



UNIVERSITAS  
ISLAM  
INDONESIA

# Hematologi Dasar

Rosita • Pramana • Arfira



# HEMATOLOGI DASAR

Penulis:

dr Linda Rosita, M.Kes, Sp.PK.

Abrory Agus Cahya, M.Sc

Fathiya Rahma Arfira, M.Biomed

Penerbit:



UNIVERSITAS  
ISLAM  
INDONESIA

2019

## KATALOG DALAM TERBITAN (KDT)

Rosita, Linda

Hematologi Dasar / Linda Rosita, Abrory Agus Cahya Pramana, Fathiya Rahma Arfira-Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia, 2019.

viii + 114 hlm. ; 16 x 23 cm

ISBN 978-602-450-370-3

e-ISBN 978-602-450-371-0

©2019 Penulis

Hak cipta dilindungi Undang-Undang.

Dilarang memperbanyak atau memindahkan seluruh atau sebagian isi buku ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik ataupun mekanik termasuk memfotokopi, tanpa izin dari Penulis.

## Hematologi Dasar

Penulis:

dr Linda Rosita, M.Kes, Sp.PK.  
Abrory Agus Cahyana Pramana, M.Sc  
Fathiya Rahma Arfira, M.Biomed

Cetakan I

April 2019 M / Sya'ban 1440 H

Penerbit:



**UNIVERSITAS  
ISLAM  
INDONESIA**

Kampus Terpadu UII

Jl. Kaliurang Km 14,5 Yogyakarta 55584

Tel. (0274) 898 444 Ext. 2301; Fax. (0274) 898 444 psw 2091

<http://library.uii.ac.id>; e-mail: [perpustakaan@uui.ac.id](mailto:perpustakaan@uui.ac.id)

# Kata Pengantar

*Bismillahirrahmanirrahim*

*Assalamualaikum wa Rahmatullah wa Barakatuh*

Kami bersyukur kepada Allah SWT atas terselesaikannya pembuatan buku referensi yang berjudul "**Hematologi Dasar**" pada tahun 2018. Shalawat dan salam semoga terlimpahkan kepada Nabi Muhammad SAW. Dan semoga kita dapat mencontoh beliau dalam kehidupan pribadi, keluarga, masyarakat dan negara.

Kami bersyukur, karena buku referensi ini telah terbit, yang mana buku ini merupakan sebuah usaha dalam meningkatkan jumlah buku referensi tambahan bagi mahasiswa fakultas kedokteran dan fakultas kesehatan lainnya. Buku ini penting untuk dibaca dalam mendalami hematologi, terutama kaitan sistem hematologi dalam fungsi normal manusia (fisiologi).

Tentunya, buku referensi ini tidak lepas dari kekurangan. Ke depan, perlu adanya revisi maupun pendalaman terhadap materi dan konten yang ada dalam buku ini, sehingga dapat menyempurnakan buku ini yang akan terus digunakan dan mengikuti perkembangan ilmu dan teori terkini.

Ucapan terima kasih tidak lupa kami sampaikan kepada Bapak Aulia S. H. yang membantu dalam pengilustrasian gambar yang dipakai dalam buku ini, selain itu, tidak lupa juga kami haturkan terima kasih kepada Universitas Islam Indonesia yang telah memberikan kesempatan kepada kami dan juga kepada tim penerbit dan pihak-pihak yang membantu terselesaikannya buku referensi ini.

Kritik dan saran terhadap buku ini dari pembaca tentu saja kami tunggu, sebagai bagian dari kami selaku tim penulis untuk terus melakukan pembaruan kepada isi buku.

Terakhir, kami ucapkan semoga amal baik semua pihak yang membantu terbitnya buku ini dapat diterima dan dicatat oleh Allah sebagai amal jariyah. Semoga buku referensi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan keilmuan. Allah Akbar

*Wassalamualaikum wa Rahmatullah wa Barakatuh*

Yogyakarta, 25 Maret 2019

Tim Penulis

# DAFTAR ISI

<b>Kata Pengantar .....</b>	<b>v</b>
<b>Daftar Isi .....</b>	<b>vii</b>
<b>Bab 1. Darah.....</b>	<b>1</b>
<b>Bab 2. Hematopoiesis.....</b>	<b>19</b>
2.1 Eritropoiesis .....	22
2.2 Granulositopoiesis.....	24
2.3 Monositopoiesis .....	27
2.4 Limfositopoiesis.....	28
2.5 Trombositopoiesis .....	29
<b>Bab 3. Plasma Darah.....</b>	<b>31</b>
<b>Bab 4. Eritrosit .....</b>	<b>35</b>
4.1 Hemoglobin .....	36
4.2 Pengangkutan Gas Pernafasan oleh Eritrosit.....	39
4.3 Destruksi Eritrosit .....	43
4.4 Penggolongan Darah Sistem ABO dan Rh.....	46
<b>Bab 5. Leukosit.....</b>	<b>51</b>
5.1 Jenis dan Karakteristik Leukosit.....	52
5.2 Fungsi Leukosit Terkait Respon Imun Bawaan .....	62
5.3 Fungsi Leukosit Terkait Respon Imun Adaptif .....	68
5.4 Immunoglobulin .....	73
<b>Bab 6. Trombosit.....</b>	<b>77</b>
6.1 Hemostasis .....	79
6.2 Spasme Vaskular ( <i>Vascular Spasm</i> ).....	80
6.3 Pembentukan Sumbatan Trombosit ( <i>Platelet Plug</i> ) .....	81
6.4 Pembekuan Darah ( <i>Blood Clotting/Blood Coagulation</i> ).....	84
<b>Bab 7. Aplikasi Hematologi dalam <i>Biomedical Science</i>.....</b>	<b>93</b>
<b>Referensi .....</b>	<b>97</b>
<b>Glossarium .....</b>	<b>102</b>
<b>Indeks .....</b>	<b>108</b>
<b>Biodata Penulis .....</b>	<b>112</b>





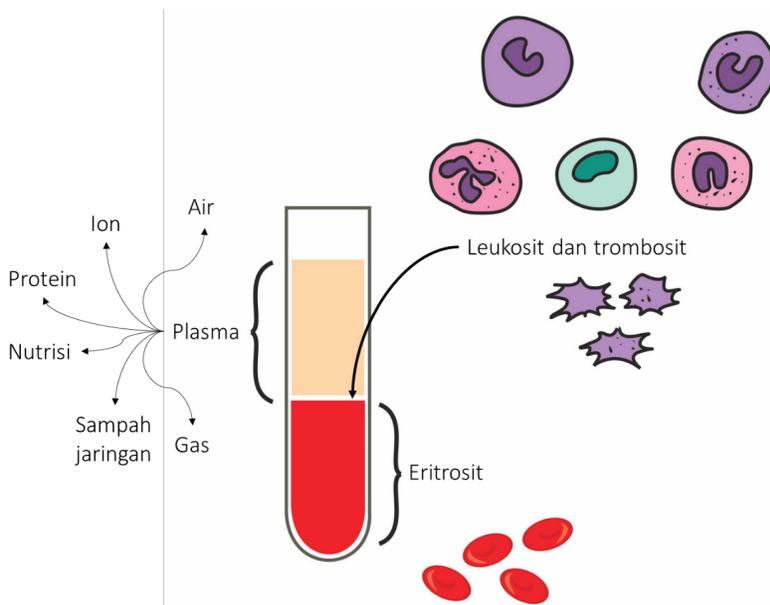
# 1 Darah

Darah adalah fluida yang mengalir pada tubuh manusia dan vertebrata tingkat tinggi lainnya (M. Hoffman, 2014). Darah berperan penting dalam semua proses fisiologis yang terjadi di dalam tubuh makhluk hidup. Darah berperan penting sebagai fluida yang membawa nutrisi ke seluruh bagian tubuh, kemudian membawa kembali hasil metabolisme nutrisi tersebut untuk kemudian dilanjutkan pada proses ekskresi hasil metabolisme tersebut yang melibatkan bantuan organ-organ ekskresi seperti paru-paru, ginjal, dan kulit.

Sebanyak 7-8% berat tubuh manusia ditentukan oleh volume darah (Carter, 2018) yang mengalir setiap waktu melalui pembuluh arteri dan venanya yang dipompa oleh jantung. Darah memiliki temperatur normal pada suhu 38°C, dengan pH yang berkisar antara 7.35 hingga 7.45. Peranan pH sangat penting karena berperan sebagai sistem *buffer* untuk menjaga asam-basa kondisi darah yang berpengaruh pada fisiologis manusia. Darah yang memiliki kandungan oksigen tinggi akan memiliki warna merah yang lebih terang. Namun sebaliknya pada darah yang rendah kadar oksigennya akan memiliki warna merah yang lebih gelap.

Volume darah pada manusia berbeda dikarenakan perbedaan pada jenis kelamin, yang menentukan proporsi ukuran tubuh. Laki-laki dewasa memiliki kisaran volume darah 5-6 L, sedangkan pada wanita dewasa berkisar antara 4-5 L (Tortora & Derrickson, 2017). Darah sendiri memiliki dua komponen utama yang terdiri dari komponen cair dan komponen padat. Komponen cair yaitu plasma darah, dan komponen padat terdiri dari sel darah merah atau yang disebut sebagai eritrosit, sel darah putih atau leukosit, dan keping darah atau trombosit yang berperan dalam proses pembekuan darah (American Society of Hematology, 2018). Keseluruhan komponen darah yang mengalir pada tubuh

manusia dikenal sebagai *whole blood*, yang tersusun atas sebagian besar 55% adalah plasma darah, dan sisanya sebanyak 45% adalah sel-sel darah (Gambar 1.1).



Gambar 1.1. Komponen darah yang dapat diamati melalui proses sentrifugasi darah dengan komponennya.

Adapun fungsi darah yang selama ini diketahui, meliputi sebagai berikut:

- Penghantaran oksigen dan nutrisi ke seluruh bagian tubuh dan jaringan
- Pembentukan agen pembekuan darah
- Homeostasis suhu tubuh
- Pembentukan antibodi untuk melawan infeksi pathogen
- Pengangkutan hasil metabolisme menuju ginjal dan hati untuk proses filtrasi
- Pengangkut hormon yang diekskresikan oleh sel-sel tubuh ke jaringan/organ target

Darah memiliki hubungan yang erat dengan sistem peredaran darah. Sistem peredaran darah tidak dapat dilepaskan pula hubungannya dengan sistem pernafasan, sistem pencernaan, sistem ekskresi, sistem sekresi, dan sistem kekebalan tubuh (imun) pada manusia. Darah juga dikenal sebagai jaringan penghubung yang berbentuk cair (*fluid connective tissue*), karena

sel-sel darah turut mengalir dan bersirkulasi di dalam tubuh dan menjalankan fungsi untuk sistem tubuh manusia (Rice University, 2018). Darah yang mengalir dalam tubuh manusia mengandung berbagai komponen yang dibutuhkan untuk setiap sistem yang bekerja, seperti glukosa dan nutrient lainnya yang dihantarkan ke setiap sel di setiap organ, sehingga mampu menyokong fungsi fisiologis manusia.

Peredaran darah manusia tidak dapat dilepaskan dari kerja fungsi organ jantung, yang berperan sebagai pompa untuk mengalirkan darah ke seluruh anggota tubuh (sistem kardiovaskular) (Gambar 1.2). Selain itu, pembuluh darah arteri dan vena berperan penting dalam mengalirkan darah ke setiap organ, yang kemudian disambung oleh pembuluh kapiler, dengan ukuran yang lebih kecil, sehingga mampu menembus jaringan di setiap organ, dan berfungsi dalam transport hasil metabolisme yang dihasilkan. Pembuluh arteri dan vena dibedakan berdasarkan pada arah darah yang dibawa. Pembuluh arteri membawa darah dari jantung menuju ke seluruh organ tubuh. Sedangkan pada pembuluh vena, berperan dalam membawa darah dari seluruh organ kembali menuju jantung. Untuk pengecualian, vena porta berperan untuk membawa darah diantara dua kapiler. Sebagai contoh, vena porta hepatica membawa darah dari kapiler sistem pencernaan menuju ke organ hati (Reece *et al.*, 2011). Pembuluh darah arteri dan vena memiliki ketebalan dinding yang berbeda. Dinding pembuluh arteri lebih tebal dibandingkan dengan pembuluh vena. Namun, secara anatomi, kedua pembuluh memiliki dua selaput yang membungkus endothelium (bagian dalam pembuluh darah). Bagian terluar kedua pembuluh secara berurutan tersusun atas jaringan penghubung (*connective tissue*), seperti serabut elastis (*elastic fiber*) dan kolagen dan pada bagian selanjutnya tersusun atas otot polos (*smooth muscle*) dan serabut elastis (*elastic fiber*).

Transport nutrient, glukosa, dan hasil metabolisme berlangsung secara difusi yang terjadi antar kapiler darah. Difusi merupakan pergerakan zat terlarut dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah. Pada sistem peredaran darah, aliran darah terjadi secara masif dan besar (*bulk flow*), sehingga darah mengalir dari tekanan yang tinggi ke tekanan yang rendah (Whittemore, 2009). Aliran darah yang cepat dan masif ini membuat transport glukosa dan nutrisi berlangsung secara cepat ke seluruh organ tubuh, dan dapat mencapai

setiap sel-sel pada organ tersebut. Secara bersamaan, proses pertukaran hasil metabolisme juga berlangsung secara cepat, sehingga darah kembali membawa produk metabolisme untuk dilakukan proses ekskresi, baik melalui sistem pernafasan ataupun sistem ekskresi.

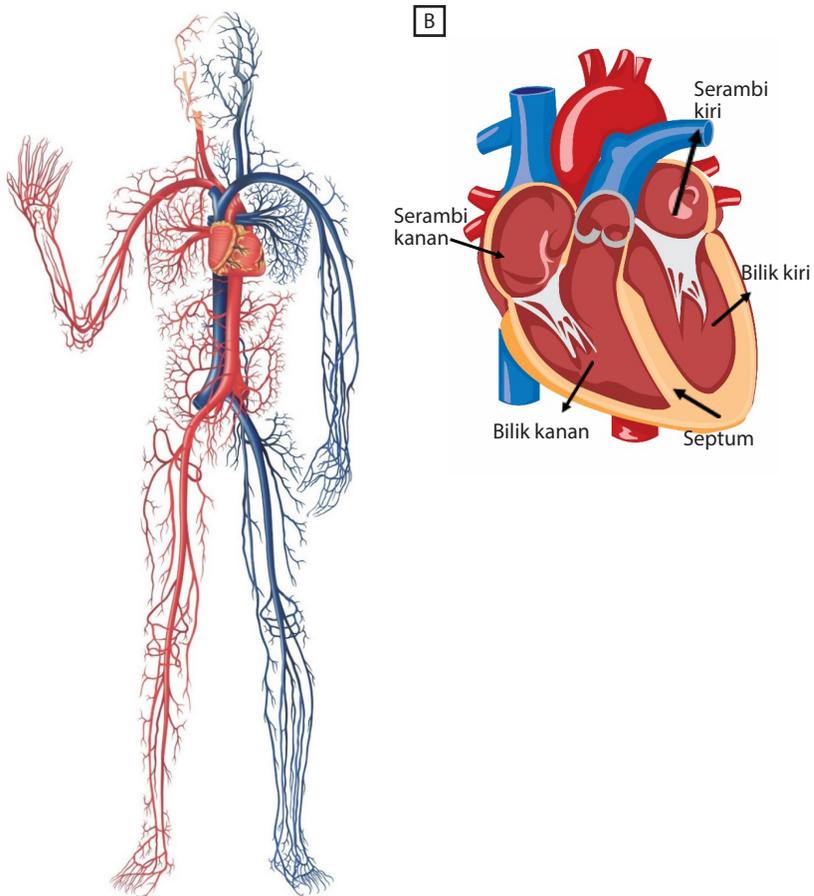
Sistem peredaran darah pada manusia termasuk pada sistem peredaran tertutup, yang terbagi menjadi dua jalur, yaitu jalur paru-paru (*pulmonary circuit*), dan jalur seluruh tubuh (*systemic circuit*) (Whittemore, 2009). Jalur paru-paru (*pulmonary circuit*) berperan sebagai tempat pertukaran darah kaya  $O_2$  dengan darah yang miskin  $O_2$  (kaya akan kadar  $CO_2$ ), yang dilakukan pada organ jantung di sebelah kanan. Jalur seluruh tubuh (*systemic circuit*) berperan untuk mengalirkan darah kaya akan oksigen, yang akan dipompa menuju seluruh organ tubuh manusia, dan dilakukan oleh organ jantung di sebelah kiri. Selama proses pemompaan darah dari jantung ke seluruh tubuh, lalu dari seluruh tubuh menuju kembali ke jantung, sistem syaraf dan hormon berperan dalam mengatur detak jantung (*heart rate*) dan tekanan darah (*blood pressure*). Tekanan darah terjadi sebagai hasil gaya yang diberikan oleh darah terhadap dinding pembuluh darah ketika darah dipompa oleh jantung dari dan menuju ke jantung kembali. Saat terjadi pemompaan darah oleh jantung, pembuluh darah, arteri dan vena memiliki elastisitas untuk mengempis (dilatasi) atau berkontraksi dengan mengembang sehingga tetap menjaga darah mengalir dengan normal ke seluruh tubuh (Rogers, 2008).

Kontraksi dan relaksasi pada jantung memiliki siklus dan iramanya tersendiri, yang dikenal sebagai siklus jantung (*cardiac cycle*). Ketika jantung berkontraksi (sistole), organ tersebut akan memompa darah, dan ketika mengalami relaksasi (diastole), ruangan jantung akan terisi oleh darah. Proses kontraksi dan relaksasi menyebabkan darah bergerak dari atrium menuju serambi yang kemudian dialirkan menuju bagian aorta (pembuluh besar). Ritme yang berlangsung hanya membutuhkan 0.8 detik. Pada 0.4 detik bagian atrium dan serambi jantung akan mengalami relaksasi (diastole), sehingga semua ruang jantung akan terisi oleh darah. Kemudian, 0.1 detik, atrium akan mengalami kontraksi (sistole), sehingga darah terdorong menuju ventrikel yang berada dalam kondisi relaksasi (diastole). Kemudian, 0.3 detik, ventrikel akan mengalami kontraksi (sistole) yang akan memompa darah menuju aorta, sedangkan atrium berada dalam keadaan relaksasi (diastole) (Reece *et al.*,



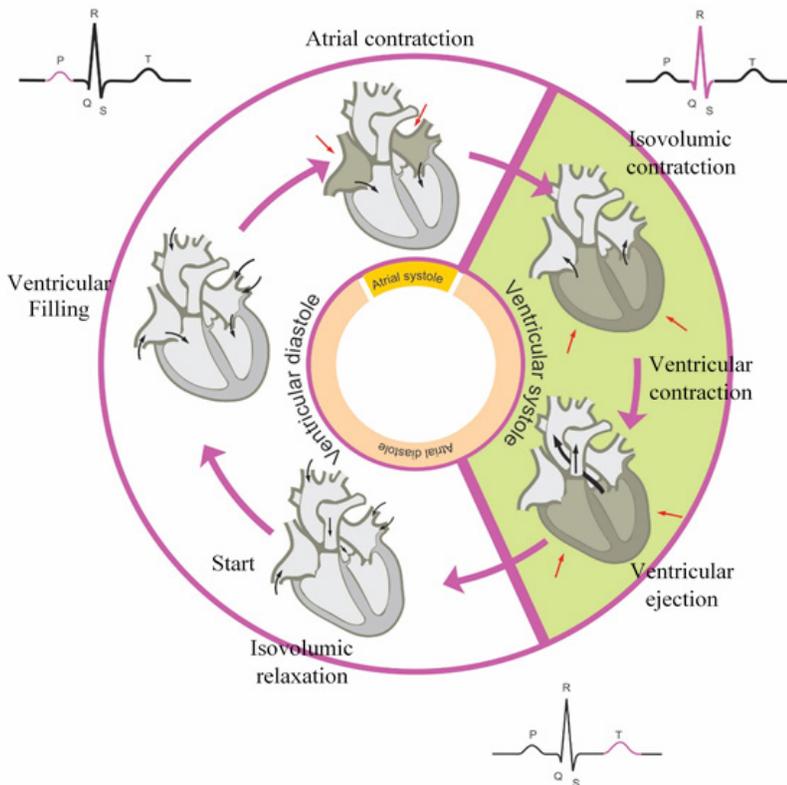
2011) (Gambar 1.3).

Pada beberapa kasus, siklus jantung terkadang berlangsung tidak seperti pada keadaan normal, dan terjadi perubahan pada siklus yang terbentuk. Keadaan seperti ini umumnya dikenal sebagai *heart murmur*. Hal ini umum <sup>A</sup> terjadi karena adanya kecacatan pada katup jantung yang dimiliki, semisal diakibatkan oleh adanya infeksi. Kasus *heart murmur* umumnya tidak berpengaruh besar terhadap kinerja jantung, sehingga terkadang tidak membutuhkan penanganan yang serius, seperti pembedahan.



Gambar 1.2. A) Sistem peredaran darah pada manusia. Jantung memiliki peranan penting untuk memompa darah dari dan menuju ke jantung. B) Sayatan membujur organ jantung.

Terlihat adanya 4 ruang pada organ jantung manusia. Bagian septum yang ditunjuk oleh panah hitam berfungsi dalam memisahkan darah yang mengandung kadar oksigen yang tinggi, dengan darah yang miskin akan oksigen, dan kaya akan karbon dioksida.



Gambar 1.3. Siklus jantung yang dimulai pada saat atrium mengalami kontraksi kemudian berlanjut hingga ventrikel mengalami relaksasi. Selama siklus yang terjadi, elektrokardiogram (EKG) merekam impuls yang terbentuk selama siklus berlangsung yang dikirim melalui area kulit.

Sistem tubuh tidak dapat bekerja secara sendiri-sendiri. Hal ini dikarenakan adanya saling keterkaitan antara satu sistem dengan sistem tubuh yang lainnya. Pada bab ini kita telah mengenal sistem tubuh, yakni berupa cairan dalam tubuh yaitu darah, yang kemudian sistem darah memiliki kaitan erat dengan sistem peredaran darah yang melibatkan kerja fungsi organ jantung (sistem kardiovaskular). Pada sub-bab selanjutnya, kita akan mencoba membahas hubungan antara sistem peredaran darah dengan sistem tubuh

lainnya secara umum, meliputi hubungan sistem peredaran darah dengan sistem pernafasan, sistem pencernaan, sistem eksresi, dan terakhir adalah hubungan antara sistem peredaran darah dengan sistem imun (kekebalan tubuh) yang berperan dalam menjaga tubuh dari serangan pathogen.

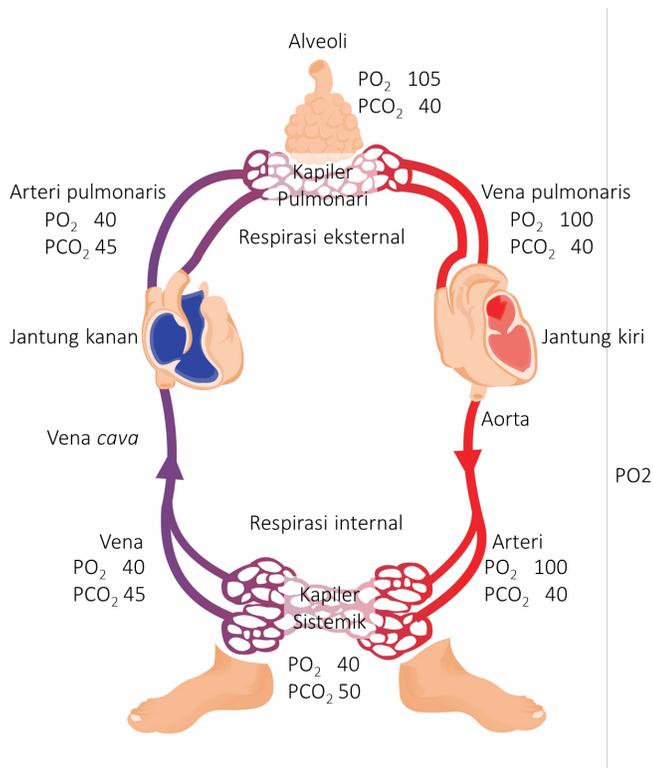
#### a. Darah dan Sistem Pernafasan

Sistem pernafasan memiliki peranan penting dalam melakukan suplai oksigen ke seluruh sel-sel tubuh. Proses terjadinya pertukaran oksigen dan karbon dioksida, sebagai hasil dari respirasi seluler, melibatkan sistem peredaran darah sebagai sistem pengangkut hasil metabolisme tersebut. Salah satu komponen darah yang memegang peranan penting dalam proses pertukaran  $O_2$  dan  $CO_2$  yang terjadi adalah hemoglobin yang terdapat pada eritrosit. Seperti yang dijelaskan sebelumnya, bahwa pH darah berkisar pada rentang 7.35 hingga 7.45. Hemoglobin memiliki afinitas terhadap pengikatan  $O_2$  dan  $CO_2$  yang dipengaruhi oleh kondisi pH tersebut, yang dikenal sebagai *Bohr effect* (Reece *et al.*, 2011; Rogers, 2008; Tortora & Derrickson, 2017). Pada efek tersebut, kondisi pH yang berada dalam keadaan basa menyebabkan hemoglobin memiliki afinitas yang tinggi untuk mengikat oksigen, namun ketika pH berada dalam kondisi asam, afinitas tersebut menurun dikarenakan perubahan bentuk dari struktur hemoglobin tersebut (perlu diingat bahwa hemoglobin merupakan protein pigmen darah, dan karakteristik protein pada umumnya terpengaruh pada keadaan asam dan basa). Perlu diketahui pula bahwa  $O_2$  memiliki kelarutan yang sangat rendah, 1/24 lebih kecil (Tortora & Derrickson, 2017) di plasma darah jika dibandingkan dengan  $CO_2$ .

Pada sistem pernafasan, organ paru-paru berperan sebagai tempat pertukaran kedua gas tersebut. Alveoli merupakan bagian terkecil pada paru-paru yang banyak memiliki pembuluh darah kapiler, serta tersusun atas sel epitel pipih selapis. Pada alveoli inilah difusi kedua gas terjadi. Proses pernafasan yang terjadi melibatkan peristiwa respirasi eksternal (*pulmonary circuit*) dan internal (*systemic circuit*) (Gambar 1.4). Keduanya berbeda dalam hal lokasi terjadinya difusi  $O_2$  dan  $CO_2$ . Berdasarkan *Henry's law*, jumlah molekul gas yang terlarut dalam suatu cairan, sesuai dengan tekanan parsial dan kelarutan gas tersebut. Respirasi

eksternal terjadi ketika berlangsung pertukaran udara dalam paru-paru (*pulmonary circuit*), di mana tekanan parsial  $O_2$  ( $PO_2$ ) dalam pembuluh kapiler alveoli adalah 40 mmHg, sedangkan tekanan parsial  $O_2$  dalam ruang alveoli adalah 105 mmHg. Kondisi ini menyebabkan  $O_2$  berdifusi menuju pembuluh darah kapiler, sehingga tekanan parsial  $O_2$  menjadi 105 mmHg. Sedangkan pada  $CO_2$ , tekanan parsial dalam pembuluh kapiler sebesar 45 mmHg, sedangkan tekanan parsial  $CO_2$  dalam ruang alveoli sebesar 40 mmHg. Perbedaan ini menyebabkan  $CO_2$  berdifusi dari pembuluh kapiler menuju ruang alveoli, sehingga tekanan parsial  $CO_2$  dalam darah menjadi 40 mmHg.  $O_2$  yang masuk terlarut dalam plasma akan diikat oleh hemoglobin dan membentuk *oxyhemoglobin*, serta siap untuk diedarkan menuju seluruh sel-sel jaringan/organ.

Pada respirasi internal (*systemic circuit*) difusi oksigen dan karbon dioksida berlangsung antara pembuluh kapiler dan sel-sel yang berada pada jaringan/organ. Dalam keadaan beraktivitas, sel-sel jaringan/organ akan menggunakan  $O_2$  lebih besar dibandingkan ketika dalam keadaan beristirahat. Tekanan parsial  $O_2$  di dalam sel-sel jaringan/organ yang berada dalam keadaan istirahat berada pada 40 mmHg, sedangkan pada sel-sel jaringan/organ yang sedang beraktivitas berada pada  $<40$  mmHg. Dalam kondisi aktif tersebut, hasil respirasi seluler selain menghasilkan energi dalam bentuk ATP, juga menghasilkan  $CO_2$ , yang mengakibatkan tekanan parsial  $CO_2$  dalam sel-sel jaringan/organ sebesar  $>45$  mmHg. Darah yang dipompa dari ventrikel kiri menuju aorta lalu dialirkan ke seluruh tubuh hingga mencapai kapiler, pembuluh terkecil, jaringan/organ, membawa konsentrasi  $O_2$  yang tinggi dengan  $PO_2 >100$  mmHg. Perbedaan tekanan parsial tersebut, akan menyebabkan terjadinya difusi  $O_2$  dan  $CO_2$ .  $CO_2$  akan berdifusi menuju ke pembuluh kapiler, sedangkan  $O_2$  berdifusi masuk ke dalam sel-sel jaringan/organ. Hal ini menyebabkan  $PCO_2$  di dalam pembuluh kapiler menjadi 45 mmHg, sedangkan  $PO_2$  di dalam pembuluh kapiler menjadi 40 mmHg. Darah yang kaya akan  $CO_2$  tersebut, selanjutnya kembali menuju bilik kanan jantung, untuk kemudian dipompa kembali oleh ventrikel kanan menuju paru-paru, dan berlanjut memasuki tahapan respirasi eksternal (*pulmonary circuit*).



Gambar 1.4. Proses respirasi eksternal dan internal yang terjadi pada manusia. Pertukaran  $O_2$  dan  $CO_2$  berlangsung pada organ paru-paru. Darah kaya akan oksigen akan dialirkan ke seluruh tubuh, kemudian darah akan membawa hasil metabolisme berupa  $CO_2$  kembali ke jantung, yang kemudian akan dilakukan proses pengeluaran  $CO_2$  melalui paru-paru dan darah kembali memiliki kadar  $O_2$  yang tinggi.

Pengangkutan karbon dioksida di dalam darah dilakukan melalui mekanisme kelarutan pada plasma darah dan pengangkutan melalui hemoglobin sehingga membentuk *carbaminohemoglobin*. Darah yang diangkut melalui hemoglobin hanya berkisar dari 20-30% dari total karbon dioksida terlarut. Hal ini bermakna sebagian besar karbon dioksida (berkisar 80-70%) diangkut melalui plasma darah. Ketika karbon dioksida berdifusi ke dalam eritrosit, enzim *carbonic anhydrase* (ion zinc berperan sebagai kofaktor) mengkatalisis reaksi karbon dioksida dengan air, sehingga membentuk asam bikarbonat ( $H_2CO_3$ ). Asam bikarbonat akan terdisosiasi menjadi ion  $H^+$  dan ion bikarbonat ( $HCO_3^-$ ). Ion bikarbonat akan berdifusi ke luar eritrosit dan berada di aliran plasma darah, sedangkan ion  $H^+$  akan berada di dalam eritrosit. Untuk

menghindari terjadinya kondisi asam, yang mengakibatkan terjadinya gangguan pada proses pengangkutan  $\text{CO}_2$ , ion  $\text{Cl}^-$  akan berdifusi masuk ke dalam eritrosit sehingga mencegah terjadinya asidosis, proses ini dikenal sebagai *chloride shift* (Scanlon & Sanders, 2015).

## **b. Darah dan Sistem Pencernaan**

Sistem pencernaan juga melibatkan fungsi sistem peredaran darah untuk menyalurkan nutrisi ke seluruh sel-sel jaringan/organ. Makanan yang diperoleh mengandung senyawa-senyawa yang dibutuhkan oleh tubuh, baik glukosa, asam amino, asam lemak, vitamin, dan mineral lainnya. Secara umum, makanan akan diproses melalui kinerja mekanik dan enzimatik untuk memperoleh monomer-monomer yang mudah untuk ditransport ke dalam sel-sel melalui jaringan pembuluh darah. Sebagai contoh, nasi yang kita makan mengandung karbohidrat yang merupakan polisakarida. Kerja enzim amilase, yang diproduksi dalam saliva dan cairan pankreas, serta disakaridase, yang diproduksi oleh epitel di usus halus menyebabkan polisakarida tersebut terpecah hingga membentuk monosakarida, yang salah satunya adalah glukosa. Protein yang kita makan akan diproses secara enzimatik untuk memutus rantai polipeptida sehingga dapat diperoleh asam amino yang penting dalam proses pertumbuhan dan perkembangan. Lemak sendiri merupakan rantai panjang hidrokarbon. Pemecahan lemak oleh enzim lipase yang dihasilkan oleh pankreas akan memecah rantai panjang hidrokarbon ini menjadi asam lemak dan gliserol.

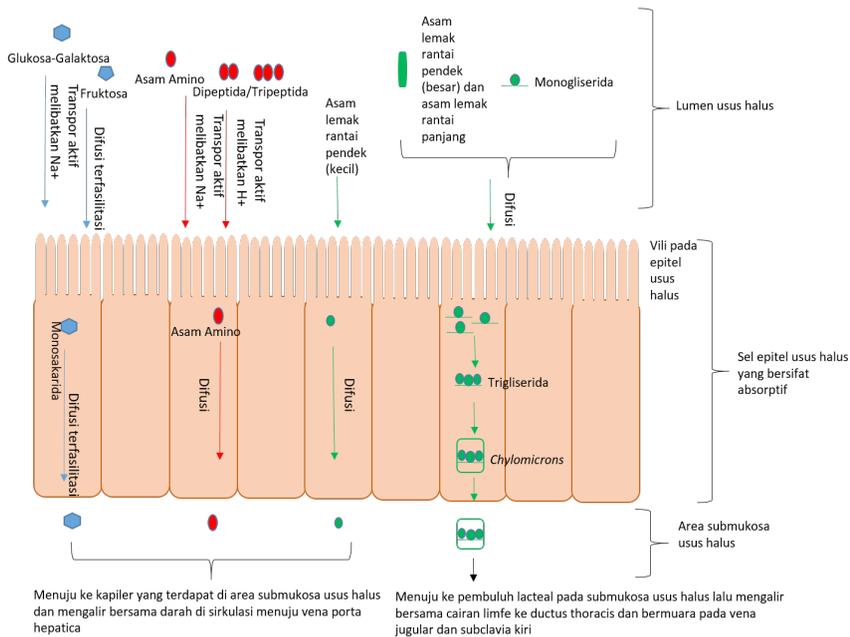
Penyerapan nutrisi makanan terjadi di bagian usus halus. Pada bagian ini terdapat lipatan yang dikenal sebagai jonjot usus halus, yang berfungsi untuk memperluas bidang penyerapan nutrisi. Pada setiap lipatan terdapat vili usus halus yang nampak semacam sikat (*brush*) yang berperan dalam menyerap nutrisi. Transport nutrisi menuju ke pembuluh darah dilakukan melalui transport baik secara aktif maupun pasif bergantung pada jenis nutrisinya, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1.5. Sebagai contoh, fruktosa akan bergerak melalui difusi terfasilitasi dengan menuruni gradien konsentrasi sel-sel epitel usus halus, hingga akhirnya diserap oleh pembuluh darah kapiler. Asam amino, glukosa, maupun vitamin akan ditransport secara aktif melawan

gradien konsentrasi melewati sel-sel epitel pada vili, hingga kemudian, ditransport secara difusi terfasilitasi menuju ke pembuluh darah kapiler. Transport aktif molekul tersebut melawan gradien konsentrasi melibatkan *ion binding molecule transporter* (Tortora & Derrickson, 2010, 2017).

Glukosa akan terikat pada transporter, di mana 1 molekul ion  $\text{Na}^+$  akan ditransport ke luar sel, dan 2-3 molekul glukosa akan masuk ke dalam sel. Pada transport asam amino memiliki mekanisme yang sama, hanya transport aktif melibatkan *H<sup>+</sup> binding molecule transporter*. Transport aktif beberapa molekul tersebut akan sangat menguntungkan karena semakin banyak nutrisi yang dapat diserap, jika dibandingkan transport pasif melalui difusi. Adapun transport lemak memiliki mekanisme tersendiri.

Lemak yang mengalami proses pencernaan akan dipecah menjadi asam lemak dan gliserida. Asam lemak terbagi menjadi asam lemak rantai panjang, dan asam lemak rantai pendek yang berbeda kelarutannya. Pada rantai asam lemak pendek dengan rantai kurang dari 10 karbon bersifat lebih hidrofobik namun masih dapat terlarut dalam air, sehingga transport berlangsung secara difusi menuju pembuluh darah kapiler. Sedangkan pada asam lemak rantai panjang, asam lemak rantai pendek dengan rantai karbon lebih dari 10, serta gliserida dengan berat molekul yang besar, transport dilakukan dengan bantuan garam-garam empedu, sehingga membuat molekul tersebut dapat terlarut dalam air. Garam-garam empedu yang disekresikan akan membentuk misel karena sifat amfipatik molekul ini. Rantai asam lemak dan gliserida akan membentuk trigliserida yang akan diagregasi oleh garam empedu membentuk *chylomicrons*. *Asas like dissolve like*, berlaku pada pembentukan molekul tersebut. Trigliserida adalah senyawa hidrofobik, yang akan berdifusi ke dalam molekul misel yang memiliki sifat hidrofobik pula, sehingga terbentuk molekul *chylomicrons*. *Chylomicrons* tidak dapat menembus pembuluh darah karena kecilnya pori pada pembuluh darah kapiler, namun molekul ini akan ditransportasikan menggunakan sistem limfatik menuju bagian jugular, yang bermuara pada pembuluh darah besar di bagian subclavia, dan pada akhirnya akan masuk ke dalam sistem sirkulasi darah. Transportasi nutrisi akan dibawa oleh pembuluh darah menuju sistem porta hepatica (pembuluh darah di

hati) untuk dilakukan proses detoksifikasi, yang selanjutnya nutrisi yang sudah terbebas dari toksin akan dialirkan ke seluruh tubuh (Reece *et al.*, 2011; Shier, Butler, & Lewis, 2009; Tortora & Derrickson, 2017).

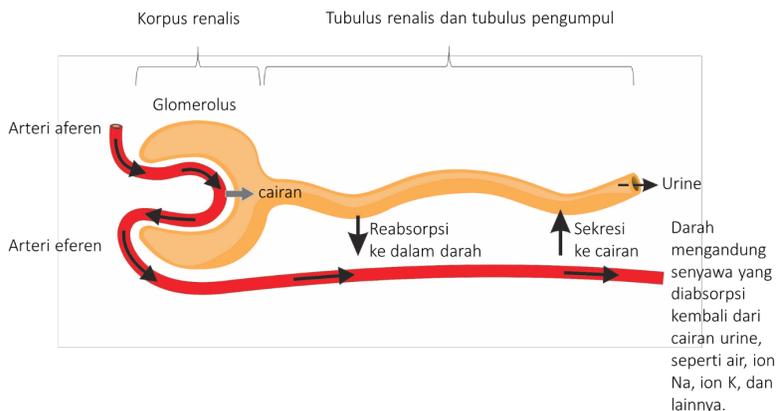


Gambar 1.5. Mekanisme pengangkutan nutrisi dari lumen usus halus menuju ke pembuluh darah. Transpor aktif dan difusi terjadi secara bersamaan untuk memperbesar penyerapan nutrisi (diadaptasi dari Tortora & Derrickson, 2017)

### c. Darah dan Sistem Urin

Sebagai fluida yang mengalir, darah akan membawa hasil metabolisme yang dihasilkan oleh sel-sel pada jaringan atau organ. Hasil metabolisme tersebut akan diangkut oleh darah lalu dikeluarkan dari dalam tubuh, melalui organ ekskresi, salah satunya yakni ginjal. Hasil ekskresi melalui organ ini akan dibuang dalam bentuk urin. Proses pembentukan urin sendiri dimulai ketika pembuluh kapiler darah, yakni arteri aferen membawa hasil metabolisme dalam plasma darah menuju glomerulus, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1.6. Pada bagian ini proses filtrasi terjadi, di mana plasma dan senyawa yang terlarut di dalamnya akan keluar dari pembuluh kapiler, dan menuju ke kapsula bowmani dengan dilakukan proses penyaringan berdasarkan ukuran senyawa yang melewatinya. Sel darah dan molekul besar lainnya akan

tetap berada dalam pembuluh darah karena besarnya ukuran molekul ini untuk dipompa keluar dari pembuluh kapiler. Cairan plasma yang berada di area kapsula bowmani disebut sebagai renal filtrat, hanya saja cairan ini tidak mengandung sel darah dan lebih sedikit protein yang terlarut. Cairan ini mengandung semua senyawa produk metabolisme dan juga senyawa mineral yang masih bermanfaat bagi sistem fisiologis tubuh. Tahapan selanjutnya adalah proses reabsorpsi terhadap senyawa-senyawa yang masih berfungsi, dengan pengaturan melalui sistem saraf tepi dan sistem hormonal, seperti *aldosterone*, *atrial natriuretic peptide*, antidiuretic hormon. Air, glukosa, dan asam amino, beserta beberapa ion mineral seperti  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  serta  $\text{Ca}^{2+}$  akan kembali diserap dan masuk ke pembuluh darah melalui pembuluh kapiler peritubular (pembuluh kapiler yang berada pada area Lengkung Henle nefron). Pada tahapan terakhir, terjadi proses sekresi senyawa-senyawa toksik berupa ion  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$  berlebih,  $\text{NH}_3$ , urea, dan kreatinin, serta antibiotik seperti penisilin, keluar dari dalam tubuh. Pembuangan ion  $\text{H}^+$  berperan dalam menjaga kesetimbangan pH darah agar tetap berada pada level 7.35-7.45 (Scanlon & Sanders, 2015; Tortora & Derrickson, 2010).



Gambar 1.6. Proses pembentukan urine pada nefron ginjal

Selain dengan menggunakan sistem urin, proses ekskresi juga melibatkan keluarnya keringat dari lapisan kulit, yang diatur melalui kelenjar keringat (*sweat gland*). Kelenjar ini termasuk pada kelenjar ekrin dan apokrin. Namun, berkaitan dengan fungsinya sebagai sistem ekskresi, kelenjar keringat berperan sebagai kelenjar ekrin. Kelenjar ini berperan

secara bersamaan untuk mengatur regulasi atau homeostasis suhu tubuh. Ketika temperatur tubuh meningkat, kelenjar ini akan melepas keringat, yang merupakan campuran ion-ion natrium dan klorida, serta beberapa senyawa akhir metabolisme yang mengandung nitrogen. Keringat tersebut pada akhirnya secara langsung menangkap panas dari tubuh, sehingga air akan langsung menguap, dan suhu tubuh akan mengalami penurunan temperatur (Hodge & Brodell, 2018).

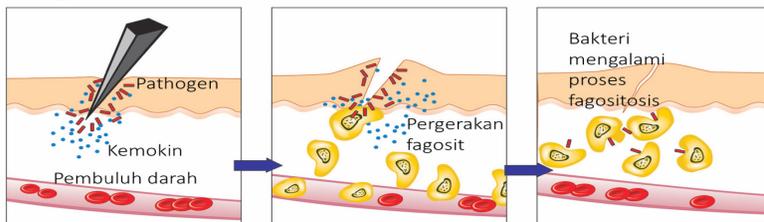
#### **d. Darah dan Sistem Imun**

Darah juga berperan sebagai *barrier* untuk melindungi tubuh, baik sel maupun jaringan dari infeksi luar, baik berupa bakteri, virus, ataupun gangguan lainnya, yang dapat mengganggu kerja fisiologi tubuh. Dalam plasma darah terkandung antibodi, yang merupakan protein spesifik terhadap antigen (benda asing, baik berupa protein virus atau bakteri) yang masuk ke dalam tubuh. Antibodi diproduksi saat pertama kali terjadi infeksi, yang kemudian pada tahapan berikutnya, terdapat mekanisme untuk mengingat tipe infeksi yang pertama kali masuk ke dalam tubuh. Sel B memori akan melakukan proses aktivasi, sehingga tubuh akan melakukan respon seluler yang lebih cepat, dibandingkan jika terjadi proses infeksi di awal. Proses ini tentu saja dimanfaatkan oleh ilmuwan dengan melakukan proses imunisasi pada bayi hingga umur tertentu, untuk menyiapkan tubuh bayi tersebut dari serangan virus ataupun bakteri pathogen. Imunisasi sebenarnya adalah proses inisiasi tubuh sedini mungkin, sehingga tubuh terlebih dahulu menyiapkan antibodi guna menghadapi sewaktu-waktu terjadinya infeksi berulang pada tubuh. Imunisasi pada dasarnya sangatlah tidak berbahaya karena bahan antigen yang dimasukan, baik berupa bagian virus ataupun bakteri, sudah terlebih dahulu dilemahkan. Pada tahapan inisiasi tersebut, maka bisa terjadi proses peradangan ataupun demam.

Darah yang mengalir membawa leukosit dapat diumpamakan sebagai bala tentara yang berasal dari pertahanan di dalam tubuh untuk mencegah terjadinya infeksi yang berlanjut. Jika diingat dengan mudah, saat terjadi luka, baik terkena goresan, ataupun tusukan jarum atau paku, maka darah akan mengalir, yang artinya ada goresan di sekitar luka yang menembus lapisan jaringan kulit, sehingga menyentuh kapiler-

kapiler pembuluh darah. Pernahkan terasa adanya rasa sedikit panas, lalu terjadinya warna kemerahan di sekitar luka? Inilah salah satu kerja dari sel-sel leukosit. Ketika terjadi luka akibat goresan ataupun tusukan, respon peradangan terjadi.

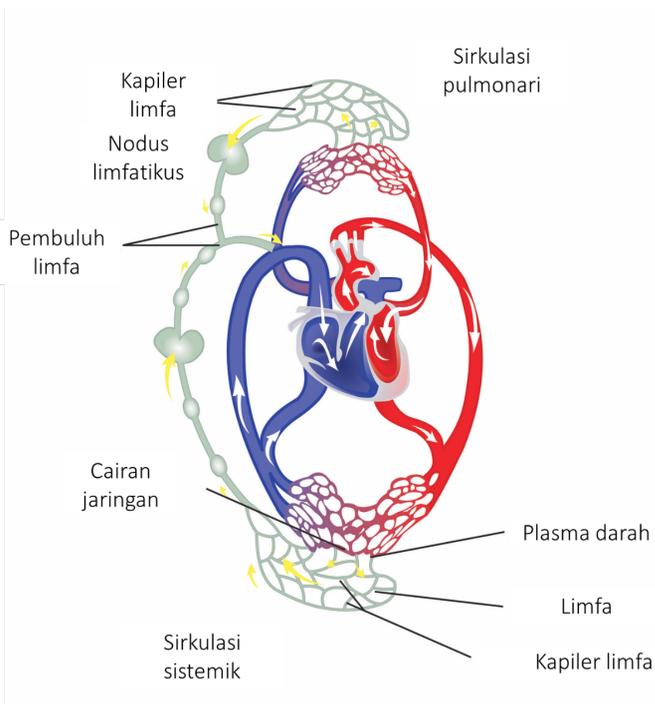
Sel mast akan mengeluarkan sebuah senyawa kimia, histamin, yang akan membuat pembuluh darah mengalami dilatasi atau pelebaran, sehingga mudah bagi sel-sel darah putih, khususnya makrofag untuk melakukan diapedesis, melewati pembuluh darah, menuju ke tempat terjadinya luka. Selain histamin, sitokin, juga akan dilepas untuk menarik sel-sel darah putih lainnya agar menuju tempat terjadinya luka, sehingga adanya mikroorganisme yang masuk melalui luka dapat segera teratasi dan mencegah terjadinya infeksi yang lebih parah. Adanya sitokin yang menarik sel-sel darah putih, melalui aliran pembuluh darah, menyebabkan kulit di sekitar luka akan mengalami warna kemerahan dan terasa sedikit panas (Gambar 1.7). Sel-sel makrofag tentu saja akan melakukan proses fagositosis, yaitu sebuah proses memasukkan benda asing ke dalam sel-selnya untuk dilakukan proses destruksi atau melisiskan sel-sel pathogen.



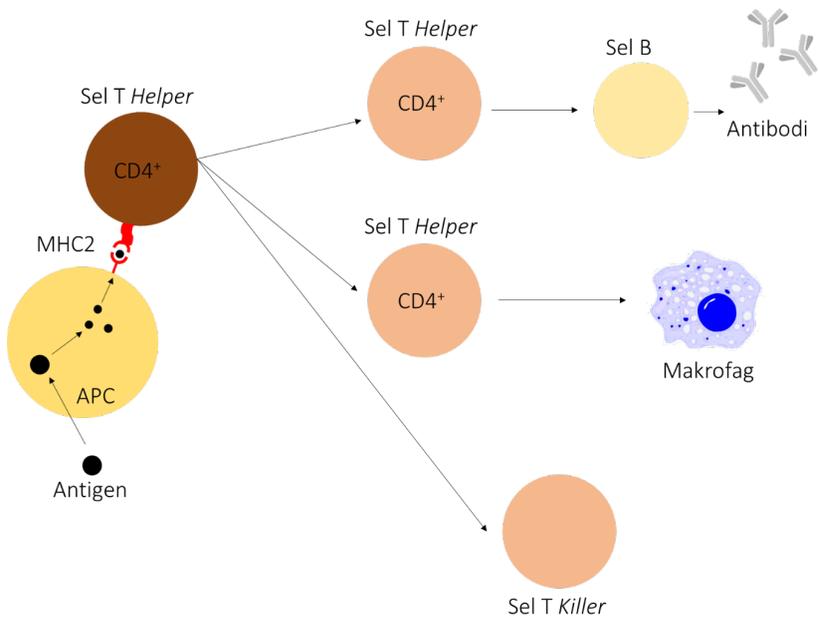
Gambar 1.7. Proses terjadinya inflamasi sebagai respon jika terjadi gangguan ketika telah melewati barier terluar yaitu kulit.

Penting untuk diketahui, bahwa peranan sistem vaskular terdiri atas sirkulasi limfa dan sirkulasi darah yang berkaitan antara satu dengan yang lainnya, sehingga mampu menyusun sistem imun di dalam tubuh, yang ditunjukkan pada Gambar 1.8. Seperti yang sempat dibahas di awal, keterkaitan Sel B memori untuk memproduksi antibodi, secara singkatnya dipengaruhi oleh kehadiran Sel T dan makrofag (sel darah putih). Ketika terjadi masuknya pathogen ataupun virus, kemudian dilakukan proses pelemahan, maka sebagian cairan masih berada di ruang antar sel, yang dikenal sebagai cairan interstisial. Cairan ini akan diangkut melalui sistem

limfatik, yang pada akhirnya akan kembali bermuara pada pembuluh darah. Sistem limfatik melibatkan nodus limfatikus, nodula, limfa, dan kelenjar timus. Sel makrofag, sel limfosit T, dan limfosit B terlibat dalam proses pembentukan sistem imun baik yang termediasi (melibatkan limfosit B) ataupun sistem imun seluler (melibatkan limfosit T). Secara dasar, makrofag berperan sebagai sel yang memberikan atau menyiapkan antigen (*antigen-presenting cell (APC)*) untuk kemudian dikenali oleh sel T helper, yang selanjutnya akan distimulasi melalui jalur limfosit B dan limfosit T. Jika jalur yang distimulasi adalah jalur aktivasi limfosit T, maka akan terbentuk sitotoksik sel T yang selanjutnya akan melakukan ikatan secara langsung dengan antigen, dan melakukan proses lisis. Namun, jika jalur yang distimulasi adalah jalur aktivasi limfosit B, maka akan terbentuk plasma sel, yang akan mensekresikan antibodi, untuk dilakukan proses disrupsi pada antigen ataupun proses netralisasi (Reece *et al.*, 2011; Scanlon & Sanders, 2015), seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1.9.



Gambar 1.8. Hubungan antara sistem limfatik dan sistem pembuluh darah. Terlihat bahwa muara dari sistem limfatik berada pada vena subklavia di bagian jugular atau bahu



Gambar 1.9. Mekanisme pembentukan sel-sel imun, baik melalui sel limfosit T dan sel limfosit B, yang dibantu dengan adanya sel T helper, yang berinteraksi dengan makrofag yang membawa sebagian protein penting virus atau bakteri (antigen)





## 2 Hematopoiesis

Hematopoiesis biasa juga disebut hemopoiesis (*Haema*: Darah, *Poiesis*: membuat) merupakan proses pembentukan sel-sel darah secara keseluruhan, yang meliputi proses pembentukan eritrosit, leukosit dan trombosit. Pada embrio, hematopoiesis terjadi pertama kali pada *yolk sac* lalu berlanjut terjadi pada liver, limpa, timus dan nodus limfatikus ketika sudah menjadi janin. Selanjutnya proses hematopoiesis terjadi pada sumsum merah pada tulang tepat tiga bulan sebelum kelahiran janin dan berlanjut setelah proses kelahiran hingga sepanjang hidup (Tortora & Derrickson, 2012).

Bagian inti dari tulang tersusun atas sumsum merah dan sumsum kuning. Sumsum merah merupakan tempat dibentuknya sel-sel darah sedangkan sumsum kuning tersusun sebagian besar oleh jaringan adiposa (sel lemak). Seiring proses pertumbuhan dan perkembangan, sumsum merah pada tulang akan berganti menjadi sumsum kuning. Akan tetapi sumsum kuning dapat kembali menjadi sumsum merah jika diperlukan, seperti saat terjadi peningkatan proses pembentukan sel-sel darah. Sumsum merah pada tulang merupakan jaringan ikat khusus yang tervascularisasi dengan baik, terletak pada area diantara trabekula pada tulang spons. Tulang pada alat gerak atas, gelang bahu dan panggul serta bagian epifisis dari tulang paha dan tulang lengan atas merupakan tulang-tulang yang memiliki sumsum merah tempat terjadinya hematopoiesis. Sel-sel yang menyusun sumsum merah pada tulang sebanyak 0,05-0,1% berasal dari jaringan mesenkimal dan disebut sebagai pluripotent stem cells atau hemocytoblasts. Sel-sel tersebut memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi dan berkembang menjadi seluruh sel yang dibutuhkan oleh tubuh (Tortora & Derrickson, 2012)).

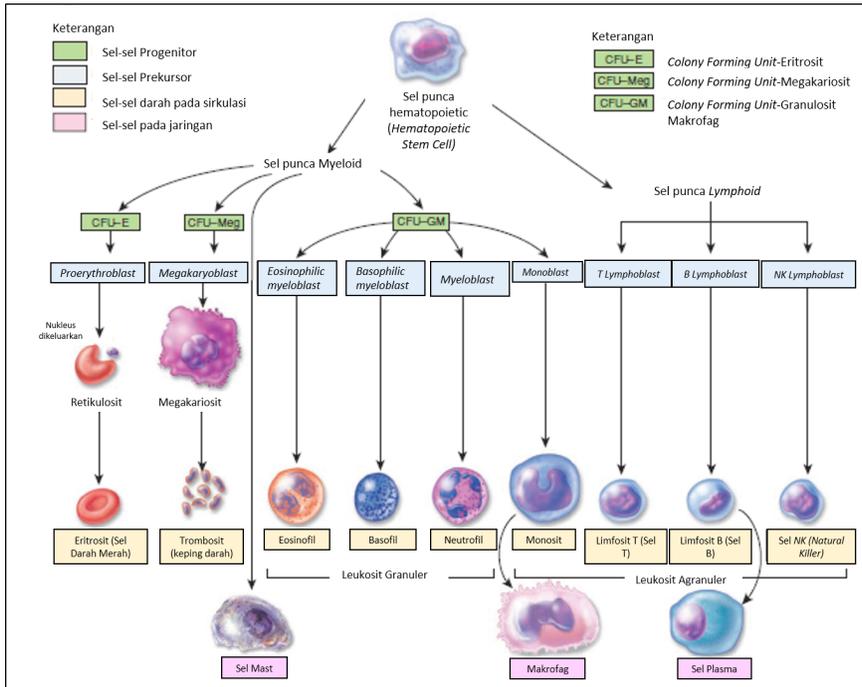
Hematopoiesis merupakan proses seluler yang menyebabkan sel-sel progenitor di sumsum tulang mengalami diferensiasi menjadi sel-sel darah yang matur dan memiliki fungsi biologis yang spesifik. Diantara fungsi

sel-sel darah adalah mengangkut oksigen dan nutrisi, membentuk *clot* saat terjadi luka dan kerusakan pada pembuluh darah serta menjaga tubuh dari infeksi sebagai sistem pertahanan tubuh (sistem imun) (Hoffman et al., 2012). Proses pembentukan sel-sel darah tersebut dibagi menjadi Eritropoiesis (untuk pembentukan eritrosit), Granulositopoiesis, Monositopoiesis dan Limfositopoiesis (untuk pembentukan leukosit granuler, monosit dan limfosit) serta Trombositopoiesis (untuk pembentukan trombosit) (Hoffman et al., 2012). Eritropoiesis dan trombopoiesis merupakan dua proses yang berjalan secara terpisah, sedangkan granulositopoiesis dan monositopoiesis berjalan secara simultan dan berhubungan. Limfositopoiesis merupakan proses pembentukan limfosit dan paling terpisah dari keempat proses lainnya (Gambar 2.1) (Theml, Diem, & Haferlach, 2011).

Seluruh sel-sel darah berasal dari sel punca hematopoietik (*Hematopoietic stem cell*) yang bersifat pluripoten. Sel punca hematopoietik tersebut kemudian berdiferensiasi menghasilkan dua jenis sel induk progenitor yang memiliki potensi terbatas (hanya akan berdiferensiasi menjadi sel tertentu) yaitu *Myeloid stem cell* dan *Lymphoid stem cell* (atau biasa disebut sebagai *Common Myeloid Progenitor* dan *Common Lymphoid Progenitor*) (Mescher, 2015). *Myeloid stem cells* akan berdiferensiasi lebih lanjut dan membentuk sel eritrosit, trombosit, granulosit dan monosit. Sementara *Lymphoid stem cells* akan berdiferensiasi dan membentuk *limfosit B*, *limfosit T* serta sel NK (*Natural Killer*). *Lymphoid stem cell* yang merupakan sel progenitor limfosit akan bermigrasi dari sumsum tulang merah ke timus, limpa dan nodus limfatikus sebagai organ limfoid tempat terjadinya diferensiasi dan maturasi limfosit (Mescher, 2015).

*Myeloid stem cell* selanjutnya berdiferensiasi menjadi sel-sel progenitor untuk masing-masing calon sel darah (selain limfosit). Sel-sel progenitor untuk pembentukan sel-sel darah yang matur disebut *colony forming unit* (CFU) karena sel-sel tersebut mampu membentuk satu tipe koloni sel saat

dikultur secara *in vitro* (Mescher, 2015). CFU dinamakan berdasarkan calon sel matur yang akan dibentuknya yaitu CFU-E untuk sel-sel progenitor eritrosit, CFU-Meg untuk sel-sel progenitor Megakariosit yang menjadi calon trombosit, CFU-GM untuk sel-sel progenitor leukosit granuler dan makrofag (Tortora & Derrickson, 2012).



Gambar 2.1. Ilustrasi pembentukan sel-sel darah (Hematopoiesis) (diadaptasi dari Tortora & Derrickson, 2012)

Selanjutnya masing-masing CFU berdiferensiasi menjadi sel prekursor sesuai dengan sinyal yang diterima oleh masing-masing koloni tersebut. Proses ini sangat tergantung pada lingkungan mikro di sekitar sel yang dipenuhi oleh sinyal-sinyal molekuler yang disebut *hematopoietic growth factor* (faktor pertumbuhan untuk proses hematopoiesis). Faktor pertumbuhan ini salah satunya dikenal dengan nama CSF (*Colony stimulating factor*) yang memicu sel-sel progenitor maupun sel prekursor untuk berdiferensiasi sesuai dengan jalur pembentukan masing-masing sel darah (Mescher, 2015). Selain CSF terdapat pula hormon seperti Erythropoietin (EPO) dan Thrombopoietin (TPO) serta senyawa kimia berupa sitokin dan interleukin (IL). EPO meningkatkan jumlah prekursor eritrosit, sedangkan TPO memicu pembentukan trombosit

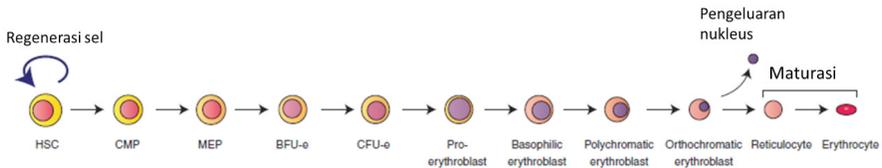
dari sel megakariosit. Sitokin memicu proliferasi sel progeitor pada sumsum tulang merah sedangkan interleukin berperan penting dalam pembentukan leukosit (Tortora & Derrickson, 2012).

## 2.1 Eritropoiesis

Eritropoiesis merupakan proses pembentukan eritrosit (sel darah merah) yang berasal dari sel punca hematopoietik (*hematopoietic stem cell*) yang bersifat pluripoten. Sel punca hematopoietik tersebut kemudian berdiferensiasi menjadi sel punca Myeloid (*Myeloid stem cell* atau *Common Myeloid Progenitor*). Sel punca Myeloid tersebut kemudian berdiferensiasi lebih lanjut menjadi *Megakaryocyte-Erythroid Progenitor* (MEP) dan karena adanya faktor-faktor pertumbuhan kemudian berdiferensiasi lebih lanjut menjadi BFU-E (*Burst forming unit-erythrocyte*). Faktor-faktor pertumbuhan tersebut diantaranya adalah SCF (*Stem Cell Factor*), TPO, IL-3, IL-11 dan ligan FLT-3. BFU-E merupakan sel progenitor paling awal pada jalur eritropoiesis yang bersifat motil dan menjadi awal terbentuknya multi-subunit koloni sel (Dzierzak & Philipsen, 2013; Hoffman et al., 2012). BFU-E terdapat pada sumsum tulang merah dengan frekuensi 40-120/10<sup>5</sup> sel dan juga beredar di sirkulasi perifer dengan frekuensi 10-40/10<sup>5</sup> sel (Rita, Campisi, & Migliaccio, 2001). BFU-E memiliki kemampuan proliferasi yang sangat tinggi apabila bertemu dengan sitokin yang sesuai dan dapat menghasilkan beberapa koloni dengan jumlah 30.000 hingga 40.000 sel per koloninya secara *in vitro*. Sebagian dari koloni sel yang dihasilkan oleh BFU-E mengalami maturasi lebih awal dibanding yang lain, disebut sebagai CFU-E (*Colony forming unit-erythroid*) (Gambar 2.2) (Dzierzak & Philipsen, 2013).

CFU-E merupakan sel progenitor yang terdiri dari 16-125 sel per koloninya dengan frekuensi lima sampai delapan kali lebih banyak dibanding BFU-E di sumsum merah tetapi secara normal tidak terdapat pada sirkulasi darah perifer. Sifat sel-sel pada CFU-E yang matur berbeda dengan BFU-E yang memiliki kemampuan proliferasi yang tinggi, dapat beregenerasi, merespon terhadap beberapa kombinasi sitokin dan mengekspresikan antigen permukaan yang spesifik sebagai penanda sel progenitor. CFU-E matur bersifat lebih mirip

sel prekursor eritrosit dibanding sel BFU-E, dengan kemampuan proliferasi yang rendah, tidak dapat beregenerasi, tidak lagi mengekspresikan penanda spesifik sel progenitor dan sangat peka terhadap eritropoietin (EPO) (Hoffman et al., 2012).

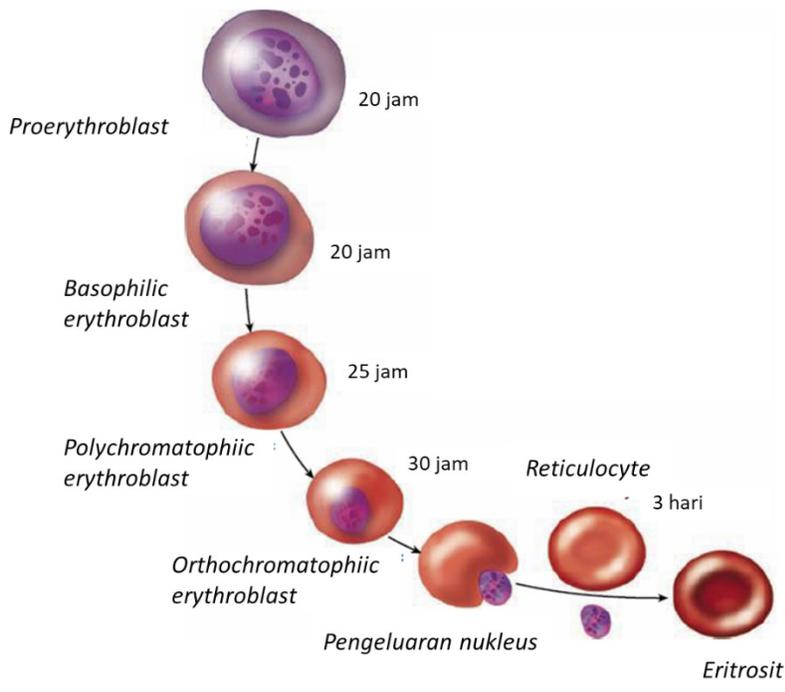


Gambar 2.2. Proses diferensiasi *Hematopoietic Stem Cell* (HSC) hingga menjadi Eritrosit ; *Common Myeloid Progenitor* (CMP); *Megakaryocyte-Erythroid Progenitor* (MEP); BFU-E (*Burst forming unit-erythrocyte*); CFU-E (*Colony forming unit-erythroid*) (diadaptasi dari Dzierzak & Philipsen, 2013)

Selanjutnya sel-sel progenitor pada CFU mengalami diferensiasi lebih lanjut membentuk sel prekursor yaitu *pro-erythroblast* dengan ciri-ciri berukuran besar, memiliki nukleus yang hampir memenuhi sitoplasma, kromatin longgar dan sitoplasma bersifat basofilik. *Pro-erythroblast* selanjutnya mengalami diferensiasi menjadi *early basophilic erythroblast* dengan nukleus yang lebih terkondensasi dan aktivitas sintesis hemoglobin pada poliribosom (polisom) bebas serta sitoplasmanya basofilik. Selanjutnya terjadi penurunan volume sel, pengurangan jumlah polisom bebas dan terdapat hemoglobin yang mengisi sebagian daerah sitoplasma sehingga sitoplasma bersifat basofilik dan asidofilik. Pada tahap ini terbentuk sel *polychromatophilic erythroblast* (Gambar 2.3) (Mescher, 2015).

Pada tahap selanjutnya volume sel terus menurun dan nukleus semakin terkondensasi, materi basofilik pada sitoplasma juga semakin berkurang sehingga pada akhir tahap ini sel sepenuhnya menjadi asidofilik, disebut sebagai *orthochromatophilic erythroblast* (atau *Normoblast*). Fase selanjutnya adalah proses pengeluaran nukleus dari dalam sel dan segera difagosit oleh makrofag. Sel pada fase ini masih memiliki beberapa polisom yang dapat memunculkan warna

biru karena bersifat basofilik, sudah tidak memiliki nukleus dan disebut sebagai *Reticulocyte* (Retikulosit). Retikulosit sudah dapat beredar pada sirkulasi dan menyusun sebanyak 1% dari total keseluruhan eritrosit. Selama berada di sirkulasi, retikulosit kehilangan seluruh polisom secara cepat dan mengalami maturasi menjadi eritrosit (Gambar 2.3) (Mescher, 2015).



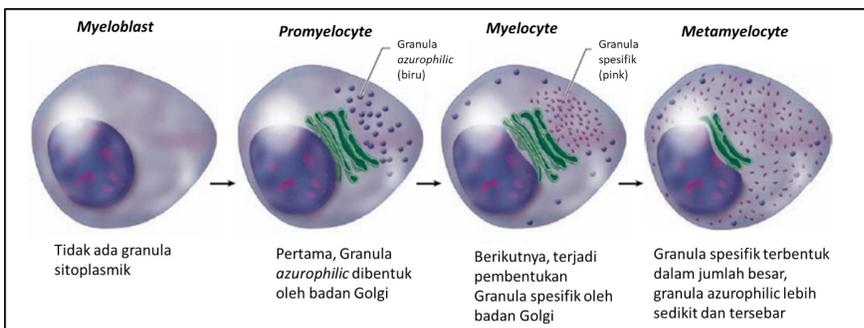
Gambar 2.3. Sel-sel yang berada pada tahapan pembentukan eritrosit (Eritropoiesis). Pada setiap sel hasil diferensiasi terjadi perubahan warna sitoplasma (dari basofilik menjadi asidofilik) serta terjadi kondensasi nukleus hingga pada akhir fase maturasi dihasilkan eritrosit yang tidak memiliki nukleus (diadaptasi dari Mescher, 2015).

Secara normal pada orang dewasa terjadi proses destruksi eritrosit setiap 120 hari (akan dijelaskan lebih lanjut pada Bab 3). Laju eritropoiesis atau pembentukan eritrosit secara normal harus seimbang dengan laju destruksi eritrosit. Apabila terdapat ketidakseimbangan antara kedua proses ini akan menyebabkan terjadinya kondisi patologis yang berkaitan dengan jumlah eritrosit yang beredar pada sirkulasi. Kondisi patologis ini dapat berakibat fatal karena kaitannya dengan proses pengangkutan oksigen ke seluruh tubuh yang akan terganggu apabila terdapat abnormalitas jumlah eritrosit.

## 2.2 Granulositopoiesis

Granulositopoiesis merupakan proses pembentukan leukosit granuler yang berasal dari sel punca myeloid (*Myeloid Stem Cell*) atau *Common Myeloid Progenitor* (CMP). Sel punca myeloid tersebut berdiferensiasi dengan pengaruh sitokin seperti Interleukin-3 (IL-3) menjadi CFU-GM (*Colony Forming Unit-Granulocyte-Monocyte*) yang merupakan populasi sel progenitor (Hoffman et al., 2012). Selanjutnya dengan pengaruh sitokin seperti IL-1, IL-6, SCF (*Stem Cell Factor*), ligan FLT3 dan GM-CSF (*Granulocyte-Macrophag Colony Stimulating Factor*), CFU-GM mengalami diferensiasi lebih lanjut menjadi *Myeloblast* (Hoffman et al., 2012) (Gambar 2.1).

*Myeloblast* merupakan sel prekursor yang ditandai dengan kromatin dengan dispersi halus serta warna nukleolus yang pucat. Granulositopoiesis melibatkan proses perubahan sitoplasma pada sel-sel prekursor *Myeloblast* dengan adanya sintesis protein yang menghasilkan granula *azurophilic* dan granula spesifik (Gambar 2.4) (Mescher, 2015). Protein tersebut diproduksi di retikulum endoplasmik kasar dan diproses menjadi granula oleh badan golgi. Granula yang pertama diproduksi adalah granula azurophilic yang mengandung enzim lisosom hidrolase dan myeloperoksidase serta terwarnai dengan pewarnaan basa. Sel dengan banyak granula *azurophilic* dan sitoplasma basofilik disebut dengan *promyelocyte*. Masing-masing *promyelocyte* memiliki gen aktif yang berbeda dan menentukan proses diferensiasi selanjutnya.



Gambar 2.4. Proses pembentukan granula *azurophilic* dan granula spesifik pada granulositopoiesis (adapted from Mescher, 2015)

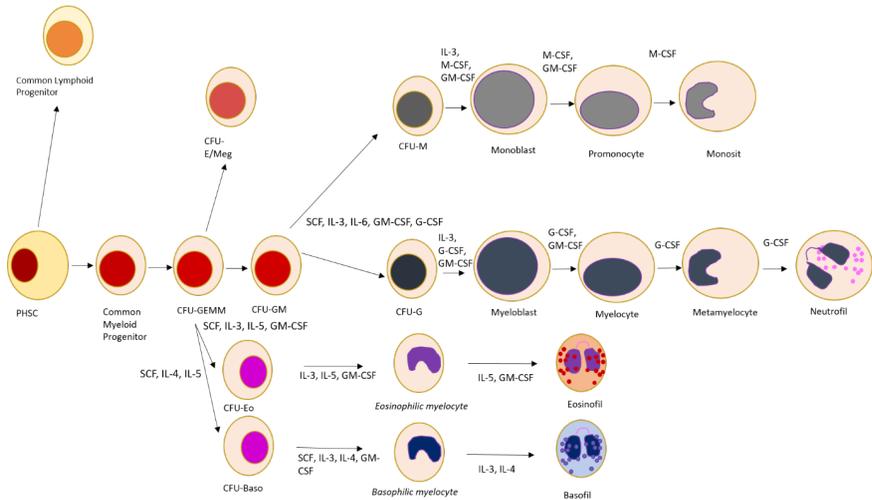
Pada proses berikutnya, badan golgi memproduksi granula spesifik yang terdiri atas tiga jenis granula : granula neutrofilik, asidofilik, dan basofilik sesuai

dengan pengaktifan gen pada masing-masing sel *promyelocyte*. Produksi granula spesifik dalam jumlah besar mendominasi sitoplasma dibandingkan granula *azurophilic*. Fase ini merupakan awal munculnya perbedaan antara ketiga jenis leukosit granuler dan sel pada fase ini disebut dengan *myelocyte*. Tahap akhir proses granulopoiesis ditandai dengan semakin banyaknya granula spesifik yang memenuhi sitoplasma dan pada pengamatan mikroskopis mulai dapat diamati perbedaan antara ketiga jenis sel yang memiliki granula spesifik berbeda. Sel-sel tersebut pada tahap ini disebut dengan *metamyelocyte*. Maturasi *metamyelocyte* menjadi neutrofil, basofil dan eosinofil berjalan seiring dengan proses kondensasi nukleus pada setiap sel (Mescher, 2015).

Maturasi *metamyelocyte* menjadi neutrofil, basofil dan eosinofil sangat dipengaruhi oleh adanya faktor pertumbuhan maupun sitokin (Gambar 2.5). Seperti faktor pertumbuhan G-CSF (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*) yang mengatur maturasi *Metamyelocyte* menjadi Neutrofil sedangkan untuk maturasi eosinophilic-myelocyte menjadi eosinofil dibutuhkan sitokin IL-5 dan GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage-Colony Stimulating Factor*). Untuk maturasi *basophilic-myelocyte* menjadi basofil membutuhkan sitokin seperti IL-3 dan IL-4 (Hoffman et al., 2012).

Secara normal, proses pembentukan leukosit granuler berlangsung antara 10 hingga 14 hari (Mescher, 2015). Sumsum merah pada tulang menghasilkan granulosit, terutama neutrofil, dalam jumlah besar untuk memasok kebutuhan dasar leukosit yang bersirkulasi dan bertahan hidup di darah perifer hanya selama 3 sampai 6 jam. Sumsum merah juga memiliki kapasitas untuk meningkatkan produksi granulosit secara drastis dalam menanggapi berbagai tekanan. Regulasi

produksi granulosit dikendalikan oleh berbagai sitokin yang menginduksi program diferensiasi myeloid melalui interaksi yang diatur secara hati-hati dari beberapa faktor transkripsi umum dan myeloid spesifik (Hoffman et al., 2012)



Gambar 2.5. Sitokin dan faktor pertumbuhan yang mempengaruhi proses diferensiasi sel punca Myeloid hingga menjadi sel leukosit granuler dan monosit; CFU-Baso (*Colony-forming unit-basophil*); CFU-E/Meg (*Colony forming unit-erythrocyte/megakaryocyte*); CFU-Eo (*Colony-forming unit-eosinophil*); CFU-G (*Colony-forming unit-granulocyte*); CFU-GEMM (*Colony-forming unit-granulocyte, erythrocyte, macrophage, megakaryocyte*); CFU-GM, (*Colony-forming unit-granulocyte macrophage*); CFU-M (*Colony-forming unit macrophage*); G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*); GM-CSF (*Granulocyte macrophage colony-stimulating factor*); IL (Interleukin); M-CSF (*Monocyte colony-stimulating factor*); PHSC (*Pluripotent Hematopoietic Stem Cell*); SCF (*Stem Cell Factor*). (diadaptasi dari Hoffman et al., 2012)

### 2.3 Monositopoiesis

Monositopoiesis merupakan proses pembentukan monosit yang berasal dari sel punca myeloid (*Myeloid Stem Cell*) atau *common myeloid progenitor* (CMP). Sel punca myeloid tersebut berdiferensiasi dengan pengaruh sitokin seperti IL-3 (Interleukin-3) menjadi koloni sel progenitor yang disebut CFU-GM (*Colony Forming Unit-Granulocyte-Monocyte*) (Gambar 2.1.). Selanjutnya CFU-GM berdiferensiasi menjadi CFU-M (*Colony Forming Unit-Macrophage*) dengan pengaruh sitokin seperti SCF, IL-3, IL-6, GM-CSF dan G-CSF (Gambar 2.5). Pada fase berikutnya terjadi diferensiasi pada sel-sel progenitor membentuk sel-sel prekursor yang disebut *Monoblast*.

Secara morfologi, *monoblast* sulit dibedakan dengan myeloblast. *Monoblast*

selanjutnya berdiferensiasi membentuk *promonocyte* yang ditandai dengan morfologi sel yang besar dengan diameter sel berukuran hingga 18 $\mu$ m, memiliki sitoplasma basofilik dan nukleus yang sedikit berlekuk. Selanjutnya *promonocyte* mengalami dua kali pembelahan disertai dengan diferensiasi hingga menjadi monosit (Mescher, 2015). Diferensiasi terjadi dengan waktu maturasi antara 50 hingga 60 jam dan terjadi maturasi morfologis yang ditandai dengan adanya pembentukan lobulus nukleus secara progresif (Hoffman et al., 2012).

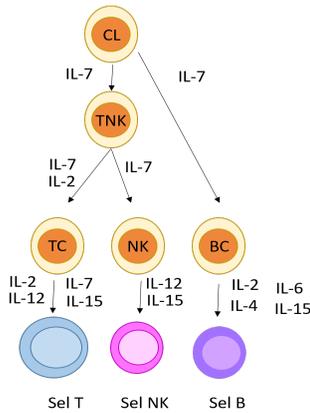
Pelepasan monosit yang dipicu oleh stres terjadi terutama melalui pelepasan monosit prematur dari populasi sel promonosit yang masih mengalami proliferasi. Kelangsungan hidup monosit dalam darah terhitung pendek, berkisar antara 8 hingga 72 jam. Monosit kemudian memasuki jaringan, kemudian berkembang menjadi makrofag yang dapat bertahan 2 hingga 3 bulan di jaringan (Gambar 2.1) (Hoffman et al., 2012).

## 2.4 Limfositopoiesis

Limfositopoiesis merupakan proses pembentukan limfosit yang berasal dari *Hematopoietic Stem Cell* (HSC) yang kemudian berdiferensiasi menjadi *Lymphoid Stem Cell* (LSC) atau *Common Lymphoid Progenitor* (CLP). Sel-sel progenitor limfosit ini pada awalnya berada pada sumsum merah dan berdiferensiasi menjadi sel-sel prekursor limfosit yaitu *lymphoblast*. *Lymphoblast* merupakan sel-sel prekursor yang terbagi atas *B-Lymphoblast*, *T-lymphoblast* dan *NK-Lymphoblast*. Diferensiasi sel-sel progenitor menjadi sel-sel prekursor limfoid dipengaruhi oleh beberapa sitokin. CLP dipengaruhi oleh IL-7 (interleukin 7) sehingga dapat berdiferensiasi menjadi *B-lymphoblast* dan *NK-lymphoblast* sementara IL-2 bersama dengan IL-7 mempengaruhi CLP untuk berdiferensiasi menjadi *T-lymphoblast*. Selanjutnya *B-Lymphoblast* tetap berada di sumsum tulang merah dan mendapat pengaruh dari IL-2, IL-4, IL6 dan IL-15 untuk berdiferensiasi menjadi sel limfosit B. Sementara *T-lymphoblast* mengalami migrasi ke Timus sebagai organ limfoid primer dan mengalami diferensiasi dengan pengaruh IL-2, IL-7, IL-12, IL-15 sehingga terbentuk sel limfosit T (Gambar 2.6) (Wadhwa & Thorpe, 2008). Baik sel limfosit T dan limfosit B yang terbentuk pada akhir Limfositopoiesis merupakan sel naif yang belum



aktif. Pengaktifan sel limfosit sebagai bagian utama dalam sistem imun adaptif dilakukan pada organ limfoid sekunder dengan cara pengenalan terhadap antigen yang masuk (Murphy, 2012).



Gambar 2.6. Limfositopoiesis yang dipengaruhi oleh berbagai sitokin (diadaptasi dari Wadhwa & Thorpe, 2008)

## 2.5 Trombositopoiesis

Trombositopoiesis merupakan proses pembentukan trombosit atau keping darah yang berasal dari *Hematopoietic Stem Cell* (HSC). HSC berdiferensiasi menjadi *myeloid stem cell* atau *common myeloid progenitor* (CMP) yang selanjutnya dipengaruhi oleh beberapa sitokin seperti SCF, IL-3, IL-6, IL-11, LIF (*Leukemia Inhibitory Factor*), G-CSF dan EPO (eritropoietin), dapat berdiferensiasi menjadi CFU-Meg (*Colony Forming Unit-Megakaryoblast*) (Hoffman et al., 2012). Selanjutnya CFU-Meg yang merupakan koloni sel progenitor berdiferensiasi lebih lanjut membentuk sel prekursor berupa *pro-megakaryoblast*. Kemudian dilanjutkan dengan tahapan pembentukan *megakaryoblast* dan dipengaruhi terutama oleh TPO. *Megakaryoblast* ditandai dengan bentuk sel besar dengan diameter 25-50 µm, nukleus yang besar berbentuk seperti ginjal dan sitoplasmanya bersifat basofilik yang disebabkan oleh banyaknya sintesis protein yang terjadi di dalam sel tersebut. *Megakaryoblast* lalu berdiferensiasi menjadi *pro-megakaryocyte* yang memiliki bentuk sel sedikit lebih besar dengan nukleus yang seakan berlobus dan sitoplasmanya dipenuhi dengan granula spesifik keping darah (*trombosit specific granules*). Maturasi *pro-megakaryocyte*

berlanjut hingga menghasilkan *megakaryocyte* dengan ciri-ciri nukleus sel yang memiliki banyak lobus serta poliploid dan terletak pada daerah tepi sel. Sitoplasma *megakaryocyte* ditandai dengan banyaknya granula spesifik keping darah, granula alfa dan granula padat (Hoffman et al., 2012).

*Megakaryocyte* menghasilkan trombosit dengan cara memanjangkan sitoplasmanya membentuk tonjolan sepanjang  $>100 \mu\text{m}$  dan lebar antara 2-4  $\mu\text{m}$  yang disebut dengan *protrombosit*. Selanjutnya tonjolan sitoplasma ini dilepaskan dari bagian sel *megakaryocyte* sebagai trombosit pada aliran darah. Pelepasan trombosit dilakukan melalui sinusoid yang terdapat pada sumsum merah (Mescher, 2015).



### 3

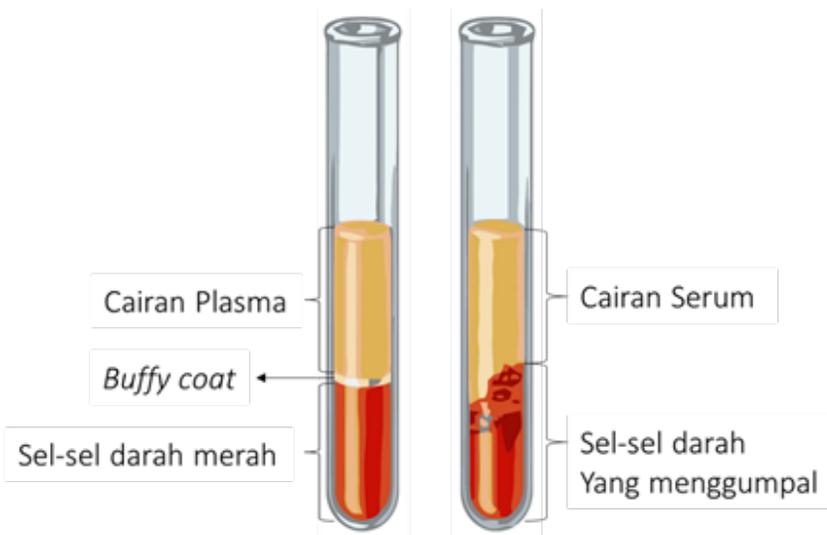
## Plasma Darah

Plasma darah merupakan komponen terbanyak pada *whole blood* yang memenuhi hampir separuh dari penyusunnya. Plasma darah merupakan cairan matriks ekstraseluler bening dengan sedikit warna kekuningan, yang tersusun atas berbagai komponen, meliputi air (92%), dan 8% sisanya terdiri atas glukosa, lemak, protein, vitamin, hormon, enzim, antibodi, karbon dioksida, dan mineral lainnya (American Society of Hematology, 2018; O'Neil, 2013). Warna kuning yang terdapat pada plasma darah merupakan pigmen warna yang diperoleh dari proses perombakan eritrosit yang sudah tua, yakni bilirubin, serta adanya pigmen karotenoid, hemoglobin, dan protein iron transferrin (Raghuwanshi & Pehlajani, 2016).

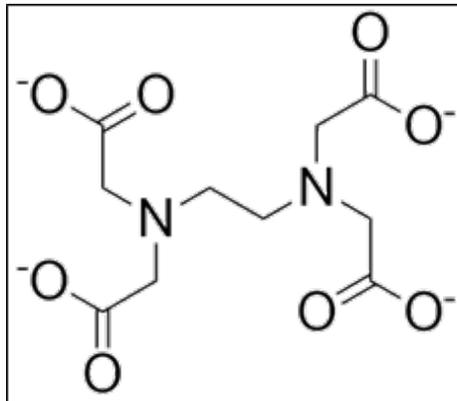
Pada plasma darah, protein yang terkandung pada pada umumnya, terdiri atas protein albumin, globulin, dan fibrinogen, namun beberapa penelitian terkini menunjukkan bahwa di dalam plasma darah sendiri setidaknya mengandung lebih dari 500 protein yang dimungkinkan berasal dari proses metabolisme yang dihasilkan oleh tubuh (Carter, 2018). Plasma darah berperan penting dalam menjaga homeostasis yang terjadi di dalam darah, semisal menjaga tekanan normal darah, dan volume darah, selain itu, plasma darah berperan dalam membawa produk samping metabolisme yang tidak dibutuhkan. Selain itu, adanya antibodi yang dibawa oleh plasma darah erat kaitannya dengan sistem imun yang ada pada sistem pertahanan manusia. Selain itu, mineral yang umumnya dijumpai pada plasma darah, semisal  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  berperan sebagai elektrolit bagi sel-sel darah, dan dapat mengatur osmolaritas pada plasma darah (Medical Faculties Carolinae University, 2018).

Plasma dan serum memiliki komposisi yang berbeda. Plasma darah diperoleh dari pemisahan cairan ekstraseluler tersebut dengan komponen darah lainnya. Prinsip pemisahan didasarkan pada perbedaan berat molekul,

dengan menggunakan sentrifugasi. Setelah dilakukan proses sentrifugasi, plasma darah akan berada di bagian paling atas, dan dapat digunakan untuk keperluan diagnostik medis, semisal untuk analisis diagnostik penyakit kanker (Cheng, 2015), penyakit Alzheimer (Olsson et al., 2016), hingga sepsis (Neugebauer et al., 2016). Umumnya, dikenal adanya plasma darah dan serum darah. Keduanya dibedakan berdasarkan ada tidaknya zat penggumpal darah (fibrinogen) (Gambar 3.1). Plasma darah diperoleh tanpa menghilangkan zat-zat pembekuan darah yakni fibrinogen di dalam komponennya, sedangkan serum diperoleh dengan menggumpalkan fibrinogen secara alami, lalu kemudian dipisahkan dengan cairan ekstraselulernya. Pada pemisahan plasma darah, untuk mencegah terjadinya penggumpalan pada darah, umumnya ditambahkan zat anti-koagulan, seperti *Etylenediamine Tetraacetic Acid* (EDTA), struktur ditunjukkan oleh Gambar 3.2.

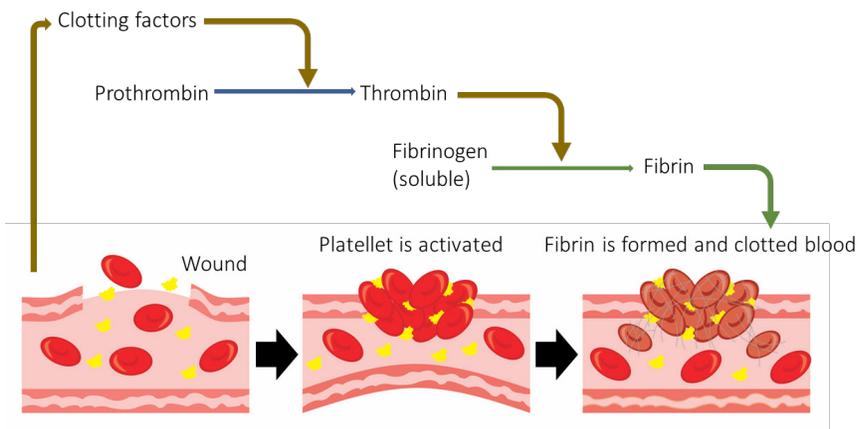


Gambar 3.1. Plasma darah dan serum darah. Keduanya dibedakan dengan ada tidaknya faktor pembekuan darah (fibrinogen). Serum darah diperoleh dari sentrifugasi darah yang sudah mengalami pembekuan secara alami, sedangkan plasma darah diperoleh dengan sentrifugasi darah yang sudah diberi zat anti-koagulan



Gambar 3.2. Struktur EDTA

EDTA merupakan senyawa dengan empat gugus asam karboksilat dan dua kelompok senyawa amino yang mampu mengikat ion kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) dan ion logam lainnya, semisal  $\text{Fe}^{3+}$ . Kalsium berperan penting sebagai ion yang berperan dalam *cascade effect* untuk terjadinya pembekuan darah (Banfi & Salvagno, 2007). Pengikatan ion  $\text{Ca}^{2+}$  akan menyebabkan terhambatnya proses pembekuan darah, dikarenakan terhambatnya polimerasi monomer benang-benang fibrin yang terbentuk dari fibrinogen, setelah teraktivasi oleh trombin (Brass, Forman, Edwards, & Lindan, 1978) seperti yang terlihat pada Gambar 3.3. Ion kalsium menjadi kofaktor protein trombin untuk mengaktifasi fibrinogen menjadi fibrin (Bonniecs, Enriqueta, & Esmonsoll, 1992)..



Gambar 3.3. Proses pembekuan darah yang melibatkan proses perubahan fibrinogen menjadi benang-benang fibrin.

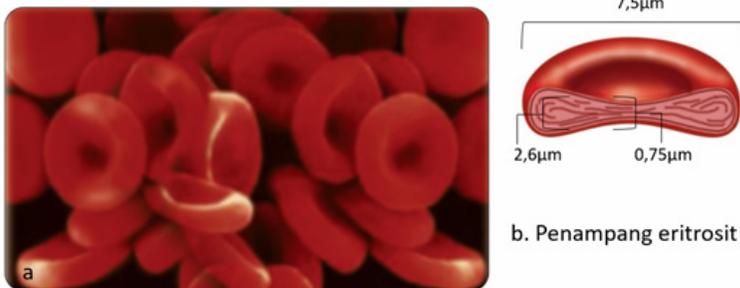
Plasma darah berperan juga sebagai cairan yang membawa panas yang dihasilkan dari respirasi seluler yang dilakukan oleh sel ataupun jaringan. Respirasi seluler yang terjadi adalah sebagai sebuah proses pemecahan nutrisi, berupa karbohidrat (molekul yang menyimpan energi dalam ikatan kimianya) yang dikonsumsi menjadi energi kimia yang dihasilkan dalam bentuk ATP di organel mitokondria. Dalam hukum termodinamika, perubahan bentuk yang terjadi dalam sebuah reaksi akan menghasilkan energi entalpi untuk tetap menjaga kesetimbangan reaksi, dan dalam hal ini berupa energi panas. Pembuluh darah yang melewati organ, di mana jaringan atau sel-selnya aktif melakukan respirasi seluler akan membawa energi panas dalam alirannya, sehingga temperatur tubuh tetap terjaga, karena aliran plasma terus bersirkulasi di dalam tubuh (Scanlon & Sanders, 2015).



# 4

## Eritrosit

Eritrosit (sel darah merah) merupakan komponen sel dengan jumlah terbesar dalam darah dan memiliki fungsi penting dalam darah yaitu sebagai sel pengangkut oksigen. Jumlah eritrosit pada laki-laki dewasa yang sehat sekitar 5,4 juta sel per mikroliter darah, sedangkan untuk wanita dewasa sehat berjumlah sekitar 4,8 juta sel per mikroliter darah (Tortora & Derrickson, 2012). Eritrosit merupakan satu satunya sel darah yang dapat menjalankan fungsinya tanpa meninggalkan pembuluh darah (Mescher, 2015). Eritrosit berbentuk seperti cakram bikonkaf dengan diameter sekitar 7,5  $\mu\text{m}$ , ketebalan sekitar 2,6  $\mu\text{m}$  di tepi dan 0,75  $\mu\text{m}$  ditengah. Karena ukuran dan bentuknya yang relatif seragam dan hampir pada seluruh jaringan tubuh terdapat eritrosit, maka para pakar histologi biasa menggunakan eritrosit sebagai standar untuk memperkirakan ukuran sel-sel lain yang berdekatan (Mescher, 2015).



Gambar 4.1. a. Gambaran SEM (*Scanning Electron Microscope*) eritrosit yang diwarnai; b. Penampang eritrosit dengan ketebalan di tepi dan di tengah yang berbeda sehingga memiliki bentuk bikonkaf yang dapat memaksimalkan fungsi pengangkutan oksigen, pertukaran gas serta memberikan eritrosit kemampuan menyesuaikan bentuknya secara fleksibel saat melewati pembuluh darah yang kecil (kapiler) (diadaptasi dari Mescher, 2015).

Struktur bikonkaf yang dimiliki eritrosit membuat nilai rasio luas permukaan berbanding volume menjadi besar dan memaksimalkan proses pertukaran gas (Mescher, 2015). Eritrosit tidak memiliki nukleus dan organela sel lain untuk meningkatkan efisiensi pengangkutan oksigen. Sitoplasmanya dipenuhi oleh molekul hemoglobin yang disintesis sebelum eritrosit

kehilangan nukleusnya. Hemoglobin menyumbang sekitar 33 dari berat total eritrosit dan berfungsi mengikat oksigen untuk dibawa pada aliran darah (Tortora & Derrickson, 2012).

Eritrosit memiliki membran plasma yang kuat namun fleksibel, dapat menyesuaikan perubahan bentuk eritrosit saat melewati kapiler yang sempit tanpa mengalami kerusakan membran sel (Tortora & Derrickson, 2012). Membran plasma eritrosit tersusun atas 40% lipid, 10% karbohidrat dan 50% protein yang sebagian besar merupakan protein integral yang tertanam pada dua lapis fosfolipid membran sel, termasuk kanal ion seperti protein *band 3* dan *glycophorin A*. Terdapat pula protein perifer yang terdapat pada bagian internal membran plasma, termasuk protein *spectrin* dan *ankyrin* yang berfungsi mengikatkan *spectrin* pada protein *band 3* dan *glycophorin A*. Ikatan antara *spectrin*, *ankyrin*, protein *band 3* dan *glycophorin A* ini berfungsi mempertahankan stabilitas membran dan mempertahankan bentuk sel serta menciptakan elastisitas sel saat melewati kapiler yang sempit (Mescher, 2015).

Eritrosit memiliki struktur yang sangat disesuaikan dengan fungsinya yaitu pengangkutan oksigen. Eritrosit bahkan tidak memiliki mitokondria sehingga produksi ATP intraseluler dilakukan secara anaerob (tanpa oksigen) dan tidak menggunakan oksigen yang dibawa didalam sel untuk metabolismenya. Terdapat enzim glikolitik dalam jumlah besar pada sitoplasma eritrosit untuk menjalankan proses glikolisis sebagai satu-satunya sumber ATP untuk sel. Enzim glikolitik juga berfungsi mempertahankan konsentrasi ion intraseluler dengan mekanisme transpor aktif pada membran sel (Sherwood, 2010).

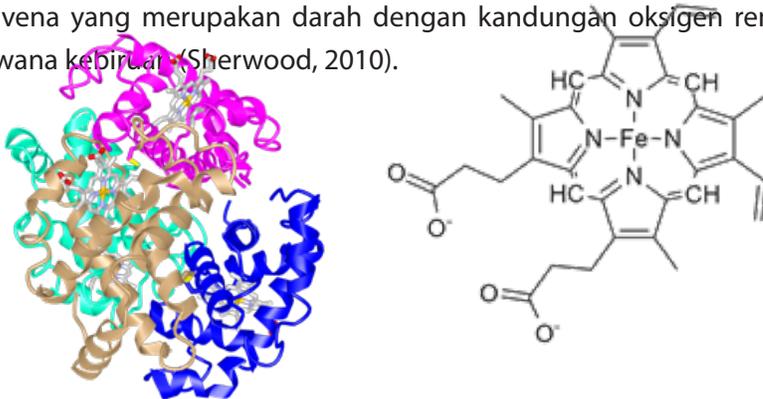
## 4.1 Hemoglobin

Hemoglobin tersusun atas sebuah protein yang disebut globin yang terdiri atas empat rantai polipeptida. Empat polipeptida tersebut merupakan gabungan antara dua rantai alfa dan dua rantai beta globin (Gambar 4.2). Masing-masing rantai polipeptida tersebut mengikat sebuah pigmen nonprotein yang disebut heme. Heme mengandung ion besi ( $Fe^{2+}$ ) pada bagian tengahnya, yang dapat berikatan dengan oksigen secara reversibel (Tortora & Derrickson, 2012). Oksigen terikat pada hemoglobin sebanyak 98,5% dari total oksigen yang dibawa oleh darah, karena sifat oksigen yang memiliki



kelarutan rendah pada plasma darah. Hemoglobin merupakan sebuah protein pigmen yang berwarna merah dalam kondisi mengikat oksigen dan berwarna kebiruan dalam kondisi kurang oksigen. Oleh karena itu, darah di pembuluh arteri yang merupakan darah kaya oksigen akan berwarna merah, sedangkan

darah di vena yang merupakan darah dengan kandungan oksigen rendah, akan berwarna kebiruan (Sherwood, 2010).



Gambar 4.2. a. Struktur molekul hemoglobin (Mazzarella, Merlino, Balasco, Balsamo, & Vergara, 2018); b. Struktur heme.

Hemoglobin disintesis pertama kali pada *pro-erythroblast* dan berlanjut sampai tahap retikulosit pada proses eritropoiesis. Saat retikulosit meninggalkan sumsum tulang merah dan memasuki sirkulasi, masih terjadi proses sintesis hemoglobin dalam jumlah kecil hingga retikulosit menjadi eritrosit dan proses sintesis hemoglobin berakhir. Tahap pertama dalam pembentukan eritrosit adalah terjadinya ikatan antara suksinil-koA yang merupakan salah satu senyawa intermediet pada siklus Krebs, dengan glisin, membentuk molekul *pyrrole*. Selanjutnya empat molekul *pyrrole* membentuk *protoporphyrin IX* yang kemudian berkombinasi dengan ion besi untuk membentuk molekul heme. Tahap akhir pembentukan hemoglobin ditandai dengan terjadinya ikatan antara heme dengan polipeptida yang disintesis oleh ribosom yaitu globin membentuk rantai hemoglobin. Empat buah rantai hemoglobin saling berikatan dan membentuk sebuah molekul hemoglobin (Guyton & Hall, 2006).

Satu molekul hemoglobin dapat berikatan dengan empat molekul

oksigen pada keempat ion besi yang ada pada bagian tengah setiap rantai penyusunnya. Ketika darah dialirkan dari jantung ke paru-paru melalui arteri pulmonalis, terjadi proses pengikatan oksigen oleh hemoglobin dan dibawa sepanjang aliran darah menuju jantung lalu dialirkan ke seluruh tubuh. Saat mencapai kapiler, terjadi reaksi pelepasan oksigen dari ion besi ( $\text{Fe}^{2+}$ ) sehingga oksigen dapat berdifusi keluar dari eritrosit ke cairan interstitial kemudian masuk ke dalam setiap sel sel tubuh (Tortora & Derrickson, 2012).

Setiap eritrosit dapat mengandung sekitar 280 juta molekul hemoglobin. Selain mengangkut oksigen, hemoglobin juga mengangkut sekitar 23% dari total karbondioksida yang dibawa oleh darah, selain yang terlarut pada plasma darah dan yang dibawa dalam bentuk ion bikarbonat. Saat darah mengalir melalui kapiler dan melepaskan oksigen dari hemoglobin, terjadi reaksi pengikatan karbondioksida oleh beberapa asam amino yang terdapat pada rantai globin penyusun hemoglobin. Saat darah kembali ke paru-paru, karbondioksida yang dibawa oleh hemoglobin dilepaskan untuk dikeluarkan dari tubuh (Tortora & Derrickson, 2012).

Di samping perannya dalam transpor oksigen dan karbondioksida, hemoglobin juga berperan penting dalam pengaturan tekanan darah dan aliran darah. Dalam darah terdapat hormon berbentuk gas yang dikenal dengan Nitrit Oksida (NO), yang dihasilkan oleh sel endotel pelapis pembuluh darah. Hormon gas NO ini berikatan dengan hemoglobin. Pada beberapa keadaan, hemoglobin dapat melepaskan NO yang menyebabkan terjadinya vasodilatasi, yaitu pelebaran diameter pembuluh darah karena relaksasi sel-sel otot polos pada dinding pembuluh darah. Terjadinya vasodilatasi dapat meningkatkan aliran darah sekaligus meningkatkan laju pengantaran oksigen ke sel-sel tubuh disekitar area pelepasan NO (Tortora & Derrickson, 2012).

Selain itu, eritrosit juga mengandung enzim karbonik anhidrase (*Carbonic Anhydrase/CA*) yang dapat mempercepat konversi karbondioksida dan air menjadi asam karbonat, dan selanjutnya mengalami disosiasi menjadi  $\text{H}^+$  dan  $\text{HCO}_3^-$  (Gambar 4.3.). Adanya reaksi reversibel tersebut memungkinkan sekitar 70% karbondioksida diangkut oleh darah dalam bentuk ion bikarbonat yang terlarut pada plasma darah. Selain itu, adanya ion  $\text{H}^+$  dan  $\text{HCO}_3^-$  dalam



darah berperan sebagai buffer yang dapat mengontrol pH darah agar tetap optimal dan stabil, juga sebagai buffer untuk cairan interstitial-ekstraseluler (Sherwood, 2010).



karbondioksida      air      asam karbonat      ion hidrogen      ion bikarbonat

Gambar 4.3. Reaksi reversibel perubahan CO<sub>2</sub> menjadi ion hidrogen dan ion bikarbonat dalam eritrosit (Tortora & Derrickson, 2012)

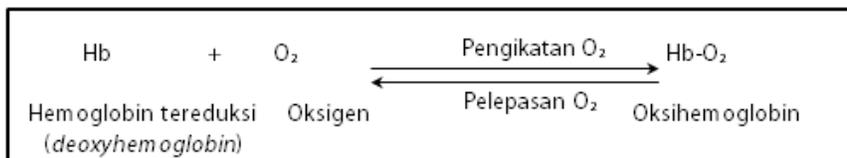
Selain fungsi transpor oksigen, karbondioksida dan berperan sebagai buffer, hemoglobin juga dapat berikatan dengan karbonmonoksida (CO). Secara normal dalam darah tidak terdapat karbonmonoksida. Oksigen dan karbonmonoksida berikatan pada sisi hemoglobin yang sama, akan tetapi afinitas (kekuatan pengikatan) hemoglobin terhadap karbonmonoksida 240 kali lebih tinggi dibanding afinitas hemoglobin terhadap oksigen. Karena itulah apabila terdapat kadar CO yang cukup tinggi di udara sekitar dan masuk ke saluran pernafasan, dapat menyebabkan terjadinya kekurangan oksigen dalam darah akibat terjadinya ikatan yang sangat kuat antara hemoglobin dengan CO, sehingga hemoglobin tidak dapat mengikat oksigen.

Ikatan antara CO dengan hemoglobin ini disebut karboksihemoglobin, yang tidak mudah terurai. CO biasanya dihasilkan dari pembakaran tidak sempurna produk karbon seperti bahan bakar minyak, kayu, batu bara dan tembakau. Apabila terdapat karboksihemoglobin dalam kadar tinggi pada darah, dapat menyebabkan seseorang mengalami keracunan karbonmonoksida dan berakibat fatal akibat rendahnya kadar oksigen dalam darah. Keracunan karbonmonoksida dapat menyebabkan kematian perlahan dan tanpa disadari karena gas CO tidak berwarna, tidak berbau dan tidak memiliki efek iritasi serta tidak menyebabkan sesak nafas (Sherwood, 2010).

## 4.2 Pengangkutan Gas Pernafasan oleh Eritrosit

Oksigen bersifat tidak mudah larut dalam air. Dari keseluruhan oksigen yang masuk ke alveolus paru-paru dan berdifusi ke kapiler yang berisi darah, hanya sekitar 1,5% yang dapat terlarut pada plasma darah. Sekitar 98,5%

sisanya terikat pada hemoglobin yang terdapat pada eritrosit. Tiap 100 mL darah teroksigenasi, terdapat sekitar 20 mL gas oksigen dengan proporsi 19,7 mL terikat pada hemoglobin dan 0,3mL terlarut pada plasma darah. Oksigen dan hemoglobin berikatan membentuk oksihemoglobin dengan reaksi yang reversibel di bawah ini:



Gambar 4.4. Reaksi reversibel pengikatan oksigen oleh hemoglobin yang terjadi di dalam eritrosit (Tortora & Derrickson, 2012)

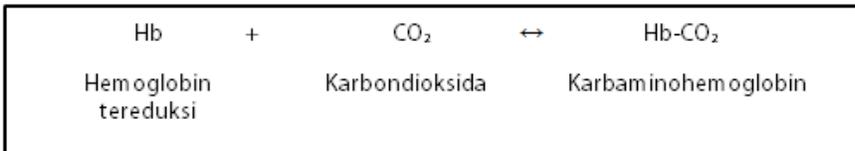
Karena 98,5% O<sub>2</sub> berikatan dalam bentuk oksihemoglobin, artinya hanya 1,5% O<sub>2</sub> yang dapat mengalami difusi keluar dari eritrosit dan masuk ke sel-sel di jaringan tubuh. Oksihemoglobin dapat terurai melalui reaksi reversibel (Gambar 4.4.) dikarenakan adanya penurunan tekanan parsial oksigen di jaringan tubuh. Apabila oksihemoglobin terurai, oksigen menjadi tidak terikat oleh hemoglobin dan dapat berdifusi menembus membran eritrosit menuju ke jaringan tubuh. Pada jaringan yang membutuhkan oksigen dalam jumlah besar seperti jaringan otot (sel otot rangka), tekanan parsial oksigen sangat rendah sehingga banyak oksigen yang dilepaskan oleh hemoglobin dan berdifusi ke jaringan otot untuk menjalankan fungsi metabolisme yang aktif.

Karbondioksida ditranspor melalui darah dengan tiga cara :

1. CO<sub>2</sub> terlarut pada plasma, berjumlah sekitar 7% dari total CO<sub>2</sub> yang diangkut oleh darah (Tortora & Derrickson, 2012). Kelarutan CO<sub>2</sub> dalam air lebih baik dibanding O<sub>2</sub>, karena itu persentase CO<sub>2</sub> yang larut dalam plasma lebih besar dibanding O<sub>2</sub>. Akan tetapi jumlah CO<sub>2</sub> terlarut dalam plasma juga sangat dipengaruhi oleh tekanan parsial CO<sub>2</sub> dalam pembuluh darah. pada tekanan parsial vena normal, hanya sekitar 10% CO<sub>2</sub> yang terlarut pada plasma (Sherwood, 2010). Ketika darah dari seluruh tubuh dibawa ke paru-paru, CO<sub>2</sub> dalam bentuk ini dapat langsung berdifusi dan dikeluarkan dari paru-paru (Tortora & Derrickson, 2012).
2. Terikat pada hemoglobin. Seperti dijelaskan sebelumnya, hemoglobin dapat mengikat CO<sub>2</sub> dan membentuk karbaminohemoglobin (HBCO<sub>2</sub>)



(Gambar 4.5). Sekitar 23-30% CO<sub>2</sub> ditranspor oleh darah dalam bentuk karbaminohemoglobin. Berbeda dengan O<sub>2</sub> yang berikatan dengan heme, CO<sub>2</sub> berikatan dengan globin pada molekul hemoglobin pada bagian asam amino terminal di rantai alfa dan beta globin (Tortora & Derrickson, 2012, p.950). Hemoglobin yang tereduksi memiliki afinitas lebih tinggi terhadap CO<sub>2</sub> dibanding HbO<sub>2</sub>. Pelepasan molekul O<sub>2</sub> oleh hemoglobin pada kapiler memicu adanya ikatan HbCO<sub>2</sub> (Sherwood, 2010).



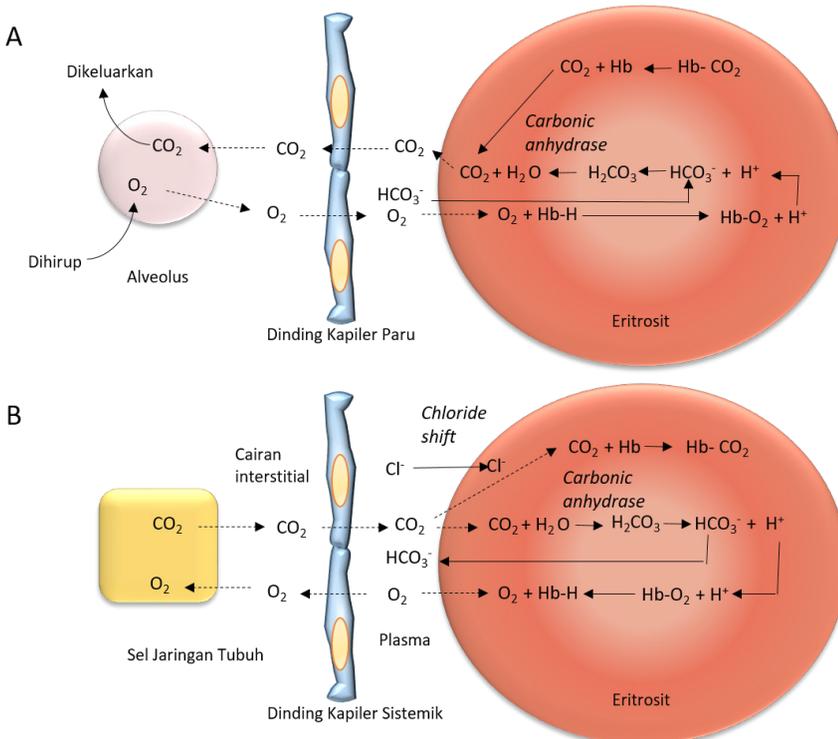
Gambar 4.5. Reaksi reversibel pembentukan karbaminohemoglobin sebagai reaksi antara hemoglobin dan karbon dioksida (Tortora & Derrickson, 2012)

3. Ion bikarbonat. Persentase paling besar CO<sub>2</sub> di darah dalam bentuk ion bikarbonat, yaitu sekitar 60-70% (Gambar 4.3). CO<sub>2</sub> yang berdifusi dari jaringan ke darah bereaksi dengan air membentuk asam karbonat (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) lalu menjadi ion bikarbonat (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) dan ion hidrogen (H<sup>+</sup>). Reaksi ini berlangsung lambat di plasma darah, tetapi dapat berlangsung lebih cepat di eritrosit dengan adanya enzim karbonat anhidrase (Sherwood, 2010). Banyaknya CO<sub>2</sub> yang diangkut dalam bentuk ion bikarbonat menyebabkan HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> terkumulasi pada eritrosit. Ion bikarbonat kemudian berpindah ke plasma dan menurunkan gradien konsentrasi, yang mengakibatkan pindahnya ion Cl<sup>-</sup> dari plasma ke eritrosit. Peristiwa pertukaran ion negatif ini disebut sebagai *Chloride shift* yang mempertahankan keseimbangan ion antara plasma dan eritrosit (Tortora & Derrickson, 2012).

Secara singkat, proses pengangkutan gas pernafasan baik oksigen maupun karbon dioksida oleh darah, dirangkum pada Gambar 4.6. Darah dari seluruh tubuh kembali ke kapiler paru-paru membawa CO<sub>2</sub> dalam bentuk terlarut plasma, juga karbaminohemoglobin dan ion bikarbonat dalam eritrosit. Eritrosit juga mengikat ion hidrogen dalam bentuk Hb-H sebagai buffer untuk menjaga keseimbangan pH darah. ketika sampai di kapiler paru-paru, CO<sub>2</sub>

dalam bentuk karbaminohemoglobin terdisosiasi dari globin dan mengalami difusi ke alveolus bersama  $\text{CO}_2$  terlarut plasma untuk dikeluarkan ke udara.  $\text{HCO}_3^-$  juga dilepaskan dari eritrosit ke plasma dan bertemu dengan ion  $\text{H}^+$  membentuk asam karbonat yang langsung terurai menjadi  $\text{CO}_2$  dan  $\text{H}_2\text{O}$ .  $\text{CO}_2$  dan  $\text{H}_2\text{O}$  yang dihasilkan kemudian berdifusi ke alveolus lalu dikeluarkan juga ke udara.

Pada saat yang bersamaan,  $\text{O}_2$  yang masuk ke paru-paru berdifusi masuk ke eritrosit dan berikatan dengan hemoglobin membentuk oksihemoglobin. Karena konsentrasi ion  $\text{HCO}_3^-$  pada eritrosit yang berada dalam kapiler paru menurun, ion  $\text{HCO}_3^-$  dari plasma darah berdifusi ke eritrosit dan bertukar dengan ion  $\text{Cl}^-$  yang keluar dari eritrosit ke plasma darah. Darah meninggalkan paru-paru dengan konsentrasi  $\text{O}_2$  yang meningkat dan penurunan jumlah  $\text{CO}_2$  dan  $\text{H}^+$ . Pada kapiler di seluruh tubuh, terjadi reaksi yang berkebalikan dari reaksi yang terjadi di paru-paru karena sel-sel seluruh tubuh membutuhkan  $\text{O}_2$  yang dibawa oleh darah dan menghasilkan  $\text{CO}_2$  untuk dibawa oleh darah kembali ke paru-paru (Tortora & Derrickson, 2012).



Gambar 4.6. Proses pengangkutan oksigen dan karbondioksida pada darah dari alveolus ke jaringan (A) dan dari jaringan ke alveolus (B) (diadaptasi dari Tortora & Derrickson, 2012)

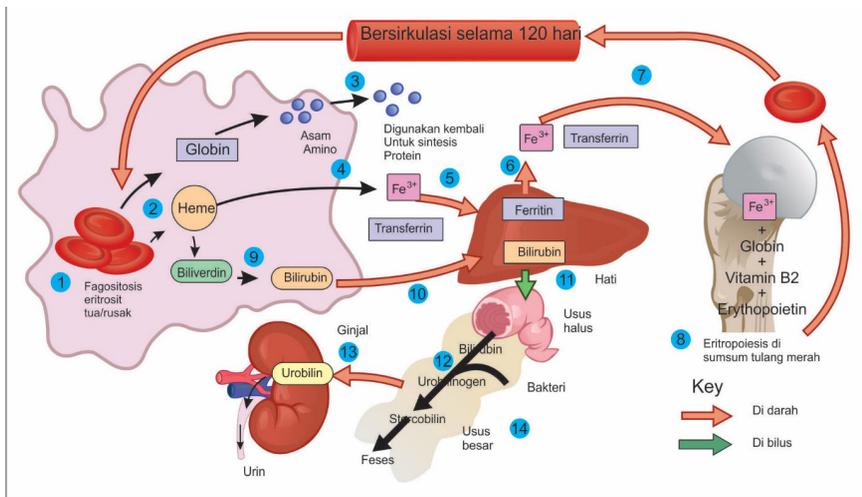
### 4.3 Destruksi Eritrosit

Eritrosit kehilangan nukelus dan organela sel lainnya pada proses pembentukan eritrosit (eritropoiesis), sesaat sebelum sel hasil diferensiasi yang berupa retikulosit dilepaskan ke sirkulasi dari sumsum tulang merah. Kehilangan mitokondira menyebabkan eritrosit hanya dapat memproduksi ATP melalui glikolisis (respirasi anaerob) sedangkan kehilangan nukleus menyebabkan eritrosit tidak dapat melakukan regenerasi dan fungsi sintesis protein untuk memperbaiki komponen sel yang rusak. Eritrosit yang tidak dapat beregenerasi dan melakukan pembelahan sel, harus diganti dengan eritrosit matur yang baru dan fungsional. Eritrosit secara normal bersirkulasi selama 120 hari. Setelah itu, mulai terjadi kerusakan membran, perubahan bentuk sel serta perubahan komponen penyusun membran sel. Eritrosit yang mulai mengalami perubahan ini selanjutnya dikenali oleh makrofag dan difagositosis agar tidak lagi berada pada sirkulasi (Mescher, 2015).

Proses penggantian eritrosit rusak melibatkan eritropoiesis yang terjadi setiap saat karena dibutuhkan 2-3 juta sel eritrosit baru setiap detiknya untuk menggantikan eritrosit yang rusak (Sherwood, 2010). Jumlah tersebut dibutuhkan untuk mempertahankan jumlah total eritrosit di sirkulasi dan menyeimbangkan antara laju kerusakan eritrosit dengan laju pembentukan eritrosit baru (Tortora & Derrickson, 2012). Eritrosit yang rusak dan harus diganti, mengalami proses destruksi di organ limpa, hati dan sumsum tulang merah (Gambar 4.7.). Proses destruksi eritrosit (Gambar 4.7) dilakukan dengan tahapan sebagai berikut (Tortora & Derrickson, 2012):

1. Makrofag yang ada pada limpa, hati dan sumsum tulang merah melakukan fagositosis terhadap eritrosit yang sudah tua dan rusak
2. Hemoglobin terpecah mejadi molekul heme dan protein globin
3. Globin terpecah menjadi asam amino-asam amino penyusunnya yang dapat digunakan lagi dalam tahapan sintesis protein
4. Ion besi terlepas dari molekul heme dan terikat pada protein plasma yang disebut transferrin yang merupakan transporter  $Fe^{2+}$  pada aliran darah

5. Selanjutnya ion  $\text{Fe}^{2+}$  dilepaskan dari transferrin pada sel otot, sel hati, dan makrofag di limpa untuk berikatan dengan protein penyimpan besi yaitu ferritin
6. Saat dilepaskan dari jaringan tempat penyimpanannya, maupun saat terjadi penyerapan oleh usus halus dari makanan, ion  $\text{Fe}^{2+}$  berikatan kembali dengan transferrin
7. Kompleks  $\text{Fe}^{2+}$ -transferrin selanjutnya dibawa bersama aliran darah menuju sumsum tulang merah, tempat terjadinya diferensiasi sel-sel prekursor eritrosit menjadi eritrosit matur. Sel-sel prekursor eritrosit kemudian melakukan endositosis (diperantarai reseptor) untuk memasukkan ion  $\text{Fe}^{2+}$  ke dalam sel sebagai bahan baku sintesis hemoglobin. Selain membutuhkan ion  $\text{Fe}^{2+}$ , dibutuhkan pula asam amino penyusun protein globin serta vitamin B12 dan asam folat sebagai kofaktor penting dalam proses sintesis hemoglobin karena terlibat dalam proses sintesis DNA (Guyton & Hall, 2006).



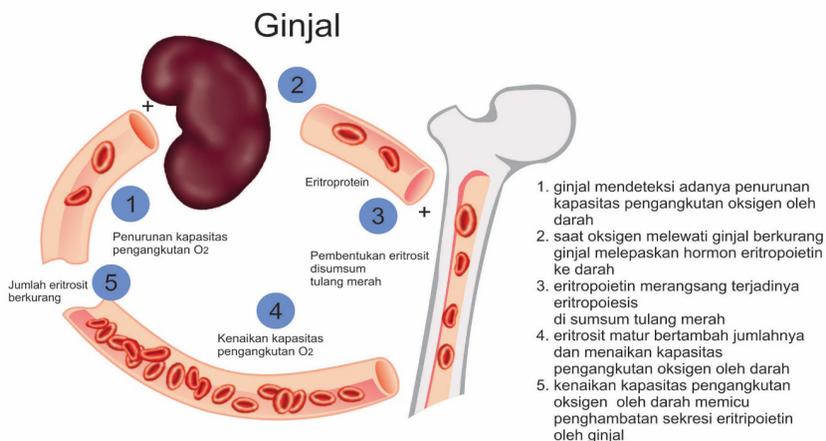
Gambar 4.7. Proses destruksi eritrosit tua/rusak dan kaitannya dengan pigmen empedu (bilus) (diadaptasi dari Tortora & Derrickson, 2012)

8. Eritropoiesis yang terjadi pada sumsum tulang merah menghasilkan eritrosit matur yang siap memasuki sirkulasi
9. Molekul heme yang kehilangan ion  $\text{Fe}^{2+}$  dikonversi menjadi biliverdin, sebuah pigmen berwarna hijau, kemudian diubah menjadi bilirubin yang berwarna kekuningan
10. Bilirubin memasuki sirkulasi dan dibawa ke hati, lalu disimpan oleh sel-sel

hati.

11. Sel-sel hati melepaskan bilirubin secara bertahap sebagai bilus ke saluran empedu yang bermuara pada usus halus dan bersama dengan sisa-sisa pencernaan dibawa ke usus besar oleh gerak peristaltik usus
12. Selanjutnya bilirubin yang terdapat pada bilus di usus besar diubah menjadi urobilinogen oleh bakteri usus besar. Sebagian urobilinogen diserap kembali ke sirkulasi dan diubah mejadi pigmen berwarna kekuningan yang disebut urobilin lalu disekresikan lewat urin.
13. Sebagian besar urobilinogen dibuang bersama dengan feses dalam bentuk pigmen berwarna kecoklatan yang disebut sterkobilin.

Pengaturan laju eritropoiesis dikendalikan sebagian besar oeh hormon eritropoietin yang diproduksi ginjal. Ginjal mendeteksi adanya penurunan kapasitas pengangkutan oksigen oleh eritrosit yang disebabkan berkurangnya jumlah eritrosit pada sirkulasi (Gambar 4.8.) dan merespon dengan mengeluarkan hormon Eritropoietin. Eritropoietin (EPO) yang disekresi oleh ginjal mempengaruhi sebagian besar sel-sel prekursor eritrosit di sumsum tulang merah sehingga mengalami proliferasi dan berdiferensiasi menjadi eritrosit matur. Kenaikan laju eritropoiesis menyebabkan kenaikan jumlah eritrosit pada sirkulasi sehingga meningkatkan kapasitas pengangkutan O<sub>2</sub> oleh darah. Saat kapasitas pengangkutan oksigen yang sudah kembali normal ini dideteksi oleh ginjal melalui darah yang melewati ginjal, maka ginjal akan menurunkan jumlah sekresi eritropoietin sesuai dengan kebutuhan (Sherwood, 2010).



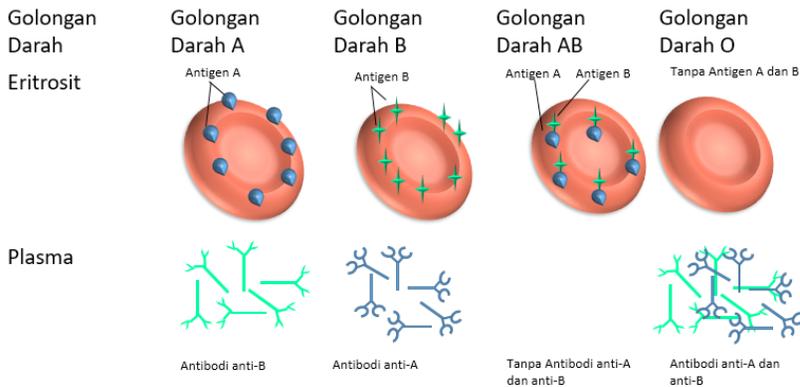
Gambar 4.8. Proses pengaturan eritropoiesis oleh hormon Eritropoietin (EPO) yang disekresikan oleh ginjal (diadaptasi dari Sherwood, 2010)

#### **4.4 Penggolongan darah sistem ABO dan Rh**

Permukaan eritrosit dipenuhi oleh banyak protein, beberapa diantaranya merupakan antigen permukaan yang tersusun atas kompleks glikoprotein dan glikolipid. Antigen tersebut diturunkan secara genetik dan dikenal sebagai agglutinogen. Ada dan/atau tidak adanya agglutinogen pada permukaan eritrosit dapat digunakan sebagai dasar pengelompokkan golongan darah (Tortora & Derrickson, 2012). Antigen merupakan molekul kompleks yang berukuran besar dan dapat memicu respon imun jika bertemu dengan antibodi yang sesuai. Antibodi hanya dapat berikatan dengan antigen yang spesifik dan dapat menyebabkan kerusakan sel yang mengespresikan antigen tersebut karena destruksi oleh komponen sistem imun adaptif (Sherwood, 2010). Antibodi yang komplemen dengan antigen yang ada pada permukaan eritrosit disebut sebagai agglutinin. Agglutinin terdapat pada plasma darah. Terdapat sekitar 24 golongan darah dengan lebih dari 100 antigen yang dapat dideteksi pada permukaan eritrosit. Dari jumlah tersebut, ada dua kelompok besar golongan darah yang digunakan secara umum, yaitu golongan darah ABO dan Rhesus (Rh).

Penggolongan darah berdasarkan ABO sistem dibuat berdasarkan pada adanya dua antigen glikolipid yang berada pada membran eritrosit yang disebut sebagai antigen A dan antigen B. Darah yang pada eritrositnya hanya memiliki antigen A saja, disebut bergolongan darah A. Begitupula dengan golongan darah B, artinya eritrosit yang terdapat pada darah tersebut hanya memiliki antigen-B. Sedangkan darah yang eritrositnya memiliki antigen A dan

antigen B, disebut bergolongan darah AB. Sebagian besar populasi penduduk dunia, pada eritrositnya tidak memiliki antigen A maupun antigen B sehingga disebut bergolongan darah O (Gambar 4.9.) (Tortora & Derrickson, 2012).



Gambar 4.9. Ilustrasi antigen pada permukaan eritrosit dan antibodi yang terdapat di plasma darah pada satu individu (diadaptasi dari Tortora & Derrickson, 2012)

Antibodi (agglutinin) yang terdapat pada plasma darah dapat bereaksi dengan antigen A atau antigen B dan memunculkan respon imun berupa aglutinasi (penggumpalan) darah. Aglutinasi terjadi akibat adanya reaksi antigen-antibodi yang juga dapat memicu terjadinya kerusakan eritrosit (hemolisis). Antibodi anti-A bereaksi dengan antigen A sedangkan antibodi anti-B bereaksi dengan antigen B. Antibodi yang terdapat pada plasma darah seseorang secara normal tidak bereaksi dengan antigen yang terdapat pada membran eritrositnya, karena antigen yang terdapat pada membran eritrositnya bukan merupakan komplemen dari antibodi yang terdapat pada plasma darahnya (Gambar 4.9.) (Tortora & Derrickson, 2012). Plasma darah seseorang bisa mengandung antibodi yang komplemen dengan antigen yang berada pada membran eritrosit orang lain. Karena itulah diperlukan

pemeriksaan kompatibilitas antar golongan darah apabila hendak dilakukan transfusi atau pindah darah dari satu individu ke individu lainnya (Tabel 1).

Tabel 1. Interaksi antara antigen dan antibodi pada golongan darah yang menggunakan sistem ABO (Tortora & Derrickson, 2012)

Karakteristik	Golongan Darah			
	A	B	AB	O
Antigen (aglutinogen) pada membran eritrosit	A	B	A dan B	-
Antibodi (aglutinin) pada plasma darah	Anti-B	Anti-A	-	Anti-A dan Anti-B
Donor yang kompatibel	A, O	B, O	A, B, AB, O	O
Donor yang inkompatibel	B, AB	A, AB	-	A, B, AB

Transfusi darah merupakan metode pemindahan darah baik keseluruhan bagian darah maupun hanya komponen darah tertentu (seperti eritrosit, plasma maupun trombosit saja) dari satu individu ke individu yang lain. Transfusi darah biasa dilakukan untuk menambah volume darah dengan cepat dan diperlukan dalam keadaan darurat, seperti kondisi setelah pendarahan atau anemia berat (Tortora & Derrickson, 2012). Pada proses transfusi yang harus diperhatikan adalah kompatibilitas antargolongan darah, karena antigen yang terdapat pada membran eritrosit donor akan diserang oleh antibodi yang ada pada plasma darah resipien, jika keduanya merupakan komplemen yang spesifik. Akan tetapi, antibodi yang ada pada plasma darah pendonor tidak dapat menimbulkan kerusakan yang berat pada eritrosit resipien karena jumlah darah yang didonorkan tidak terlalu banyak dan antibodi tersebut terlarut oleh plasma darah resipien. Kerusakan yang terjadi pada eritrosit resipien akibat adanya antibodi dalam plasma darah donor dapat dikatakan terjadi dalam jumlah kecil (Sherwood, 2010).

Apabila terjadi inkompatibilitas transfusi, dapat dipastikan bahwa antibodi yang terdapat pada plasma darah resipien bereaksi dengan antigen yang terdapat pada membran eritrosit donor. Reaksi antigen-antibodi tersebut menyebabkan terjadinya aglutinasi atau penggumpalan darah akibat eritrosit yang berlekatan satu sama lain. Selanjutnya eritrosit yang mengalami aglutinasi ini akan dihancurkan oleh sistem imun tubuh dengan cara merusak membran



plasma eritrosit sehingga menyebabkan hemolisis. Ketika terjadi hemolisis, hemoglobin yang ada pada sitoplasma eritrosit akan terlepas ke plasma darah dan terbawa oleh aliran darah sampai ke ginjal. Adanya hemoglobin terlarut pada plasma darah dapat menyebabkan kerusakan ginjal karena membentuk sumbatan pada membran filtrasi di ginjal. Sebagai contoh, seseorang dengan golongan darah A menerima transfusi dari donor yang bergolongan darah B. eritrosit resipien memiliki antigen A dan plasma darah resipien memiliki antibodi anti-B. Eritrosit donor memiliki antigen B dan plasma darah donor memiliki antibodi anti-A. Antibodi anti-B yang terdapat pada plasma darah resipien dapat berikatan dengan antigen B pada eritrosit donor, menyebabkan aglutinasi dan hemolisis pada eritrosit. Dapat pula terjadi reaksi antigen antibodi antara anti-A pada plasma donor dengan antigen A pada eritrosit resipien akan tetapi pada transfusi, plasma darah donor menjadi bagian yang sangat terlarut oleh plasma darah resipien sehingga tidak menyebabkan hemolisis yang signifikan terhadap eritrosit resipien (Tortora & Derrickson, 2012).

Terdapat istilah donor universal dan resipien universal dalam hal transfusi darah. Istilah donor universal dimaksudkan untuk golongan darah O yang tidak memiliki antigen A maupun antigen B di permukaan eritrositnya. Secara teori apabila dilakukan donor darah dari golongan darah O ke golongan darah lain, tidak dapat terjadi reaksi aglutinasi karena antibodi pada plasma darah resipien tidak mendapat sasarannya yaitu antigen permukaan pada membran eritrosit. Sebaliknya, istilah resipien universal dimaksudkan untuk golongan darah AB yang tidak memiliki antibodi di plasma darahnya. Apabila golongan darah AB menerima transfusi dari golongan darah A, B dan O, maka secara teoritis tidak terjadi aglutinasi karena tidak terdapat antibodi pada plasma darah resipien yang dapat bereaksi dengan antigen pada membran eritrosit donor (Tortora & Derrickson, 2012). Akan tetapi pada kenyataannya, donor universal dan resipien universal tidak dapat diterapkan begitu saja pada proses transfusi. Sebab terdapat banyak antigen dan antibodi lain pada darah (baik pada eritrosit maupun pada plasma darah) selain antigen-antibodi ABO, yang akan mempengaruhi proses transfusi dan beresiko menyebabkan aglutinasi. Salah satu antigen-antibodi yang terdapat pada darah selain ABO adalah

antigen-antibodi Rhesus (Rh) (Sherwood, 2010).

Penggolongan darah berdasarkan ada atau tidaknya antigen Rhesus pada permukaan eritrosit disebut sebagai penggolongan darah sistem Rh (Rhesus). Dinamakan demikian sebab pertama kali antigen rhesus ditemukan pada kera *Rhesus* (Tortora & Derrickson, 2012). terdapat enam tipe antigen Rh yang umum dijumpai, yaitu C, D, E, c, d dan e. apabila seseorang memiliki antigen C maka orang tersebut dipastikan tidak memiliki antigen c. Demikian pula dengan D-d dan E-e. akan tetapi secara prevalensi, mayoritas populasi di dunia memiliki antigen D yang bersifat lebih antigenik dibanding antigen Rh yang lain. Karena itu apabila pada eritrosit seseorang memiliki antigen D maka orang tersebut dikatakan memiliki golongan darah Rhesus positif (Rh+). Sebaliknya apabila tidak terdapat antigen D pada eritrositnya, maka dinyatakan sebagai Rhesus negatif (Rh-). Akan tetapi, pada orang dengan Rh+ bukan berarti tidak mengeskpresikan antigen Rh yang lain (C,E, c dan/atau e). antigen Rhesus yang lain tetap dapat menimbulkan reaksi antigen antibodi terutama pada inkompatibilitas transfusi, akan tetapi efek yang ditimbulkan lebih ringan daripada inkompatibilitas antigen-antibodi Rhesus D (Guyton & Hall, 2006).

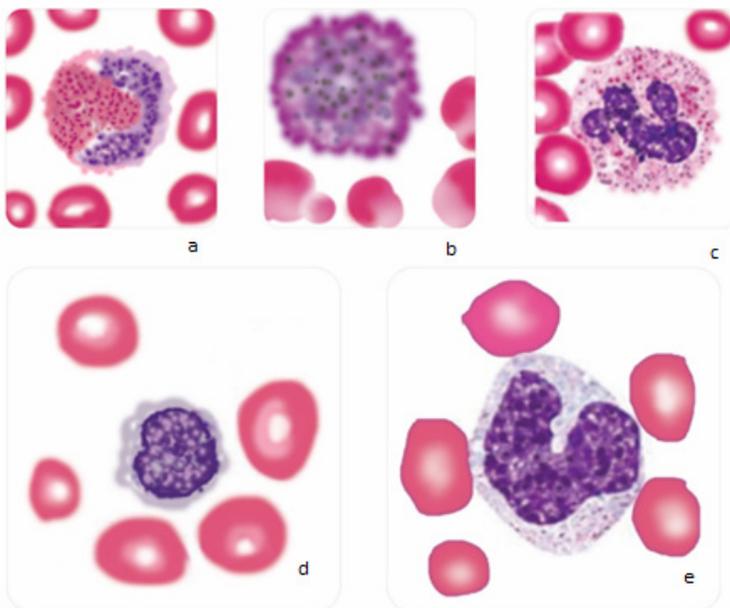
Penggolongan darah dengan sistem rhesus sedikit berbeda dengan sistem ABO dalam hal terjadinya reaksi aglutinasi pasca inkompatibel transfusi. Secara normal plasma darah tidak mengandung antibodi Rh. Reaksi aglutinasi pada inkompatibel transfusi akibat perbedaan Rhesus dapat terjadi apabila seseorang telah terpapar dengan antigen Rh dalam jumlah besar sehingga membentuk antibodi anti-Rh. Paparan antigen tersebut bisa didapat melalui transfusi darah yang mengandung antigen Rh (Rh+) kepada resipien yang tidak memiliki antigen Rh (Rh-). Paparan tersebut mengakibatkan terbentuknya antibodi anti-Rh oleh sistem imun dan bertahan dalam darah. Apabila pada transfusi berikutnya mendapat donor dengan golongan darah Rh+, maka antibodi anti-Rh yang ada dalam plasma darah akan bereaksi dengan antigen Rh yang terdapat pada eritrosit donor dan menyebabkan terjadinya aglutinasi (Tortora & Derrickson, 2012).



# 5

## Leukosit

Leukosit (*leuko* = putih, *cyte* = sel) atau sel darah putih merupakan sel darah yang masih mempunyai inti sel, berbeda dengan eritrosit (eritrosit). Leukosit juga tidak mempunyai hemoglobin maupun kemampuan untuk membawa oksigen (Tortora *et al.*, 2010). Selain itu, leukosit dinamai demikian juga karena relatif lebih tidak berwarna jika dibandingkan dengan eritrosit. Leukosit pada umumnya dibedakan menjadi 5 kelompok, yaitu neutrofil, basofil, eosinofil, monosit, dan limfosit. Kelima jenis leukosit tersebut masing-masing mempunyai karakteristik dan fungsi berbeda.



Gambar 5.1. Lima jenis leukosit: (a) eosinofil, (b) basofil, (c) neutrofil, (d) limfosit, dan (e) monosit (diadaptasi dari Tortora *et al.*, 2010)

Kisaran jumlah leukosit darah normal adalah  $4,3-10,8 \times 10^9/L$ . Neutrofil dan limfosit menyusun komposisi leukosit dengan persentase terbesar, secara

berturut-turut 45-74% dan 16-45%. Sisanya, monosit menyusun 4-10%, eosinofil 0-7%, dan basofil 0-2% dari total leukosit. Namun, dapat terjadi variasi baik dalam jumlah maupun persentase di antara individu dan kelompok etnis yang berbeda. Contohnya adalah variasi jumlah leukosit yang lebih rendah untuk kelompok etnis Afrika Amerika tertentu. Selain itu, leukosit bervariasi tergantung pada jenis kelamin, umur, aktivitas, dan waktu. Jumlahnya juga berbeda menurut apakah leukosit bereaksi terhadap stres, atau dihancurkan, dan apakah mereka diproduksi oleh sumsum tulang dalam jumlah yang cukup (Rodak *et al.*, 2016).

Fungsi leukosit secara keseluruhan adalah dalam memediasi kekebalan, baik bawaan (nonspesifik), atau spesifik (adaptif). Respon kekebalan bawaan contohnya adalah fagositosis oleh neutrofil, sedangkan respon kekebalan adaptif seperti dalam produksi antibodi oleh sel plasma (Rodak *et al.*, 2016). Dalam respon kekebalan, beberapa leukosit meninggalkan aliran darah dan mengumpulkan pada titik-titik invasi patogen atau peradangan. Granulosit dan monosit meninggalkan aliran darah untuk melawan cedera atau infeksi, setelah itu mereka tidak pernah kembali lagi ke aliran darah. Pada sisi lain, limfosit tetap berada dalam sistem sirkulasi, dari darah ke ruang interstisial jaringan ke cairan limfatik dan kembali ke darah. Hanya 2% dari populasi limfosit total yang beredar dalam darah pada suatu waktu tertentu; sisanya berada dalam cairan limfatik dan organ-organ seperti kulit, paru-paru, kelenjar getah bening, dan limpa (Tortora *et al.*, 2010).

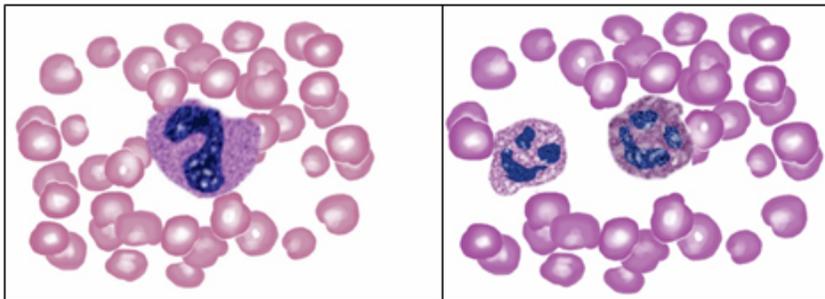
## 5.1 Jenis dan Karakteristik Leukosit

Leukosit diklasifikasikan menjadi granular atau agranular, tergantung pada ada tidaknya granula sitoplasma (vesikel) yang dapat terlihat dengan pewarnaan bila diamati melalui mikroskop cahaya (Tortora & Jenkins, 2013). *Polymorphonuclear granulocytes* (PNG), atau seringkali disebut granulosit, mengacu pada 3 jenis leukosit dengan ciri khas nukleus berlobus serta granula dengan membran. Ketiga jenis yang termasuk granulosit adalah neutrofil, basofil, dan eosinofil (Vander *et al.*, 2001). Granulosit umumnya berukuran pendek, namun berperan penting dalam respon antimikroba dan antiinflamasi (Rodak *et al.*, 2016).

Kategori sel mononuklear, yang disebut agranulosit terdiri dari monosit dan limfosit. Sel-sel tersebut mempunyai nukleus yang berbentuk seperti kacang (monosit) atau bulat (limfosit) dan tidak bersegmen (Rodak *et al.*, 2016).

## A. Neutrofil

Neutrofil mempunyai granula lebih kecil dibandingkan leukosit granuler lain, terdistribusi merata, dan berwarna lilac pucat. Karena granula tidak tertarik baik pada asam/eosin (merah) atau basa (biru), leukosit ini adalah neutrofilik (neutro = neutral, bersifat netral). Nukleus memiliki dua hingga lima lobus, dihubungkan oleh untaian material nukleus yang sangat tipis. Seiring bertambahnya umur sel, jumlah lobus nukleus meningkat (Tortora&Jenkins, 2013).



Gambar 5.2. Dua jenis neutrofil, neutrofil batang (kiri) dan neutrofil bersegmen (diadaptasi dari Rodak *et al.*, 2016).

Neutrofil dan monosit berkembang dari sel punca pluripoten sumsum tulang di bawah pengaruh sitokin dan faktor pertumbuhan. Myeloblast adalah sel prekursor pertama yang kemudian berkembang menjadi promyelosit. Promyelosit ditandai dengan produksi granula primer, atau disebut juga dengan granula azurofil. Promyelosit berkembang menjadi myelosit, sel yang menghasilkan granula spesifik, atau sekunder. Kemudian myelosit mengalami

pematangan menjadi neutrofil batang, yaitu neutrofil ‘muda’ dengan inti sel terkondensasi berbentuk batang. Terakhir, neutrofil mengalami maturasi lebih lanjut sehingga inti selnya bersegmen dan mempunyai banyak lobus (Longo & Harrison, 2010).

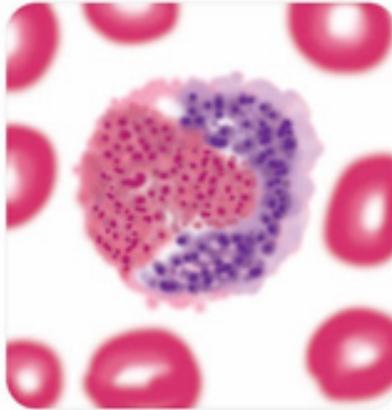
Sel	Tahapan	Penanda Permukaan	Karakteristik
	Myeloblast	CD33, CD13, CD15	Nukleoli prominen
	Promyelocyte	CD33, CD13, CD15	Sel besar dengan granula primer yang mulai muncul
	Myelocyte	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b	Munculnya granula sekunder
	Metamyelocyte	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b	Nukleus berbentuk seperti ginjal/kacang
	Band form	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b, CD10, CD16	Nukleus terkondensasi, berbentuk pita
	Neutrofil	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b, CD10, CD16	Nukleus terkondensasi, multilobular

Gambar 5.3. Tahapan perkembangan neutrofil (Longo & Harrison, 2010).

Kedua jenis granula neutrofil memproduksi senyawa berbeda. Granula primer mengandung hidrolase, elastase, myeloperoksidase, *cathepsin G*, protein kationik, dan protein bakterisidal, yang penting untuk membunuh bakteri gram-negatif. Granula ini juga mengandung defensin, famili polipeptida kaya sistein dengan aktivitas antimikroba terhadap bakteri, jamur, maupun virus. Granula spesifik mengandung konstituen unik seperti laktoferin, protein pengikat vitamin B12, komponen NADPH yang diperlukan untuk produksi hidrogen peroksida, dan histaminase. Selain itu juga terdapat reseptor untuk kemoatraktan dan faktor adhesi (CR3) serta reseptor untuk komponen membran basal, laminin. Senyawa dari granula spesifik umumnya dilepaskan ke lingkungan ekstraselular untuk memicu reaksi peradangan (Longo & Harrison, 2010).

## B. Eosinofil

Eosinofil mempunyai granula berukuran besar dan seragam. Eosinofil tertarik kuat pada eosin, atau bersifat eosinofilik (menyukai eosin). Eosin berwarna merah-oranye dan bersifat asam, sehingga eosinofil akan terlihat kemerahan. Granula biasanya tidak menutupi atau mengaburkan nukleus, sehingga nukleus tetap akan tampak. Eosinofil paling sering memiliki dua atau tiga lobus yang dihubungkan oleh untaian tipis material nukleus (Tortora & Jenkins, 2013).



Gambar 5.4. Eosinofil (Rodak et al., 2016).

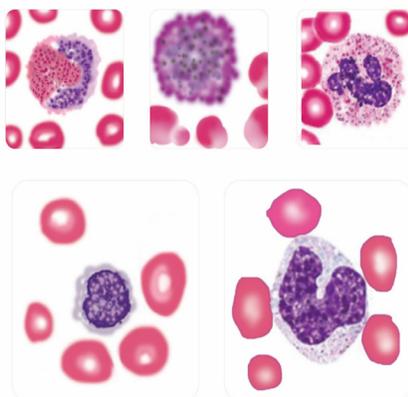
Eosinofil berkembang dari CMP (*Common Myeloid Progenitor*) yang kemudian membentuk garis keturunan eosinofil dengan peran beberapa sitokin (IL-3, IL-5, dan GM-CSF) serta faktor transkripsi (GATA-1, PU.1, dan c/EBP). IL-5 merupakan faktor yang sangat penting bagi pertumbuhan dan survival eosinofil. Pada fase promyelosit, granula primer mulai terbentuk dan berisi komponen berupa *Charcot-Leyden crystal protein*. Granula spesifik terbentuk pada tahap maturasi selanjutnya. Granula tersebut berisi protein pada umumnya, peroksidase, protein kationik, lisozim, katalase, b-Glucuronidase, katepsin D, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, dan GM-CSF (Rodak et al., 2016).

Kinerja eosinofil didukung oleh beberapa faktor yang dihasilkan oleh sel-sel imun lain, seperti sel Mast. Sel ini menghasilkan *eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis* (ECFa) yang meningkatkan reseptor komplemen

neutrofil dan eradikasi parasit. Selain itu, sel T juga menghasilkan senyawa yang meningkatkan kemampuan eosinofil untuk membunuh parasit. *Eosinophil colony stimulating factors* (misalnya, interleukin-5) yang diproduksi oleh makrofag meningkatkan produksi eosinofil di sumsum tulang dan mengaktifkan eosinofil untuk membunuh parasit (Longo & Harrison, 2010).

### C. Basofil

Basofil mempunyai granula bulat dengan ukuran bervariasi. Sifat basofil adalah penyuka basa atau basofilik. Pengecatan dengan pewarna dasar menyebabkan basofil terlihat berwarna biru keunguan. Granula biasanya mengaburkan nukleus, yang memiliki dua lobus (Tortora & Jenkins, 2013).



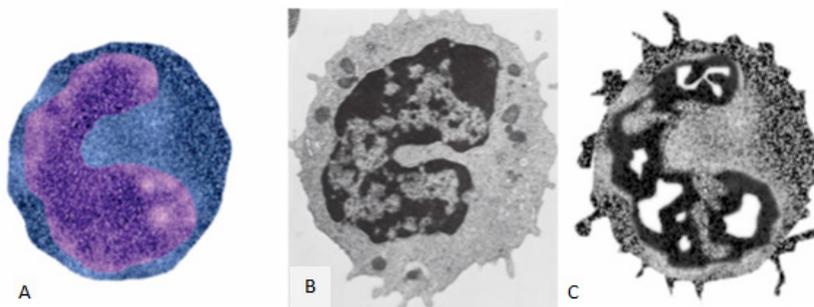
Gambar 5.5. Basofil (diadaptasi dari Rodak et al., 2016).

Basofil berasal dari sel punca hematopoietik yang berkembang di bawah pengaruh berbagai sitokin, khususnya interleukin-3 (IL-3). Granula basofil mengandung beberapa senyawa, diantaranya histamin, *trombosit-activating factor*, leukotrin C4, IL-4, IL-13, vascular endothelial growth factor A (VEGF A), VEGF B, dan *chondroitin sulfates* (heparan). Basofil juga mampu mensintesis protein granula berdasarkan sinyal aktivasi yang diberikan oleh sel lain. Contohnya, basofil dapat diinduksi untuk menghasilkan mediator peradangan alergi, granzim B. Sel mast dapat menginduksi basofil untuk memproduksi dan melepaskan asam retinoat, pengatur sel kekebalan dan residen dalam penyakit alergi. Basofil juga berperan dalam angiogenesis melalui ekspresi

VEGF dan reseptornya (Rodak *et al*, 2016).

#### D. Monosit

Monosit mempunyai nukleus berbentuk ginjal atau berbentuk tapal kuda, dan sitoplasma berwarna biru keabu-abuan. Monosit mempunyai granula azurophilic yang sangat halus, yang sesungguhnya adalah lisosom. Aliran darah hanyalah perantara bagi monosit, yang bermigrasi dari darah ke dalam jaringan. Monosit akan berdiferensiasi menjadi makrofag di dalam jaringan. Sebagian monosit menjadi makrofag yang tetap, yang berarti sel tersebut berada di jaringan tertentu; contoh makrofag alveolar di paru-paru atau makrofag di limpa. Sementara itu, monosit lainnya menjadi makrofag yang mengembara. Makrofag ini menjelajah jaringan dan berkumpul di tempat-tempat infeksi atau peradangan (Tortora & Jenkins, 2013).



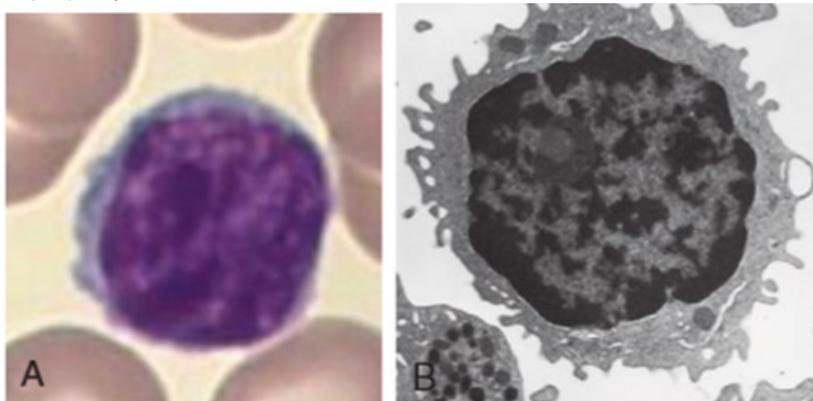
Gambar 5.6. Sel mononuklear fagositik. (A) Monosit yang diamati dengan mikroskop cahaya, (B) monosit yang diamati dengan mikroskop elektron, (C) makrofag di dalam jaringan yang diamati dengan mikroskop cahaya (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2018).

Makrofag mensekresikan berbagai produk, termasuk lisozim, protease netral, hidrolase asam, arginase, komponen komplemen, penghambat enzim (plasmin,  $\alpha$ 2makroglobulin), protein pengikat (transferin, fibroektin, transcobalamin II), nukleosida, dan sitokin (TNF- $\alpha$ ; IL-1, -8, -12, -18). Interleukin-1 (IL-1) memiliki banyak fungsi, termasuk menginisiasi demam di hipotalamus, memobilisasi leukosit dari sumsum tulang, serta mengaktifkan limfosit dan neutrofil. *Tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) adalah pirogen yang menggandakan aksi dari IL-1. TNF- $\alpha$  merangsang produksi hidrogen peroksida oleh makrofag dan neutrofil (Longo & Harrison, 2010).

#### E. Limfosit

Leukosit

Limfosit mempunyai nukleus berwarna gelap dan bulat. Sitoplasma berwarna biru langit dan membentuk lingkaran di sekitar nukleus. Semakin besar sel, semakin banyak sitoplasma yang terlihat. Limfosit dapat berukuran tergolong kecil dengan diameter 6-9  $\mu\text{m}$  atau besar dengan diameter 10-14  $\mu\text{m}$ . Meskipun perbedaan ukuran antara limfosit kecil dan besar tidak begitu signifikan, perbedaannya masih bermanfaat secara klinis. Peningkatan ukuran limfosit mempunyai signifikansi diagnostik pada infeksi virus akut dan pada beberapa penyakit imunodefisiensi (Tortora & Jenkins, 2013).



Gambar 5.7. . Limfosit dengan pengamatan melalui (A) mikroskop cahaya dan (B) mikroskop elektron (Abbas, Lichman, and Pillai, 2018)

Limfosit berkembang dari sel progenitor limfoid (*Common Lymphoid Progenitor/CLP*) di dalam sumsum tulang. Perkembangan limfosit dapat dibagi menjadi fase antigen-independen dan antigen-dependen. Perkembangan limfosit yang antigen-independen terjadi di sumsum tulang dan timus (disebut sebagai organ limfoid sentral atau primer), sedangkan maturasi limfosit yang bergantung pada antigen terjadi di limpa, kelenjar getah bening, amandel, dan jaringan limfoid terkait mukosa seperti patch Peyer di dinding usus (organ limfoid perifer atau sekunder) (Rodak *et al*, 2016).

Limfosit secara umum dibedakan menjadi limfosit B dan limfosit T yang berperan dalam respon imun adaptif. Di sisi lain, terdapat sebagian kecil sel yang juga diproduksi oleh progenitor yang sama dengan kedua jenis sel tersebut, yaitu sel *Natural Killer*. Namun, sel tersebut mempunyai mekanisme berbeda dari limfosit dalam mengenali antigen (Rodak *et al.*, 2016). Limfosit adalah satu-satunya sel dalam tubuh yang mengekspresikan reseptor antigen

yang terdistribusi secara klonal, masing-masing spesifik untuk determinan antigenik yang berbeda. Setiap klon limfosit T dan B mengekspresikan reseptor antigen dengan spesifitas tunggal yang berbeda-beda.

### **E. 1. Limfosit B**

Selama perkembangannya, limfosit B menghasilkan berbagai macam antigen yang dapat diamati dengan pewarnaan khusus, *immunohistochemistry* (IHC). Meskipun demikian, terdapat antigen spesifik yang dapat menjadi marker bagi limfosit B, seperti CD20, CD22 dan Pax 5. Ketiga antigen ini tidak diekspresikan pada fase perkembangan limfosit yang lain. Pax 5, suatu faktor transkripsi, adalah "master regulator" pengembangan sel B yang diekspresikan dari tahap prekursor sampai pematangan sel-B, namun hilang pada tahap sel plasma. CD19 juga sebagian besar diekspresikan oleh sel B, tetapi dapat diekspresikan dengan lemah oleh sel dendritik folikuler. CD19 diekspresikan oleh sel B pada semua tahap pematangan, termasuk progenitor sel B dan sel plasma (Kaushansky dan Williams, 2016).

Selain antigen CD dan Ig, sel B mengekspresikan tiga antigen *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II: DR, DP, DQ. Antigen-antigen ini adalah heterodimer yang tersusun dari rantai berat dan rantai ringan yang dikodekan oleh gen dalam kompleks D pada gen HLA (Kaushansky & Williams, 2016).

### **E. 2. Limfosit T**

Sel T dewasa (*mature*) mengekspresikan CD4 atau CD8, namun tidak dapat mengekspresikan keduanya sekaligus dalam satu sel. Kedua molekul ini menjadi penanda bagi 2 jenis limfosit T berbeda, yaitu sel T helper dan sel T sitotoksik. Namun, keduanya mempunyai peran serupa, yaitu sebagai ko-reseptor pada pengaktifan sel T oleh antigen (Kaushansky & Williams, 2016).

Sel T helper mengekspresikan CD4, suatu molekul yang berasal dari gen imunoglobulin dengan untaian tunggal glikoprotein transmembran. Molekul ini mengenali MHC kelas II yang diekspresikan oleh *antigen presenting cells* (APC), sehingga mengaktifkan sel T helper. Sel T helper sendiri tidak berfungsi secara langsung dalam melawan antigen, namun sel ini berperan dalam

pengaktifan dan maturasi sel T sitotoksik dan sel B (Kaushansky & Williams, 2016).

Sel T sitotoksik mengekspresikan CD8 yang mengenali MHC kelas I. Berbeda dengan sel T helper yang mengaktifkan respon imun sel-sel lain, sel T sitotoksik mengeradikasi sel yang terinfeksi secara langsung. Sel T sitotoksik bekerja dengan melisis sel terinfeksi (Hoffman *et al*, 2012).

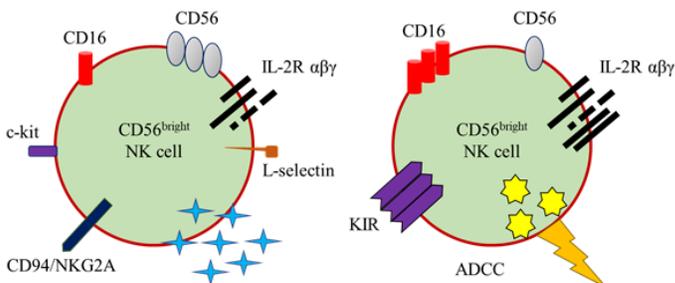
## F. Jenis Sel Lainnya

### F. 1. Sel Dendritik

Sel dendritik berasal dari progenitor leukosit yang lain, yaitu sel hematopoietik (*hematopoietic stem cells*, HSC) CD34+. Sel CD34+ berdiferensiasi menjadi progenitor limfoid (*common lymphoid progenitor*, CLP) dan progenitor myeloid (*common myeloid progenitor*, CMP) di sumsum tulang. Selanjutnya, CMP berdiferensiasi menjadi populasi sel CD34+, CLA+, dan CD34+ CLA+ (CLA, *reseptor cutaneous lymphocyte-associated antigen*). Kedua populasi sel tersebut masing-masing berkembang menjadi sel CD11c+ CD1a+ yang fenotipnya belum diketahui dan CD11c+ CD1a+ sel dendritik muda (*immature dendritic cells*). Populasi sel pertama bermigrasi ke epidermis kulit dan berdiferensiasi menjadi sel Langerhans, sedangkan populasi sel dendritik muda melokalisasi kulit dermis dan jaringan lain, serta menjadi sel dendritik interstisial (Hoffman *et al*, 2013).

### F. 2. Sel Natural Killer (Sel NK)

Sel Natural killer (NK) adalah sel CD8 + sitotoksik yang tidak memiliki reseptor sel T (*T cell receptor*, TCR). Sel NK adalah sel-sel berukuran besar dengan granula sitoplasma dan biasanya mengekspresikan molekul permukaan CD16 (reseptor Fc), CD56 dan CD57 (Hoffbrand & Moss, 2016). Berdasarkan intensitas ekspresi reseptor permukaan CD56, sel NK dibedakan menjadi CD56<sup>bright</sup> dan CD56<sup>dim</sup>. Sel CD56<sup>dim</sup> menyusun 85% hingga 90% populasi sel NK dalam sirkulasi perifer dan merupakan mediator sitotoksitas. Sekitar 10% hingga 15% sel NK dalam sirkulasi adalah CD56<sup>bright</sup>, dan setelah aktivasi, subset ini mampu memproduksi sitokin dan kemokin (Hoffman *et al*, 2012).



Gambar 5.8. Dua subset sel *natural killer*. Sel CD56<sup>bright</sup> berfungsi sebagai regulator imun, sedangkan sel CD56<sup>dim</sup> mempunyai fungsi sitolitik (diadaptasi dari Hoffman *et al.*, 2013).

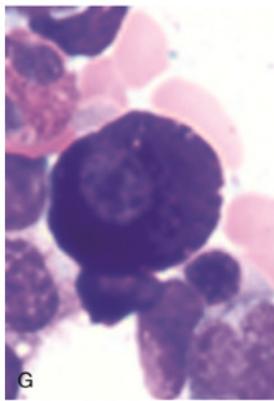
Sel NK mempunyai 3 jenis reseptor, yaitu *immunoglobulin-like superfamily* (KIR), superfamili *C-type lectin receptor* (CLR), serta reseptor spesifik sel NK (NKR). KIR mampu mengenali berbagai jenis HLA (HLA-A, HLA-B, dan HLA-C) atau antigen lain yang diekspresikan oleh sel target. Reseptor lektin tipe-C (CTLR) untuk sel NK adalah molekul CD94/NKG2. NKG2D memediasi pembunuhan target seluler yang mengekspresikan dua antigen yang terkait dengan transformasi viral atau neoplastik, yaitu *MHC class I chain-related antigens* (MICs) dan *UL16 binding protein* (ULBP). MIC (MICA dan MICB) mengalami peningkatan ekspresi akibat infeksi *cytomegalovirus* (CMV) serta dalam sejumlah keganasan sel-sel epitel dan darah (Hoffman *et al.*, 2013).

### F. 3. Sel Mast

Sel mast biasanya berada di jaringan ikat, terutama di bawah permukaan epitel dan di sekitar pembuluh darah, dan, dalam beberapa spesies, di rongga serosa. Sel mast berasal dari prekursor hematopoietik yang hanya sebagian kecil mengalami maturasi di dalam sumsum tulang, selebihnya mengalami pematangan di organ lain, seperti limpa (Kaushansky dan Williams, 2016). Pada dasarnya, sel mast adalah sel efektor untuk reaksi inflamasi dan respon hipersensitivitas atau alergi (Rodak *et al.*, 2016).

Sel mast mempunyai bentuk dan fungsi yang serupa dengan basofil, namun keduanya mempunyai perbedaan mendasar. Morfologi sel mast sedikit berbeda dengan basofil. Sel mast lebih besar dan memiliki banyak granula yang banyak di sitoplasma. Sel mast memiliki inti bulat, yang sering dikaburkan oleh butiran. Pewarnaan dengan toluidin biru akan positif dalam

granula basofil dan sel mast. Namun, pewarnaan dengan *mast cell tryptase* hanya akan positif pada sel mast (Hoffman et al., 2012).



Gambar 5.9. Ilustrasi gambar sel mast (diadaptasi dari Hoffman *et al.*, 2013).

## 5.2 Fungsi Leukosit Terkait Respon Imun Bawaan

### A. Pengenalan Antigen

Sistem imun bawaan mengenali mikroba infeksius melalui struktur molekuler khas yang terdapat pada virus dan bakteri. Sistem kekebalan tubuh bawaan menggunakan sejumlah reseptor pengenalan pola (PRR) untuk mengenali pola molekuler terkait patogen (PAMP). PAMP dapat berupa gula, protein, lipid, asam nukleat, atau kombinasi dari jenis-jenis molekul ini. PRR pada sel fagositik mengenali PAMP baik secara langsung atau tidak langsung oleh PRR di permukaan sel, atau oleh molekul terlarut (misalnya, komplemen). Dua PAMP yang paling umum adalah *lipopolysaccharide* (LPS) and peptidoglikan. PRR yang berperan dalam sistem imun bawaan diantaranya *toll-like receptors* (TLR), *scavenger receptors*, dan opsonin. TLR berikatan dengan PAMP kemudian akan mengaktifkan jalur transduksi sinyal pada nukleus. Hal ini memicu nukleus sel imun untuk memproduksi sitokin dan molekul lain yang berperan dalam aktivitas antimikrobia (Doan et al, 2013).

### B. Soluble Defense Mechanism

Mekanisme pertahanan ini menggunakan molekul-molekul terlarut

dalam menghadapi serangan patogen. Molekul-molekul tersebut diantaranya interferon tipe I (IFN), senyawa mikrosidal, sistem komplemen, dan sitokin. IFN- $\alpha$  dan IFN- $\beta$  adalah dua kelas IFN yang diproduksi secara cepat setelah terjadi pengenalan PAMP oleh PRR. Berbagai sel, termasuk sel epitel, neutrofil, dan makrofag, mensekresi peptida kaya sistein yang disebut defensin. Peptida ini membentuk saluran di membran sel bakteri, yang menyebabkan masuknya ion tertentu dan akhirnya kematian bakteri. Molekul-molekul lain dengan fungsi-fungsi mikrosidal termasuk *cathelicidin*, lisozim, DNase, RNase, dan lainnya (Doan *et al*, 2013).

Sistem komplemen berisi enzim dan protein yang berfungsi dalam respon bawaan maupun adaptif. Pada respon imun bawaan, sistem komplemen diaktifkan melalui pengenalan PAMP oleh beberapa jalur, diantaranya jalur *mannan-binding lectin* (MBL) serta jalur alternatif yang melibatkan LPS. Sementara itu sitokin, molekul terlarut lainnya, disekresikan oleh leukosit dan sel lain dan terlibat dalam kekebalan bawaan, kekebalan adaptif, dan peradangan. Sitokin melawan patogen secara nonspesifik dan terlibat dalam beragam aktivitas biologis mulai dari kemotaksis hingga aktivasi sel-sel spesifik untuk menginduksi perubahan fisiologis yang luas. Kemokin adalah subkelompok sitokin dengan berat molekul rendah dan pola struktural tertentu yang terlibat dalam kemotaksis (migrasi yang diinduksi senyawa kimia) dari leukosit (Doan *et al*, 2013).

### **C. Mekanisme Pertahanan Seluler: Fagositosis**

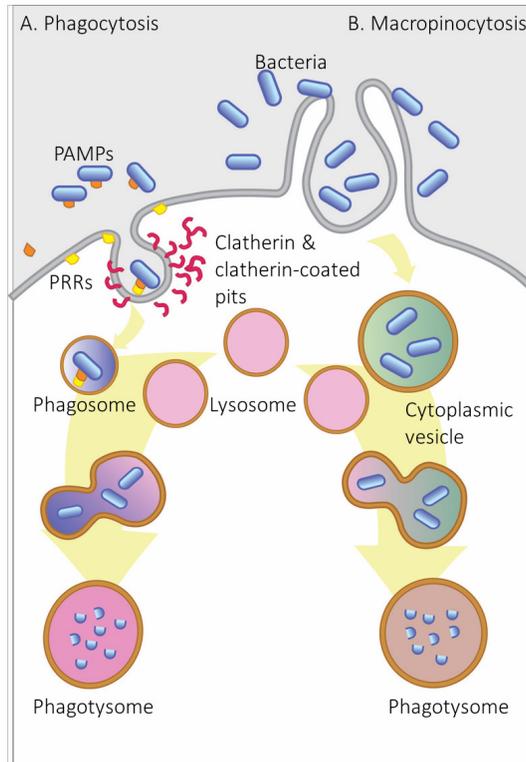
Progenitor myeloid (*common myeloid progenitor*, CMP) adalah prekursor makrofag, granulosit, sel mast, dan sel dendritik yang berperan dalam sistem kekebalan tubuh bawaan. Makrofag, granulosit, dan sel dendritik berfungsi sebagai fagosit dalam sistem kekebalan tubuh. Namun, ketiganya melakukan fagositosis dengan cara yang berbeda satu sama lain (Murphy & Weaver, 2017). Pengenalan partikel asing yang perlu dalam fagositosis dibantu oleh opsonisasi dengan imunoglobulin atau protein komplemen karena neutrofil dan monosit memiliki reseptor Fc dan C3b (Hoffbrand & Moss, 2016).

Makrofag mempunyai fungsi utama menelan dan membunuh mikroorganisme yang menyerang. Selain itu, makrofag mendegradasi patogen

dan sel yang terinfeksi yang ditargetkan oleh respon imun adaptif. Makrofag juga membantu menginduksi peradangan dan menghasilkan banyak mediator inflamasi yang mengaktifkan sel sistem kekebalan lain dan merekrut mereka ke dalam respon imun (Murphy & Weaver, 2017). Mediator tersebut berupa faktor pertumbuhan dan kemokin. Kemokin adalah sitokin kemotaktik yang diproduksi secara konstitutif dan mengontrol lalu lintas limfosit di bawah kondisi fisiologis tertentu. Kemokin mengikat dan mengaktifkan sel melalui ikatan dengan reseptornya sehingga dapat merekrut sel yang tepat ke tempat terjadinya peradangan (Hoffbrand & Moss, 2016).

Neutrofil adalah sel yang paling banyak dan penting dalam respon imun bawaan. Neutrofil melakukan fagositosis pada berbagai mikroorganisme dan secara efisien menghancurkannya dalam vesikula intraseluler. Granula sitoplasma neutrofil mengandung enzim degradatif dan zat antimikroba lainnya yang mampu mendegradasi patogen. Defisiensi herediter dalam fungsi neutrofil dapat menyebabkan infeksi bakteri yang tidak terkendali, hal ini dapat berakibat fatal fatal jika tidak diobati (Murphy & Weaver, 2017).

Sel-sel dendritik ditemukan pada tahun 1970 oleh Ralph Steinman. Sel-sel ini membentuk kelas ketiga sel fagositik dari sistem kekebalan. Sel dendritik imatur bermigrasi melalui aliran darah dari sumsum tulang untuk memasuki jaringan. Sel ini mengambil partikel dengan fagositosis dan juga terus menelan sejumlah besar cairan ekstraseluler beserta isinya melalui makropinositosis. Meskipun berfungsi dalam fagositosis, namun fungsi utama sel ini bukan mendegradasi mikroorganisme. Sebaliknya, sel dendritik adalah kelas utama sel-sel sensor yang bertemu dengan patogen dan kemudian memicu mereka untuk menghasilkan mediator yang mengaktifkan sel-sel kekebalan lainnya, atau disebut dengan *antigen presenting cell* (Murphy & Weaver, 2017).



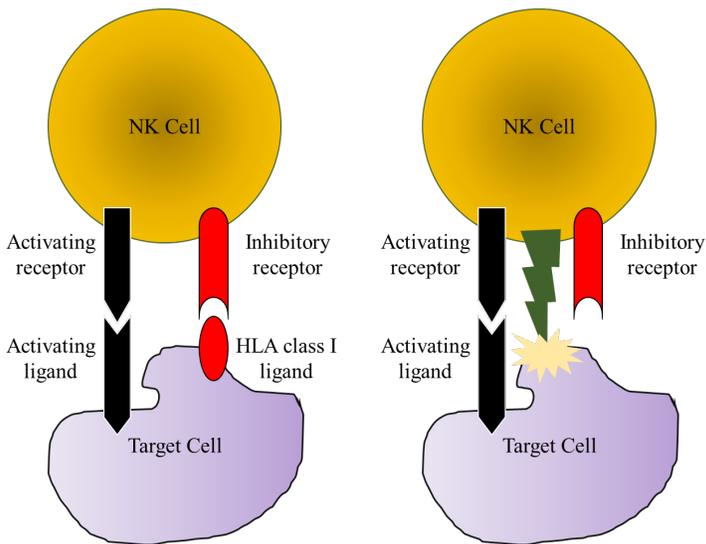
Gambar 5.10. Proses fagositosis dimulai dari pengenalan antigen mikroba, pembentukan fagosom hingga fagolisosom, berakhir dengan degradasi patogen tersebut (diadaptasi dari Doan *et al*, 2013).

Fagositosis terjadi dalam beberapa tahapan yang meliputi pengenalan dan pelekatan, ingesti dan destruksi mikroba. Pengenalan dan pelekatan mikroba oleh fagosit, yang melibatkan berbagai reseptor, contohnya menggunakan pola pengenalan resepto (PRR) seperti TLR, reseptor komplementer (CR) yang mengenali fragmen tertentu dari pelengkap (terutama C3b), dan lainnya. Selanjutnya, proses ingesti mikroba dilakukan dengan pembentukan pseudopodia untuk menangkap mikroba maupun endositosis. Setelah proses internalisasi, mikroba terperangkap dalam fagosom. Pada tahap akhir, terjadi destruksi mikroba, dengan menggabungkan fagosom dan lisosom membentuk fagolisosom. Enzim-enzim pada lisosom akan mendegradasi mikroba (Doan *et al*, 2013).

#### D. Mekanisme Pertahanan Seluler: Sel NK

Selain mekanisme pertahanan seluler diatas, terdapat sel *Natural Killer* (sel NK) yang berfungsi sebagai bagian dari kekebalan bawaan maupun adaptif. Sel ini mampu membunuh sel tumor tertentu dan sel yang terinfeksi virus tanpa sensitisasi sebelumnya. Selain itu, sel NK mampu memodulasi fungsi sel lain, termasuk makrofag dan sel T (Rodak *et al.*, 2016).

Sel *Natural Killer* dirancang untuk membunuh sel target yang memiliki tingkat ekspresi molekul HLA kelas I yang rendah, seperti yang mungkin terjadi selama infeksi virus atau pada sel yang tumor. Sel NK mengenali sel normal dengan menampilkan sejumlah reseptor untuk molekul HLA di permukaannya. Ketika HLA diekspresikan pada sel target, akan timbul sinyal penghambatan ke dalam sel NK. Ketika molekul HLA tidak ada pada sel target, sinyal penghambatan ini hilang dan sel NK dapat membunuh targetnya. Selain itu, sel NK menampilkan sitotoksitas yang dimediasi oleh sel yang bergantung pada antibodi (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). Dalam hal ini, antibodi mengikat antigen pada permukaan sel target dan kemudian sel NK berikatan dengan bagian Fc dari antibodi yang terikat dan membunuh sel target (Hoffbrand & Moss, 2016).



Gambar 5.11. . Pengenalan sel target oleh sel NK. Sel yang mengekspresikan ligan HLA kelas I akan menghasilkan sinyal inhibitor sehingga sel NK tidak menyerang sel target. Sebaliknya, sel yang tidak mengekspresikan ligan akan mengaktifkan sel NK (diadaptasi dari Hoffman *et al.*, 2012).

Sel NK dapat melisis sel tumor melalui setidaknya tiga mekanisme yang berbeda. Pertama, sel NK dapat mengeksekusi sitotoksitas melalui granula perforin dan *granzyme*. Kedua, sitotoksitas dapat dimediasi melalui FasL dan TRAIL yang terkait dengan produksi beberapa sitokin, termasuk interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), TNF- $\alpha$ , dan *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF). Ketiga, sel NK dapat memediasi sitotoksitas tergantung-antibodi (ADCC) melalui ekspresi reseptor permukaan CD16 atau reseptor Fc $\gamma$ RIII (Hoffman *et al.*, 2012).

## E. Peradangan (Inflamasi)

Inflamasi atau peradangan merupakan akibat dari respon imun bawaan maupun adaptif. Ciri khas inflamasi adalah adanya rasa nyeri (*dolor*), peningkatan suhu tubuh (*calor*), *redness* (*rubor*), pembengkakan (*tumor*), dan kehilangan fungsi. Peningkatan permeabilitas kapiler memungkinkan masuknya cairan dan sel, berkontribusi terhadap pembengkakan (*edema*). Sel-sel fagositik tertarik ke situs melepaskan enzim litik, merusak sel-sel sehat. Akumulasi sel-sel mati dan bentuk-bentuk cairan nanah, sedangkan mediator yang dilepas oleh sel fagositik menstimulasi syaraf dan menyebabkan rasa sakit. Sistem imun bawaan berkontribusi terhadap peradangan dengan mengaktifkan jalur pelengkap alternatif dan lektin pengikat, menarik dan mengaktifkan sel fagositik yang mensekresikan sitokin dan kemokin, mengaktifkan sel NK, mengubah permeabilitas pembuluh darah, dan meningkatkan suhu tubuh (Doan *et al.*, 2013).

Basofil merupakan subkelas leukosit yang berkontribusi terhadap reaksi peradangan alergi, yang efeknya lebih merusak daripada protektif. Selain itu, terdapat sel mast yang mulai berkembang di sumsum tulang, tetapi bermigrasi sebagai prekursor imatur yang matang di jaringan perifer, terutama kulit, usus, dan mukosa saluran napas. Granula sel mast mengandung banyak mediator inflamasi, seperti histamin dan berbagai protease, yang berperan dalam melindungi permukaan internal dari patogen, termasuk cacing parasit (Murphy & Weaver, 2017).

### 5.3 Fungsi Leukosit Terkait Respon Imun Adaptif

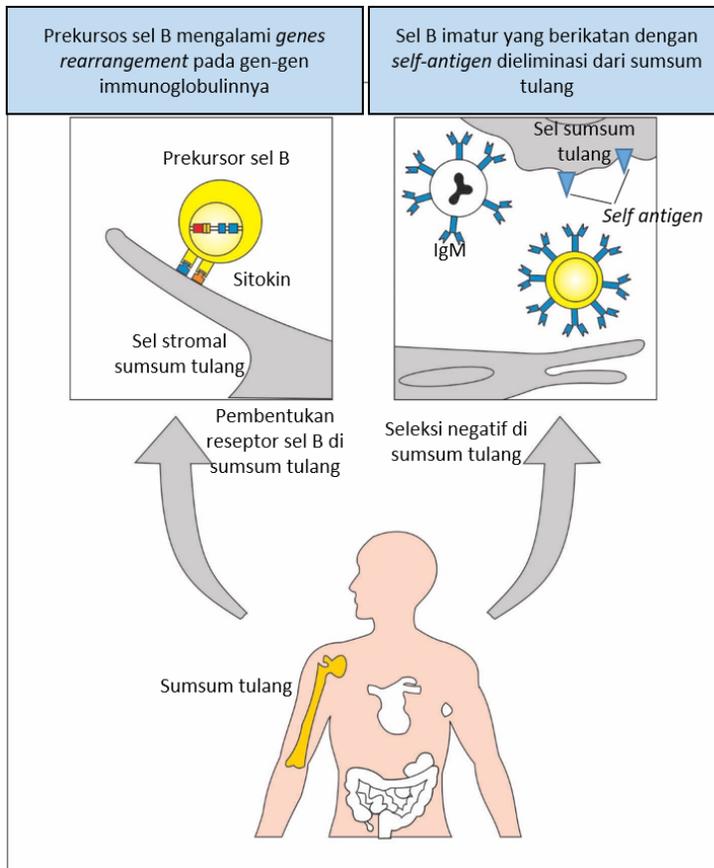
Imunitas adaptif bergantung pada dua jenis utama limfosit. Sel B mengalami maturasi di sumsum tulang dan merupakan sumber antibodi yang bersirkulasi. Sel T matang di timus dan mengenali peptida dari patogen yang disajikan oleh molekul MHC (*Major Histocompatibility Complex*) pada sel yang terinfeksi atau sel yang menyajikan antigen, salah satunya sel dendritik. Respon adaptif melibatkan seleksi dan amplifikasi reseptor-reseptor limfosit yang mengenali antigen asing. Setiap limfosit membawa reseptor permukaan sel yang mengenali antigen secara spesifik. Imunitas adaptif dimulai ketika respon imun bawaan gagal untuk menghilangkan infeksi (Murphy & Weaver, 2017).

#### A. Pematangan Limfosit B dan T

Limfosit B dan T berkembang dari sel progenitor limfoid (CLP) yang mendapatkan stimulus berbeda. Lain halnya dengan sel-sel kekebalan bawaan, limfosit mengalami proses perkembangan yang lebih rumit dan melibatkan seleksi klonal. Hal ini dilakukan untuk mendapatkan limfosit yang membawa reseptor antigen yang tepat, yaitu reseptor antigen yang dapat mengenali spektrum patogen yang luas namun tidak akan bereaksi terhadap sel-sel individual itu sendiri. Limfosit dengan reseptor *self-reactive* yang kuat harus dihilangkan untuk mencegah reaksi autoimun. Proses seleksi negatif ini adalah salah satu cara di mana sistem kekebalan toleran terhadap 'antigen' diri sendiri (*self-tolerant*) (Murphy & Weaver, 2017).

##### 1. Pematangan Limfosit B

Pada perkembangan sel pre-B menjadi sel B imatur, IgM telah diproduksi. Pada tahap ini, reseptor antigen yang pertama diuji untuk reaktivitas terhadap antigen diri, atau *autoreactivity*. Sel B *immature* dipaparkan terhadap 'antigen' diri sendiri (*self-antigen*) dan diharapkan tidak terjadi reaksi. Penghapusan atau inaktivasi sel-sel B autoreaktif memastikan bahwa populasi sel B secara keseluruhan akan toleran terhadap antigen sendiri. Toleransi yang dihasilkan pada tahap perkembangan sel B ini dikenal sebagai toleransi pusat karena muncul di organ limfoid sentral, sumsum tulang (Murphy & Weaver, 2017).



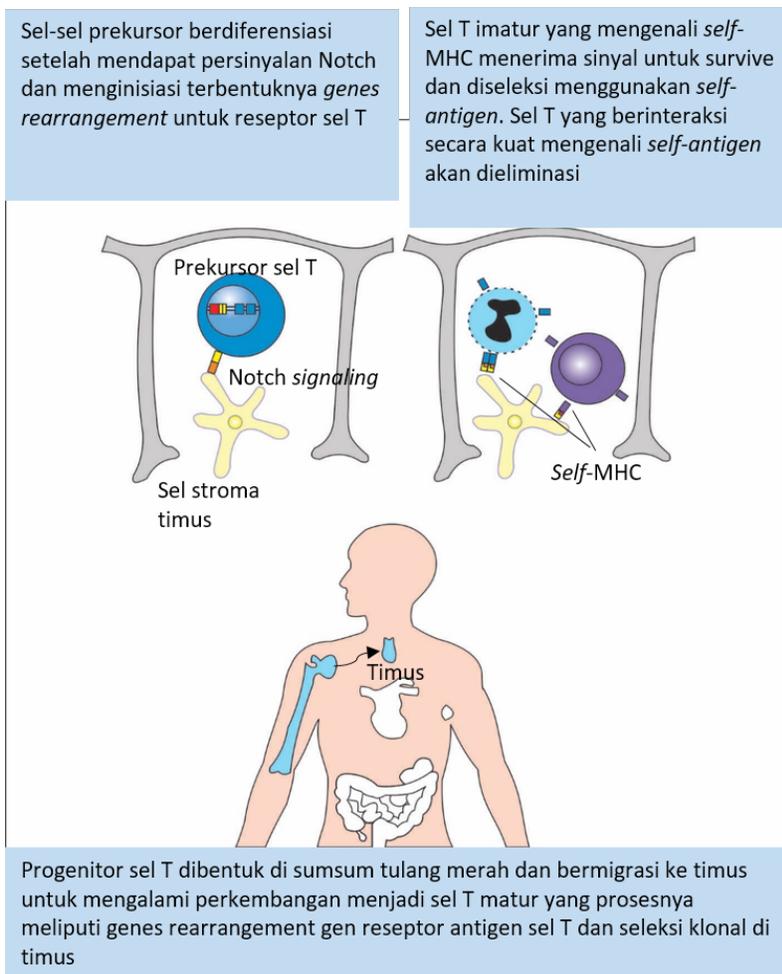
Gambar 5.12. Pematangan sel B yang meliputi seleksi negatif untuk mendegradasi sel-sel yang reaktif terhadap antigen diri sendiri (*self antigen*) (diadaptasi dari Murphy & Weaver, 2017).

Sel B imatur yang autoreaktif diperbaiki dengan penyusunan ulang gen yang menggantikan reseptor autoreaktif dengan reseptor baru yang tidak *self-reactive*. Mekanisme ini disebut pengeditan reseptor. Namun, apabila dilakukan seleksi kembali dan tetap reaktif, sel tersebut akan didegradasi. Sementara itu, sel B yang meninggalkan sumsum tulang juga belum sepenuhnya matang dan membutuhkan langkah pematangan tambahan yang terjadi di organ limfoid perifer (Murphy & Weaver, 2017).

## 2. Pematangan Limfosit T

Prekursor sel T bermigrasi dari sumsum tulang ke timus dan mengalami perkembangan membentuk sel T mengikuti jalur persinyalan Notch. Di timus, gen reseptor sel-T diatur ulang, reseptor sel-T yang kompatibel dengan MHC

dapat mengirimkan sinyal bertahan hidup dan berinteraksi dengan epitel timus. , Hal ini menghasilkan sel T *double positive* yang mengekspresikan CD4 maupun CD8 sebelum terjadi seleksi positif (Murphy & Weaver, 2017). Seleksi positif menghilangkan sel T yang tidak mampu mengenali MHC. Sel yang lulus seleksi positif akan memasuki medula; sel yang gagal akan mati. Sel yang mengenali MHC I menghentikan ekspresi molekul CD4 dan menjadi sel CD8+. Demikian juga, sel yang terikat pada MHC II menghentikan ekspresi CD8, menjadi sel CD4+. Setelah itu, sel T mengalami seleksi negatif melalui pemaparan *self-antigen* oleh APC. Sel yang reaktif akan menerima sinyal apoptosis karena berbahaya bagi tubuh (Doan et al, 2013).

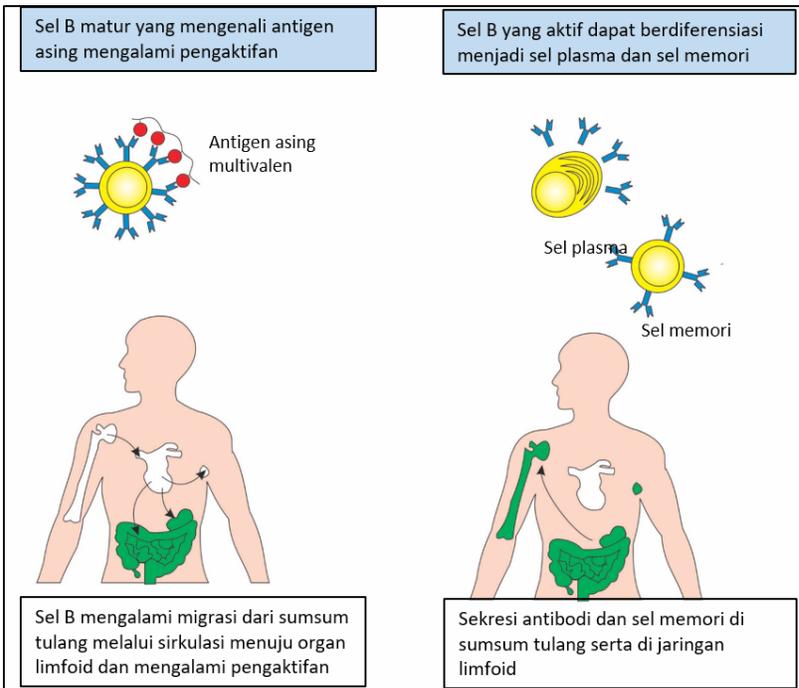


Gambar 5.13. Maturasi limfosit T di timus (diadaptasi dari Murphy & Weaver, 2017).

## B. Pengaktifan Limfosit B dan T

### 1. Pengaktifan Limfosit B

Pada fase akhir perkembangan, sel B imatur yang masih hidup akan menuju organ limfoid sekunder seperti limpa dan mengalami maturasi sehingga mampu mengekspresikan IgD serta IgM. Sel ini kemudian diaktifkan dengan pemaparan antigen asing spesifik. Sel B aktif berproliferasi, dan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang mensekresi antibodi dan sel memori yang berumur panjang (Murphy & Weaver, 2017).



Gambar 5.14. Pematangan limfosit B (diadaptasi dari Murphy dan Weaver, 2017).

### 2. Pengaktifan Limfosit T

Sel T yang bertahan hidup seleksi matang dan meninggalkan timus untuk beredar di pinggiran; mereka berulang kali meninggalkan darah untuk bermigrasi melalui organ limfoid perifer, di mana mereka dapat menghadapi antigen asing spesifik mereka dan menjadi aktif (panel ketiga teratas). Aktivasi menyebabkan ekspansi klonal dan diferensiasi menjadi sel T efektor. Beberapa di antaranya tertarik ke situs infeksi, di mana mereka dapat membunuh sel yang terinfeksi atau mengaktifkan makrofag (panel keempat teratas); yang

lain tertarik ke area sel B, di mana mereka membantu untuk mengaktifkan respon antibodi (Murphy & Weaver, 2017).

### **C. Respon Kekebalan Humoral**

Respon kekebalan humoral merupakan respon imun yang diperantarai oleh antibodi. Hal ini melibatkan reaksi pengenalan antigen-antibodi, yang merupakan reaksi non-kovalen bersifat reversibel. Antibodi juga dapat mengikat sel atau partikel, menyebabkan pembentukan agregat dalam reaksi aglutinasi. Aglutinasi memiliki efek menjebak mikroba dalam jaring molekuler, sehingga menghambat mobilitas mereka (Doan *et al*, 2013).

Respon kekebalan humoral melibatkan netralisasi, secara langsung karena pengikatan oleh antibodi, patogen menjadi tidak aktif dan tidak mampu menyerang sel inang. Selain itu terdapat opsonisasi, yaitu pengaktifan sistem komplemen (melalui jalur klasik pengaktifan komplemen). Yang terakhir adalah sitotoksitas dimediasi sel yang bergantung pada antibodi melibatkan penggunaan antibodi untuk penanda sel atau molekul untuk dihancurkan oleh elemen lain dari sistem kekebalan tubuh (Doan *et al*, 2013).

Limfosit B, selain sangat penting untuk produksi antibodi, memiliki peran dalam presentasi antigen ke sel T. Sel B juga diperlukan untuk aktivasi sel CD4 yang optimal. Sel B menghasilkan sitokin yang mengatur berbagai aktivitas sel T dan sel penyaji antigen atau APC (Rodak *et al.*, 2016).

### **D. Respon Kekebalan Diperantarai Sel**

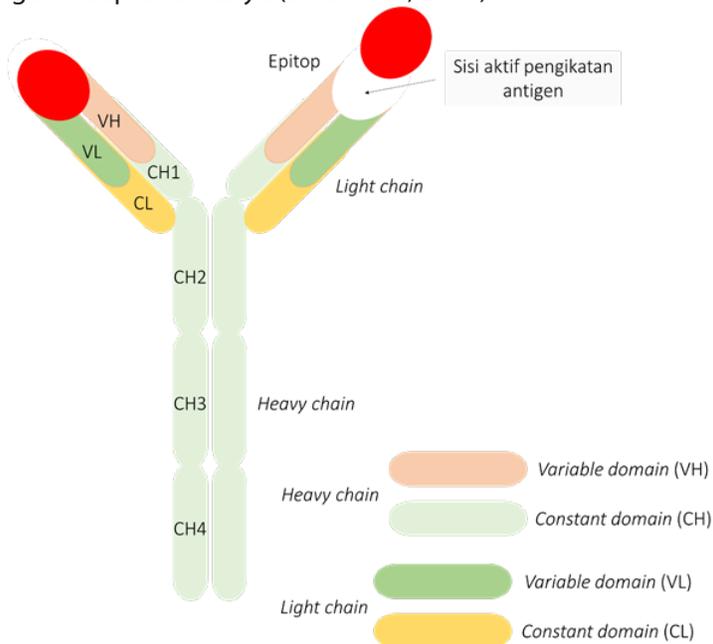
Limfosit T dapat dibagi menjadi sel T CD4 dan sel T CD8. Sel CD4 lebih lanjut dibagi menjadi TH1 (*T-Helper 1*), TH2, TH17, dan Treg (*regulatory T cell*). Sel TH1 memediasi respon imun terhadap patogen intraseluler. Sel TH2 memediasi pertahanan host terhadap parasit ekstraseluler, termasuk cacing. Keduanya juga penting dalam induksi asma dan penyakit alergi lainnya. Sel TH17 terlibat dalam respon imun terhadap bakteri ekstraseluler dan jamur. Sel Treg berperan dalam mempertahankan toleransi diri dengan mengatur respon imun (Rodak *et al.*, 2016).

Sel CD8 mampu membunuh sel target dengan mensekresi butiran yang mengandung granzyme dan perforin atau dengan mengaktifkan jalur apoptosis pada sel target. Sel-sel ini kadang-kadang disebut sebagai limfosit T sitotoksik (Rodak *et al.*, 2016). Sel T CD8 akan bersirkulasi memeriksa molekul MHC kelas I yang terdapat pada semua sel bernukleus. Apabila MHC I menunjukkan antigen yang menandakan bahwa sel tersebut terinfeksi, sel T CD8 akan langsung berikatan dengan MHC I dan mengeradikasi sel tersebut (Doan *et al.*, 2013).

## 5.4 Immunoglobulin

### A. Definisi

Imunoglobulin awalnya merupakan reseptor sel B (BCR), yang berupa monomer. Ketika BCR mengikat epitop, akan timbul reaksi kaskade pensinyalan intraseluler yang dapat menyebabkan aktivasi sel-B. Selain itu, beberapa sel B yang telah diaktifkan akan berdiferensiasi menjadi sel-sel plasma, yang mensekresikan imunoglobulin dengan spesifisitas pengikatan epitop yang sama dengan reseptor awalnya (Doan *et al.*, 2013).



Gambar 5.15. Struktur imunoglobulin (Doan *et al.*, 2013).

Imunoglobulin semuanya terdiri dari struktur dasar yang sama, yaitu dua rantai berat, serta dua rantai ringan kappa ( $\kappa$ ) atau lambda ( $\lambda$ ). Masing-masing imunoglobulin tersusun atas rantai berat maupun ringan yang dihubungkan oleh ikatan disulfida (Doan *et al*, 2013). Rantai berat dan ringan masing-masing memiliki daerah yang sangat bervariasi, yang memberikan spesifisitas imunoglobulin, dan daerah konstan, yang mempunyai urutan asam amino hampir sama di semua isotipe imunoglobulin (misalnya IgA, IgG) atau subkelas isotipe, misalnya IgG1, IgG2 (Hoffbrand & Moss, 2016).

## **B. Jenis Imunoglobulin**

Imunoglobulin dibagi menjadi lima subkelas atau isotip: imunoglobulin G (IgG), IgA, IgM, IgD dan IgE. Kelima subkelas imunoglobulin ini mempunyai variasi rantai berat yang dibedakan menjadi gamma ( $\gamma$ ) yang spesifik di IgG, alfa ( $\alpha$ ) di IgA, mu ( $\mu$ ) di IgM, delta ( $\delta$ ) di IgD dan epsilon ( $\epsilon$ ) dalam IgE. Bentuk paling umum adalah IgG yang memberikan kontribusi sekitar 80% dari seluruh imunoglobulin di dalam serum. IgG dibagi lagi menjadi empat subkelas: IgG1, IgG2, IgG3 dan IgG4 (Hoffbrand dan Moss, 2016).

IgM biasanya diproduksi pertama sebagai respons terhadap antigen (Hoffbrand & Moss, 2016). IgM ditemukan baik dalam bentuk reseptor sel B yang berupa monomer, maupun disekresi oleh sel plasma dalam bentuk pentamer. Pada umumnya sel B yang belum teraktifkan akan mengekspresikan IgM di permukaan sel. Secara umum, IgM adalah imunoglobulin pertama yang dibentuk akibat paparan antigen (Doan *et al*, 2013).

IgG diproduksi untuk periode yang lebih lama. (Hoffbrand & Moss, 2016). Molekul IgG tersusun atas empat-rantai protein struktural (2 rantai berat dan 2 rantai ringan) berukuran 150-kDa dan ditambah sekitar 3 persen karbohidrat. Ukurannya yang relatif kecil ini membuat IgG mampu berpindah ke ruangan ekstrasvaskular dan ditransport melalui plasenta. IgG merupakan antibodi yang diproduksi pada respon imun sekunder terhadap satu antigen yang sama (Kaushansky dan Williams, 2016).

IgA adalah imunoglobulin utama dalam sekresi, terutama pada saluran pencernaan (Hoffbrand & Moss, 2016). IgA dapat diproduksi dalam bentuk monomer maupun dimer. IgA dalam bentuk monomer dapat ditemukan di

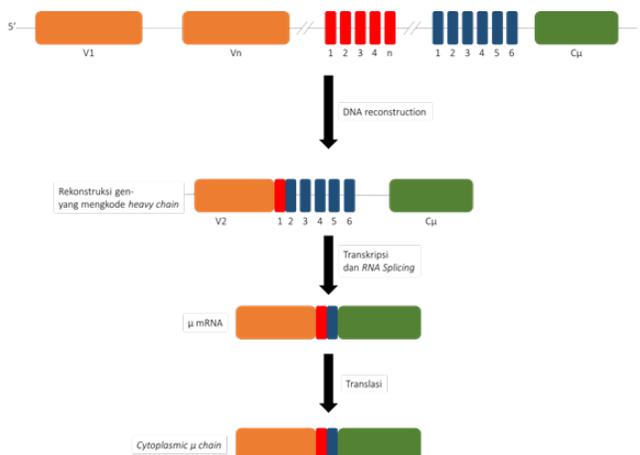
serum. Namun, dengan penambahan segmen J pada rantai beratnya, IgA dapat diproduksi dalam bentuk dimer (Doan *et al*, 2013).

IgD dan IgE (terlibat dalam reaksi hipersensitivitas) adalah imunoglobulin berukuran kecil namun tidak dapat menembus pembuluh darah (Hoffbrand & Moss, 2016). IgD dapat berikatan dengan basofil sehingga memicu reaksi peradangan, juga memproduksi IL-4, IL-13, B-cell *activating factor* (BAFF, CD272), dan *proliferation inducing-ligand* (APRIL, CD276) yang memicu pengaktifan sel B. Sementara itu, IgE diketahui mengalami peningkatan pada pasien dengan infeksi parasit (Kaushansky dan Williams, 2016).

### C. Pembentukan Imunoglobulin

#### 1. Antigen-receptor gene rearrangements

Imunoglobulin tersusun atas rantai berat (*heavy chain*), serta rantai ringan (*light chain*) tipe  $\kappa$  (kappa) dan  $\lambda$  (lamda) yang diekspresikan oleh gen pada kromosom 14, 2, dan 22 secara berturut-turut. Pada fase awal perkembangannya, gen rantai berat terdiri dari beberapa segmen, yaitu *variable* (V), *diversity* (D), *joining* (J), dan *constant* (C). Selama diferensiasi awal sel B, ada pengaturan ulang gen rantai berat sehingga salah satu segmen rantai berat V bergabung dengan salah satu segmen D, yang dikombinasikan dengan salah satu segmen J. Dengan demikian, terbentuk transkripsi yang bervariasi untuk rantai berat (Hoffbrand dan Moss, 2016).



Gambar 5.16. Pengaturan ulang gen rantai berat yang menghasilkan variasi pada imunoglobulin (Hoffbrand and Moss, 2016)

## 2. Sintesis Immunoglobulin

Sebagian besar immunoglobulin diproduksi oleh sel plasma dewasa, yang memiliki retikulum endoplasma kasar yang sangat banyak, aparatus Golgi yang berkembang baik, dan aktivitas transkripsi tinggi dari gen-gen immunoglobulin. mRNA hasil transkripsi untuk rantai berat disusun kembali dan disambung (*rearrangement*), sedangkan translasi untuk rantai ringan dilakukan pada kompleks ribosom yang terpisah. Pelipatan dan penggabungan bagian-bagian immunoglobulin tersebut dilakukan di RE kasar yang mengandung katalis redoks dan protein *chaperon* yang akan memandu proses pelipatan tersebut. Kemudian glikotransferase menambahkan beberapa gugus karbohidrat untuk membentuk oligosakarida yang tersusun atas *N-acetyl-glucosamine*, mannanosa, galaktosa, fruktosa, and *sialic acid*. Gugus ini membantu memfasilitasi transpor antibodi (Kaushansky and Williams, 2016).



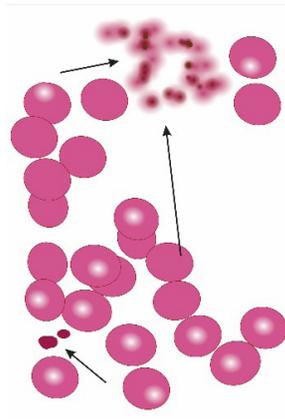
## 6 Trombosit

Trombosit (platelet) merupakan fragmen sel dengan ukuran yang sangat kecil, berbentuk kepingan dengan diameter sekitar 2-4  $\mu\text{m}$ . Trombosit terbentuk dari hasil pemisahan tonjolan sitoplasma megakaryocyte, sebuah sel poliploid berukuran besar di sumsum tulang merah yang dapat menghasilkan sekitar 2000-3000 fragmen sel. Setiap fragmen sel tersebut kemudian memasuki sirkulasi sebagai trombosit dengan densitas 150.000 hingga 400.000 keping per  $\mu\text{L}$  ( $\text{mm}^3$ ) darah. Trombosit memiliki banyak vesikel tetapi tidak memiliki nukleus. Umur trombosit di sirkulasi tergolong singkat, sekitar 5 sampai 9 hari sebelum mengalami kematian dan difagosit oleh makrofag di hati dan limpa (Tortora & Derrickson, 2012). Trombosit yang baru dilepaskan dari sumsum tulang merah untuk menggantikan trombosit tua yang mati atau rusak. Hormon *thrombopoietin* (TPO) yang dihasilkan hati berperan sangat penting dalam proses pembentukan *megakaryocytes* dan trombosit baru (Sherwood, 2010).

Trombosit memiliki banyak karakter fungsional sel meskipun tidak memiliki nukleus dan tidak dapat melakukan reproduksi sel. Sitoplasma trombosit mengandung berbagai macam molekul penting seperti :

1. Molekul aktin dan miosin yang merupakan protein kontraktile, serupa dengan protein yang terdapat pada sel otot
2. Thrombostenin, juga merupakan protein kontraktile yang membuat trombosit dapat berkontraksi
3. Residu badan golgi dan retikulum endoplasma yang masih dapat melakukan fungsi sintesis enzim dan menyimpan ion kalsium dalam jumlah besar.
4. Mitokondria dan sistem enzim untuk melakukan respirasi aerob dan menghasilkan ATP juga ADP

5. Sistem enzim yang dapat menyintesis prostaglandin sebagai hormon lokal yang menyebabkan reaksi vaskular dan jaringan lain di sekitar trombosit tersebut.
6. Protein *fibrin-stabilizing factor* yang berperan penting dalam proses pembekuan darah
7. Faktor pertumbuhan (*Trombosit Derived Growth Factor/PDGF*) yang menyebabkan sel endotel pembuluh darah, sel otot pada pembuluh darah dan fibroblas dapat melakukan replikasi serta pertumbuhan untuk proses perbaikan jaringan/pembuluh darah yang rusak (Guyton & Hall, 2006).



Gambar 5.17. Ilustrasi penampakan trombosit pada preparat apus darah di mana trombosit nampak sebagai fragmen sel yang bergerombol

Trombosit berperan penting dalam proses pembekuan darah dan perbaikan pembuluh darah yang mengalami kerusakan minor, sehingga mencegah terjadinya kehilangan darah dari pembuluh. Pada preparat apus darah, trombosit sering terlihat berkelompok. Setiap keping trombosit memiliki warna yang sangat terang di bagian tepi, disebut sebagai hyalomere, dan warna yang lebih gelap di tengah akibat banyaknya granula, disebut sebagai granulomere. Pada hyalomere terdapat dua sistem kanal membran, yaitu sistem kanal terbuka dan sistem tubular. Sistem kanal terbuka langsung berhubungan dengan vesikel yang memudahkan membran plasma trombosit melakukan invaginasi untuk mengambil susbtansi dari plasma darah, sedangkan sistem tubuler berhubungan dengan retikulum endoplasmik sebagai tempat penyimpanan ion kalsium. Kedua sistem kanal membran ini

secara bersamaan memerantarai eksositosis protein (degraulasi) secara cepat dari trombosit ke plasma melalui proses adhesi pada kolagen atau substansi lain di luar endotelium pembuluh darah. Pada membran trombosit terdapat struktur berupa *glycocalyx* yang membantu proses adhesi selama terjadinya proses pembekuan darah. bagian granulomere mengandung banyak granula selain granula spesifik, seperti granula delta dan granula alfa, juga terdapat mitokondria dan partikel glikogen. Granula delta mengandung ADP, ATP dan serotonin yang diambil dari plasma sedangkan granula alfa mengandung PDGF (*platelet derived growth factor*) dan beberapa protein spesifik trombosit yang lain. Granula-granula ini memerantarai proses pembekuan darah maupun pembentukan sumbatan trombosit (Mescher, 2015).

## 6.1 Hemostasis

Hemostasis (*hemo*: darah, *stasis*: tetap/seimbang) adalah proses di mana darah dipertahankan dalam keadaan cair, yang dapat berupa berhentinya perdarahan dari pembuluh darah yang mengalami kerusakan (bocor, robek maupun pecah). Secara normal, plasma beserta sel-sel penyusun darah (selain leukosit) tidak dapat keluar dari pembuluh darah yang memiliki dinding berlapis epitel pipih selapis yang tersusun rapat. Apabila ada darah yang keluar dari pembuluh darah, artinya telah terjadi kerusakan pada pembuluh darah tersebut dan tekanan di dalam pembuluh lebih besar daripada di luar pembuluh. Pembuluh darah yang berukuran kecil seperti kapiler, arteriola dan venula sering mengalami kerusakan minor akibat trauma yang terjadi sehari-hari, meskipun tidak pernah timbul gejala kerusakan jaringan. Sistem hemostatis tubuh secara cepat dapat menutup kerusakan pembuluh darah dan menghentikan perdarahan pada pembuluh darah berukuran kecil tersebut (Sherwood, 2010).

Hemostasis dapat mencegah terjadinya kehilangan darah pada pembuluh darah yang berukuran kecil. Untuk kerusakan yang terjadi pada pembuluh darah yang berukuran lebih besar, biasanya diperlukan intervensi medis untuk perbaikan pembuluh darah dan menghentikan perdarahannya (Tortora & Derrickson, 2012). Perdarahan hebat atau *hemorrhage* (*hemo*: darah, *rhage*: meledak) yang terjadi pada arteri yang berukuran cukup besar, lebih

berbahaya dibanding perdarahan dari vena, karena tekanan darah di arteri lebih besar daripada tekanan darah di vena. Oleh karena itu apabila terjadi perdarahan pada arteri yang cukup besar, pertolongan pertama yang dapat dilakukan adalah dengan memberikan tekanan yang lebih besar daripada tekanan di arteri pada area terjadinya perdarahan, agar perdarahan dapat dihentikan sementara sebelum pembuluh darah yang rusak dapat diperbaiki. Berbeda dengan perdarahan pada arteri, perdarahan pada vena yang cukup besar dapat dihentikan sementara dengan hanya meninggikan daerah yang mengalami perdarahan untuk mengurangi pengaruh gaya gravitasi pada tekanan darah di vena yang terluka, biasanya disertai tekanan ringan di area luka (Sherwood, 2010).

Saat terjadi kerusakan pada pembuluh darah, respon hemostasis oleh tubuh harus cepat terlokalisir pada daerah yang rusak atau daerah terjadinya perdarahan dan terkontrol dengan baik. Terdapat tiga mekanisme hemostasis yang dapat dilakukan oleh tubuh yaitu spasme vaskular (*vascular spasm*), pembentukan sumbatan trombosit (*platelet plug*) dan pembekuan darah (*blood clotting/blood coagulation*) (Tortora & Derrickson, 2012). Trombosit berperan penting terutama pada pembentukan sumbatan trombosit, juga memiliki peranan yang penting pada kedua mekanisme hemostasis lainnya (Sherwood, 2010).

## **6.2 Spasme Vaskular (*Vascular Spasm*)**

Segera setelah terjadi kerusakan pembuluh darah arteri atau arteriola, otot polos yang tersusun sirkuler pada dinding arteri/arteriola berkontraksi dengan cepat. Reaksi kontraksi spontan akibat kerusakan dinding pembuluh darah ini disebut spasme vaskular (*vascular spasm*). Terjadinya spasme vaskular dapat menyempitkan pembuluh darah sehingga mengurangi kehilangan darah selama beberapa menit hingga beberapa jam. Selama waktu tersebut mekanisme hemostatik lainnya mulai beroperasi (Tortora & Derrickson, 2012). Kontraksi spasme vaskular dapat terjadi akibat adanya:

1. Spasme myogenik lokal
2. Faktor autokoid lokal dari jaringan yang mengalami trauma dan dari trombosit

3. Refleks saraf yang diperantarai oleh impuls saraf nyeri atau impuls sensoris lain yang berasal dari pembuluh yang mengalami trauma atau jaringan di sekitarnya.

Sebagian besar vasokonstriksi pada spasme vaskuler disebabkan oleh kontraksi miogenik lokal dari pembuluh darah yang dipicu oleh kerusakan langsung pada dinding pembuluh darah. Pada pembuluh darah yang berukuran kecil, trombosit secara langsung menyebabkan terjadinya vasokonstriksi dengan melepaskan zat vasokonstriktor berupa *thromboxane A2*. Semakin parah pembuluh darah mengalami trauma, semakin besar derajat spasme vaskular (Guyton & Hall, 2006).

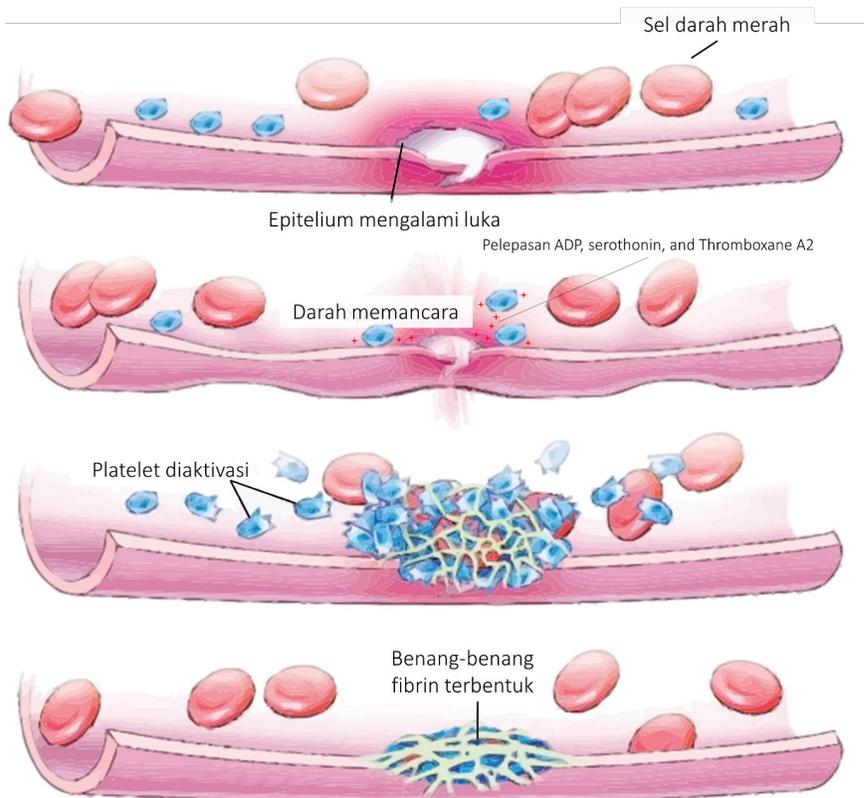
### **6.3 Pembentukan Sumbatan Trombosit (*platelet plug*)**

Kerusakan minor pada pembuluh darah dapat ditutup oleh sumbatan trombosit tanpa melalui mekanisme pembekuan darah. Sumbatan trombosit biasa terjadi pada pembuluh darah berukuran kecil seperti kapiler, arteriola dan venula yang dapat mengalami beberapa kerusakan kecil setiap harinya. Proses pembentukan sumbat trombosit adalah sebagai berikut :

1. Secara normal trombosit tidak melekat pada permukaan endotel. Apabila terjadi kerusakan endotel, trombosit yang mengalami kontak dengan permukaan pembuluh darah yang rusak akan menjadi lengket dan berikatan dengan komponen jaringan yang ada pada area tersebut (Tortora & Derrickson, 2012). Perlekatan terjadi antara protein permukaan pada trombosit (misal: Integrin) dengan jaringan kolagen yang secara normal tidak terdapat pada bagian dalam pembuluh darah karena jaringan kolagen merupakan jaringan ikat yang melapisi pembuluh darah bagian luar (di bawah endotel) (Sherwood, 2010). Proses ini dinamakan *platelet adhesion* (adhesi trombosit) (Tortora & Derrickson, 2012).
2. Selama terjadi adhesi, trombosit menjadi aktif sehingga mengalami perubahan karakteristik secara cepat dan drastis. Trombosit melakukan pemanjangan di sitoplasmanya membentuk banyak tonjolan dan dengan adanya protein kontraktile pada sitoplasma tersebut trombosit dapat melepaskan vesikel-vesikel berisi granula dan molekul aktifnya. Proses ini dinamakan *platelet release* (pelepasan granula trombosit) (Tortora &

Derrickson, 2012). Pelepasan ADP dan thromboxane A2 berperan penting dalam mengaktifkan trombosit-trombosit lain yang ada di sekitar area yang rusak. Thromboxane A2 bersama dengan serotonin dan epinefrin juga berfungsi sebagai vasokonstriktor yang menyebabkan kontraksi otot pembuluh darah dan mempertahankannya dalam waktu tertentu sehingga pembuluh darah menyempit dan menurunkan jumlah darah yang mengalir ke area luka. Peristiwa ini dapat menginisiasi terjadinya spasme vaskular (Sherwood, 2010).

3. Pelepasan ADP membuat trombosit-trombosit lain yang ada di sekitar area luka mengalami perlekatan dan membuat semakin banyak trombosit lain menempel satu sama lain. Proses ini disebut *platelet aggregation* (agregasi trombosit). Akumulasi dan penumpukan trombosit tersebut di area jaringan yang rusak dalam jumlah besar membentuk sumbatan trombosit (*platelet plug*). Sumbatan trombosit sangat efektif untuk mencegah kehilangan darah pada pembuluh darah yang berukuran kecil (Tortora & Derrickson, 2012). Kompleks aktin-miosin pada area agregat trombosit melakukan kontraksi untuk memberikan sifat kompak dan kuat pada sumbatan. Sumbatan trombosit tidak hanya menutup kebocoran pembuluh darah, akan tetapi mengeluarkan molekul-molekul kimia aktif yang menginisiasi terbentuknya pembekuan darah pada pembuluh darah yang rusak (Sherwood, 2010). Sumbatan trombosit akan direkatkan dengan adanya pembentukan benang-benang fibrin selama proses pembekuan darah (Tortora & Derrickson, 2012).



Gambar 5.18. Proses pembentukan sumbatan trombosit pada pembuluh darah yang mengalami kerusakan

Proses pembentukan sumbatan trombosit turut diregulasi oleh sel-sel endotel di sekitar jaringan yang rusak. Selama proses agregasi trombosit yang menyebabkan semakin banyak trombosit yang teraktifkan dan berkumpul di area luka, sel-sel endotel di sekitar area luka merespon ADP dan berbagai molekul aktif yang disekresikan oleh trombosit yang aktif. Sel-sel endotel normal tersebut mengeluarkan *prostacyclin* and *nitric oxide*. Kedua senyawa kimia ini dapat menghambat terjadinya agregasi trombosit secara perlahan sehingga pembentukan sumbatan trombosit dapat dibatasi dan tidak mengakibatkan efek buruk untuk jaringan normal di sekitarnya (Sherwood, 2010).

## 6.4 Pembekuan Darah (*Blood clotting/blood coagulation*)

Darah beserta komponennya secara normal akan tetap berada pada fase *liquid* (cairan) selama berada dalam pembuluh darah. Apabila terjadi kebocoran pembuluh darah yang mengakibatkan darah keluar dari pembuluh, darah akan mengalami pembekuan menjadi fase gel. Darah pada fase gel ini apabila disentrifus akan menghasilkan cairan yang terpisah dari gelnya yang dinamakan serum. Serum merupakan plasma darah tanpa protein pembeku darah. Sementara itu, gel tersebut merupakan bekuan darah yang berisi sel-sel serta komponen darah lainnya yang terjebak pada anyaman protein pembeku darah berupa benang-benang fibrin. Benang-benang fibrin membentuk anyaman atau jaring yang bisa memerangkap eritrosit dan sel-sel darah lainnya pada area bekuan darah, karena itu massa gel hasil bekuan nampak berwarna merah akibat banyaknya eritrosit yang terperangkap. Proses pembentukan gel tersebut dinamakan koagulasi (*coagulation* atau *clotting*) yang merupakan serangkaian reaksi kimia untuk menghasilkan benang-benang fibrin dari protein fibrinogen serta protein dan faktor-faktor lain yang terlarut pada plasma. Terjadinya bekuan darah dapat memperkuat formasi sumbatan trombosit dan mendukung fungsinya dalam menutup pembuluh darah yang rusak.

Pembekuan darah adalah mekanisme hemostasis yang paling kuat dan dapat menghentikan hampir seluruh perdarahan di tubuh kecuali perdarahan hebat atau perdarahan yang sangat kecil yang tidak memerlukan mekanisme pembekuan darah (Sherwood, 2010). Pembekuan darah melibatkan substansi yang disebut faktor pembekuan darah (*clotting factor*). Faktor pembekuan darah tersebut antara lain ion kalsium, beberapa enzim inaktif yang disintesis oleh hati dan beredar di sirkulasi, serta beberapa molekul lain yang berasosiasi dengan trombosit maupun jaringan yang rusak. Hampir seluruh faktor pembekuan darah dinotasikan dengan angka romawi yang menunjukkan urutan penemuan masing-masing faktor tersebut. Sebagian besar faktor pembekuan darah tersebut berada di plasma dalam kondisi inaktif dan akan diaktifkan oleh serangkaian reaksi enzimatik pembekuan darah. Faktor-faktor pembekuan darah yang terlibat dalam proses pembekuan darah, asal molekul dan jalur aktivasi dirangkum dalam Tabel 2.

Pembekuan darah merupakan reaksi enzimatik bertingkat yang kompleks. Setiap faktor pembekuan darah mengaktifkan banyak molekul yang digunakan untuk reaksi selanjutnya hingga terbentuk protein pembekuan darah dengan ukuran yang besar berupa benang-benang fibrin. Secara singkat proses pembekuan darah dibagi dalam tiga tahapan sebagai berikut:

1. Aktifnya dua jalur yaitu jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik yang menjadi awal terbentuknya protrombinase. Ketika protrombinase sudah terbentuk, tahap selanjutnya pada proses pembekuan darah untuk kedua jalur ini tidak berbeda, dan disebut sebagai *common pathway*.
2. Protrombinase merupakan enzim yang dapat mengubah protrombin menjadi enzim trombin. Secara normal trombin tidak terdapat secara bebas di plasma darah karena akan mengakibatkan pembekuan darah yang massif. Trombin berada dalam bentuk inaktifnya yaitu protrombin dan membutuhkan aktivator berupa protrombinase. Protrombin merupakan protein yang terdapat pada plasma darah dan disintesis oleh hati.
3. Adanya trombin dapat mengubah fibrinogen (protein pada plasma) yang terlarut menjadi fibrin yang tidak terlarut. Fibrin akan membentuk benang-benang fibrin yang menginisiasi terjadinya perangkap untuk sel-sel darah dan membentuk gel. Anyaman benang fibrin bersifat longgar dan tidak kuat, akan tetapi karena adanya ikatan dengan faktor pembekuan darah yaitu faktor VIII yang merupakan faktor penstabil fibrin, anyaman benang-benang fibrin menjadi kuat dan stabil (Sherwood, 2010).

Tabel 2. Faktor-faktor yang terlibat dalam pembekuan darah (Tortora & Derrickson, 2012)

Nomor Faktor	Nama Faktor	Sumber	Jalur pengaktifan
I	Fibrinogen	Hepar	Common
II	<i>Prothrombin</i>	Hepar	Common
III	<i>Tissue factor (thromboplastin)</i>	Jaringan yang rusak dan trombosit yang teraktifkan	Ekstrinsik
IV	Ion kalsium ( $Ca^{2+}$ )	Makanan, tulang, trombosit	Semua jalur
V	<i>Proaccelerin / labile factor / accelerator globulin (AcG)</i>	Hepar dan trombosit	Ekstrinsik dan intrinsik
VII	<i>Serum prothrombin conversion accelerator (SPCA) / stable factor / proconvertin</i>	Hepar	Ekstrinsik
VIII	<i>Antihemophilic factor (AHF) / antihemophilic factor A</i>	Hepar	Intrinsik
IX	<i>Christmas factor / plasma thromboplastin component / antihemophilic factor B</i>	Hepar	Intrinsik
X	<i>Thrombokinae / Stuart factor / Power factor</i>	Hepar	Ekstrinsik dan Intrinsik
XI	<i>Plasma thromboplastin antecedent (PTA) / antihemophilic factor C</i>	Hepar	Intrinsik
XII	<i>Hageman factor / glass factor / contact factor / antihemophilic factor D</i>	Hepar	Intrinsik
XIII	<i>Fibrin stabilizing factor (FSF)</i>	Hepar dan trombosit	Common

\*tidak ada faktor VI, protrombinase (faktor yang mengaktifkan protrombin) merupakan gabungan faktor V dan X.

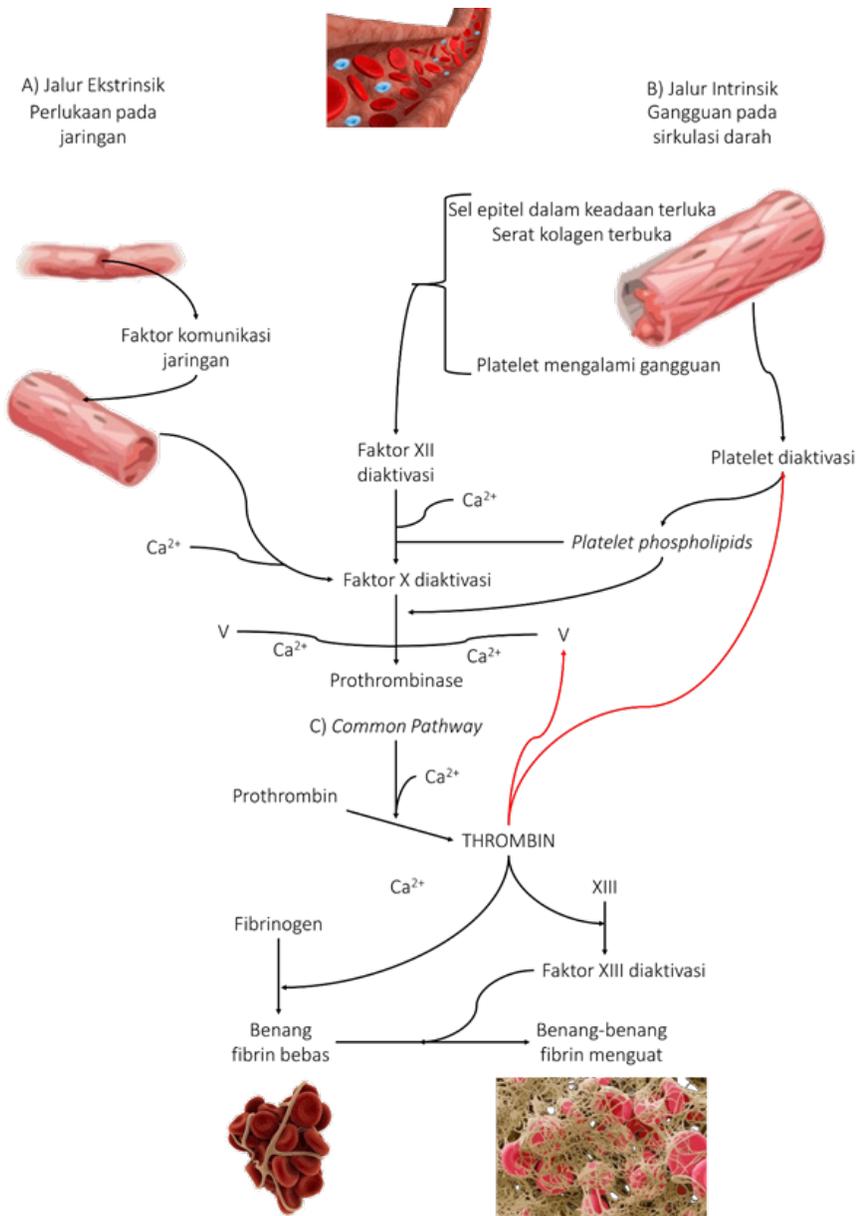
### A. Jalur Ekstrinsik

Jalur ekstrinsik pada pembekuan darah memiliki tahapan yang lebih singkat dibanding jalur intrinsik dan berjalan dalam waktu yang lebih cepat, dalam hitungan detik sejak terjadinya trauma. Jalur ini dinamakan jalur

ekstrinsik karena protein jaringan yang disebut *tissue factor* (TF) atau disebut juga *thromboplastin* keluar dari sel yang mengalami kerusakan ke aliran darah. *Tissue factor* (TF) terdiri atas kompleks lipoprotein dan fosfolipid yang akan bereaksi dengan ion kalsium yang ada pada darah dan memulai proses pembekuan darah dengan mengaktifkan faktor X. Selanjutnya faktor X yang aktif berikatan dengan faktor V juga dengan bantuan ion kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) untuk membentuk enzim protrombinase. Jalur ekstrinsik selanjutnya berlanjut menjadi *common pathway*.

## **B. Jalur Intrinsik**

Jalur intrinsik pada proses pembekuan darah lebih kompleks dan terjadi dalam waktu yang lebih lambat (memerlukan beberapa menit) dibanding jalur ekstrinsik. Jalur ini dinamakan sebagai jalur intrinsik karena molekul aktivator yang dibutuhkan sudah terdapat pada darah, tidak dibutuhkan molekul aktivator yang berasal dari adanya kerusakan sel atau jaringan. Apabila terjadi kerusakan endotel pembuluh darah, terjadi kebocoran pembuluh yang menyebabkan adanya kontak antara darah dengan jaringan kolagen dan jaringan ikat disekitar endotelium. Selain itu rusaknya endotel pembuluh darah juga menyebabkan kerusakan trombosit yang menyebabkan pelepasan fosfolipid oleh trombosit. Adanya kontak dengan kolagen mengakibatkan aktifnya faktor pembekuan darah yaitu faktor XII, yang dapat memulai serangkaian reaksi untuk mengaktifkan faktor X. Fosfolipid yang dilepaskan oleh trombosit bersama dengan ion kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) juga dapat berperan dalam pengaktifan faktor X. Faktor X yang aktif bersama dengan faktor V akan membentuk enzim protrombinase dan proses pembekuan darah berlanjut ke *common pathway*.



Gambar 5.19. Jalur pembekuan darah, yang melibatkan 3 jalur, yakni jalur ekstrinsik, intrinsik, dan *common pathway* (diadaptasi dari Sherwood, 2010)

### C. *Common pathway* (Jalur Bersama)

Pembentukan enzim protrombinase merupakan awal terjadinya *common pathway* baik yang berasal dari jalur intrinsik maupun jalur ekstrinsik.

Tahap selanjutnya setelah jalur ekstrinsik maupun intrinsik adalah adanya konversi protrombin menjadi trombin oleh enzim protrombinase dan ion kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Selanjutnya trombin dengan bantuan ion kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Trombin juga mengaktifkan faktor XIII yang merupakan faktor penstabil fibrinogen. Faktor XIII terdapat di plasma darah dan juga dilepaskan oleh trombosit yang terperangkap pada anyaman benang fibrin.

Trombin memiliki mekanisme umpan balik positif (*positif feedback loop*). Pada jalur umpan balik positif pertama, trombin dapat meningkatkan laju pembentukan prothrombinase dengan melibatkan faktor V. Protrombinase yang terbentuk akan semakin meningkatkan konversi protrombin menjadi trombin, begitu seterusnya. Pada jalur umpan balik positif kedua, trombin dapat mengaktifkan trombosit untuk memperkuat agregasi dan melepaskan fosfolipid. Fosfolipid yang dilepaskan oleh trombosit selanjutnya mengaktifkan faktor X dan bersama faktor V membentuk protrombinase.

Vitamin K berperan penting dalam proses pembekuan darah sehingga jumlah vitamin K dalam darah harus dipertahankan dalam nilai normal/cukup. Meskipun vitamin K tidak terlibat langsung dalam reaksi pembentukan bekuan darah, akan tetapi vitamin K diperlukan dalam proses sintesis faktor-faktor pembekuan darah. Vitamin K secara normal disintesis oleh bakteri yang berada pada usus besar kemudian diserap dan masuk ke sirkulasi dengan lemak sebagai pelarutnya.

## **6.5 Penguatan bekuan darah (*Clot retraction*)**

Gel yang terbentuk dari serangkaian proses pembekuan darah dapat menjadi penyumbat kebocoran pembuluh darah dan menghentikan keluarnya darah dari pembuluh. Penguatan atau retraksi bekuan (*clot retraction*) adalah mekanisme penguatan dan pengetatan bekuan darah yang tersusun oleh benang-benang fibrin. Benang-benang fibrin melekat ke permukaan pembuluh darah yang rusak akan berkontraksi secara berangsur-angsur dengan bantuan kontraksi trombosit. Ketika gumpalan memendek akibat kontraksi, tepi pembuluh darah yang rusak akan ikut tertarik dan menjadi lebih dekat satu sama lain. Hal ini dapat mengurangi risiko kerusakan lebih lanjut.

Selama terjadi retraksi, sejumlah kecil serum dapat lolos melewati celah antara benang fibrin, tetapi sel sel darah yang terperangkap tidak dapat lolos. Jumlah trombosit yang melepaskan faktor XIII dan faktor-faktor lainnya menunjang terjadinya retraksi yang normal. Terjadinya retraksi dapat memperkuat dan menstabilkan bekuan darah. Setelah fase retraksi, dapat terjadi proses perbaikan permanen pembuluh darah dan proses pembentukan jaringan ikat oleh fibroblas serta pembentukan sel-sel endotel baru di area pembuluh darah yang rusak.

## 6.6 Kontrol Hemostasis

Gumpalan atau bekuan darah terjadi dalam frekuensi yang cukup sering dalam waktu satu hari. Pada beberapa daerah di pembuluh darah yang memiliki permukaan kasar atau pada plak aterosklerotik dipastikan terjadi proses pembekuan darah. Proses pembekuan darah yang melibatkan adanya umpan balik positif dari trombin memiliki kecenderungan untuk memperbesar ukuran gumpalan dan dapat menimbulkan resiko gangguan aliran darah dapat menyumbat keseluruhan pembuluh darah. Untuk mengontrol laju pembekuan darah, terdapat sistem fibrinolitik dapat melarutkan bekuan darah berukuran kecil atau bekuan darah pada area yang sudah mengalami perbaikan jaringan. Proses pemecahan gumpalan atau bekuan darah ini disebut fibrinolisis.

Saat proses pembekuan darah terjadi, sebuah enzim plasma dalam bentuk inaktif yaitu plasminogen terdapat dalam bekuan darah. Jaringan tubuh dan darah memiliki substansi yang dapat mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin (fibrinolisin), enzim plasma aktif. Substansi tersebut antara lain berupa trombin, faktor XII yang aktif, dan *tissue plasminogen activator* (t-PA), yang disintesis dalam sel-sel endotel dan dilepaskan ke dalam darah. Plasmin yang terbentuk dapat melarutkan bekuan darah dengan melisiskan benang fibrin dan menonaktifkan fibrinogen, protrombin, faktor V dan faktor XII.

Efek umpan balik positif yang dimiliki oleh trombin tidak dapat membuat proses pembekuan darah meluas ke area yang tidak mengalami kerusakan. Pembentukan bekuan darah tetap dilokalisasi di lokasi kerusakan dan dicegah untuk meluas ke sirkulasi salah satunya dengan cara penyerapan

trombin ke area bekuan oleh fibrin yang terbentuk. Selain itu karena faktor-faktor pembekuan darah yang tersebar selain di lokasi kerusakan jaringan, tidak memiliki konsentrasi dan jumlah yang cukup untuk melakukan proses pembekuan darah pada area yang luas.

Mekanisme lain yang turut serta mengontrol proses hemostasis adalah adanya prostaglandin yang dihasilkan oleh endotel dan leukosit. Prostaglandin yang disebut prostasiklin bersifat antagonis terhadap thromboxane A<sub>2</sub>. Prostacyclin merupakan inhibitor yang sangat kuat terhadap proses adhesi dan pelepasan trombosit. Selain itu di dalam darah terdapat pula zat antikoagulan yang dapat menunda dan mencegah terjadinya proses pembekuan darah. zat antikoagulan yang terdapat dalam darah salah satunya merupakan antitrombin yang merupakan inhibitor terhadap beberapa faktor pembekuan darah seperti faktor XII, X, dan II (protrombin). Terdapat pula zat antikoagulan yang dihasilkan oleh sel mast dan basofil yaitu heparin, yang jika bergabung dengan antitrombin akan dapat meningkatkan efektivitas penghambatan trombin. Activated Protein C (APC) merupakan antikoagulan lain yang dapat menonaktifkan dua faktor pembekuan utama yang tidak diblokir oleh antitrombin dan meningkatkan aktivitas t-PA.





# 7

## Aplikasi Hematologi dalam *Biomedical Science*

Darah merupakan salah satu cairan tubuh yang paling banyak dipakai sebagai spesimen untuk melakukan pemeriksaan laboratorium klinik. Spesimen yang berasal dari manusia dapat berupa: serum, plasma, darah (*whole blood*), urine, tinja, dahak, pus, sperma, swab tenggorok, swab rectum, sekret (uretra, vagina, telinga, hidung, mata, cairan pleura, cairan bronchus, cairan acites, cairan otak, bilasan lambung, sumsum tulang, kuku, rambut, kerokan kulit, dan muntahan.

Pemeriksaan yang menggunakan specimen darah berguna untuk membantu dokter dalam manajemen klinik, mulai dari penegakan diagnosis, menetapkan terapi, memantau perjalanan terapi, dan juga mengestimasi perjalanan suatu penyakit. Spesimen darah yang akan digunakan diambil dari proses sampling, melalui pembuluh darah vena (*phlebotomi*), arteri, maupun kapiler. Pemeriksaan yang umumnya menggunakan darah yang berasal dari pembuluh darah vena, yang berwarna lebih gelap dan mudah dicapai saat pengambilan darah. Sementara ada beberapa pemeriksaan yang menggunakan bahan darah arteri, semisal analisis gas darah (*blood gas analysis*).

Proses pemeriksaan darah perlu menjamin proses didalamnya terjaga mutunya. Ketiga proses tersebut yaitu pra analitik, analitik, dan pasca analitik. Pra analitik, mulai dari prosedur persiapan pasien, persiapan alat dan bahan, sampling, penyimpanan sampel, pengiriman sampel, kecukupan volume dan kualitas sampel agar layak diperiksa. Sementara tahap analitik, meliputi prosedur analisis darah, antara lain persiapan alat dan bahan, kalibrasi alat, *quality control (QC)*, pengolahan sampel, keluarnya hasil, dan interpretasi hasil. Tahap pasca analitik: dokumentasi hasil dan pelaporan hasil kepada dokter pengirim atau pasien.

Pemeriksaan hematologi adalah pemeriksaan yang menggunakan

spesimen darah untuk mengetahui sel darah baik jumlah, kualitas maupun morfologinya. Secara umum pemeriksaan hematologi dibagi dua yaitu, hematologi umum dan hematologic khusus. Hematologi rutin yang sering disebut pemeriksaan darah rutin dan darah lengkap. Pemeriksaan hematologi khusus yaitu pemeriksaan morfologi darah tepi, pemeriksaan melacak etiologi anemia (profil Besi tubuh), pemeriksaan mengetahui diatesis hemostasis, pemeriksaan morfologi sumsum tulang (BMP), *immunophenotyping*, dan *lain-lain*.

Setiap pemeriksaan dalam hematologi memiliki metode pemeriksaan yang sebaiknya mengikuti standar yang telah ditetapkan oleh *Internasional Commite for Standardization in Hematology* (ICSH), misal pemeriksaan hemoglobin melalui metode *cyanmethemoglobin*. Penelitian di bidang biomedis pada umumnya memanfaatkan dasar pengetahuan darah (hematologi) untuk melakukan proses analisa terkait adanya *perturbation* atau gangguan terhadap fungsi kerja (fisiologi) tubuh yang diakibatkan terganggunya sistem peredaran darah (*circulation system*). Sebagai contoh, terjadinya gangguan akibat infeksi bakteri akan menyebabkan meningkatnya leukosit yang beredar di dalam darah sebagai bentuk sistem pertahanan untuk melemahkan pathogen yang masuk ke dalam tubuh. Ditambahkan pemeriksaan serologi, juga menjadi acuan dalam menentukan kondisi probandus, sehingga dapat dikenali jenis perturbasi yang sedang terjadi.

Sebagai contoh, infeksi plasmodium, menyebabkan menurunkan kadar Hb pada pasien, sebagai akibat dari pecahnya eritrosit sebagai akibat aktivitas merozoid plasmodium yang terus masuk dan keluar dari eritrosit. Kondisi seperti ini dapat dilakukan pendeteksian selain dengan menggunakan serologi, yakni melakukan pengecekan pada kadar komponen padat darah, dapat pula dilakukan dengan menguji antibodi yang dihasilkan sebagai respon awal ketika terjadinya infeksi oleh sistem imun. IgM merupakan imunoglobulin pertama yang umumnya muncul pada pasien penderita demam berdarah, yang muncul sebesar 50% pada hari 3, lalu mencapai 80% pada hari ke-5, hingga akhirnya mencapai 99% pada hari ke-10. Secara bersamaan, deteksi adanya demam berdarah, tidak hanya melibatkan pada pemeriksaan serologi melalu pengecekan antibodi, melainkan *screening* aspek laboratorium lainnya, seperti isolasi virus yang berada di dalam aliran darah, baik pada plasma atau

serum, serta deteksi adanya asam nukleat virus demam berdarah (World Health Organization, 2004). Penelitian terbaru menunjukkan adanya aktivitas yang dilakukan oleh virus penyebab demam berdarah melalui ikatan dan replikasi pada trombosit, yang merupakan faktor pembekuan darah (Simon, Sutherland, & Pryzdial, 2015). Penelitian Simon *et al.* menunjukkan adanya mekanisme baru pada manifestasi virus dengue untuk melakukan perturbasi pada penderita demam berdarah, tidak hanya melalui replikasi di dalam eritrosit, namun juga menggunakan trombosit.

Penelitian di bidang **cancer detection** juga menggunakan analisis sampel darah untuk membantu mendiagnosis pasien, memonitor perjalanan kanker dan menilai prognosis ke depan. Kanker merupakan kumpulan dari sel-sel yang terus membelah, dan telah mengalami mutasi pada protein tertentu yang mengatur laju pembelahan sel, seperti protein *Cyclin* dan protein CDK. Mutasi yang terjadi secara khusus dan spesifik pada jenis kanker tertentu membawa pengembangan arah penelitian pada tahapan *early detection* terhadap kanker tersebut. Tim Johns Hopkins University School of Medicine berhasil untuk mempublikasikan hasil riset yang dilakukan sehingga mampu untuk mendeteksi delapan tipe kanker, dari analisis sampel darah penderita. Dengan menggunakan tes yang diberi nama CancerSEEK, sebanyak 1005 pasien yang mengalami kanker (belum metastasis) mampu untuk dideteksi keberadaan sel kankernya, meliputi kanker rahim, hati, perut, pancreas, esofagus, kolon, paru-paru, dan kanker payudara. Prinsip dasar dari metode ini adalah terproduksi protein khusus yang akan dilepaskan oleh sel-sel yang telah menjadi kanker, dan adanya fragmen DNA yang sangat kecil yang berasal dari sel kanker. Sebanyak 16 gen penanda dan 8 protein yang berhubungan dengan kedelapan jenis kanker tersebut, selanjutnya dilakukan proses PCR (*Polymerase Chain Reaction*) untuk melihat adanya gen dan protein tersebut pada plasma darah (Cohen *et al.*, 2018).

Sepsis neonatal sampai saat ini masih menjadi masalah yang belum terpecahkan secara maksimal baik untuk pelayanan maupun perawatan neonates. Sepsis neonatal terjadi karena adanya paparan infeksi bakteri pada bayi, kemudian menyebabkan munculnya toksin, dan mengganggu fisiologi perkembangan dan pertumbuhan bayi. Seperti yang dibahas pada bab mengenai leukosit, bahwa adanya gangguan infeksi bakteri akan menyebabkan

terjadinya perubahan keseimbangan kadar leukosit dalam darah. Pemeriksaan sepsis neonatal yang terjadi pada kasus bayi yang baru lahir, haruslah melibatkan komponen diagnosis, meliputi manifestasi klinik, faktor risiko, dan dilanjutkan pada pemeriksaan di laboratorium. Hematologi berperan sebagai panel dalam penentuan terjadinya sepsis neonatal (Rosita, 2015). Panel pemeriksaan hematologi meliputi jumlah leukosit (AL), jumlah netrofil absolut, pergeseran netrofil ke kiri, rasio netrofil imatur terhadap netrofil total (rasio I/T), rasio netrofil imatur terhadap netrofil matur (rasio I/M), granulasi toksik netrofil, vakuolisasi netrofil dan jumlah trombosit (AT) (Setyawati, 2005). Selain itu, diketahui bahwa penurunan trombosit juga menjadi indikasi adanya sepsis neonatal yang terjadi pada bayi. Dari 78 korespondensi yang dilakukan pengecekan dengan hematologi, diketahui bahwa 38 probandu mengalami kondisi sepsis, dengan 11 probandus mengalami perubahan pada jumlah trombosit (Rosita, 2015).

# Referensi

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2018). Cellular and molecular immunology 9th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier.
- American Society of Hematology. (2018). Blood Basics. Retrieved October 15, 2018, from <http://www.hematology.org/Patients/Basics/>
- Banfi, G., & Salvagno, G. L. (2007). The Role of Ethylenediamine Tetraacetic Acid ( EDTA ) as In Vitro Anticoagulant for Diagnostic Purposes. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 45(5), 565–576. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2007.110>
- Bonnies, B. F. Le, Enriqueta, R. G., & Esmonsoll, C. T. (1992). The Role of Calcium Ions in Factor X Activation by Thrombin EI9ZQ \*. *The Journal of Biological Chemistry*, 267(10), 6970–6976.
- Brass, E. P., Forman, W. B., Edwards, R. V., & Lindan, O. (1978). Fibrin Formation: Effect of Calcium Ions. *Blood*, 52(4), 654–659.
- Carter, L. (2018). What are the Components of Blood and Their Functions? Retrieved October 15, 2018, from <https://www.phlebotomyexaminer.com/components-blood-functions/>
- Cheng, G. (2015). Circulating miRNAs : Roles in cancer diagnosis , prognosis and therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 81, 75–93. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.09.001>
- Cohen, J. D., Li, L., Wang, Y., Thoburn, C., Afsari, B., Danilova, L., ... Papadopoulos, N. (2018). Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*, 359(6378), 926–930. <https://doi.org/10.1126/science.aar3247>
- Doan, T., Campe, P.C., Meldvold, R., et al. (2013). *Lippincott's Illustrated Immunology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Dzierzak, E., & Philipsen, S. (2013). Erythropoiesis : Development and Differentiation, 1–16.

- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2006). *Textbook of Medical Physiology*. (W. Schmitt & R. Gruliow, Eds.) (11th ed.). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Hodge, B. D., & Brodell, R. T. (2018). *Anatomy, Skin, Sweat Glands*. StatPearls. StatPearls Publishing. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29489179>
- Hoffbrand, A. V., Pettit, J. E., & Moss, P. A. H. (2016). *Essential haematology* 7th ed. Oxford: Blackwell Science.
- Hoffman, M. (2014). *Human Anatomy: Blood - Cells, Plasma, Circulation, and More*. Retrieved October 15, 2018, from <https://www.webmd.com/heart/anatomy-picture-of-blood#1>
- Hoffman, R., Benz Jr., E. J., Silberstein, L. E., Heslop, H. E., Weitz, J. I., & Anastasi, J. (2012). *Hematology - Basic Principles & Practice*. (J. Fletcher, Ed.) (6th ed.). Philadelphia: Elsevier Inc.
- Hoffman, R., Benz, E. J., Silberstein, L.E., et al. (2013). *Hematology: Basic principles and practice*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier.
- Kaushansky, K., & Williams, W. J. (2016). *Williams hematology*. New York: McGraw-Hill Medical.
- Longo, Dan L.Harrison, Tinsley Randolph. (Eds.) (2010) *Harrison's hematology and oncology* /New York : McGraw-Hill Medical.
- Mazzarella, L., Merlino, A., Balasco, N., Balsamo, A., & Vergara, A. (2018). Crystal structure of the ferric homotetrameric  $\beta_4$  human hemoglobin. *Biophysical Chemistry*, 240, 9–14. <https://doi.org/10.1016/J.BPC.2018.05.003>
- Mescher, A. L. (2015). *Junquiera's Basic Histology & Atlas* (14th ed.). New York: Mc Graw Hill Education/Lange.



- Murphy, K. (2012). *Janeway's Immunobiology*. (D. Schanck, J. Scobie, E. Lawrence, J. Moldovan, & G. Lucas, Eds.). Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC.
- Neugebauer, S., Giamarellos-bourboulis, E. J., Pelekanou, A., Marioli, A., Baziaka, F., Tsangaris, I., ... Kiehntopf, M. (2016). Prognostic Tools Based on the Type of Infection, 1–14. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001740>
- O'Neil, D. (2013). *Human Blood: Blood Components*. Retrieved October 15, 2018, from [https://www2.palomar.edu/anthro/blood/blood\\_components.htm](https://www2.palomar.edu/anthro/blood/blood_components.htm)
- Olsson, B., Lautner, R., Andreasson, U., Öhrfelt, A., Portelius, E., Bjerke, M., ... Olsson, C. (2016). Articles CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer ' s disease : a systematic review and meta-analysis, 4422(16), 1–12. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00070-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00070-3)
- Raghuwanshi, B., & Pehlajani, N. (2016). Green Colour Donor Plasma. *Indian Journal of Anaesthesia*, 60(74), 86–87. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.191703>
- Reece, J. B., Urry, L. A., Cain, M. L., Waaserman, S. A., Minorsky, P. V., & Jackson, R. B. (2011). *Campbell: Biology* (10th ed.). United States of America: Pearson Education, Inc.
- Rice University. (2018). 4.3 Connective Tissue Supports and Protects – Anatomy and Physiology. Retrieved October 17, 2018, from <https://opentextbc.ca/anatomyandphysiology/chapter/4-3-connective-tissue-supports-and-protects/>
- Rita, A., Campisi, S., & Migliaccio, G. (2001). Standardization of progenitor cell assay for cord blood banking, 37, 595–600.

- Rodak, B. F., Keohane, E. M., Walenga, J. M., & Smith, L. J. (2016). *Rodak's Hematology: Clinical principles and applications (Fifth Edition)*. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Rogers, K. (Ed.). (2008). *Blood: Physiology and Circulation*. Animal Genetics. New York: Britannica Educational Publishing.
- Rosita, L. (2015). The Relationship of Sepsis Occurrence and The Reduction of Trombosit Count : A Research in PKU Muhammadiyah Yogyakarta Hospital for The Period of January to December 2010. *Journal of Health, Medicine, and Nursing*, 17, 26–31.
- Scanlon, V. C., & Sanders, T. (2015). *Essentials of Anatomy and Physiology (7th ed.)*. New York: E.A. Davis Company.
- Sherwood, L. (2010). *Human Physiology : From Cells to Systems*. (M. Arbogast, Ed.) (7th ed.). Belmont: Brooks-Cole.
- Shier, D., Butler, J., & Lewis, R. (2009). *Hole's essentials of Human Anatomy & Physiology (10th ed., Vol. 10)*. New York: McGraw-Hill Higher Education. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Sigillum Facultatis Medicae Tertiae Universitas Carolinae. (2018). Contents of Blood Plasma: Functions of Cells and Human Body. Retrieved October 15, 2018, from <http://fbtl.cz/en/skripta/v-krev-a-organy-imunitniho-systemu/2-slozky-krevni-plazmy/>
- Simon, A. Y., Sutherland, M. R., & Pryzdial, E. L. G. (2015). Dengue virus binding and replication by trombosit. *Blood*, 126(3), 378–385. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-598029>
- Thiel, H., Diem, H., & Haferlach, T. (2011). *Color Atlas of Hematology Practical and Clinical Diagnosis (2nd ed.)*. Stuttgart: Thieme.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2010). *Introduction to the Human Body: The Essentials of Anatomy and Physiology (8th ed.)*. New York: John Wiley & Sons Inc.

- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2012). Principles of Anatomy and Physiology. (B. Roesch, Ed.) (12th ed.). New Jersey: John Wiley & Sons, INC.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2017). Principles of Anatomy & Physiology (15th ed.). United States of America: John Wiley & Sons Inc.
- Tortora, G.J., & Jenkins, G.W. (2013) Anatomy and physiology :from science to life Hoboken, NJ : John Wiley & Sons
- Wadhwa, M., & Thorpe, R. (2008). Haematopoietic growth factors and their therapeutic use. <https://doi.org/10.1160/TH07-11-0703>
- Whittemore, S. (2009). The Circulatory System. Child psychiatry. New York: Chelsea House Publishers. <https://doi.org/10.1037/13306-027>
- World Health Organization. (2004). Laboratory biosafety manual. World Health Organization.

# Glossarium

- ADP (*Adenosine Diphosphate*) : Molekul hasil pemecahan ATP
- Amilose : Enzim yang berperan dalam penguraian amilum
- Antibodi : Molekul yang dihasilkan oleh sel plasma dan berperan dalam sistem imun adaptif dalam mengeliminasi antigen asing
- Antigen : Molekul asing yang memicu respon antibodi
- Aorta : Pembuluh arteri terbesar yang ada pada tubuh, merupakan arteri yang keluar dari ventrikel kiri jantung
- APC (*Activated Protein C*) : Protein antikoagulan yang berperan dalam kontrol hemostasis
- APC (*Antigen Presenting Cells*) : Sel yang dapat mempresentasikan antigen melalui MHC
- Arteri : Pembuluh darah yang membawa darah dengan kandungan oksigen tinggi (kecuali arteri pulmonalis) dari jantung ke seluruh tubuh dan memiliki dinding pembuluh tebal
- Asidofilik : Sifat suatu zat yang mengikat substansi dengan pH asam
- Asidosis : Kondisi pH darah yang terlalu asam dan menyebabkan terganggunya proses pengikatan oksigen oleh hemoglobin
- ATP (*Adenosine Triphosphate*) : Molekul sumber energi sel

Azurophilic	: Sifat suatu substansi di dalam sel yang bereaksi dengan pewarnaan Romanowsky menghasilkan warna biru keunguan. Granula azurofilik merupakan granula primer yang terbentuk pertama kali pada neutrofil.
Basofilik	: Sifat suatu zat yang mengikat substansi dengan pH basa
BCR ( <i>B cell receptor</i> )	: Reseptor pada permukaan sel B yang dapat mengenali antigen secara langsung
BFU ( <i>Burst Forming Unit</i> )	: Koloni sel progenitor yang pertama kali muncul pada jalur hematopoiesis
<i>Bohr Effect</i>	: Afinitas hemoglobin terhadap oksigen dan karbondioksida yang dipengaruhi oleh pH darah
Buffer	: Zat yang berfungsi untuk mempertahankan pH larutan
<i>Cascade effect</i>	: Suatu rantai reaksi yang berkesinambungan dan mempengaruhi satu sama lain
CD4 ( <i>Cluster Determination 4</i> )	: Molekul penanda permukaan sel T helper
CD8 ( <i>Cluster Determination 8</i> )	: Molekul penanda permukaan sel T sitotoksik
CFU ( <i>Colony Forming Unit</i> )	: Koloni sel progenitor yang lebih matur daripada BFU
<i>Chylomicrons</i>	: Bentuk molekul lipid yang dapat dibawa oleh darah
CLP ( <i>Common Lymphoid Progenitor</i> )	: Sering juga disebut dengan <i>Lymphoid Stem Cell</i> (sel punca Lymphoid) merupakan hasil diferensiasi pertama dari HSC dan menjadi asal muasal limfosit T dan limfosit B

- Chloride shift* : Pertukaran ion  $\text{Cl}^-$  masuk ke dalam eritrosit untuk menggantikan ion  $\text{H}_2\text{CO}_3^-$  yang keluar dari eritrosit
- CMP (Common Myeloid Progenitor)* : Sering juga disebut sebagai *Myeloid Stem Cell* (sel punca Myeloid) merupakan hasil diferensiasi pertama dari HSC dan menjadi asal muasal eritrosit, trombosit dan leukosit granuler serta monosit
- CSF (Colony Stimulating Factor)* : Senyawa kimia yang memicu terbentuknya koloni sel dari sel punca hematopoietic
- Diapedesis* : Proses berpindahnya leukosit dari pembuluh darah ke jaringan sekitarnya dengan cara menembus endotel pembuluh darah
- Diastole* : Tekanan darah saat ventrikel jantung mengalami relaksasi
- Disakaridase* : Enzim yang berperan dalam penguraian disakarida (laktosa, fruktosa, sukrosa) dalam proses pencernaan
- EDTA (Etylene-diamine Tetraacetic Acid)* : Zat antikoagulan yang memiliki dua gugus hidroksil yang aktif dan dapat mengikat ion  $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$
- EPO* : *Erythropoietin*, hormon yang dihasilkan oleh ginjal dan merupakan regulator utama proses eritropoiesis
- Eritrosit* : Eritrosit
- Fagositosis* : Proses memasukkan benda asing (yang berupa padatan) ke dalam sel
- Ferritin* : Protein penyimpan ion besi di jaringan dan sel-sel tubuh
- Filtrasi Fluida* : Proses penyaringan suatu campuran : Zat cair yang bergerak

<i>Heart Murmur</i>	: keadaan saat siklus jantung berlangsung tidak seperti pada keadaan normal dan terjadi perubahan pada siklus yang terbentuk
Hemoglobin	: Pigmen yang tersusun atas protein dan ion besi, berfungsi penting dalam pengikatan oksigen pada eritrosit
<i>Henry's Law</i>	: Hukum kelarutan gas dalam cairan yang menyatakan bahwa jumlah molekul gas yang terlarut dalam suatu cairan, sesuai dengan tekanan parsial dan kelarutan gas tersebut
Homeostasis	: Mekanisme untuk mempertahankan kondisi tubuh dan status sistem organ tetap dalam batas nilai normal
HSC ( <i>Hematopoietic Stem Cell</i> )	: Sel punca hematopoietik yang bersifat pluripoten dan menjadi asal muasal seluruh sel-sel darah
IFN- $\alpha$ (Interferon alfa)	: Salah satu sitokin yang berperan penting dalam sistem imun untuk memicu respon imun terhadap antigen
IgG	: Immunoglobulin G, merupakan salah satu kelas immunoglobulin
IgM	: Immunoglobulin M, merupakan salah satu kelas immunoglobulin
Interleukin	: Salah satu jenis sitokin yang dihasilkan oleh leukosit
<i>Ion binding molecule transport</i>	: Protein transmembran yang berfungsi sebagai transporter ion untuk membantu keluar masuknya ion melalui membran sel
Leukosit	: Sel darah putih

Ligan FLT-3	: Ligan <i>FMS-like tyrosine kinase</i> merupakan reseptor tirosin kinase kelas III yang terekspresi pada keseluruhan sel progenitor myeloid dan lymphoid
<i>Like-dissolve-like</i>	: Asas kelarutan zat yang menyatakan bahwa suatu zat dalam campuran akan saling larut apabila memiliki polaritas yang sama
MHC ( <i>Major Histocompatibility Complex</i> )	: Protein permukaan yang diekspresikan oleh sel presenter antigen untuk mempresentasikan antigen pada sel T
PCO <sub>2</sub>	: Tekanan parsial karbondioksida pada jaringan tubuh (termasuk pada darah)
Plasma	: Bagian darah yang berupa cairan dengan banyak protein terlarut termasuk faktor pembeku darah
PO <sub>2</sub>	: Tekanan parsial oksigen pada jaringan tubuh (termasuk pada darah)
SCF ( <i>Stem Cell Factor</i> )	: Salah satu faktor pertumbuhan yang dapat memicu sel punca hematopoietik maupun sel progenitor untuk berdiferensiasi
Sentrifugasi	: Proses pemusingan dengan memanfaatkan gaya sentrifugal suatu substansi dalam wadah sehingga dapat dipisahkan berdasarkan berat jenisnya, menggunakan mesin <i>sentrifuge</i>
Serum	: Bagian darah yang berupa cairan tanpa disertai protein dan faktor pembeku darah
Sistole	: Tekanan darah saat ventrikel jantung mengalami kontraksi
Sitokin	: Senyawa kimia yang menjadi sinyal perintah maupun penghambat untuk berbagai proses di tingkat seluler-molekuler

- TCR (*T cell Receptor*) : Reseptor pada permukaan sel T yang dapat mengenali antigen yang dipresentasikan melalui MHC
- TPO : *Thrombopoietin*, hormon yang dihasilkan oleh hati dan merupakan regulator utama proses trombopoiesis
- Transferrin : Protein plasma yang dapat mengikat ion besi dan membawanya dalam aliran darah
- Trombosit : keping darah (trombosit) untuk pembekuan darah
- Vena : Pembuluh darah yang membawa darah dengan kandungan karbondioksida tinggi (kecuali vena pulmonalis) dari seluruh tubuh kembali ke jantung
- Vena porta hepatica : Vena yang melalui hati sebelum kembali ke jantung

## Indeks

---

### A

<i>Activated Protein C</i>	104
<i>ankyrin</i>	121
arteri	14, 92, 93

---

### B

<i>buffer</i>	1, 43, 47
<i>bulk flow</i>	4, 118

---

### C

<i>cancer detection</i>	108
<i>cardiac cycle</i>	5

---

### D

darah	6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 50, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108
Darah	8, 9, 10, 11, 14, 16, 17, 21, 33, 51, 52, 97, 105

---

### E

eksresi	4, 121
Eritrosit	25, 26, 53, 121

---

**F**

Fibrinogen	33, 34, 35, 36, 97, 98, 102, 104
Fibrinolisin	103
Fibrinolisis	103
<i>fibrin-stabilizing factor</i>	90
<i>Fluid Connective Tissue</i>	3, 122
fluida	14

---

**G**

glukosa	11, 12, 13, 33
---------	----------------

---

**H**

<i>heart rate</i>	4
Hemostasis	91, 92, 97, 103, 104
Homeostasis	2, 17, 35
humoral	82

---

**I**

imun	8, 18, 20, 21, 31, 33, 50, 51, 53, 55, 65, 67, 71, 75, 76, 82, 85
imunoglobulin	71, 83, 84, 85, 86, 87
Imunoglobulin	83

---

**J**

Jantung	6, 7, 10, 118
---------	---------------

---

**K**

kolagen	91, 94, 100
---------	-------------

---

**L**

Limfosit 64, 65, 66, 77, 79, 80, 81, 82

---

**M**

Membran plasma 40, 55, 92

---

**O**

opsonisasi 71, 82

---

**P**

pembekuan 34, 35, 36, 90, 92, 93, 95, 97, 98, 99, 100, 101,  
102, 103, 104, 108

Prothrombinase 98, 100, 102

---

**S**

Sel mast 69

Sepsis 108, 113

sistem kardiovaskular 7

spasme vaskular 92, 93, 94

*spectrin* 40

---

**T**

Thrombostenin	89
Trombosit	89, 90, 92, 94

---

**V**

vena	19, 92
Vena Porta Hepatica	3
Vitamin K	102

## Biodata Penulis



dr. Linda Rosita, M. Kes., Sp. PK., lahir di Kepulauan Riau, pada 25 Februari 1970. Beliau meraih gelar profesi dokter di Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada. Kemudian, melanjutkan pendidikan masternya di almamater yang sama. Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Klinik. Jenjang Spesialis 1 beliau tempuh di Universitas Gadjah Mada untuk Program Studi Patologi Klinik. Beliau aktif mengikuti seminar, workshop, dan konferensi. Juga aktif pada berbagai kegiatan masyarakat. Saat ini beliau merupakan Dekan Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, periode 2018-2022.



Abrory Agus Cahya Pramana, S.Si., M.Sc., lahir di Pamekasan, Jawa Timur, pada 31 Agustus 1992. Beliau meraih gelar sarjana S1 di Universitas Gadjah Mada, Fakultas Biologi, dan melanjutkan pendidikan masternya di The University of Tokyo, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, Department of Biotechnology. Selama menempuh pendidikan S1 dan S2, beliau aktif mengikuti seminar, workshop, dan konferensi ilmiah. Saat ini, beliau menjadi dosen di Departemen Biokimia, Universitas Gadjah Mada, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan (FK-KMK).



Fathiya Rahma Arfira, S.Si., M. Biomed., lahir di Jombang, Jawa Timur, pada 1 Januari 1993. Beliau meraih gelar sarjana S1 di Universitas Gadjah Mada, Fakultas Biologi, dan melanjutkan pendidikan masternya di Universitas Gadjah Mada, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan (FK-KMK), Program Studi Magister Biomedis. Selama menempuh pendidikan S1 dan S2, beliau aktif mengikuti seminar, workshop, dan konferensi. Beliau juga pernah menjadi staf magang di Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan (FK-KMK)



UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA