

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Darah

2.1.1 Definisi dan Komponen Darah

Darah merupakan suatu cairan berwarna merah yang sangat lengkap, karena penting bagi manusia yang fungsinya mengangkut oksigen ke seluruh tubuh, sebagai mediator respon imun terhadap adanya suatu infeksi dan berperan dalam koagulasi. Darah adalah komponen penting yang terdiri dari komponen cair dan padat. Komponen cair disebut plasma dan yang padat disebut sel darah. Beberapa unsur sel darah antara lain sel darah merah (eritrosit), sel darah putih (leukosit) dan keping darah yang disebut trombosit. pembentukan dan pematangan sel darah ini terjadi di sumsum tulang, proses pembentukan sel darah ini disebut hematopoiesis. Volume darah secara keseluruhan rata-ratanya adalah 5 liter. Sekitar 55% nya adalah cairan, sedangkan 45% terdiri atas sel darah, angka ini dinyatakan dalam nilai hematokrit atau volume sel darah yang dipadatkan berkisar antara 40% sampai 47% (Khasanah, 2016).

2.1.2 Fungsi Darah

1. Bekerja sebagai transport internal, menghantarkan berbagai macam substansi untuk fungsi metabolisme darah.
2. Proteksi tubuh terhadap mikroorganisme, merupakan fungsi dari sel darah putih.
3. Proteksi terhadap cedera dan perdarahan, pencegahan perdarahan merupakan fungsi dari trombosit karena adanya faktor pembekuan, fibrinolitik yang ada pada plasma.
4. Mempertahankan temperatur tubuh, yaitu darah membawa panas dan bersirkulasi keseluruh tubuh.
5. Hasil metabolisme juga menghasilkan energi dalam bentuk panas (Khasanah, 2016).

2.2 Trombosit

2.2.1 Definisi Trombosit

Trombosit merupakan sel yang berbentuk kepingan berukuran 2-4 mikron, dikeluarkan dari sitoplasma megakariosit dan kemudian memasuki darah perifer sebagai sel untuk menutup luka. Trombosit terdiri dari sitoplasma yang bersifat basofilik yang pucat (hialomer), memiliki granula berupa granula azurofil (granulomer). Dengan pewarnaan Romanowsky akan berwarna merah pucat. Dalam darah tepi berumur pendek yaitu sekitar 10 hari, jumlahnya tidak merata, mudah menggumpal dan mudah rusak (Durachim & Astuti, 2018).

Trombosit berperan penting dalam mengontrol perdarahan. Apabila terjadi cedera vaskuler, trombosit menggumpal pada cedera tersebut. Substansi yang dilepaskan dari granula trombosit dan sel darah lainnya menyebabkan trombosit menempel satu sama lain sehingga membentuk sumbatan yang dapat menghentikan perdarahan untuk sementara. Substansi lain dilepaskan dari trombosit untuk mengaktifasi faktor pembekuan dalam plasma darah (Khasanah, 2016).

Interpretasi hasil atau nilai normal trombosit adalah 150.000 - 410.000/ μ L (Bain *et al.*, 2017).

2.2.2 Fungsi Trombosit

Fungsi utama trombosit berperan dalam proses pembekuan darah. Bila terdapat luka, trombosit akan berkumpul karena adanya rangsangan kolagen yang terbuka sehingga trombosit akan menuju ke tempat luka kemudian memicu pembuluh darah untuk mengkerut (supaya tidak banyak darah yang keluar) dan memicu pembentukan benang-benang pembekuan darah yang disebut dengan benang-benang fibrin. Benang-benang fibrin tersebut akan membentuk formasi seperti jaring-jaring yang akan menutupi daerah luka sehingga menghentikan perdarah aktif yang terjadi pada luka. Selain itu, ternyata trombosit juga mempunyai peran dalam melawan infeksi virus dan bakteri dengan memakan virus dan bakteri yang masuk dalam tubuh kemudian dengan bantuan sel-sel kekebalan tubuh lainnya menghancurkan virus dan bakteri di dalam trombosit tersebut (Durachim & Astuti, 2018).

Dengan sifat trombosit yang mudah pecah dan bergumpal bila ada suatu gangguan, trombosit juga mempunyai peran dalam pembentukan plak dalam pembuluh darah. Plak tersebut justru dapat menjadi hambatan aliran darah, yang seringkali terjadi di dalam pembuluh darah jantung maupun otak. Gangguan tersebut dapat memicu terjadinya stroke dan serangan jantung. Oleh karena itu, pada pasien-pasien dengan stroke dan serangan jantung diberikan obat-obatan (anti-platelet) supaya trombosit tidak terlalu mudah bergumpal dan membentuk plak di pembuluh darah. Pembentukan sumbat mekanik atau pembentukan platelet plug selama respons hemostasis normal terhadap cedera vascular sebagai respon untuk menghentikan perdarahan dengan cara mengurangi derasnya aliran darah yang keluar. Tanpa peran trombosit, atau jika jumlah trombosit kurang dapat mengakibatkan terjadinya kebocoran darah spontan melalui pembuluh darah kecil. Reaksi trombosit berupa adhesi, sekresi, agregasi dan fusi serta aktivitas proagulannya sangat penting untuk fungsinya (Durachim & Astuti, 2018).

2.2.3 Struktur Trombosit

Trombosit berukuran sekitar 2-4 μ , bagian selnya berbentuk bulat atau oval, dan trombosit tidak memiliki inti sel. Walaupun tidak memiliki inti, trombosit masih dapat melakukan sintesis protein karena memiliki kandungan RNA di dalam sitoplasmanya. Diameter selnya berkisar antara 1-3 mikron. Trombosit memiliki sistem membran tiga lapis (trilaminar) dan sistem membran yang memiliki ruang (kanalikuli). Bagian lapisan paling luar disebut zona perifer, membran ini berfungsi sebagai pelindung trombosit dari lingkungan luar sel dan berfungsi sebagai reseptor terhadap adanya kolagen yang muncul pada saat luka. Pada bagian tengah terdapat membran trombosit yang kaya akan fosfolipid yang akan membantu dalam proses pembekuan darah. Pada bagian dalam atau sub membran trombosit terdapat komponen mikrofilamen yang disebut trombastin. Komponen ini memiliki fungsi seperti aktomiosin yang berperan dalam kontraksi otot. Bentuk trombosit bulat atau kadang-kadang oval tergantung kondisi pada saat melakukan fungsinya (Durachim & Astuti, 2018).

Di dalam sitoplasma trombosit terdapat berbagai organel sel organel dan struktur penting lainnya, antara lain adalah mikrotubulus, nukletida, lisosom, granula, glikogen, mitokondria, *dense body*, dll. Antigen trombosit, pada permukaan trombosit juga ditemukan antigen penting yang merupakan penyebab penyakit autoimun terhadap trombosit. Antigen ini disebut *Human Platelete Antigen* (HPA) (Durachim & Astuti, 2018).



Gambar 1. Struktur trombosit (Durachim & Astuti, 2018)

2.2.4 Trombopoiesis

Trombopoiesis adalah proses terbentuknya trombosit. Adapun proses tersebut sebagai berikut.

1. Megakarioblast

Megakarioblast adalah sel besar yang diproduksi di sumsum tulang berukuran 25-40 um, rasio inti dan sitoplasma sangat besar bentuk inti bulat atau oval dengan kromatin inti halus dan biasanya terdapat 1-2 anak inti, sitoplasma biru tidak bergranula. Berbeda dengan sel lain, rata rata sel darah berukuran sekitar 16 mikron, sehingga akan mudah sekali untuk dikenalnya.

2. Promegakariosit

Promegakariosit mengandung inti yang terbagi menjadi 2 atau 4 lobus, dalam sitoplasma biasanya mulai melakukan pematangan dengan membentuk pepadatan seperti granula berwarna bening kebiru-biruan dan sitoplasma

tidak terlalu biru. Pada saat mekanisme pematangan sel ini, tampak tonjolan-tonjolan sitoplasma seperti gelembung. Inti menjadi sangat poliploid mengandung DNA (*Deoxyribonucleic Acid*) sampai 30 kali banyak dari sel normal. Sitoplasma sel ini homogen dan berwarna kebiru-biruan atau sangat basofilik.

3. Megakariosit

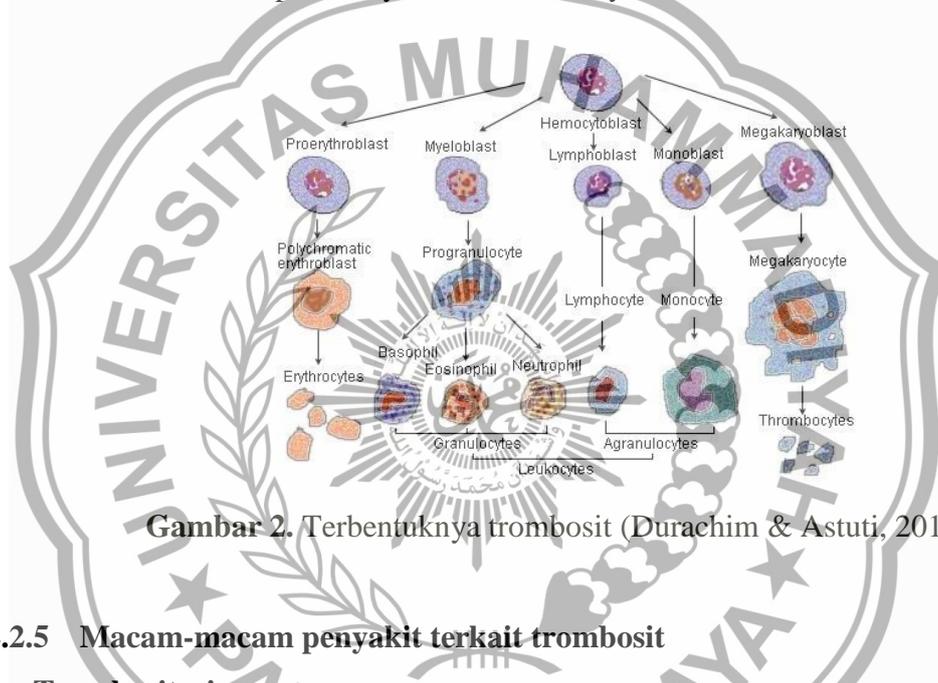
Megakariosit biasanya berukuran lebih besar daripada sel pendahulunya. Pada saat perubahan menjadi sel megakaryosit, perkembangan sitoplasma sangat besar. Perubahan terpusat pada sitoplasma dan melakukan pepadatan membentuk gumpalan-gumpalan granula dan melebar sehingga bentuk sel ini tampak sangat besar dengan ukuran bisa sampai diameter 35 - 150 mikron, inti dengan berlobus tidak teratur, kromatin kasar, anak inti tidak terlihat dan bersitoplasma banyak. Sitoplasma penuh terisi mitokondria, mengandung sebuah Retikulum Endoplasma Kasar (RE Rough) yang berkembang baik dan sebuah Kompleks Golgi luas. Dalam sitoplasma terdapat banyak granula berwarna biru kemerah-merahan. Dengan matangnya Megakariosit terjadi banyak invaginasi dari membran plasma yang membelah-belah seluruh sitoplasma, membentuk membran dermakasi yang memberi sekat pada tiap tempat. Sistem ini membatasi daerah sitoplasma megakariosit dan beberapa bagian dari sitoplasma yang bergranula itu kemudian melepaskan diri dan membentuk trombosit. Dari satu megakariosit yang sudah tua dan matang akan pecah menjadi kepingkeping atau fragmen-fragmen menjadi trombosit. Satu megakaryosit akan menghasilkan keping-keping darah atau trombosit sampai 3000-4000 sel trombosit. Setelah megakariosit melepaskan banyak trombosit dan sitoplasma yang berisi trombosit habis maka yang tertinggal hanya inti saja dan oleh sistem RES dalam hal ini makrofag akan memfagositosis inti ini untuk dihancurkan dan dicernakan.

4. Trombosit (Platelete)

Merupakan sel yang berbentuk kepingan berukuran 2-4 mikron, dikeluarkan dari sitoplasma megakariosit dan kemudian memasuki darah perifer sebagai sel untuk menutup luka. Trombosit terdiri dari sitoplasma yang

bersifat basofilik yang pucat (hialomer), memiliki granula berupa granula azurofil (granulomer). Dengan pewarnaan Romanowsky akan berwarna merah pucat. Dalam darah tepi berumur pendek yaitu sekitar 10 hari, jumlahnya tidak merata, mudah menggumpal dan mudah rusak.

Trombosit berukuran sekitar 2 - 4 mikron, bagian selnya berbentuk bulat atau oval, dan trombosit tidak memiliki inti sel. Walaupun tidak memiliki inti, trombosit masih dapat melakukan sintesis protein karena memiliki kandungan RNA di dalam sitoplasmanya. Diameter selnya berkisar antara 1-3 mikron.



Gambar 2. Terbentuknya trombosit (Durachim & Astuti, 2018)

2.2.5 Macam-macam penyakit terkait trombosit

1. Trombositosis

Trombositosis adalah kondisi dimana jumlah trombosit di dalam darah jumlahnya lebih dari normal (tinggi), dan keadaan ini bisa berupa reaktif atau primer (juga disebut penting dan disebabkan oleh penyakit mieloproliferative). Meskipun sering tanpa gejala (terutama bila merupakan reaksi sekunder), trombositosis dapat menjadi predisposisi trombotik pada beberapa keadaan dari pasien.

Kondisi trombositosis meningkat karena adanya rangsangan, tetapi apabila rangsangan yang menyebabkan tingginya trombosit hilang, maka jumlah trombosit kembali normal. Kondisi trombositosis berupa kelainan pada tingginya jumlah trombosit yang diproduksi oleh tubuh, seorang penderita

trombositosis dapat memiliki jumlah trombosit hingga $600 \times 10^9/l$ atau lebih. Trombositosis bisa menjadi penyebab utama kondisi penggumpalan darah. Kondisi ini dapat terpicu pula oleh penyakit lain yang sudah dimiliki atau diderita sebelumnya sehingga pemeriksaan awal dapat turut menentukan jenis trombositosis apa yang dialami pasien.

Penyebab trombositosis :

Trombositosis dapat disebabkan oleh infeksi, gangguan pada tulang dan sumsum tulang, atau kondisi lainnya. Beberapa jenis trombositosis, antara lain:

- Trombositosis/trombositemia sekunder atau trombositosis reaktif. Trombositosis ini umumnya disebabkan oleh infeksi atau penyakit lain yang sudah ada atau sedang diderita.
- Trombositosis primer atau trombositosis esensial. Trombositosis ini disebabkan oleh gangguan pada sumsum tulang. Kondisi ini merupakan yang lebih sering menjadi penyebab penggumpalan darah. Penyebab pasti yang mendasari gangguan pada sumsum tulang tersebut belum diketahui (Durachim & Astuti, 2018).

2. Trombositopenia

Trombositopenia atau kekurangan trombosit adalah istilah medis yang digunakan untuk penurunan jumlah trombosit di bawah batas minimal. Trombositopenia bisa dialami oleh anak-anak maupun orang dewasa dan akan menyebabkan penderitanya lebih rentan mengalami perdarahan. Meski jarang terjadi, trombositopenia yang tidak ditangani dapat memicu perdarahan dalam yang bahkan bisa berakibat fatal (misalnya perdarahan otak). Terutama jika jumlah trombosit penderita berada di bawah angka 10.000 per mikroliter darah.

Trombositopenia terkadang tidak menunjukkan gejala apa pun. Apabila ada, gejala utamanya adalah perdarahan. Indikasi tersebut dapat terjadi di luar maupun di dalam tubuh dan terkadang sulit dihentikan. Contohnya adalah mimisan, gusi berdarah, dan luka yang terus berdarah. Gejala-gejala lain yang mungkin menyertai trombositopenia bisa berupa:

- Kelelahan
- Menstruasi dengan volume darah berlebihan
- Memar-memar pada tubuh.
- Bintik-bintik merah keunguan pada kulit (Durachim & Astuti, 2018).

3. ITP (*Immune Thrombocytopenic Purpura*)

Penyakit ITP adalah penyakit autoimun yang disebabkan adanya destruksi trombosit normal akibat adanya antibodi (antibody-mediated destruction of platelets) dan gangguan produksi megakariosit. Penyakit ITP merupakan kelainan akibat disregulasi imun dengan hasil akhir adanya hilangnya toleransi sistem imun terhadap antigen diri yang berada di permukaan trombosit dan megakariosit. Sel T teraktivasi akibat pengenalan antigen spesifik trombosit pada APC (antigen presenting cell) yang kemudian menginduksi ekspansi antigen-spesifik pada sel B. Kemudian sel B menghasilkan autoantibodi yang spesifik terhadap glikoprotein yang diekspresikan pada trombosit dan megakariosit. Trombosit yang bersirkulasi diikat oleh autoantibodi trombosit kemudian terjadi pelekatan pada reseptor FC makrofag limpa yang mengakibatkan penghancuran trombosit. Selain itu, terbentuk juga autoantibodi anti megakariosit yang mengurangi kemampuan megakariosit untuk menghasilkan trombosit.³ Terjadi produksi autoantibodi yang meningkatkan penghancuran trombosit oleh makrofag limpa dan menurunnya produksi trombosit akibat antibodi anti-megakariosit.

Pasien ITP mempunyai gambaran klinis yang khas, yaitu terjadi pada anak usia 4-6 tahun yang tampak “sehat” dengan gambaran perdarahan kulit seperti hematoma dan petekiae. Sebanyak 75% pasien datang dengan jumlah trombosit <20.000/ μ L (Sari, 2018)

4. Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) merupakan penyakit serius dimana terjadi aktivasi koagulasi yang meningkat, persisten, dan menyeluruh, serta biasanya menyebabkan pembentukan mikrotrombus pada mikrovaskuler. Pada saat yang sama, konsumsi trombosit dan

protein koagulasi dapat menginduksi perdarahan masif.³ DIC selalu memiliki penyakit yang mendasarinya seperti infeksi berat, keganasan hematologi, trauma atau gangguan obstetrik. Gejala umum DIC adalah gejala perdarahan dan gejala organ.

Menurut International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Scientific and Standardization Committee, Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) adalah sindrom yang ditandai dengan aktivasi koagulasi intravaskular dengan hilangnya lokalisasi yang timbul dari penyebab yang berbeda. Hal ini dapat berasal dari dan menyebabkan kerusakan pada mikrovaskulatur. Kondisi yang cukup parah dapat menyebabkan disfungsi organ. Darah yang membentuk thrombin dan fibrin intravaskular mengakibatkan pembentukan thrombosis pembuluh darah kecil sampai sedang, disfungsi organ serta perdarahan hebat. Infeksi bakteri terutama pada sepsis merupakan kondisi klinis umum yang berhubungan dengan DIC. Aktivasi koagulasi menyeluruh yang terjadi pada infeksi dimediasi oleh komponen sel membran mikroorganisme (lipopolisakarida atau endotoksin) yang menyebabkan respons inflamasi menyeluruh melalui aktivasi sitokin-sitokin inflamasi. Trauma berat dan luka bakar merupakan kondisi lain yang berhubungan dengan DIC. Kanker solid dan hematologi juga dapat berhubungan dengan DIC yang merupakan komplikasi sampai dengan 15% kasus metastasis tumor atau leukemia akut.

5. Bernad-Soulier Syndrom (BSS)

BSS adalah gangguan pembekuan darah yang menghambat kemampuan darah trombosit untuk saling menempel dan menyebar di sekitar pembuluh yang rusak. Pembekuan darah adalah proses kompleks yang menghentikan kebocoran darah melalui lubang pada dinding pembuluh darah yang rusak. Ketika pembuluh darah terluka, secara otomatis menyempit untuk mengurangi aliran darah ke daerah yang rusak. Biasanya, sel-sel kecil yang bersirkulasi dalam darah yang disebut trombosit menempel pada dinding pembuluh yang rusak (proses yang

disebut adhesi trombosit) dan menggumpal untuk membentuk sumbat di tempat cedera (disebut agregasi trombosit). Sumbat trombosit adalah kemudian diperkuat dengan protein yang disebut fibrin.

Pasien dengan BSS memiliki jumlah trombosit yang tidak mencukupi. Selain itu, trombosit akan lebih besar dari biasanya dan tidak berfungsi dengan baik. Gangguan tersebut disebabkan oleh defisiensi glikoprotein Ib/IX/V, yaitu protein yang terdapat pada permukaan trombosit. Protein ini sangat penting untuk agregasi trombosit pada sekitar pembuluh darah yang terluka. Setiap kekurangan protein ini akan mengakibatkan episode perdarahan yang berkepanjangan karena trombosit gagal terbentuk gumpalan.

2.2.6 Macam-macam pemeriksaan jumlah trombosit

Adapun beberapa metode yang dapat dilakukan untuk pemeriksaan jumlah trombosit adalah:

1. Metode manual dengan Rees Ecker

Prinsip pemeriksaan: Darah dengan penambahan reagensia Rees Ecker, maka sel selain eritrosit dan trombosit akan lisis. Jumlah trombosit dihitung pada bilik hitung Improved Neubauer menggunakan mikroskop pada perbesaran 400x. Jumlah sel trombosit ditentukan dengan mengalikan faktor perhitungan. Pemeriksaan Hitung Trombosit Cara Langsung dilakukan dengan menggunakan; Hemositometer, mikropipet 10 mikron, mikropipet 1000 mikron, tip kuning, tip biru, tabung reaksi, cawan petri, mikroskop. Bahan yang digunakan pada pemeriksaan ini adalah reagensia Rees Ecker dan sampel darah EDTA.

Prosedur Kerja :

1. Darah sampel dimasukkan ke dalam pipet sampai tanda 1.
2. Larutan pengencer/reagensia Rees Ecker dimasukkan ke dalam pipet sampai tanda 101 dan dihomogenkan.
3. Campuran tersebut dimasukkan ke dalam bilik hitung (satu aliran).
4. Larutan dalam bilik hitung diinkubasi terlebih dahulu selama 10 menit di dalam cawan petri tertutup yang dialasi oleh tisu/kapas basah.

5. Trombosit dihitung pada 25 kotak kecil di bagian tengah bilik hitung dengan luas 1mm^2 menggunakan mikroskop dengan perbesaran lensa objektif 40x. Perhitungan dilakukan dengan memperhatikan ketentuan “kiri atas”. Ketentuan “kiri atas” adalah trombosit yang menyinggung garis batas sebelah kiri dan batas atas dihitung, sedangkan trombosit yang menyinggung garis batas sebelah kanan dan bawah tidak dihitung.
6. Jumlah trombosit yang ditemukan dikalikan dengan faktor pengenceran, kemudian hasil perhitungan dilaporkan sebagai jumlah trombosit sampel.



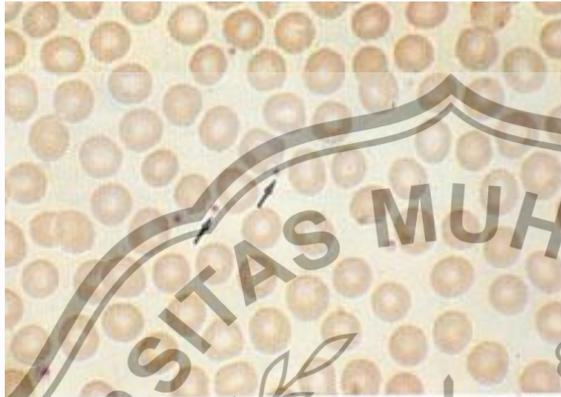
Gambar 3. Bilik hitung Improved Neubauer (Durachim & Astuti, 2018)

Kelebihan dari metode hitung manual adalah lebih mudah dan sederhana serta biaya yang lebih murah. Sedangkan kekurangannya adalah pengamatan dengan mata seseorang sangat dipengaruhi oleh kemampuan dan ketahanan pengamat, serta membutuhkan waktu yang cukup lama (Habibah, 2018).

2. Metode Estimasi Barbara Brown

Menurut Barbara Brown, untuk mencari estimasi jumlah trombosit terlebih dahulu ditentukan jumlah trombosit sebanyak 5-10 lapang pandang dengan perbesaran 100X, pada daerah tipis dimana eritrosit tersusun bebas atau sedikit *overlapping* (tumpang tindih). Rerata yang diperoleh dikalikan dengan $20.000/\text{mm}^3$. Hasil perkalian tersebut merupakan jumlah trombosit secara estimasi (Rohmawati, 2003).

Kelebihan dari metode ini dapat mengamati ukuran dan morfologi trombosit. Kekurangan dari metode ini adalah penyebaran trombosit yang tidak merata karena perlekatan trombosit pada kaca sehingga mengakibatkan penilaian jumlah trombosit yang berbeda (Habibah, 2018).



Gambar 4. Trombosit pada apusan darah (Durachim & Astuti, 2018)

3. Metode Otomatis dengan *Hematology Analyzer*

Prinsip pemeriksaan metode otomatis dengan *Hematology Analyzer* menggunakan prinsip *flow cytometry*. Prinsip tersebut memungkinkan sel-sel masuk *flow chamber* untuk dicampur dengan *diluent*, kemudian dialirkan melalui aperture berukuran kecil yang memungkinkan sel lewat satu persatu. Aliran yang keluar ini akan dilewatkan melalui medan listrik untuk kemudian dipisah-pisah sesuai muatannya (*cell sorting*) (Rohmawati, 2003).

Kelebihan dari pemeriksaan ini adalah lebih mudah tidak melelahkan petugas laboratorium, jika harus banyak melakukan pemeriksaan jumlah trombosit. Kekurangan dari pemeriksaan ini adalah trombosit yang besar (*giant trombosit*) atau beberapa trombosit yang menggumpal tidak dapat terhitung (Habibah, 2018).



Gambar 5. Hematology Analyzer Sysmex XP-300™
(<http://www.sysmex-europe.com/>)

