

Skripsi  
November 2020

**PROFIL HEMATOLOGI PADA PASIEN PENYAKIT KRONIS DI  
INDONESIA**



**OLEH :  
WILLIAM SUCIANGTO  
C011 17 1 512**

**PEMBIMBING :  
Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM**

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK  
MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI PENDIDIKAN  
DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
2020**

**PROFIL HEMATOLOGI PASIEN PENYAKIT KRONIS DI INDONESIA**

Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran

**WILLIAM SUCIANGTO**

**C011171512**

**PEMBIMBING:**

Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**SKRIPSI**

**“PROFIL HEMATOLOGI PASIEN PENYAKIT KRONIS DI INDONESIA”**

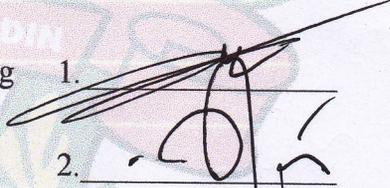
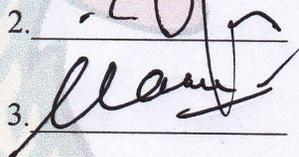
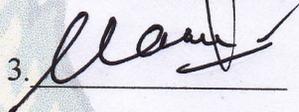
Disusun dan Diajukan Oleh :

**WILLIAM SUCIANGTO**

**C011171512**

Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nama penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM	Pembimbing	1. 
2.	Dr. dr. Femi Syahrani, Sp.PD, K-R	Penguji I	2. 
3.	Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, KEMD	Penguji II	3. 
4.	Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD, KGH	Penguji III	4. 

Mengetahui :

Wakil Dekan  
Bidang Akademik, Riset & inovasi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Ketua Program Studi  
Sarjana Kedokteran  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes  
NIP. 196711031998021001

Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si  
NIP 196805301997032001

## HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar hasil di Departemen Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

### **“PROFIL HEMATOLOGI PASIEN PENYAKIT KRONIS DI INDONESIA”**

**Hari/Tanggal : Jum,at/06 November 2020**

**Waktu : 09.30 WITA -selesai**

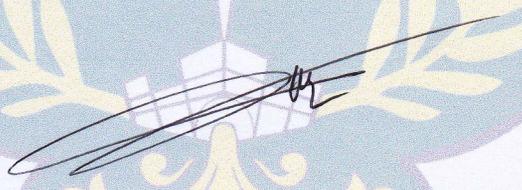
**Tempat : Departemen Ilmu Penyakit Dalam**

**Fakultas Kedokteran**

**Universitas Hasanuddin**

**Makassar, 06 November 2020**

**Pembimbing,**



**Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM**  
**NIP. 19660196199990302001**

## HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Dengan ini saya menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain.

Makassar, 06 November 2020



WILLIAM SUCIANGTO

C011171512

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena hanya berkat limpahan karunia-Nyalah sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal skripsi dengan judul “Profil Hematologi pada Pasien Penyakit Kronis di RSUD DR Wahidin Sudirohusodo Tahun 2019” ini.

Penulis menyadari bahwa terselesaikannya skripsi ini bukan hanya karena hasil usaha penulis seorang diri, melainkan juga karena adanya bantuan berbagai pihak, sehingga dalam kesempatan kali ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebanyak-banyaknya kepada semua pihak yang telah membantu penyelesaian proposal ini, baik secara materil maupun moril. Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan yang setinggi-tingginya penulis berikan kepada Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM selaku pembimbing dalam penulisan proposal ini atas segala limpahan waktu, tenaga, pikiran, semangat, doa, motivasi, ilmu, dan bimbingannya sehingga proposal skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

Tak lupa, dalam kesempatan kali ini pula, penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada semua pihak atas segala dukungan dan sumbangsuhnya kepada penulis, yang akan selalu diingat dan dikenang oleh penulis, yaitu :

1. Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D. yang telah memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. dr. Firdaus Hamid, Ph.D. yang telah memberikan bantuan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. dr. Aminuddin, M.Nut&Diet., Ph.D selaku koordinator mata kuliah skripsi beserta seluruh stafnya.
5. Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM selaku KPM Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus pembimbing dan penguji dalam proposal skripsi ini yang telah memberikan berbagai saran dan masukan sehingga proposal skripsi ini dapat terselesaikan tepat pada waktunya.
6. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD, KGH selaku penguji yang telah memberi saran untuk perbaikan proposal skripsi ini.
7. Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD selaku penguji yang telah memberi saran untuk perbaikan proposal skripsi ini.
8. Dr. dr. Femi Syahriani, Sp.PD, K-R selaku penguji yang telah memberi saran untuk perbaikan proposal skripsi ini.
9. Segenap staf pengajar dan karyawan Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
10. Teman satu pembimbing skripsi penulis, Muh. Bakti atas motivasi, dukungan, serta kerja samanya dalam penyelesaian proposal skripsi ini.
11. Muh. Farid Firmansyah Sabir, Irfandy Faisal, Muh. Zaki Rahmani dan seluruh sahabat tercinta dari group “SEJAWAT” yang telah membantu memberikan berbagai dukungan, motivasi, dan doa kepada penulis dalam menyelesaikan proposal skripsi ini.
12. Seluruh teman-teman seperjuangan dari Angkatan 2017 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (V17REOUS) yang telah menjadi rekan-rekan yang

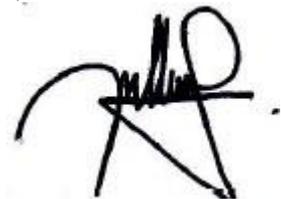
baik selama penulis menjalani pendidikan di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

13. Seluruh teman-teman dari Ikatan Mahasiswa Kedokteran Buddhis Universitas Hasanuddin (IMKIS).
14. Terima kasih pula kepada semua pihak lainnya yang telah memberikan dukungan kepada penulis, baik secara langsung maupun tidak langsung, yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu. Semoga kebaikan semuanya membuahkan kebahagiaan dalam waktu yang panjang.

Penulis sepenuhnya menyadari bahwa proposal skripsi ini masih penuh dengan kekurangan serta jauh dari kata sempurna, oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan demi pengembangan dan kemajuan ilmu pengetahuan di masa mendatang.

Akhir kata, semoga proposal skripsi ini memberi manfaat yang sebesar-besarnya bagi semuanya.

Makassar, 06 November 2020



WILLIAM SUCIANGTO

## DAFTAR ISI

Sampul .....	i
Lembar Pengesahan .....	iii
Lembar Pengesahan .....	iv
Halaman Pernyataan Anti Plagiarisme .....	v
Kata Pengantar .....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Penyakit Kronis.....	5
2.2 Stroke .....	5
2.3 Diabetes Melitus .....	7
2.4 Hepatitis .....	9
2.5 Hematologi.....	11
a. Hematopoiesis .....	11
b. Plasma darah .....	12
c Eritrosit.....	12
d. Hemoglobin (Hb).....	13
e. Mean Cospucular Volume (MCV).....	14
f. Mean Cospucular Hemoglobin (MCH) .....	14
g. Mean Cospucular Hemoglobin (MCHC).....	14
h. Hematokrit (Hct).....	14
i. Leukosit .....	14
j. Neurofil.....	16
k. Eosinofil.....	16
l. Monosit .....	16
m. Basofil.....	17
n. Limfosit.....	17
o. Trombosit.....	17
2.6. Kerangka Teori .....	19
<b>BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b>	
3. Kerangka Konsep.....	20
3.1. Variabel Penelitian.....	20
3.2. Definisi Operasional .....	20
3.3. Hipotesis Penelitian .....	22
3.3.1. Hipotesis Nol .....	22
3.3.2. Hipotesis Alternatif.....	22
<b>BAB IV METODOLOGI PENELITIAN</b>	
4.1 Desain Penelitian .....	23
4.2 Alur Penelitian .....	23
4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	24
4.3.1. Lokasi Penelitian.....	24
4.3.2. Waktu Penelitian.....	24
4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	24
4.4.1 Kriteria Inklusi .....	24

4.4.2 Kriteria Eksklusi .....	24
4.5 Jenis Data dan Instrumen Penelitian .....	25
4.5.1 Jenis Data Penelitian .....	25
4.5.2 Instrumen Penelitian .....	25
4.6 Manajemen Penelitian.....	25
4.7 Jadwal Penelitian .....	25
<b>BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>27</b>
5.1. Profil Hematologi pada Pasien Stroke di Indonesia .....	27
5.2. Profil Hematologi pada Pasien Diabetes Mellitus di Indonesia.....	30
5.3. Profil Hematologi pada Pasien Hepatitis B di Indonesia.....	35
5.4. Profil Hematologi pada Pasien Hepatitis C di Indonesia.....	38
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>41</b>
6.1. Kesimpulan .....	41
6.2. Saran .....	41
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>42</b>
Lampiran .....	49

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### 1.1. Latar Belakang

Penyakit kronis adalah penyakit yang terjadi secara berkepanjangan, dengan tingkat kesembuhan yang sangat jarang mencapai kesembuhan secara sempurna. Penyakit-penyakit yang tergolong sebagai kronis ada beberapa macam, diantaranya adalah stroke, penyakit hati, diabetes, artritis, dan kanker<sup>(1)</sup>.

Penyakit-penyakit kronis yang terdiri dari beberapa macam penyakit terdengar cukup mengerikan bagi sebagian orang, namun tidak semua penyakit kronis bersifat mengancam nyawa. Namun demikian, penyakit-penyakit kronis tetap harus diwaspadai, karena perlangsungannya yang lama akan menimbulkan gangguan pada fisiologis tubuh penderita dalam waktu yang lama pula, sehingga pada akhirnya, gangguan ini akan memengaruhi kehidupan sehari-hari penderita penyakit kronis. Selain itu, kondisi perlangsungan penyakit yang lama pada beberapa penyakit kronis dapat pula mengakibatkan kegagalan pada beberapa organ tubuh, sehingga pada akhirnya, penyakit kronis ini juga akan berujung sebagai penyakit yang mengancam jiwa. Oleh karena itu, penyakit kronis merupakan kondisi yang tidak dapat dianggap remeh serta harus ditindaki secara serius demi meningkatkan kualitas hidup pasien agar dapat menjadi lebih produktif dan dapat berkontribusi bagi masyarakat di sekitarnya.

Selain menurunkan kualitas hidup penderita, penyakit kronis juga akan menjadi beban secara ekonomi bagi keluarga dan kelompok tempat pasien tersebut berada. Sehingga selain menimbulkan masalah secara medis, penyakit kronis pun menimbulkan beban secara ekonomi, sosial, serta psikologis, bukan

hanya bagi pasien itu sendiri, melainkan juga bagi keluarga pasien serta masyarakat <sup>(1)</sup>. Oleh karena itu, penyakit kronis ini merupakan masalah yang harus menjadi perhatian serius semua pihak agar tidak semakin menambah beban pasien dan masyarakat secara umum.

Menurut data RISKESDAS 2018, penyakit kronis terbanyak yang diderita oleh masyarakat Indonesia adalah stroke dengan prevalensi sebesar 10,9%, hipertensi dengan prevalensi sebesar 8,8%, penyakit ginjal kronis dengan prevalensi sebesar 3,8%, diabetes melitus dengan prevalensi sebesar 2%, kanker dengan prevalensi sebesar 1,8%, disusul oleh hepatitis dengan prevalensi sebesar 0,4%. Berdasarkan hasil RISKESDAS 2018, prevalensi pasien penderita penyakit kronis cenderung meningkat dari tahun 2013 ke tahun 2018 <sup>(3)</sup>. Hal ini menjadi bukti bahwa penyakit kronis merupakan sebuah urgensi bersama bagi masyarakat, apalagi dengan peningkatan prevalensi dari tahun 2013 ke tahun 2018.

Stroke adalah kondisi dimana terputusnya suplai darah ke otak akibat adanya penyumbatan atau pecah pembuluh darah, yang pada akhirnya menyebabkan kematian pada sebagian sel-sel di area-area otak tertentu. Pada saat serangan stroke terjadi, maka penderita menjadi lebih rentan terhadap beberapa penyakit dan komplikasi. Stroke merupakan penyebab kematian dan kecacatan nomor satu di Indonesia <sup>(35)</sup>.

Diabetes melitus adalah kelainan metabolik menahun yang disebabkan oleh tidak cukupnya insulin diproduksi oleh pankreas atau ketidakmampuan tubuh menggunakan insulin secara efektif <sup>(5)</sup>. Berdasarkan data RISKESDAS 2018, diabetes melitus merupakan penyakit kronis terbanyak keempat di Indonesia <sup>(3)</sup>. Oleh karena cukup tingginya kejadian diabetes melitus di Indonesia, maka

penyakit ini perlu menjadi perhatian kita bersama, apalagi dengan perlangsungannya yang menahun dan dapat mengarah ke berbagai komplikasi.

Hepatitis merupakan peristiwa radang yang terjadi pada sel-sel hepatosit, dengan berbagai macam kemungkinan pencetus, baik virus hepatitis, obat-obatan termasuk obat-obatan tradisional, alkohol, lemak, dan penyakit autoimun. Hepatitis muncul dalam beberapa variasi, hepatitis A dan E sangat sering muncul sebagai kejadian luar biasa di beberapa negara, namun memiliki perlangsungan akut, sedangkan hepatitis B dan C dapat menjadi hepatitis dengan perlangsungan kronis, bahkan menimbulkan sirosis hepatis yang kemudian dapat menjadi kanker hepar <sup>(6)</sup>. Angka kejadian hepatitis pada tahun 2018 adalah 0,4 %, dimana angka ini harus diwaspadai karena menunjukkan peningkatan kejadian hepatitis dimana pada tahun 2013, hanya sebesar 0,2% dari keseluruhan penduduk di Indonesia <sup>(3)</sup>.

Banyak kelainan hematologi dapat terjadi pada penyakit-penyakit kronis. Misalkan pada stroke, dapat dijumpai anemia, polisitemia, dan juga kelainan morfologi dari eritrosit, seperti *sickle cell* anemia <sup>(7)</sup>. Selain kelainan itu, leukositosis, neutrofilia, dan perubahan ukuran platelet juga dapat ditemui pada pasien-pasien stroke <sup>(8)</sup>. Sedangkan untuk diabetes melitus, kelainan-kelainan hematologi yang dapat terjadi di antaranya adalah anemia, hiperkoagulasi akibat kelainan pada trombosit, penurunan jangka waktu hidup trombosit, serta penurunan fungsi leukosit <sup>(9)</sup>. Terdapat dua tipe hepatitis dengan perlangsungan kronis, yaitu hepatitis B dan C. Untuk hepatitis B, dapat terjadi trombositopenia <sup>(10)</sup>. Sedangkan pada hepatitis C, kelainan hematologi yang dapat terjadi meliputi trombositopenia, anemia, neutropenia, serta peningkatan limfosit <sup>(11)</sup>.

Dikarenakan tingginya prevalensi serta besarnya masalah yang ditimbulkan oleh stroke, diabetes melitus, dan hepatitis, maka penulis terdorong untuk

melakukan studi literatur mengenai profil hematologi ketiga penyakit tersebut, karena tingginya kejadian ketiga penyakit tersebut sehingga dianggap dapat mewakili keseluruhan penyakit kronis yang menimbulkan masalah terbesar bagi kesehatan masyarakat di dunia secara umum, dan di Indonesia secara khusus.

## 1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian yang telah dipaparkan sebelumnya, maka dirumuskanlah masalah yaitu bagaimanakah profil hematologi pada pasien penyakit kronis di RSUP DR Wahidin Sudirohusodo tahun 2019?

## 1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari diadakannya studi literatur ini adalah untuk mengetahui profil hematologi pada pasien penyakit kronis di Indonesia.

## 1.4. Manfaat Penelitian

1. Hasil studi literatur ini dapat dijadikan bacaan dan sumber acuan mengenai profil hematologi pada pasien-pasien yang menderita penyakit kronis.
2. Bagi peneliti sendiri, studi literatur ini dapat menjadi sumber pengetahuan tambahan yang menunjang praktek klinis kelak.
3. Bagi instansi kesehatan dan departemen terkait lainnya, studi literatur ini dapat menjadi tambahan informasi mengenai penyakit-penyakit kronis.
4. Bagi tenaga kesehatan, studi literatur ini dapat menjadi informasi tambahan dalam diagnosis dan tindakan kuratif penyakit-penyakit kronis.
5. Bagi peneliti dan ilmu pengetahuan, studi literatur ini dapat menjadi sumber acuan untuk penelitian-penelitian yang lebih lanjut.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Penyakit Kronis

Sakit kronis adalah kondisi sakit yang memiliki perlangsungan lama. Parameter suatu penyakit dapat dikatakan sebagai kronis adalah jika penyakit tersebut tidak berakhir dalam waktu kurang lebih tiga bulan <sup>(2)</sup>. Terdapat berbagai macam penyakit yang tergolong sebagai penyakit kronis. Beberapa contoh penyakit kronis adalah leukimia, diabetes melitus, hipertensi, kusta, tuberkulosis, epilepsi, AIDS, dan sebagainya <sup>(32)</sup>.

#### 2.2. Stroke

Stroke adalah kondisi dimana terputusnya suplai darah ke otak yang dikarenakan adanya penyumbatan atau pecahnya pembuluh darah, yang pada akhirnya menyebabkan kematian pada sebagian sel-sel di area-area otak tertentu <sup>(35)</sup>. Manifestasi stroke dapat dalam bentuk beragam gejala, misalkan bicara pelo, kelumpuhan, gangguan menelan, dan sebagainya <sup>(36)</sup>.

Terdapat dua macam stroke, yaitu stroke akibat sumbatan (stroke iskemik) serta stroke akibat perdarahan (hemoragik). Kedua jenis stroke ini memiliki dampak yang sama-sama mengakibatkan otak mengalami kekurangan suplai darah yang pada akhirnya mengakibatkan otak mengalami kekurangan suplai oksigen dan zat makanan sehingga jaringan-jaringan saraf di otak mengalami kematian. Ada dua macam faktor resiko stroke, yaitu *modifiable risk factor* dan *unmodifiable risk factor*. Yang termasuk ke dalam *modifiable risk factor* adalah hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, merokok, dan obesitas. Sedangkan yang termasuk *unmodifiable risk factor* adalah usia tua, jenis kelamin laki-laki, ras, riwayat keluarga, riwayat stroke sebelumnya <sup>(34)</sup>.

Ada beberapa kelainan hematologi yang dapat ditemukan pada pasien-pasien stroke. Untuk kelainan pada eritrosit, yang dapat ditemukan pada pasien-pasien stroke adalah anemia dan polisitemia <sup>(7)</sup>. Kelainan hematologi lain yang dapat ditemui adalah leukositosis, neutrofilia, serta kelainan dalam ukuran trombosit <sup>(8)</sup>. Anemia dan polisitemia bukan disebabkan oleh stroke, namun merupakan salah satu penyebab dari stroke itu sendiri, sehingga kelainan eritrosit ini dapat ditemui juga pada pasien-pasien stroke, meski tidak pada semua pasien-pasien stroke. Sedangkan leukositosis, neutrofilia, serta kelainan ukuran trombosit merupakan efek hematologi yang ditimbulkan dari stroke terhadap pasiennya.

Anemia pada pasien stroke dapat berawal dari kondisi paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, dimana terjadi produksi sel-sel darah merah yang menjadi target lisis oleh komplemen-komplemen dalam darah. Lisisnya eritrosit-eritrosit ini berakibat pada iskemik pada sel-sel otak sehingga timbullah stroke <sup>(7)</sup>. Patomekanisme ini mendasari kemungkinan-kemungkinan temuan anemia pada pasien-pasien yang menderita stroke, khususnya stroke iskemik.

Polisitemia yang dialami pasien stroke dicetuskan dari kelainan sel punca hematopoetik, dimana dihasilkan sangat banyak eritrosit-eritrosit, dimana bisa saja bahan baku produksinya kurang, sehingga eritrosit yang dihasilkan bisa saja banyak, akan tetapi mengalami defisiensi zat tertentu akibat ketidakseimbangan antara jumlah produksi dan jumlah bahan baku. Adapula mekanisme polisitemia yang diakibatkan oleh tingginya hormon eritropoetin sehingga sumsum tulang terus terangsang untuk memproduksi eritrosit secara berlebihan. Akibat dari polisitemia ini adalah meningkatnya viskositas darah, sehingga akan menghambat cerebral blood flow, sehingga tercetuslah stroke <sup>(7)</sup>. Patomekanisme ini mendasari kemungkinan temuan polisitemia pada hasil lab penderita stroke.

Pada saat stroke terjadi, iskemik terjadi pada sel-sel otak. Iskemik yang terjadi pada sel-sel otak ini akan memicu terjadinya reaksi inflamasi. Reaksi inflamasi ini akan memicu sitokin-sitokin proinflamatori. Iskemik ini pada akhirnya akan mengakibatkan tingginya leucocyte count pada pasien-pasien stroke. Dalam studi lebih lanjut, ditemukan juga adanya peningkatan neutrofil akibat reaksi inflamasi yang dipicu oleh iskemik yang terjadi pada sel-sel otak pada pasien-pasien stroke <sup>(8)</sup>. Patomekanisme inilah yang mendasari kemungkinan temuan tingginya kadar leukosit serta neutrofil pada pasien-pasien stroke.

Dalam reaksi inflamasi yang terjadi akibat iskemik jaringan otak, terdapat beberapa sitokin seperti IL-3 dan IL-6 yang dapat mempengaruhi DNA Megacaryocyte. Hal ini memicu megakariosit menghasilkan trombosit dalam bentuk yang besar, yang dapat dilihat dari peningkatan nilai MPV pada pasien stroke. Platelet dengan ukuran yang besar memiliki sifat yang lebih aktif serta menghasilkan lebih banyak faktor-faktor trombosis <sup>(8)</sup>.

Menurut hasil penelitian yang dilakukan oleh Tutwuri Handayani, Hasmawaty Basir, Cahyono Kaelan, Amiruddin Aliah, Mansyur Arif, dan Burhanuddin Bahar pada tahun 2014 di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo, terdapat hubungan yang bermakna antara gejala klinis pasien stroke dengan kadar hemoglobin dalam darah, dimana kadar Hb yang rendah cenderung ditemukan pada pasien stroke iskemik dengan gejala klinis lebih buruk. Sedangkan kadar RBC dan Hct tidak ditemukan memiliki korelasi dengan derajat gejala klinis pasien stroke iskemik <sup>(30)</sup>.

### 2.3. Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah kumpulan kelainan metabolik yang ditandai dengan meningkatnya kadar gula darah (hiperglikemia). Kelainan ini secara umum diakibatkan kurangnya hormon insulin. Kekurangan hormon insulin ini dapat bersifat absolut maupun

relatif. Kekurangan insulin secara absolut artinya tidak adanya insulin sama sekali yang diproduksi, hal ini biasanya terjadi karena rusaknya sel beta pankreas yang menghasilkan insulin, diabetes melitus tipe ini sering disebut diabetes melitus tipe 1. Adapun kekurangan insulin secara relatif artinya insulin yang ada tidak dapat bekerja secara optimal untuk menurunkan kadar glukosa darah, diabetes tipe ini sering disebut diabetes tipe 2 <sup>(28)</sup>. Diabetes melitus juga ditandai dengan adanya gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein. Diabetes melitus memiliki gejala klinis yaitu polifagi (rasa lapar berlebihan), polidipsi (rasa haus berlebihan), serta poliuri (sering buang air kecil, terutama pada saat malam hari). Untuk perlangsungan yang lebih lama, diabetes melitus akan memberikan gejala klinis yang lebih kompleks, seperti pandangan kabur, rasa kram, kulit terasa kebas, dan impotensi pada pria. Penegakan diagnosa diabetes melitus didasarkan pada pemeriksaan glukosa darah, HbA1c, serta klinis yang didasarkan pada *guideline-guideline* diabetes melitus yang berlaku. <sup>(29)</sup>.

. Pada pasien diabetes, terjadi fenomena hiperglikemi. Eritrosit merupakan salah satu sel dengan tipe *insulin-independent glucose uptake*. Peningkatan kadar glukosa darah akan memicu tingginya kadar glukosa dalam eritrosit pasien diabetes. Tingginya kadar glukosa dalam eritrosit akan mengakibatkan glikosilasi protein non enzimatik serta gangguan metabolisme dalam eritrosit. Hasil dari glikosilasi protein non enzimatik yang terjadi di dalam eritrosit akan menghasilkan glycohemoglobin. Glycohemoglobin ini selanjutnya akan menghasilkan radikal oksigen yang akan mengoksidasi membran eritrosit. Gangguan metabolisme yang terjadi pada eritrosit akibat tingginya kadar glukosa adalah dihasilkannya sorbitol dari polyol pathway. Sorbitol ini akan mengakibatkan hiperviskositas intraeritrosit. Hiperviskositas intraeritrosit serta oksidasi pada membran eritrosit akan mengarah ke rusaknya membran eritrosit. Umur eritrosit pun

akan menjadi lebih pendek. Hal inilah yang mengakibatkan kejadian anemia pada pasien diabetes melitus <sup>(9)</sup>.

Pada pasien diabetes melitus, tidak terjadi perubahan dalam jumlah leukosit total maupun jenis-jenisnya. Akan tetapi, terdapat penurunan kemampuan leukosit pada pasien-pasien diabetes melitus dalam memerangi infeksi. Belum ada penjelasan yang memadai mengenai mekanisme bagaimana terjadinya penurunan kemampuan leukosit dalam memerangi infeksi pada pasien diabetes melitus <sup>(9)</sup>.

Pada pasien diabetes melitus, terjadi reaksi glikasi pada reseptor fibrinogen pada platelet. Hal ini mengakibatkan terjadinya peningkatan agregasi trombosit, sehingga terjadi hiperkoagulasi pada pasien-pasien diabetes melitus. Selain itu, hiperkoagulasi pada pasien diabetes melitus juga diakibatkan oleh peningkatan stress oksidatif akibat reaksi glikasi akibat hiperglikemia, sehingga terjadi penurunan umur trombosit dan peningkatan reaktivitas trombosit <sup>(9)</sup>.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Gita C. Kakenusa, Karel Pandelaki, dan Harlinda Haroen di Poliklinik Endokrin RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado pada tahun 2016, didapatkan bahwa pada pasien diabetes melitus nilai hematokrit, eritrosit, hemoglobin, berada dalam batas normal. Demikian juga dengan kadar trombosit yang ditemukan pada pasien diabetes melitus pada penelitian tersebut juga masih dalam batas normal, hal ini dikarenakan pada penelitian tersebut, responden yang dipilih adalah pasien diabetes melitus tanpa komplikasi. Demikian pula dengan kadar leukosit yang ditemukan dalam hasil penelitian tersebut juga masih dalam batas normal, dikarenakan responden penelitian tersebut merupakan pasien diabetes melitus tanpa komplikasi. Hal ini akan berbeda hasilnya jika responden diambil dari pasien diabetes melitus dengan berbagai komplikasi, baik komplikasi makro dan mikrovaskuler <sup>(31)</sup>.

#### 2.4. Hepatitis

Hepatitis merupakan peradangan yang terjadi pada sel-sel hepar. Etiologi dari hepatitis bermacam-macam, dapat berupa infeksi virus hepatitis, bakteri, obat-obatan, dan alkohol. Hepatitis dapat berlangsung akut, dapat juga kronis. Reaksi radang yang lama pada sel-sel hepar akibat hepatitis dapat mengarah ke sirosis hepar dan kanker hepar (6).

Pada hepatitis B, profil hematologi yang dapat diperoleh adalah trombositopenia. Ada beberapa mekanisme yang mendasari terjadinya trombositopenia pada hepatitis B, yaitu adanya sekuestrasi platelet dalam hipertensi portal, penekanan produksi trombosit di sumsum tulang, serta penekanan aktivitas trombopoetin yang merupakan faktor pertumbuhan bagi trombosit, yang tempat produksinya adalah di hepar. Selain mekanisme tersebut, terdapat juga mekanisme imunologis yang mengakibatkan trombositopeni pada hepatitis B yaitu peningkatan destruksi platelet diakibatkan meningkatnya platelet-associated immunoglobulin (PAIg) (33).

Pada hepatitis C, kelainan-kelainan hematologi yang terjadi antara lain trombositopenia, anemia, neutropenia, dan limfositosis. Mekanisme terjadinya trombositopenia pada hepatitis C adalah adanya antibodi-antibodi yang menarget trombosit, supresi produksi trombosit yang dimediasi oleh Hepatitis C Virus (HCV), sekuestrasi platelet, serta produksi trombopoetin yang tidak adekuat (11).

Anemia pada hepatitis C diakibatkan oleh efek pengobatan, salah satunya oleh Ribavarin yang mengakibatkan depleksi adenosine trifosfat pada eritrosit, mencetuskan stress oksidatif, serta hemolisis ekstravaskuler. Selain itu, splenomegali pada hepatitis C juga meningkatkan kejadian anemia pada hepatitis C, dimana hal ini akan membaik setelah dilakukan prosedur splenektomi (11).

Neutropenia pada hepatitis C diakibatkan oleh terapi menggunakan peg-interferon. Selain efek akibat terapi, neutropenia dan leukopenia pada pasien hepatitis C juga dapat diakibatkan oleh hiperspleenisme, dan neutropenia autoimun <sup>(11)</sup>.

Limfositosis merupakan salah satu temuan yang dapat diperoleh pada profil hematologi pasien hepatitis C. Belum ada mekanisme pasti yang menjelaskan bagaimana limfositosis pada kasus ini dapat terjadi. Namun ada dua teori yang berkembang, yaitu akibat rangsangan antigenik pada kapsul virus HCV yang meningkatkan proliferasi serta aktivitas limfosit, serta adanya kerusakan DNA dan mutasi gen yang mengakibatkan penurunan apoptosis limfosit pada penderita hepatitis C <sup>(11)</sup>.

## 2.5. Hematologi

### a. Hematopoiesis

Produksi semua jenis sel darah terjadi di dalam sumsum tulang. Hematopoiesis adalah suatu istilah yang merujuk pada proses terbentuk dan berkembangnya sel-sel darah. Tempat utama terjadinya hematopoiesis pada manusia adalah sumsum tulang. Ada dua jalur utama dalam proses diferensiasi awal proses hematopoiesis, yaitu jalur limfoid dan jalur myeloid. Sel punca yang merupakan sel progenitor untuk pembentukan semua sel darah dewasa pada akhirnya akan mengikuti salah satu dari dua jalur hematopoiesis, yaitu jalur limfoid maupun myeloid. Dari jalur myeloid, akan dihasilkan eritrosit, megakariosit, neutrofil, basofil, monosit, dan eosinofil. Megakariosit dalam perkembangan selanjutnya akan pecah membentuk keping-keping darah atau dikenal sebagai trombosit atau platelet. Sedangkan dari jalur limfoid, akan terhasikan limfosit B, limfosit T, dan sel plasma <sup>(37) (38) (39)</sup>. Secara umum, komponen darah terdiri atas plasma darah dan sel darah, dimana sel darah secara umum terdiri atas sel darah merah (eritrosit/RBC), sel darah putih (leukosit/WBC), dan trombosit (PLT).

b. Plasma darah

Plasma adalah komponen cairan. Warna plasma adalah kuning, dimana bagian ini merupakan penyusun 55% dari volume total darah <sup>(37) (38) (39)</sup>.

c. Eritrosit

Sel darah merah atau dikenal sebagai eritrosit atau *red blood cel* (RBC) adalah sel darah yang paling umum ditemukan di dalam darah. Terdapat sekitar 4-6 juta sel darah merah di dalam tiap milimeter kubik darah. Tempat sel darah merah diproduksi adalah di sumsum tulang, dimana dalam tiap detik, ada sekitar 2-3 juta sel darah merah yang diproduksi. Setelah diproduksi dan mengalami proses pematangan, eritrosit akan dilepaskan ke sirkulasi. Diameter eritrosit yang hanya sebesar 6 pm membuatnya menjadi sel darah yang berukuran cukup kecil untuk dapat masuk ke dalam vaskular terkecil sekalipun. Setelah dilepaskan ke dalam vaskular, eritrosit akan memiliki waktu edar selama kurang lebih 120 hari. Setelah melewati umurnya yaitu 120 hari, maka eritrosit ini akan menua dan rusak, kemudian akan dieliminasi dari sirkulasi. Tugas mengeliminasi eritrosit yang sudah tua dan rusak ini dilakukan oleh makrofag di lien dan hepar <sup>(37) (38)(39)</sup>.

Pada semua spesies mamalia, termasuk manusia, eritrosit tidak memiliki inti sel, sehingga memungkinkan eritrosit memiliki ruang yang lebih untuk penyimpanan hemoglobin dan protein pengikat oksigen. Hal ini memungkinkan eritrosit untuk mengikat oksigen dalam jumlah lebih banyak. Selain itu, morfologi eritrosit yang berbentuk cakram bikonkaf juga memungkinkan eritrosit memiliki luas permukaan yang lebih besar. Luas permukaan yang lebih besar ini memungkinkan eritrosit untuk memiliki kemampuan difusi oksigen di permukaan mereka yang lebih baik <sup>(37) (38) (39)</sup>.

Pada kondisi tertentu, seseorang bisa saja memiliki jumlah RBC yang kurang, dimana kondisi seperti ini disebut sebagai anemia. Biasanya, para penderita anemia

akan tampak lebih pucat karena hemoglobin lah yang memberikan warna merah pada RBC serta pada darah. Oleh karena itulah pada pasien-pasien yang mengalami kondisi anemia, penampakannya akan lebih pucat dari orang-orang pada umumnya. Selain itu, orang-orang dengan anemia pun kadang kala akan merasa sesak dan mudah lelah, mengingat hemoglobin lah yang memiliki peran dalam mengangkut oksigen yang berasal dari paru untuk digunakan oleh seluruh sel di seluruh tubuh <sup>(37) (38) (39)</sup>.

Hemoglobin merupakan komponen di dalam eritrosit dimana fungsi vital eritrosit diperankan olehnya, yaitu untuk mengangkut oksigen yang berasal dari paru ke seluruh jaringan tubuh lalu mengangkut kembali karbon dioksida hasil metabolisme tubuh kembali ke paru. Bentuk eritrosit yang merupakan cakram bikonkaf memungkinkan eritrosit agar memiliki luas permukaan yang lebih besar sehingga mampu mengangkut oksigen lebih banyak serta berperan dalam fungsi elastisitas eritrosit agar ia dapat menjangkau sampai ke kapiler. Jika suatu saat kadar eritrosit mengalami penurunan, maka eritropoietin akan diproduksi untuk menstimulasi terbentuknya eritrosit yang baru. Eritrosit memiliki umur 120 hari dimana setelah melewati usia 120 hari, maka eritrosit yang menua dan rusak akan mengalami fagositosis di lien, hepar, dan sumsum tulang <sup>(37) (38)(39)</sup>.

#### d. Hemoglobin (Hb)

Hemoglobin merupakan komponen eritrosit yang berfungsi sebagai alat transportasi oksigen dan karbon dioksida. Hb tersusun atas globin dan heme, dimana heme terdiri atas besi dan porfirin. Komponen besi dalam heme inilah yang nantinya akan bergabung dengan oksigen. Hb yang mengangkut oksigen dan beredar dalam arteri akan berwarna merah , sedangkan Hb yang sudah kehilangan oksigen yang beredar dalam vena berwarna merah tua. Satu gram hemoglobin memiliki

kemampuan angkut oksigen sebesar 1,34 mL oksigen. Kapasitas angkut Hb berhubungan dengan kadar Hb, bukan jumlah eritrosit <sup>(37) (38) (39)</sup>.

e. Mean Corpuscular Volume (MCV)

Indeks yang digunakan untuk menentukan ukuran dari RBC adalah MCV. MCV menggambarkan bagaimana ukuran suatu eritrosit secara tunggal. Interpretasi MCV ada tiga, yaitu normositik (normal), mikrositik (<80 fL), atau makrositik (>100 fL) <sup>(37) (38) (39)</sup>.

f. Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH)

MCH merupakan sebuah nilai yang menunjukkan seberapa besar berat Hb rata-rata yang terdapat di dalam RBC. MCH juga dapat menjelaskan warna dari sel darah merah, apakah normokrom, hipokrom, atau hiperkrom. MCH dapat digunakan untuk menentukan diagnosa anemia <sup>(37) (38) (39)</sup>.

g. Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC)

MCHC merupakan nilai yang dapat menggambarkan konsentrasi rata-rata Hb yang ada di dalam RBC. Perhitungan MCHC tergantung pada hasil perhitungan Hb dan Hct <sup>(37) (38) (39)</sup>.

h. Hematokrit (Hct)

Hematokrit didefinisikan sebagai presentase eritrosit terhadap total volume darah <sup>(37) (38) (39)</sup>.

i. Leukosit

Leukosit atau sel darah putih atau *white blood cell* (WBC) merupakan sel darah yang memiliki peran dalam respon kekebalan atau imunitas. Namun demikian, berbeda dengan RBC, WBC memiliki beragam bentuk dan ukuran. Ada beberapa jenis leukosit yang memiliki inti sel (nukleus) dengan beberapa lobus. Adapula tipe leukosit lain yang memiliki satu besar putaran nukleus. Adapun beberapa jenis WBC

yang memiliki kandungan butiran-butiran (granule) dalam sitoplasma mereka sehingga dikenal sebagai granulosit <sup>(37) (38)(39)</sup>.

Leukosit memiliki beberapa fungsi utama yaitu melawan infeksi, melindungi tubuh dengan mekanisme fagositosis organisme asing serta mekanisme antibodi. Secara umum, ada dua tipe WBC, yaitu granulosit yang terdiri atas neutrofil, eosinofil, dan basofil, serta agranulosit yang terdiri atas limfosit dan monosit <sup>(37) (38) (39)</sup>.

Leukosit berasal dari jalur hematopoetik myelogenous. Setelah terbentuk, limfosit akan disimpan di jaringan limfatikus seperti limfa, tonsil, dan timus, lalu diangkut melalui darah ke organ-organ dan jaringan yang membutuhkan. Leukosit memiliki umur sekitar 13-20 hari. Pembentukan leukosit memerlukan vitamin, asam folat, dan asam amino. Perkembangan granulosit bermula dari myeloblas. Perkembangan limfosit berasal dari limfoblas. Perkembangan monosit berasal dari monoblas <sup>(37) (38) (39)</sup>.

Leukosit-leukosit akan beredar di dalam vaskuler sampai mereka menerima sinyal bahwa ada sesuatu yang tidak beres di dalam tubuh, termasuk kerusakan pada bagian tubuh tertentu. Beberapa sinyal-sinyal yang dikenali oleh leukosit seperti misalnya interleukin 1 (IL-1) yang merupakan molekul yang disekresi oleh makrofag yang berkontribusi dalam demam infeksi. Adapun histamin juga merupakan salah satu sinyal, dimana molekul ini disekresi oleh basofil dan sel mast jaringan, dimana molekul ini berkontribusi terhadap reaksi alergi tubuh terhadap sesuatu. Setelah menerima sinyal-sinyal tersebut, maka leukosit akan menanggapi dengan meninggalkan sirkulasi dengan cara meremas melalui lubang yang terdapat di dalam vaskuler, lalu mereka akan bermigrasi ke tempat yang mengirim sinyal dan memulai *healing process* <sup>(37) (38) (39)</sup>.

Ada kalanya, pada beberapa orang, jumlah leukosit yang terdapat dalam tubuh berjumlah lebih rendah dari biasanya. Hal ini akan membuat mereka menjadi lebih rentan terhadap infeksi. Apabila mereka mengalami penyakit-penyakit infeksi, maka biasanya infeksi mereka akan menjadi lebih buruk. Seperti misalnya makrofag yang sangat baik dalam memerangi bakteri, apabila terdapat kekurangan jumlah makrofag, maka penderita akan rentan mengalami infeksi bakteri berulang. Demikian juga dengan limfosit yang sangat baik dalam memerangi serangan virus, dimana kekurangan jenis leukosit yang satu ini akan membuat seseorang rentan terhadap infeksi virus <sup>(37) (38) (39)</sup>.

j. Neutrofil

Leukosit dengan temuan terbanyak adalah neutrofil. Jenis leukosit satu ini berperan dalam melawan infeksi mikroba melalui mekanisme fagositosis. Selain itu, neutrofil ini juga memiliki peranan yang penting dalam kerusakan jaringan yang berkaitan dengan penyakit yang sifatnya noninfeksi seperti reumatoid arthritis, asma, dan radang pada perut <sup>(37) (38) (39)</sup>.

k. Eosinofil

Eosinofil merupakan salah satu jenis leukosit yang juga memiliki kemampuan memfagosit targetnya. Waktu aktif utama eosinofil adalah pada masa akhir inflamasi, yaitu ketika sudah terbentuk kompleks antigen-antibodi. Selain itu, eosinofil juga aktif dalam melawan infeksi parasit. Reaksi alergi juga melibatkan kerja dari eosinofil. Oleh karena mekanisme-mekanisme eosinofil inilah sehingga eosinofil dapat digunakan untuk menegakkan diagnosa serta melakukan monitoring terhadap penyakit <sup>(37) (38) (39)</sup>.

l. Monosit

Monosit merupakan sel darah dengan ukuran yang paling besar dan berfungsi dalam pertahanan tubuh lapis kedua. Monosit memiliki kemampuan fagositosis yang baik. Monosit merupakan versi yang beredar di dalam sirkulasi, sedangkan monosit yang berpindah ke jaringan disebut sebagai makrofag. Monosit juga memiliki kemampuan memproduksi interferon <sup>(37) (38) (39)</sup>.

m. Basofil

Fungsi basofil secara spesifik belum diketahui. Sel basofil memiliki kemampuan memproduksi heparin dan histamin. Basofil juga sering dikenal sebagai sel mast <sup>(37) (38) (39)</sup>.

n. Limfosit

Limfosit merupakan sel darah putih dengan jumlah terbanyak kedua. Sel ini memiliki ukuran yang kecil. Sel ini bergerak ke daerah yang mengalami proses inflamasi pada fase awal dan akhir inflamasi terjadi. Limfosit merupakan sumber imunoglobulin yang penting dalam respon imunitas seluler tubuh. Kebanyakan limfosit berada di jaringan limfa. Limfosit yang beredar di sirkulasi hanya sebesar 5% dari total limfosit yang ada dalam tubuh <sup>(37) (38) (39)</sup>.

o. Trombosit

Trombosit atau platelet (PLT) berasal dari pecahan megakariosit di sumsum tulang. Dari sebuah megakariosit dapat terbentuk sekitar 5000-10000 platelet. Normalnya, trombosit akan beredar di sirkulasi dalam waktu satu sampai dua minggu lalu kemudian dihancurkan di lien dan hepar <sup>(37) (38) (39)</sup>.

Elemen yang terkecil di dalam sirkulasi adalah trombosit, dengan umur sekitar 7,5 hari. Trombosit akan aktif setelah adanya kontak dengan endotel. Trombosit dibentuk di dalam sumsum tulang. Hanya 2/3 dari total trombosit tubuh yang beredar

di dalam sistem sirkulasi, dimana 1/3 dari total trombosit tubuh berada di dalam limfa (37) (38) (39).

Pada kondisi tertentu, dapat terjadi kekurangan trombosit atau dikenal sebagai trombositopenia. Dikarenakan trombosit berperan dalam pembekuan darah, maka trombositopenia yang parah dapat meningkatkan resiko terjadinya perdarahan. Namun interpretasi trombositopenia dalam pemeriksaan memerlukan adanya sebuah pertimbangan klinis. Beberapa penyebab terjadinya trombositopenia adalah infeksi virus, idiopatik trombositopenia purpura (ITP), obat-obatan, penyakit hati, penyakit autoimun, *hypersplenism*, HIV, kehamilan, dan kelainan sumsum tulang (37) (38) (39).

Adapula kondisi yang disebut sebagai trombositosis atau meningkatnya jumlah platelet di atas normal. Secara umum, trombositosis reaktif tidak memiliki asosiasi dengan peningkatan resiko terjadinya trombotik (37) (38)(39).

## 2.6. Kerangka Teori

