah meliputi:

- Kadar bilirubin serum: untuk mengetahui kemampuan mengangkut empedu.
- Ratio bilirubin direk dan total: metabolisme bilirubin hepatoseluler.
- Urobilinogen Urin: Banyaknya bilirubin yang diproduksi dan kemampuan ekskresi dari hepatoseluler.
- Alkali fosfatase serum: kelainan epitel saluran empedu (adanya obstruksi).
- BSP dan Indocyanine Green: Fungsi hepatoseluler dan terlaluinya saluran empedu.

Pemeriksaan Urin meliputi:

- Bilirubin urin.
- Urobilinogen urin.
- Fisis urin.

2. FUNGSI HEPATOSELULER:

Pemeriksaan darah meliputi:

- Kadar bilirubin serum: mengetahui kemampuan untuk mengkonjugasi bilirubin dan mengekskresi empedu.
- Ratio bilirubin direk dan total: kemampuan untuk mengkonjugasi bilirubin dan banyaknya hemoglobin yang dirombak.
- Kadar globulin/albumin serum: kemampuan untuk mensintesis protein
- Kadar aminotrasferase serum: kerusakan hepatoseluler dan nekrosis.
- Ekskresi BSP: Kemampuan Up take, konjugasi dan sekresi hepatoseluler dan terlaluinya saluran empedu.
- Nilai Glucosa darah puasa: petunjuk kasar mengenai penyimpanan glikogen dan kemampuan mensintesis glukosa.
- Ureum dalam darah: apabila rendah menjadi petunjuk kasar kehilangan fungsi detoksikasi.

Pemeriksaan Urin pada gangguan fungsi hati meliputi:

- Bilirubin urin.
- Urobilinogen urin.
- Fisis urin.

BAHAN BACAAN

1. Coles, E.H. 1986. Veterinary Clinical Pathology. Fourth Ed. WB. Saunders Company. Philadelphia.
2. Duncan, J.R, Keith, W.P., Adward, A.M. 1994. Veterinary Laboratory Medicine. Clinical Pathology. Third Ed. Iowa State. University Press. Ames.
3. Kaneko, J.J. 2003. Clinical Biochemistry of Domestic Animal. San Diego Academic Press.
4. Kerr, M.G. 2002. Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Biochemistry and Haematology. Blackwell.
5. Meyer, D.J. and J. Harvey. 2003. Interpretation and Diagnosis. Second Ed. WB. Saunders. Philadelphia.
6. Price, S.A. and Wilson, L.M. 2006. Patofisiologi Konsep Klinis Proses-proses Penyakit (Pathophysiology: Clinical Concepts of Disease Processes) Ed 6, Vol. 1. Alih Bahasa Pendit, B.U., Hartanto. H., Wulansari P., Mahanani, D.A. Penerbit Buku Kedokteran. ECG. Jakarta.
7. Sockham, S.I., Michael, A. Scott. 2002. Fundamental of Veterinary Clinical Pathology. Iowa State Press.
8. Thrall, M.A. 2004. Veterinary Hematology and Clinical Chemistry. Lippincott Williams and Wilkins.

TUGAS

1. Jelaskan bermacam-macam kelainan fungsi hati dan berikan contoh cara-cara pemeriksaan laboratorium untuk mengetahui kelainan tersebut.
2. Apakah perbedaan utama antara *Non conjugated bilirubin* dengan *Conjugated bilirubin*?
3. Terangkan apa yang disebut *IKTERUS* dan jelaskan penyebab terjadinya *IKTERUS*!
4. Sebutkan macam-macam *IKTERUS* dan jelaskan masing-masing Gambaran Laboratorisnya.
5. Jelaskan cara-cara Pemeriksaan Laboratorium untuk mengetahui kelainan saluran empedu!
6. Apa saja Pemeriksaan darah untuk mengetahui kelainan Fungsi Hepatoseluler?
7. Apa penyebab terjadinya Ikterus obstruksi extrahepatik?
8. Terangkan bagaimana terjadinya ikterus hepatic!

Peningkatan kadar bilirubin tak terkonjugasi dapat disebabkan oleh keadaan tersebut di bawah ini:

- A. Anemia hemolitik
- B. Ikterus obstruktif
- C. Hepatitis
- D. Sirosis hepatic
- E. Ikterus hepatic

Bilirubin ditransportasi dari sel retikuloendotelial ke hati oleh protein di bawah ini:

- A. Globulin pengikat bilirubin
- B. Lipoprotein
- C. Albumin
- D. Haptoglobulin
- E. Transferin

BAB 9

GANGGUAN FUNGSI ORGAN DAN PEMERIKSAAN ENZIM

Oleh:

Retno Bijanti

TIK:

Setelah membaca Bab ini mahasiswa dapat memahami dan menjelaskan pemeriksaan enzim pada gangguan fungsi organ tubuh serta interpretasinya.

Subpokok Bahasan:

Gangguan fungsi organ dan pemeriksaan enzim.

PENDAHULUAN

Enzim adalah: molekul protein yang mengkatalisis reaksi kimia tanpa mengalami perubahan secara kimiawi. Enzim merupakan molekul yang sangat besar dan secara normal berada di dalam sel, apabila terjadi peningkatan di dalam cairan tubuh (plasma/serum) dapat menjadikan petunjuk telah terjadi perubahan pada dinding sel atau adanya kerusakan sel sehingga molekul-molekul intrasel dapat lolos keluar atau menembus dinding sel. Enzim sel yang dibebaskan kedalam sirkulasi tidak mempunyai fungsi fisiologis dan secara bertahap akan dibersihkan melalui rute ekskresi normal. Tujuan pemeriksaan enzim adalah terutama untuk mendapatkan petunjuk tentang fungsi dan organ mana yang mengalami gangguan atau kerusakan.

Analisa enzim terutama dapat digunakan untuk menilai fungsi hepar, beberapa enzim yang terikat membran disintesa di dalam hepar dan ditemukan di dalam empedu misalkan fosfatase alkali yang mempunyai peningkatan aktivitasnya di dalam plasma bila terjadi kolestasis.

Kadar enzim dapat meningkat di dalam darah yang disebabkan oleh:

- Kerusakan sel yang mengandung enzim tersebut atau mungkin akibat perubahan yang tidak mematikan sel, tetapi karena melemahnya permeabilitas dinding sel sehingga makromolekul-makromolekul dapat menembusnya dan terlepas kedalam cairan ekstraseluler.
- Apabila sel yang mengandung enzim tersebut bertambah banyak atau bertambah aktif.
- Apabila mekanisme untuk mengekskresi atau merombak enzim tersebut menjadi berkurang.

Kadar enzim yang menurun jarang mempunyai arti diagnostik, penurunan dapat terjadi bila:

- Jumlah sel pembuat enzim yang bersangkutan berkurang jumlahnya.
- Terdapat hambatan dalam sintesis protein.
- Apabila ekskresi atau degradasi enzim meningkat.

ENZIM UNTUK KELAINAN FUNGSI HATI

Manifestasi klinik baru timbul apabila terjadi kerusakan hepatosit yang cukup luas, hal ini disebabkan karena hati mempunyai kapasitas cadangan yang cukup baik. Sehingga untuk mendeteksi kerusakan hepatoseluler yang sedang berlangsung dapat dilakukan dengan mengukur indeks fungsional dan mengamati produk hepatosit yang rusak atau nekrotik yang masuk kedalam sirkulasi (plasma/serum). Oleh sebab itu pemeriksaan enzim sering menjadi satu-satunya petunjuk adanya kerusakan sel pada penyakit hati dini.

Aminotransferase

Hati merupakan pusat sintesis protein dan penyaluran asam amino keseluruhan organ-organ yang membutuhkannya, sehingga hati merupakan organ yang sangat banyak mengandung aminotransferase. Dua enzim aminotransferase yang paling sering berkaitan dengan kerusakan hepatoseluler adalah:

- **Aspartat Aminotrasferase (AST)** atau Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase (SGOT). Enzim ini memindahkan gugus amino antara asam glutamat dan asam alfa ketoglutamat dan dapat ditemukan pada organ lain selain pada hati.

Karakteristik Aspartat Aminotrasferase (AST):

1. Enzim ini terdapat lebih banyak di jantung daripada di hati.
2. Lokasi dihepatosit terletak di mitochondria.
3. Peningkatan sangat tinggi pada infark miokardium.
4. Kadarnya dapat meningkat secara bermakna pada neoplasma primer atau sekunder.
5. Perubahan pada sirosis terjadi peningkatan sedang

- **Alanin Aminotransferase (ALT)** atau Serum Glutamin Piruvat Transaminase (SGPT). Enzim ini memerantai reaksi antara asam alanin dan alfa ketoglutamat. Enzim ini banyak terdapat di dalam sel hati sedangkan di organ lain konsentrasinya rendah. Oleh sebab itu hati mempunyai konsentrasi ALT yang sangat tinggi walaupun organ lain seperti ginjal, jantung, otot bergaris juga mengandung ALT dalam jumlah sedang.

Karakteristik Alanin Aminotrasferase (ALT):

1. Enzim ini terdapat di jaringan hati dan konsentrasinya relatif rendah di jaringan lain.
2. Lokasi di hepatosit hanya terletak di sitoplasma.
3. Sangat sensitif pada kerusakan inflamatorik akut.
4. Tidak terjadi peningkatan atau peningkatan sedang pada neoplasma primer atau sekunder.
5. Terjadi peningkatan ringan pada infark miokardium.
6. Meningkat ringan pada sirosis.

Alanin transferase merupakan enzim spesifik pada anjing dan kucing, sedangkan pada kuda, sapi, domba dan babi kadarnya sangat rendah

sehingga tidak dapat dipakai untuk mendeteksi penyakit hati. Pada anjing peningkatan enzim ini dapat ditemukan pada: nekrosis otot, gangguan permeabilitas hepatosit dan trauma (anjing tertabrak mobil). Enzim untuk kelainan fungsi hati pada kuda, sapi, domba dan babi adalah **Sorbitol Dehidrogenase (SD)** dan **Glutamat Dehidrogenase (GD)**.

ENZIM OBSTRUKTIF

Apabila epitel sel empedu rusak terutama karena obstruksi saluran empedu sehingga menghambat pembersihan zat-zat melalui ekskresi empedu, maka beberapa enzim akan ditemukan dalam sirkulasi darah. Peningkatan tekanan pada saluran empedu yang tersumbat mendorong enzim masuk kedalam sirkulasi misalkan pada: nekrosis sel, kerusakan sel, multiplikasi atau regenerasi sel yang cepat. Peningkatan kadar enzim dalam serum dapat bermanfaat untuk diagnosis gangguan obstruktif saluran empedu ekstrahepatik dan intrahepatik, gangguan infiltratif dan penyakit peradangan pada duktus.

1. Fosfatase Alkali (ALP)

Enzim ini berfungsi mengeluarkan gugus fosfat dari protein dan dipakai untuk mengetahui adanya obstruksi empedu (ekstrahepatik).

Peningkatan kadar ALP sangat tinggi pada:

- Obstruksi duktus biliaris ekstrahepatik.
- Kolestasis intrahepatik.
- Sirosis biliaris.

Aktivitas ALP selain pada epitel saluran empedu dan hati, kadarnya juga dapat meningkat pada: osteoblas, granulosit sel darah, epitel usus dan tubulus ginjal. ALP merupakan karakteristik hepatic lipidososis pada kucing. Lipidososis diperkirakan terjadi akibat adanya mobilitas lemak dalam jumlah besar dari adiposa (sel lemak), di mana berkaitan dengan anoreksia selama beberapa hari atau diabetes akut.

2. Gama-Glutamiltransferase (GGT)

Enzim ini di dalam serum terutama berasal dari hati dan saluran empedunya, sehingga peningkatan enzim ini di dalam serum mengarah pada penyakit hepatobilier. Peningkatan GGT sama maknanya dengan peningkatan Alkali Fosfatase, sedangkan polanya juga sama yaitu: sangat tinggi peningkatannya pada penyakit obstruksi/kolestasis dan karsinoma hepatoseluler. Peningkatan sedang pada degenerasi hepatoseluler dan peningkatan bermakna pada perlemakan hati.

ENZIM UNTUK KELAINAN FUNGSI JANTUNG

1. Kreatinin Kinase (CK) atau Kreatinin fosfokinase (CPK)
Enzim ini mengkatalisis pertukaran fosfat secara reversible antara kreatinin dan adenosintrifosfat (ATP). Pada kerusakan otot jantung dini karena ischemia CPK akan meningkat sangat tinggi.
2. Laktat Dehidrogenase (LDH)
Enzim ini akan meningkat 12 jam setelah terjadi infark dan peningkatannya menetap sampai beberapa minggu. Peningkatan LDH tidak spesifik, enzim ini dapat berasal dari beberapa jaringan yang berbeda-beda. Oleh sebab itu untuk membedakan atau memperjelas asal enzim LDH tersebut perlu dilakukan analisis isoenzim. Isoenzim adalah: bentuk enzim yang berbeda secara fisik tetapi mempunyai aktivitas katalitik yang sama. Analisis isoenzim berguna untuk membedakan infark miokardium dengan penyakit hati, sebagai contoh berikut ini:
 - Untuk pemeriksaan penyakit hati dapat dilakukan pemeriksaan isoenzim LDH_4 dan LHD_5 , karena jaringan yang paling banyak mengandung isoenzim ini adalah hati.
 - Untuk pemeriksaan infark miokardium dapat dilakukan pemeriksaan isoenzim LDH_1 dan LHD_2 , karena jaringan yang paling banyak mengandung isoenzim ini adalah jantung.
3. Aminotransferase
Aspartat Aminotransferase (AST) juga dapat meningkat pada aritmia jantung dan ischemia yang tidak berlanjut menjadi infark.

BAHAN BACAAN

1. Coles, E.H. 1986. Veterinary Clinical Pathology. Fourth Ed. WB. Saunders Company. Philadelphia.
2. Duncan, J.R., Keith, W.P., Adward, A.M. 1994. Veterinary Laboratory Medicine. Clinical Pathology. Third Ed. Iowa State. University Press. Ames
3. Kaneko, J.J. 2003. Clinical Biochemistry of Domestic Animal. San Diego Academic Press.
4. Kerr, M.G. 2002. Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Biochemistry and Haematology. Blackwell.
5. Meyer, D.J. and J. Harvey. 2003. Interpretation and Diagnosis. Second Ed. WB. Saunders. Philadelphia.
6. Price, S.A. and Wilson, L.M. 2006. Patofisiologi Konsep Klinis Proses-proses Penyakit (Pathophysiology: Clinical Concepts of Disease Processes) Ed. 6, Vol. 1. Alih Bahasa Pendit, B.U., Hartanto, H., Wulansari, P., Mahanani. D.A. Penerbit Buku Kedokteran. ECG. Jakarta.
7. Sockham, S.I., Michael, A. Scott. 2002. Fundamenta of Veterinary Clinical Pathology. Iowa State Press.

8. Thrall, M.A. 2004. *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*. Lippincott Williams and Wilkins.

TUGAS

1. Apa yang anda ketahui mengenai Enzim dan apa tujuan melakukan pemeriksaan enzim?
2. Terangkan bilamana terjadi peningkatan enzim dan bilamana terjadi penurunan enzim?
3. Sebutkan dua enzim aminotransferase yang berkaitan dengan kerusakan hepatoseluler!
4. Bagaimana perbedaan utama karakteristik Aspartat Aminotransferase (AST) dengan Alanin Aminotransferase (ALT)?
5. Sebutkan enzim spesifik untuk mengetahui kelainan hati pada anjing dan kucing dan bilamana terjadi peningkatan enzim tersebut?
6. Sebutkan keadaan-keadaan yang menyebabkan terjadinya peningkatan enzim FosfataseAlkali (ALP)!
7. Apa yang anda ketahui mengenai enzim Gama-Glutamiltransferase (GGT)?
8. Terangkan beberapa enzim untuk mengetahui kelainan fungsi jantung!

Peningkatan kadar ALP serum dua kali lebih besar dari kadar GGT, memberikan kesan sebagai berikut:

- A. Salah identifikasi spesimen
- B. Obstruksi duktus biliaris intrahepatik
- C. Hepatitis akut
- D. Penyakit tulang atau keganasan
- E. Kerusakan otot Jantung

Mekanisme di bawah ini dapat menyebabkan peningkatan kadar enzim serum, KECUALI:

- A. Enzim dilepaskan dari sel yang mengalami kerusakan
- B. Kebocoran dari sel dan permeabilitas membran menurun
- C. Peningkatan produksi dan sekresi oleh sel
- D. Penurunan perfusi sel
- E. Mekanisme untuk mengekskresi atau merombak enzim berkurang

BAB 10

PEMERIKSAAN DAN GANGGUAN FUNGSI GINJAL

Oleh:

Retno Bijanti

TIK:

Setelah membaca Bab ini mahasiswa dapat memahami dan menjelaskan gangguan filtrasi glomerulus, reabsorpsi dan sekresi tubulus serta menginterpretasi hasil test fungsi ginjal.

Subpokok Bahasan:

Pemeriksaan dan gangguan fungsi ginjal.

PENDAHULUAN

Ginjal pada umumnya berbentuk seperti kacang merah merupakan organ yang menyaring plasma dan unsur plasma dari darah, kemudian secara selektif akan menyerap kembali air dan unsur yang berguna dan akhirnya mengeluarkan kelebihan produk buangan plasma.

Struktur yang menonjol dari ginjal adalah nefron, tiap nefron terdiri atas glomerulus dan serangkaian tubulus. Glomerulus mendapat suplai darah dari sistem kapiler bertekanan tinggi yang menghasilkan ultra filtrat. Filtrat yang berkumpul dalam kapsul Bowman mengalir dalam tubulus proksimal, ansa Henle dan tubulus distal kemudian mengalir ke piala ginjal dan dibuang sebagai urin.

Ginjal menjalankan fungsinya untuk menjaga homeostasis tubuh melalui proses filtrasi oleh glomerulus, proses reabsorpsi dan sekresi oleh tubulus. Selain itu ginjal juga mengekskresikan hasil metabolisme seperti urea dan kreatinin, asam urat dan amonia. Fungsi lain dari ginjal adalah mengatur tekanan darah dan volume darah yang diperantarai oleh sistem Renin angiotensin, sedangkan eritropoetin berfungsi dalam pengaturan pembentukan sel darah merah dan hemoglobin.

Gangguan fungsi ginjal menyebabkan ginjal tidak mampu mengekskresikan hasil metabolisme tubuh terutama urea dan kreatinin, gangguan fungsi ginjal menyebabkan laju filtrasi glomerulus menurun sehingga hasil metabolisme yang tidak berguna terutama urea dan kreatinin akan menumpuk dalam plasma darah dan akan menyebabkan keadaan yang disebut uremia.

STRUKTUR MIKROSKOPIS GINJAL

Unit kerja fungsional ginjal disebut NEFRON. Dalam setiap ginjal terdapat sekitar 1 juta nefron, setiap nefron terdiri dari:

1. Kapsula Bowman (mengitari rumbai kapiler glomerulus)
2. Tubulus Kontortus Proksimalis
3. Lengkung Henle

4. Tubulus Kontortus Distalis
5. Duktus Koligentes.

FUNGSI UTAMA GINJAL

1. FUNGSI EKSRESI

- Mempertahankan osmolalitas plasma
- Mempertahankan volume cairan ekstraseluler
- Mempertahankan konsentrasi plasma
- Mempertahankan tekanan darah dengan mengubah-ubah ekskresi Na^+
- Mempertahankan pH plasma dengan mengeluarkan kelebihan H^+ dan membentuk kembali HCO_3^-
- Mengekskresikan produk akhir Nitrogen dari metabolisme Protein (terutama **Urea**, **Asam Urat** dan **Kreatinin**)
- Mengekskresikan bahan kimia asing tertentu (misalnya obat-obatan), hormon dan metabolit lain.

2. FUNGSI NON EKSRESI

Mensitesa dan mengaktifkan hormon:

- **Renin:** Penting untuk pengaturan tekanan darah
- **Eritropoietin:** Merangsang produksi sel darah merah oleh sumsum tulang
- **Pembentukan Prostaglandin:** sebagian besar adalah vasodilatator, bekerja secara lokal dan melindungi dari kerusakan iskemik ginjal
- Degradasi Insulin, glukagon, parathormon, rolaktin, hormone pertumbuhan, ADH dan Hormon gastrointestinal
- Mensintesa 1,25-dehidroksivitamin D_3 dan hidroksilasi akhir vitamin D_3 menjadi bentuk aktif.

FILTRASI

Ginjal melaksanakan fungsi utamanya dengan mengultrafiltrasikan plasma pada GLOMERULUS. Proses filtrasi pada glomerulus dinamakan *ultrafiltrasi glomerulus*, karena filtrat primer mempunyai komposisi sama seperti plasma tanpa kandungan protein.

Sel darah dan molekul-molekul protein yang besar atau protein bermuatan negatif (seperti albumin) secara efektif tertahan oleh membran filtrasi glomerulus. Sedangkan molekul yang berukuran lebih kecil atau dengan beban yang netral atau positif (seperti air dan kristaloid) sudah langsung tersaring.

Kecepatan filtrasi ditentukan oleh:

1. Derasnya aliran darah arteri
2. Tekanan darah dalam sirkulasi sistemik

3. Tekanan Darah dalam ginjal sendiri/tekanan aliran internal dalam ginjal.

Zat yang difiltrasi dalam glomerulus adalah: Elektrolit, Nonelektrolit dan Air.

Beberapa elektrolit yang paling penting adalah: Natrium (Na^+), Kalium (K^+), Kalsium (Ca^{++}), Magnesium (Mg^{++}), Bikarbonat (HCO_3^-), Klorida (Cl^-) dan Fosfat ($\text{HPO}_4^{=}$).

Non Elektrolit yang penting adalah: Glukosa, asam amino dan produk akhir dari proses metabolisme protein: urea, asam Urat dan kreatinin.

REABSORBSI DAN SEKRESI

Langkah kedua dalam proses pembentukan urine setelah filtrasi adalah reabsorpsi selektif zat-zat yang sudah difiltrasi. Sebagian besar zat yang difiltrasi akan direabsorpsi melalui pori-pori kecil yang terdapat di dalam TUBULUS, sehingga zat-zat tersebut akan kembali ke dalam kapiler peritubulus yang mengelilingi tubulus. Proses reabsorpsi dan sekresi berlangsung melalui mekanisme transport aktif dan pasif.

Beberapa hormon mengatur proses reabsorpsi tubular dan sekresi air, zat yang terlarut. Reabsorpsi air tergantung adanya hormon antidiuretik (ADH). Aldosteron mempengaruhi reabsorpsi Na^+ dan sekresi K^+ . Hormon paratiroid (PTH) mengatur reabsorpsi Ca^{++} dan sekresi $\text{HPO}_4^{2=}$.

Peningkatan aldosteron menyebabkan

1. Peningkatan reabsorpsi Na^+
2. Peningkatan sekresi K^+

Peningkatan Hormon paratiroid (PTH) menyebabkan

1. Peningkatan reabsorpsi Ca^{++}
2. Peningkatan sekresi $\text{HPO}_4^{=}$

TUBULUS PROKSIMALIS

- Mereabsorpsi glukosa, protein dan asam amino seluruhnya melalui transport aktif
- Sebagian besar Ca^{2+} dan $\text{HPO}^{=}$ direabsorpsi dengan cara transport aktif
- Air, klorida dan Urea direabsorpsi melalui transport pasif
- Para-amino-hipurat (PAH), penesilin dan kreatinin secara aktif disekresikan kedalam tubulus proksimalis.

TUBULUS DISTALIS

- Kalium dan asam urat hampir seluruhnya direabsorpsi tubulus distal dan keduanya disekresikan kedalam tubulus distalis
- Berfungsi sebagai pengaturan konsentrasi air dan ion-ion (kalium, Natrium, Bikarbonat, Fosfat dan hidrogen) melalui reabsorpsi

- Terjadi pembentukan amonia
- Terjadi pengasaman urine
- Pengaturan tahap akhir keseimbangan air dan asam basa

Proses sekresi dan reabsorpsi selektif diselesaikan dalam tubulus distal dan duktus koligentes.

LENGKUNG HENLE

- Reabsorpsi air dan Natrium
- Cl^- ditransport keluar secara aktif dari bagian ascenden dan diikuti secara pasif oleh Na^+
- NaCl selanjutnya akan berdifusi secara pasif masuk bagian lengkung ascenden.

Proses ini penting dalam pemekatan urin.

DUKTUS KOLIGENTES

Pengendalian akhir atas ekskresi air. Pemekatan akhir Urine berlangsung pada tubulus distal dan duktus koligentes di bawah control hormon antidiuretik (ADH)

Mekanisme ADH berperan penting dalam regulasi metabolisme air dan mempertahankan osmolalitas darah normal dengan merangsang rasa haus dan mengatur ekskresi air melalui ginjal dan osmolalitas urin.

Tubulus distal dan duktus koligentes bersifat permeabel terhadap air bila terdapat ADH. Urine akhir yang terbentuk memiliki volume kecil, namun tinggi konsentrasi osmotiknya.

GANGGUAN FUNGSI GINJAL

GLOMERULUS

Kerusakan fungsi glomerular mengakibatkan penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR). GFR merupakan salah satu indeks fungsi ginjal yang penting karena dapat memberi informasi tentang jumlah jaringan ginjal yang berfungsi.

Gangguan fungsi glomerulus dapat disebabkan oleh kerusakan pre-renal, renal dan pasca-renal.

Gangguan pre-renal: misalkan

- Hemokonsentrasi/penurunan tekanan darah arteri perifer
- Bendungan vena ginjal secara pasif

Keadaan tersebut di atas dapat menurunkan tekanan filtrasi sehingga terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus.

Gangguan Renal: Karena kerusakan patologi membran basalis glomerulus, sehingga dapat menyebabkan bocornya plasma dan eritrosit melalui glomerulus yang mengalami kerusakan. Keadaan ini dapat menyebabkan ada proteinuria ringan dan hematuria.

Gangguan pasca-renal: obstruksi pasca-renal misalkan batu, tumor/keganasan pada kel prostat dapat mengurangi filtrasi glomerulus melalui tekanan balik.

Ketiga gangguan tersebut di atas dapat mengakibatkan sekresi produk-produk nitrogen yang seharusnya diekskresikan, sehingga dapat terjadi *azotemia pre-renal* atau *azotemia renal*. *Azotemia* adalah: Istilah yang digunakan untuk peningkatan nonprotein nitrogen dalam darah, yang ditandai dengan konsentrasi Urea plasma/darah (BUN dan Creatinine) yang tinggi. Sedangkan *Uremia* adalah: Istilah yang diberikan untuk sindroma klinis yang timbul bila terjadi retensi nitrogen yang jelas karena kegagalan ginjal.

TUBULUS

Kerusakan fungsi tubulus dapat mengakibatkan kegagalan reabsorpsi dan kehilangan kompensasi untuk mengubah volume cairan tubuh, tekanan osmotik dan keadaan asam basa. Keadaan ini dapat mempengaruhi filtrat glomerulus seperti air, elektrolit, protein dan banyak zat-zat yang tidak terionisasi.

TES FUNGSI GINJAL

Tes fungsi ginjal meliputi proses ekskresi, sekresi dan pengendalian osmolalitas. Beberapa uji diagnostik yang lazim digunakan untuk mendeteksi adanya penyakit ginjal dan evaluasi fungsi ginjal dapat dilakukan melalui pemeriksaan urine dan darah.

Pemeriksaan serum darah meliputi:

- **BUN: Blood Urea Nitrogen:** konsentrasi urea darah relatif kurang stabil dibandingkan konsentrasi kreatinin serta memberikan gambaran kasar mengenai fungsi ginjal.

Metabolisme Urea:

Urea dibentuk dalam hati merupakan produk akhir dari metabolisme protein, kemudian dilepas dalam aliran darah menuju ginjal untuk diekskresikan bersama urin. Urea dalam darah difiltrasi oleh glomerulus, selanjutnya filtrat yang terbentuk masuk kedalam kapsul Bowman dan akhirnya mengalir kedalam tubulus untuk diekskresikan.

Non Protein Nitrogen (NPN): Urea, kreatinin, asam urat dan asam amino. NPN merupakan produk sampingan dari metabolisme protein, di mana gugus aminonya dibebaskan dari asam amino di dalam hati kemudian diubah menjadi ammonia (NH₃), melalui siklus urea menjadi urea. Urea berdifusi masuk

ke dalam cairan intrasel dan ekstrasel, kemudian akan dipekatkan dalam urine untuk diekskresikan. Konsentrasi urea dalam plasma darah menggambarkan keseimbangan antara pembentukan urea, katabolisme protein serta ekskresi urea oleh ginjal.

Urea:

1. Dihasilkan dengan cara deaminasi asam amino, biasanya diturunkan dari Katabolisme protein hati. Kadar dalam darah dipengaruhi oleh diet dan tergantung fungsi hati.
 2. Difiltrasi oleh glomerulus
 3. Direabsorbsi oleh tubulus ginjal, nilainya tergantung dari aliran filtrat dan keadaan tubulus
 4. Kadar BUN merupakan indikator sensitif untuk penyakit ginjal, kadarnya dipengaruhi oleh aliran darah ke ginjal dan fungsi tubular dan glomerular.
 5. Kadar BUN meningkat bila: terdapat trauma glomerulus, kerusakan tubular dan aliran darah ke ginjal buruk.
- Kreatinin: peningkatan konsentrasi kreatinin plasma mencerminkan terjadi perubahan laju filtrasi glomerulus. Kreatinin adalah produk akhir metabolisme kreatin. Kreatin terutama disintesis oleh hati dan terdapat di semua otot rangka yang terikat secara reversible pada fosfat dalam bentuk fosfokreatin (merupakan senyawa penyimpan energi), reaksi ini berulang-alik tergantung waktu energi dilepas atau diikat. Akan tetapi sebagian kecil kreatin diubah secara irreversible menjadi kreatinin yang dikeluarkan dari sirkulasi oleh ginjal

Kreatinin:

1. Diekskresi dalam urin melalui proses filtrasi dalam glomerulus
2. Tidak dimetabolisme oleh hati
3. Tidak tergantung diet
4. Tidak direabsorbsi oleh tubulus ginjal
5. Difiltrasi oleh glomerulus (100%)
6. Disekresi ringan terutama bila aliran filtrate lambat
7. Merupakan substansi pilihan pada tes bersihan ginjal endogen
8. Nilai pembentukan perhari konstan

Kreatinin serum spesifik tetapi bukan merupakan pengukuran sensitif fungsi ginjal, karena kira-kira 60% kapasitas filtrasi glomerulus hilang pada saat kreatinin serum mengalami peningkatan.

Clearance Kreatinin jauh lebih sensitif daripada kreatinin serum dalam mendeteksi penyakit glomerulus, karena kreatinin urin menurun selama kreatinin serum meningkat pada penyakit ginjal.

- Asam Urat: Merupakan hasil katabolisme purin (adenosin dan guanosin)
- β_2 mikroglobulin bila ditemukan dalam plasma menunjukkan kelainan GFR

Pemeriksaan Urine meliputi:

- Pemeriksaan fisis:

Volume: Volume urine meliputi *anuria*, *oliguria* *poliuria*

Warna, buih, kekeruhan, bau

Berat Jenis (osmolalitas): Bila tanpa adanya protein, glukosa dalam urine, maka BJ sejajar dengan nilai osmolaritas

Derajat keasaman (pH): dapat mencerminkan keadaan asam basa plasma dan fungsi tubulus ginjal, infeksi bakteri di traktus urinarius.

- Pemeriksaan Kimia meliputi:

a. **Protein:** Urine normal tidak mengandung protein, bila ditemukan protein dalam urine dapat berasal dari protein plasma

Penyebab proteinuria

Prerenal proteinuria: disebabkan oleh adanya hipertensi esensial, anemia hemolitik, Protein dengan BM kecil (albumin)

Glomerular proteinuria: Disebabkan karena kebocoran melalui glomerulus, terjadi perubahan pori glomerulus, sehingga permeabilitas terhadap protein meningkat.

misalnya pada penyakit glomerulonephritis dan leptospira

Tubular proteinuria: Terjadi gangguan reabsorpsi protein. Dapat disebabkan oleh Obat-obatan, hemoglobinuria, infeksi traktus urinarius bagian bawah, penyakit keganasan, batu diureter pada sapi

b. **Glucosa:** Adanya glukosa dalam urine pada ginjal yang sehat dapat disebabkan karena kadar glukosa darah melebihi nilai ambang ginjal terhadap glukosa. Sedangkan pada *Renal glukosuria*: adanya glukosuria yang disebabkan kelainan sel tubulus (reabsorpsi glukosa menurun/rendah), karena nilai ambang ginjal terhadap glukosa menurun

c. Acetone, bilirubin. Urobilin

- Pemeriksaan mikroskopis meliputi: **sel darah merah, sel darah putih, sel epitel**

Torak/cast/silinder; bila ditemukan dalam sedimen urine mempunyai nilai diagnostik yang tinggi pada penyakit ginjal. Silinder/torak/cast terbentuk di tubulus distalis dan duktus koligentes, terbentuk karena: aliran urine yang rendah, kadar protein urine tinggi, pH urine rendah dan osmolalitas urine tinggi.

Kristal: bila ditemukan dalam sedimen urine apabila terdapat batu disaluran kemih.

Syarat untuk pemeriksaan mikroskopis sedimen urin adalah Urin pagi dan Urin segar (kurang dari 1 jam sesudah penampungan), kemudian urin disentrifuge dan sedimen dilihat di bawah mikroskop.

- β_2 mikroglobulin, bila ditemukan dalam urin menunjukkan kelainan tubulus

TES FUNGSI GLOMERULUS

1. **Clearance Kreatinin:** Merupakan pengukuran kuantitatif yang kasar atas kerusakan glomerulus. Kreatinin merupakan metabolit yang amat sesuai untuk menggambarkan fungsi glomerulus, karena produknya konstan dan ekskresinya hanya ditentukan oleh proses filtrasi. Clearance Kreatinin jauh lebih sensitif daripada kreatinin serum dalam mendeteksi penyakit glomerulus, karena kreatinin urin menurun selama kreatinin serum meningkat pada penyakit ginjal.

Clearance Kreatinin: merupakan volume plasma yang mengandung jumlah kreatinin yang sama dengan yang diekskresikan dalam urin dengan waktu 1 menit

2. Kadar kreatinin serum
3. Kadar urea darah (BUN)
4. β_2 mikroglobulin plasma: bila ditemukan kadarnya tinggi dapat menunjukkan GFR menurun

TES FUNGSI TUBULUS

1. **Tubulus Proksimalis:** Gangguan fungsi/disfungsi tubulus proksimalis dapat ditandai adanya glukosuria pada kadar gula yang normal dalam darah, Tes yang biasa dilakukan untuk fungsi tubulus proksimalis adalah:

- Tes Ekskresi PSP (Phenolsulphontalein): merupakan zat warna tidak beracun yang terutama disekresi ke tubulus proksimalis, daya ikat PSP pada protein plasma demikian tinggi sehingga hanya sekitar 4% saja yang diekskresi oleh filtrasi glomerulus.
- Tes Ekskresi PAH (Para-Amino-Hipurat): suatu zat yang difiltrasi glomerulus dan disekresi oleh tubulus proksimalis.

2. **Tubulus Distalis:** disfungsi tubulus distalis ditandai adanya

Sekresi tidak tepat dari bikarbonat, Na^+ dan K^+

Kegagalan mensekresi urin asam/alkalis sesuai dengan keperluan (regulasi asam basa).

Tes yang biasa dilakukan untuk fungsi tubulus distalis adalah:

- Tes pemekatan Urine; Dilakukan dengan mengukur Berat Jenis Urine, untuk mengetahui kemampuan tubulus ginjal dalam mengabsorpsi air dan menghasilkan urin pekat. Apabila banyak metabolit yang terlarut dalam filtrat glomerulus dapat menyebabkan tekanan osmotik meningkat sehingga terjadi diuresis osmotik dan urin menjadi encer, maka Berat jenis Urin menjadi rendah. Misalkan pada Hiperglikemia (meningkatkan osmosis diuresis).
- Tes Pengasaman Urine: Dipakai untuk mengukur kapasitas maksimal ginjal dalam mengekskresikan asam dan tes ini ditujukan untuk mendiagnosis penyakit asidosis tubulus ginjal.

- Konservasi Natrium: Ekskresi Natrium dalam urine biasanya Turun sesuai jumlah natrium yang dimakan dalam waktu satu minggu
- β_2 mikroglobulin Urine: bila ditemukan dalam Urine tinggi, maka dapat menunjukkan adanya kelainan tubulus.

BAHAN BACAAN

1. Coles, E.H. 1986. Veterinary Clinical Pathology. Fourth Ed. WB. Saunders Company. Philadelphia.
2. Duncan, J.R., Keith, W.P., Adward, A.M. 1994. Veterinary Laboratory Medicine. Clinical Pathology. Third Ed. Iowa State. University Press. Ames
3. Kaneko, J.J. 2003. Clinical Biochemistry of Domestic Animal. San Diego Academic Press.
4. Kerr, M.G. 2002. Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Biochemistry and Haematology. Blackwell.
5. Meyer, D.J. and J. Harvey. 2003. Interpretation and Diagnosis. Second Ed. WB. Saunders. Philadelphia.
6. Price, S.A. and Wilson, L.M. 2006. Patofisiologi Konsep Klinis Proses-proses Penyakit (Pathophysiology: Clinical Concepts of Disease Processes) Ed. 6, Vol. 1. Alih Bahasa Pendit, B.U., Hartanto. H., Wulansari, P., Mahanani, D.A. Penerbit Buku Kedokteran. ECG. Jakarta.
7. Sockham, S.I., Michael, A. Scott, 2002. Fundamental of Veterinary Clinical Pathology. Iowa State Press.
8. Thrall, M.A. 2004. Veterinary Hematology and Clinical Chemistry. Lippincott Williams and Wilkins.

TUGAS

1. Jelaskan Fungsi Non Ekskresi Ginjal!
2. Terangkan bermacam-macam Gangguan Fungsi Glomerulus dan berikan masing-masing contoh gangguan tersebut!
3. Apa yang anda ketahui perbedaan antara AZOTEMIA dan UREMIA?
4. Jelaskan apa saja Pemeriksaan Serum Darah untuk mengetahui evaluasi fungsi ginjal!
5. Apa yang anda ketahui mengenai Urea Darah (BUN)?
6. Terangkan mengenai Kreatinin serum!
7. Apa saja Pemeriksaan Urine untuk mengetahui adanya kelainan fungsi ginjal?
8. Apa yang harus dilakukan pada Pemeriksaan Mikroskopis?
9. Bagaimana pemeriksaan laboratoris untuk mengetahui adanya kelainan Fungsi Glomerulus?
10. Terangkan beberapa pemeriksaan untuk mendeteksi Fungsi Tubulus!