

BUKU AJAR  
PATOLOGI KLINIK VETERINER

# HEMATOLOGI



PENYUSUN:

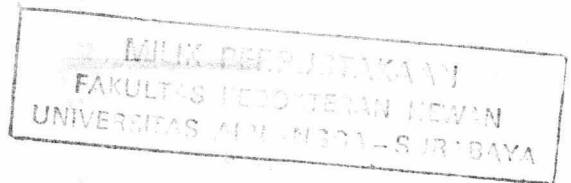
Retno Bijanti, MS., Drh  
M. Gandul Atik Yuliani, MKes., Drh  
R. Budi Utomo, MSi., Drh

**EDISI PERTAMA**  
Tahun 2007

DITERBITKAN OLEH:

**BAGIAN ILMU KEDOKTERAN DASAR VETERINER  
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115  
E-mail: [vetunair@telkom.net](mailto:vetunair@telkom.net)



**NAMA MATA KULIAH : PATOLOGI KLINIK VETERINER**  
**KODE MATA KULIAH : S1 / KIA 320**  
**SEMESTER : V / 3 SKS**  
**TOPIK KULIAH : HEMATOLOGI VETERINER**

**DESKRIPSI SINGKAT**

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

**TUJUAN INSTRUKSIONAL UMUM**

Pada akhir perkuliahan Hematologi mahasiswa dapat menjelaskan tentang proses hemopoiesis, gangguan hemostasis imunohematologi dan gambaran darah hewan eksotik/aquatik serta dapat menginterpretasikan hasil pemeriksaan hematologi untuk membantu diagnosis penyakit.

## KATA PENGANTAR

Buku Ajar Patologi Klinik Veteriner disusun untuk mempelajari lebih seksama mengenai kelainan Hematologi, Kimia Klinik, Mikrobiologi dan Toksikologi Klinik. Dalam buku ini hanya membahas topik Kelainan Hematologi Veteriner yang meliputi pemeriksaan hematopoiesis, keganasan hematologi, elemen darah hewan termasuk hewan eksotik maupun akuatik dan faktor-faktor koagulasinya serta mencakup penetapan kualitatif maupun kuantitatif terhadap imunitas humeral dan selular serta imunokimia, untuk topik yang lain akan kami susun dalam buku berikutnya.

Buku ajar Patologi Klinik Veteriner khususnya untuk topik Kelainan Hematologi disusun sebagai panduan para mahasiswa semester V Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga dalam mempelajari, menganalisis kelainan hematologi melalui pemeriksaan laboratorium. Informasi laboratorium yang diperoleh dapat digunakan sebagai diagnosis awal yang dibuat berdasarkan riwayat penyakit dan pemeriksaan fisik.

Materi yang diuraikan dalam bahan ajar Hematologi Veteriner ini masih banyak kekurangan dan masih jauh dari sempurna, dalam buku ajar ini mencakup lebih banyak informasi dibandingkan dengan yang diharapkan oleh sebagian besar mahasiswa Kedokteran Hewan sesuai dengan perkembangan pengetahuan dan kurikulum pendidikan S1. Untuk mempelajari lebih seksama mengenai Kelainan Hematologi pada hewan, para mahasiswa diharapkan mempelajari lebih jauh dari bahan bacaan dan mengerjakan tugas yang disarankan pada setiap topik mata kuliah dalam buku ajar ini.

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

Terima kasih kami ucapkan kepada semua pihak yang telah banyak membantu yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu, khususnya kepada semua sejawat laboratorium Patologi Klinik Veteriner yang telah membantu dalam pembahasan dan menyediakan materi perkuliahan.

**DAFTAR ISI****BAB I  
HEMATOPOIESIS**

	HALAMAN
PENDAHULUAN .....	1
TEMPAT HEMATOPOESIS.....	3
SEL ASAL HEMATOPOIETIK (HEMATOPOIETIC STEM CELLS).....	4
PEMERIKSAAN SUMSUM TULANG.....	5
IDENTIFIKASI PEMERIKSAAN SUMSUM TULANG.....	6
CARA PENILAIAN HEMATOPOESIS.....	6
ERITROPOIESIS.....	8
GRANULOPOIESIS.....	9
MEGAKARIOPOIESIS.....	10
LIMFOPOIESIS.....	11
MONOPOIESIS.....	13

**BAB II  
ERITROSIT, LEUKOSIT DAN GANGGUANNYA**

	HALAMAN
PENDAHULUAN.....	15
<b>I. ERITROSIT</b> .....	15
PEMBENTUKAN ERITROSIT .....	16
KELAINAN PEMBENTUKAN ERITROSIT.....	17
ANEMIA.....	17
MORFOLOGI ERITROSIT PADA BEBERAPA SPESIES HEWAN.....	18
KLASIFIKASI ANEMIA.....	22
POLISITEMIA.....	27
<b>II. LEUKOSIT</b> .....	27
JENIS LEUKOSIT.....	28
KELAINAN LEUKOSIT.....	32
PENINGKATAN JUMLAH LEUKOSIT (LEUKOSITOSIS).....	32
PENURUNAN JUMLAH LEUKOSIT (LEUKOPENIA).....	33
REAKSI LEUKEMOID.....	35

**BAB III  
NEOPLASMA HEMOPOIETIK**

	HALAMAN
PENDAHULUAN.....	37
LEUKEMIA.....	38
KLASIFIKASI LEUKEMIA.....	39
KLASIFIKASI KEGANASAN HEMOPOIETIK.....	40
MIELOPROLIFERATIF.....	41
LIMFOPROLIFERATIF.....	41

**BAB IV  
HEMOSTASIS DAN GANGGUANNYA**

	HALAMAN
PENDAHULUAN .....	43
<b>A. HEMOSTASIS</b> .....	44
SISTEM PEMBULUH DARAH ( VASKULER ).....	46
TROMBOSIT.....	46
SISTEM PEMBEKUAN.....	48
FIBRINOLISIS.....	50
<b>B. GANGGUAN HEMOSTASIS</b> .....	53
PENYAKIT HEMOSTASIS PADA HEWAN.....	54

**BAB V  
IMUNOHEMATOLOGI**

	HALAMAN
PENDAHULUAN .....	56
<b>A. ANTIGEN-ANTIBODI DARAH</b> .....	57
INTERAKSI ANTIGEN ANTIBODI.....	58
<b>B. GOLONGAN DARAH DAN TRANSFUSI DARAH</b> .....	59
GOLONGAN DARAH.....	59
TRANSFUSI DARAH.....	62
<b>C. GANGGUAN IMUNOHEMATOLOGI</b> .....	63
IMMUNE-MEDIATED HEMOLYTIC ANEMIA (IMHA).....	63
SYSTEMIC LUPUS ERITHEMATOSUS (SLE).....	65
NEONATAL ISOERYTHROLISIS/IMMUNO HEMATOLYTIC OF THE NEWBORN.....	65

**BAB VI**  
**HEMATOLOGI HEWAN AQUATIK DAN EKSOTIK**

	HALAMAN
PENDAHULUAN .....	67
<b>A. HEMATOLOGI HEWAN AQUATIK.....</b>	<b>68</b>
ERITROSIT IKAN.....	68
LEUKOSIT IKAN.....	69
THROMBOSIT DAN HEMOSTASIS.....	71
TEKNIK KOLEKSI DAN PENANGANAN SAMPEL DARAH.....	72
<b>B. HEMATOLOGI REPTIL.....</b>	<b>73</b>
ERITROSIT REPTIL.....	73
LEUKOSIT REPTIL.....	74
THROMBOSIT DAN HEMOSTASIS.....	75
TEKNIK KOLEKSI DAN PENANGANAN SAMPEL DARAH.....	76
<b>C. HEMATOLOGI UNGGAS.....</b>	<b>77</b>
ERITROSIT UNGGAS.....	77
LEUKOSIT UNGGAS.....	78
THROMBOSIT DAN HEMOSTASIS.....	81
TEKNIK KOLEKSI DAN PENANGANAN SAMPEL DARAH.....	82

## DAFTAR GAMBAR

Gb.1	ERITROPOIESIS	9
Gb.2	GRANULOPOIESIS	10
Gb.3	MEGAKARIOPOIESIS	11
Gb.4	PRODUKSI ERITROPOIETIN OLEH GINJAL	17
Gb.5	ABNORMALITAS BENTUK ERITROSIT	21
Gb.6	KINETIK NETROFIL DAN MONOSIT	30
Gb.7	JENIS LEUKOSIT	31
Gb.8	KELAINAN MIELOPROLIFERATIF	38
Gb.9	LIMFOPROLIFERATIF DAN MIELOPROLIFERATIF	39
Gb.10	PROSES HEMOSTASIS	45
Gb.11	SKEMA PENGAKTIVAN TROMBIN DAN PEMBENTUKAN FIBRIN	51
Gb.12	SISTEM FIBRINOLITIK	52
Gb.13	AKTIVASI FAKTOR XII	52
Gb.14	ERITROSIT IMMATURE DAN ERITROSIT MATURE	68
Gb.15	NEUTROFIL IKAN	69
Gb.16	EOSINOFIL DENGAN PEWARNAAN WRIGHT'S STAIN	70
Gb.17	BASOFIL DENGAN PEWARNAAN WRIGHT'S STAIN	70
Gb.18	LIMFOSIT PADA IKAN	70
Gb.19	MONOSIT PADA IKAN	71
Gb.20	TROMBOSIT IKAN	72
Gb.21	PUNCTIE VENA CAUDAL	73
Gb.22	PUNCTIE CARDIAC	73
Gb.23	ERITROSIT DARI HAPUSAN DARAH ULAR	73
Gb.24	HETEROFIL PADA ULAR	74
Gb.25	EOSINOFIL IGUANA	75
Gb.26	BASOFIL ULAR BOA	75
Gb.27	TROMBOSIT PADA HAPUSAN DARAH ULAR	75
Gb.28	PENGAMBILAN DARAH DARI VENA JUGULARIS PADA KURA-KURA	76
Gb.29	PENGAMBILAN DARAH DARI VENA DORSAL COCCYGEAL PADA KURA-KURA	76
Gb.30	PENGAMBILAN DARAH DENGAN TEHNIK CARDIOCENTESIS PADA ULAR	77
Gb.31	PENGAMBILAN DARAH DENGAN TEHNIK VENTRAL COCCYGEAL PADA IGUNA	77
Gb.32	ERITROSIT NORMAL PADA HAPUSAN DARAH DARI ITIK	78
Gb.33	HETEROFIL NORMAL PADA HAPUSAN DARAH BURUNG ELANG	79
Gb.34	HETEROFIL DAN EOSINOFIL PADA BURUNG HANTU	80
Gb.35	BASOFIL PADA HAPUSAN DARAH AYAM.	80
Gb.36	LIMFOSIT BURUNG KAKAKTUA	81
Gb.37	MONOSIT BURUNG FLAMINGO	81
Gb.38	TROMBOSIT PADA HAPUSAN DARAH AYAM	81

Gb. 39	LOKASI VENA JUGULARIS	82
Gb. 40	LOKASI VENA BRACHIALIS	82
Gb. 41	LOKASI VENA MEDIAL METATARSAL	82



## BAB I

### HEMATOPOIESIS

Oleh:  
Retno Bijanti, MS., Drh

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

Sub Pokok Bahasan: Tempat Pembentukan sel darah, Proses Pembentukan sel darah, Interpretasi pemeriksaan sumsum tulang dan sel darah

#### PENDAHULUAN

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

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

mempertahankan jumlah yang diperlukan oleh jaringan tubuh. Pembentukan ini yang disebut *hematopoiesis* (pembentukan dan pematangan sel darah) dan terjadi di sumsum tulang.

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

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

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

## TEMPAT HEMATOPOESIS

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

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

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

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

## SEL ASAL HEMAPOIETIK (HEMATOPOIETIC STEM CELLS)

Berawal dari sel asal umum (pluripotent hemopoietic stem cell) akan mengalami mitosis menjadi myeloid stem cell dan lymphoid stem cell. Prekursor myeloid yang paling dini dideteksi membentuk granulosit, eritroblas, monosit dan megakariosit dan diberi istilah CFU<sub>GEMM</sub> (CFU = Colony Forming Unit). Kemudian sel tersebut akan berdeferensiasi menjadi progenitor yang lebih matang dan khusus, dinamakan CFU<sub>GM</sub> (granulosit dan monosit), CFU<sub>Eos</sub> (eosinofil), CFU<sub>E</sub> (eritroid) dan CFU<sub>Meg</sub> (megakariosit). BFU<sub>E</sub> (Burst Forming Unit, eritroid) merupakan progenitor eritroid yang lebih dini dari pada CFU<sub>E</sub>. Deferensiasi progenitor tersebut selanjutnya menghasilkan sel dewasa dan masuk kedalam sirkulasi darah.

Faktor yang berpengaruh pada proses hematopoiesis adalah:

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

## PEMERIKSAAN SUMSUM TULANG

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

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

Menurut Meyer dan Bloom menyarankan untuk pengambilan sumsum tulang pada anjing dengan memakai jarum panjang 1,75 inch ukuran 15-18 gauge (canul dari kalisky) berikut dengan stiletnya. Sedangkan pada kucing Meyer dan Sawitsky menyarankan memakai jarum dengan panjang 1,5 inch ukuran 18-19 gauge lengkap dengan stiletnya. Biopsi biasanya dianjurkan pada keganasan hematologi. Biopsi sumsum tulang digunakan untuk memeriksa keadaan sel darah dalam sumsum tulang tanpa merusak arsitekturnya terutama mengenai: aktivitas dari sumsum tulang meningkat ataupun menurun, distribusi sel darah, kelainan pematangan sel darah, adanya sel neoplastik, adanya fibrosis.

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

Gambaran mielogram merupakan salah satu diagnosa yang terpenting dalam hematologi. Pemeriksaan mielogram ini harus terbatas pada keadaan dimana diagnosa tidak dapat dibuat dengan pemeriksaan darah perifer saja atau

dapat digunakan dalam membantu pengontrolan terapi. Agar memperoleh informasi dan data sebanyak-banyaknya, maka pemeriksaan sumsum tulang harus dilakukan bersama-sama dengan pemeriksaan darah tepi. Karena cukup sulitnya untuk mendapatkan hapusan sumsum tulang yang baik tanpa terkontaminasi dengan elemen darah, maka pemeriksaan mielogram hanya untuk menentukan diagnosa leukemia baik kronis maupun akut serta untuk diagnosa mieloma.

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

## IDENTIFIKASI PEMERIKSAAN SUMSUM TULANG

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

## CARA PENILAIAN HEMATOPOESIS

Aktifitas hematopoiesis dapat dinilai melalui pemeriksaan sumsum tulang, yaitu: dengan mengukur serapan zat-zat tertentu atau dengan radioisotop yang dapat memberikan petunjuk tentang sifat dan afinitas hematopoiesis. Dari hasil pemeriksaan sumsum tulang dapat ditentukan apakah ada indikasi untuk melakukan pemeriksaan yang lain. Beberapa faktor penting yang dapat diperoleh dari pemeriksaan sumsum tulang, yaitu:

a. Kepadatan Sel:

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

#### b. Ratio myeloid – eritroid

Myeloid adalah calon sel granulosit, sedangkan eritroid adalah calon sel eritrositik. Perbandingan seri myeloid dan seri eritroid ini disebut : Ratio M/E. M/E ratio adalah perkiraan jumlah sel eritroid yang masih berinti, yaitu dapat diperoleh dari perbandingan sel normoblas dengan sel granulosit didalam darah yang diambil langsung dari sumsum tulang.

#### c. Maturasi Sel sumsum tulang

Dengan memperhatikan gambaran maturasi sel darah dapat diketahui apakah ada gangguan keseimbangan antara maturasi inti dan maturasi sitoplasma. Gangguan maturasi pada sitoplasma sel eritrosit seringkali disebabkan karena terjadi gangguan pembentukan hemoglobin, dimana sitoplasma pada sel eritrosit tampak lebih biru dan lebih sedikit dari pada sitoplasma normal. Sedangkan gangguan maturasi inti pada sel darah tampak pada gangguan pembentukan DNA, seperti misalnya pada defisiensi vitamin B<sub>12</sub> atau defisiensi asam folat.

#### d. Lain-lain

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

## PENGATURAN HAEMATOPOIESIS

### 1. ERITROPOIESIS

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

#### Retikulosit

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

#### Eritrosit

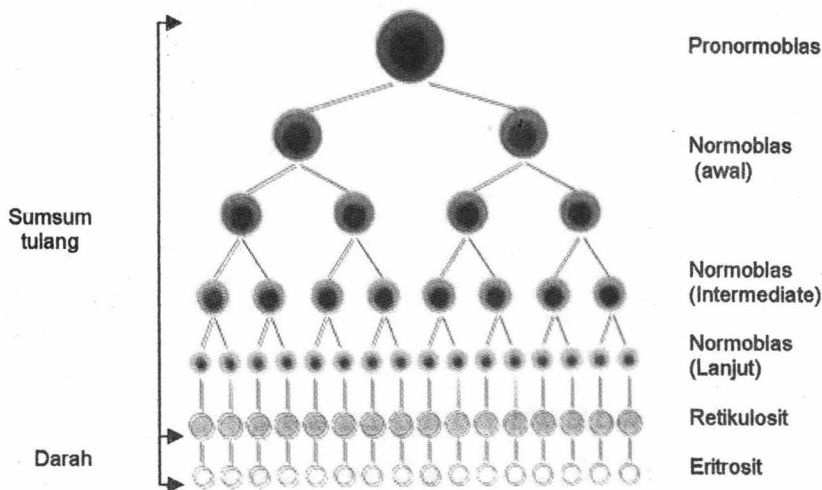
Eritrosit normal berbentuk seperti cakram, mempunyai ukuran tebal 1,5 – 2,5  $\mu\text{m}$ , diameter 5 - 7  $\mu\text{m}$ . Dengan pewarnaan Wright, eritrosit akan berwarna kemerah-merahan karena mengandung hemoglobin. Umur eritrosit pada mamalia adalah lebih dari 100 hari, sedangkan fungsi eritrosit adalah:

1. Mengangkut hemoglobin (bertugas mengangkut oksigen) ke jaringan
2. Menjaga hemoglobin dalam keadaan tereduksi



3. Mempertahankan keseimbangan osmotik walaupun terdapat konsentrasi protein tinggi didalam sel.
4. Kemampuan membentuk energi sebagai ATP dengan glikolisis anaerobik
5. Menghasilkan daya produksi sebagai NAOPH

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



Gambar 1. ERITROPOIESIS

## 2. GRANULOPOIESIS

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

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

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

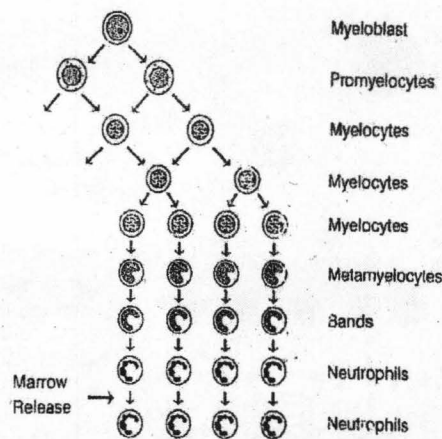


FIGURE 2-5. A diagram of granulopoiesis.

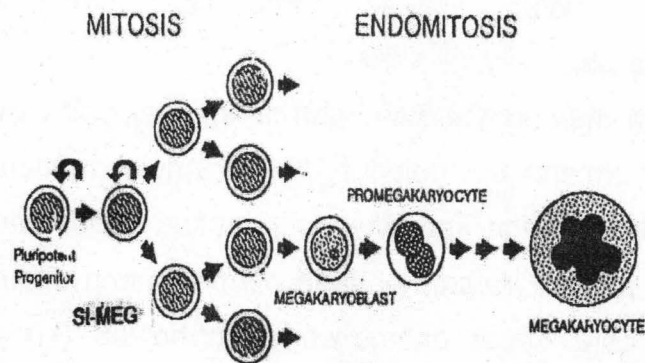
Gambar 2. GRANULOPOIESIS

### 3. MEGAKARIOPOIESIS

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

pematangan dengan replikasi inti secara endomitosis dan sitoplasma sel akhirnya memisahkan diri menjadi trombosit-trombosit.

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



Gambar 3. MEGAKARIOPOIESIS

#### 4. LIMFOPOIESIS

Pada kehidupan pascanatal sumsum tulang dan timus adalah organ limfoid primer tempat berkembangnya limfosit. Sedangkan organ limfoid sekunder adalah tempat pembentukan respon imun spesifik meliputi kelenjar getah bening, limpa dan jaringan limfoid saluran cerna dan saluran pernafasan. Limfosit adalah

sel kompeten secara imunologik dan membantu fagosit dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi dan invasi asing.

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

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

### Sel plasma

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

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

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

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

## 5. MONOPOIESIS

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

## BAHAN BACAAN

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

## Tugas

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

**BAB II****ERITROSIT, LEUKOSIT DAN GANGGUANNYA**

Oleh:  
Retno Bijanti, MS., Drh

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

Sub Pokok Bahasan: Morfologi sel darah, Jenis Anemia Polisitemia, Leukositosis dan Leukopenia

**PENDAHULUAN**

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

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

**I. ERITROSIT**

Komponen utama sel darah merah adalah protein hemoglobin (Hb), yang mengangkut O<sub>2</sub> dan CO<sub>2</sub> dan mempertahankan pH normal. Setiap sel darah

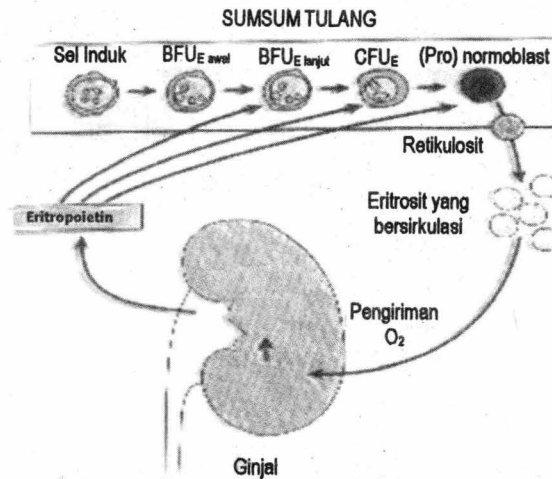
merah mengandung sekitar 640 juta molekul hemoglobin dan setiap molekul hemoglobin terdiri dari dua pasang rantai polipeptida dan empat gugus hem, masing-masing mengandung sebuah atom besi. Hem adalah derivat protein yang mengandung Fe mengikat  $O_2$ . Jumlah  $O_2$  yang diterima oleh jaringan bergantung pada kadar dan fungsi hemoglobin, aliran darah yang efektif dan keadaan jaringan itu sendiri.

Pembentukan/sintesis hemoglobin terjadi dalam sumsum tulang melalui semua stadium pematangan, yaitu berlangsung dari eritroblas sampai stadium perkembangan retikulosit. Sel darah merah memasuki peredaran darah/ sirkulasi sebagai retikulosit, kemudian retikulum akan larut dan sel darah merah menjadi matang. Pada waktu sel darah merah menjadi tua akan menjadi kaku dan rapuh, akhirnya pecah. Eritrosit yang pecah, hemoglobin akan dilepaskan dan akan difagosit dalam limpa dan hati, kemudian direduksi menjadi besi, globin dan biliverdin. Globin akan masuk kebalikan ke pool asam amino dan biliverdin direduksi menjadi bilirubin. Sedangkan Besi diangkut oleh protein transferin plasma ke sumsum tulang untuk pembentukan sel darah merah dan sebagian diantaranya disimpan untuk penggunaan di kemudian hari.

## PEMBENTUKAN ERITROSIT

Pembentukan sel darah merah atau eritrosit dirangsang oleh hormon glikoprotein yaitu: eritropoietin, hormon ini 90% dihasilkan di sel interstisial peritubular ginjal, 10%nya dihasilkan di hati dan tempat lain. Stimulus untuk pembentukan eritropoietin dipengaruhi oleh keadaan hipoksia jaringan atau tekanan oksigen dalam jaringan ginjal yang disebabkan oleh faktor perubahan oksigen atmosfer, berkurangnya kadar oksigen darah arteri dan berkurangnya konsentrasi hemoglobin. Oleh sebab itu, produksi eritropoietin meningkat pada: Anemia yang disebabkan gangguan metabolik dan struktural, Hemoglobin yang tidak dapat melepaskan Oksigen secara normal,  $O_2$  atmosfer rendah dan kerusakan sirkulasi ginjal yang dapat mempengaruhi pengiriman  $O_2$  ke ginjal. Eritropoietin merangsang eritropoiesis dengan meningkatkan sel progenitor yang terikat untuk proses pembentukan eritrosit.





**Gambar 4**  
Produksi eritropoietin oleh ginjal

Stem cell yang berperan pada pembentukan eritrosit menjadi sasaran eritropoietin dan kemudian didalam sumsum tulang akan dimulai proses proliferasi dan pematangan sel darah merah. Pematangan tergantung dari bahan untuk produksi eritrosit yang lain, misalkan: protein, mineral (Fe, Cu, cobalt), vitamin (B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, C), asam folat, riboflavin dan hormon (androgen, Estrogen) .

#### KELAINAN PEMBENTUKAN ERITROSIT

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

#### ANEMIA

Keadaan normal kadar hemoglobin dalam peredaran darah relative konstan sehingga dapat mempertahankan secara ketat keseimbangan antara pelepasan eritrosit kedalam sirkulasi dan keluarnya eritrosit dari sirkulasi. Bila pelepasan eritrosit kedalam sirkulasi menurun, maupun penghancuran eritrosit meningkat tanpa diimbangi dengan peningkatan produksi, maka kejadian pada

kedua proses tersebut diatas dapat terjadi anemia. Keadaan sebaliknya bila terlalu banyak sel-sel darah merah/ eritrosit mengakibatkan polisitemia.

Anemia adalah pengurangan jumlah sel darah merah, kuantitas hemoglobin dan volume padat sel darah merah (hematokrit) per seratus milliliter darah kurang dari normal. Dengan demikian anemia bukan suatu diagnosis penyakit melainkan pencerminan dari dasar perubahan patofisiologis yang diuraikan melalui anamnesa yang teliti, pemeriksaan fisik dan kepastian laboratorium. Adapun tanda-tanda yang menyertai anemia seperti pucatnya membrane mukosa dan konjungtiva maupun mulut, tachycardia (denyut nadi cepat) dyspnea (sesak nafas). Ini umumnya disebabkan oleh berkurangnya volume darah, berkurangnya hemoglobin dan vasokonstriksi untuk memperbesar pengiriman O<sub>2</sub> ke organ vital.

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

## MORFOLOGI ERITROSIT PADA BEBERAPA SPESIES HEWAN

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

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

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

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

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

Pada kuda: diameter eritrosit 5,6 – 8  $\mu\text{m}$ , eritrositnys berbentuk rouleaux, anisositosis dengan eosinofilnya mempunyai granula besar-besar seperti anggur dan memenuhi seluruh sitoplasmanya, secara normal ditemukan adanya Howell Jolly Bodies

Pada Anjing : diameter eritrosit 6,9 -7,3  $\mu\text{m}$  dalam darah perifer ditemukan adanya retikulosit 1 %

Pada Kucing diameter eritrosit 5,4 - 5,5  $\mu\text{m}$ , bentuk eritrositnya anisositosis, dalam darah perifer ditemukan adanya retikulosit 1 % dan secara normal dapat dijumpai adanya Howell Jolly Bodies.

Klasifikasi Morfologi abnormal dari eritrosit meliputi:

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

#### 1. Abnormalitas eritrosit berdasarkan ukuran/ besar

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

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

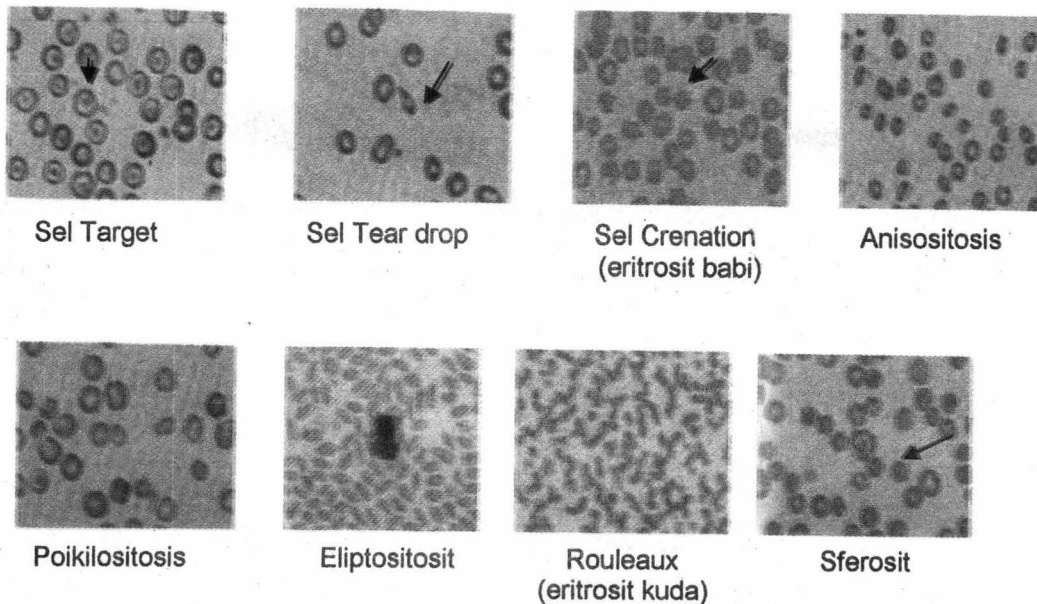
Polikromasia: adalah sel darah merah tampak berwarna keabu-abuan atau biru muda dan didalam sitoplasma dikatakan memiliki basofilia difus. Sel ini adalah eritrosit muda (retikulosit) yang belum sepenuhnya kehilangan asam ribonukleat.

#### 2. Abnormalitas eritrosit berdasarkan bentuknya

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

Abnormalitas bentuk eritrosit meliputi:

- Sickle Cell : sel eritrosit berbentuk seperti sabit normal ditemukan pada darah kijang/rusa. Secara abnormal ditemukan pada kasus sickle cell anemia , hemoglobinopati HbS
- Sferosit: sel tampak bulat, diameternya lebih kecil dari eritrosit normal dan tanpa kecupatan dibagian tengah, serta tidak memperlihatkan bentuk biconcav, sel ini akan segera didestruksi oleh RES, sehingga life spannya pendek. Secara umum sel ini tidak terdapat pada domestik animal, tetapi dapat dijumpai pada anjing yang menderita Autoimmune Hemolytic Anemia.
- Akantosit: permukaan sel darah tersebut berduri/ tonjolan tidak teratur ditemukan pada anjing dengan liver disease.
- Crenation : tonjolan-tonjolan pada permukaan eritrosit bukan karena perubahan-perubahan klinik, tetapi merupakan kesalahan teknis, misalnya karena pengeringan yang tertunda, umur sampel terlalu lama, hipertonik solution. Normal ditemukan pada hewan babi.
- Eliptosit : sel eritrosit berbentuk oval, normal ditemukan pada unta dan unggas
- Tear drop/ tetesan air mata: kelainan ini dapat dijumpai pada penyakit mielofibrosis, hemopoiesis ekstrasplinal
- Target sel: bentuk eritrosit mempunyai karakteristik dengan daerah agak gelap dibagian sentral dan dikelilingi daerah yang jernih. Sering terlihat pada anjing. Sel ini dapat dijumpai pada defisiensi Fe, penyakit hati, limpa, hemoglobinopati HbC, kesalahan teknis: dehidrasi pada waktu pengeringan.
- Rouleaux: bentuk eritrosit seperti uang logam bertumpuk, normal pada kuda



Gambar 5. Abnormalitas bentuk eritrosit

### 3. Abnormalitas eritrosit berdasarkan adanya inclusion bodies

- Retikulosit: Secara normal tidak ditemukan dalam darah perifer atau dalam jumlah sangat sedikit, sel ini mengalami pemasakan didalam sumsum tulang. Pewarnaan dengan supravital baru dapat terlihat.
- Basofilil stippling: Adanya granula basofilik, sehingga didalam sitoplasma eritrosit tampak butir-butir biru yang merupakan sisa-sisa RNA. Adanya stippling adalah perubahan degeneratif dari sitoplasma yang melibatkan RNA pada eritrosit muda. Paling sering (94%) dapat dijumpai pada anjing dan sapi yang Keracunan logam berat/Pb-poisoning. Sedangkan pada sapi dan domba dapat dijumpai adanya Basofilil stippling pada kasus homonchiasis dan anaplasmosis.
- Howell Jolly Bodies: merupakan pecahan sisa-sisa inti / DNA, yaitu bagian kromosom yang dilepaskan oleh sel pada saat membelah. Pada keadaan normal akan dihancurkan oleh limpa, secara abnormal dijumpai pada : splenektomi, perdarahan/hemolisis dan proses eritropoiesis yang tidak efisien. Secara normal dapat dijumpai pada kucing dan anjing sampai berumur 3 bulan, sering ditemukan pada babi muda umur 3

bulan, sedangkan pada kuda kadang-kadang juga dapat ditemukan bentuk bervariasi berwarna hitam dan letaknya eksentrik.

- Heinz Bodies: merupakan suatu masa yang terjadi karena denaturasi protein (Hb) dan agen toksik terhadap eritrosit, berbentuk kecil, bulat, irregular, refraktil, bisa single/multiple dalam satu eritrosit. Biasanya terlihat pada retikulosit, sehingga baru terlihat dengan pewarnaan supravital, sedangkan dengan pewarnaan wright tidak tampak. Dapat dijumpai pada kuda karena keracunan phenothiazine. Heinz Bodies ini dapat ditemukan secara abnormal pada : anemia hemolitik, pada anjing bila diberi prednizolon setiap hari, pada kucing (cystitis, Urolithiasis), gangguan proses eritropoiesis, defisiensi enzim *Glukosa 6 Phosphat Dehidrogenase* (G-6-PD), keracunan obat (sodium Nitrat). Sedangkan secara normal dapat ditemukan pada kucing

## KLASIFIKASI ANEMIA

### A. KLASIFIKASI BERDASARKAN MORFOLOGI ( berdasarkan ukuran / MCV dan Konsentrasi Hb /MCHC dari eritrosit):

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

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

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

*Anemia makrositik normokromik* : makrositik berarti sel darah merah lebih besar dari normal tetapi normokromik karena konsentrasi hemoglobinnya normal

(MCV meningkat, MCHC normal). Keadaan ini disebabkan oleh : gangguan atau terhentinya sintesis asam nukleat DNA seperti yang ditemukan pada defisiensi vitamin B<sub>12</sub> atau asam folat dan cobalt , juga dapat terjadi pada kemoterapi kanker, sebab agen-agen yang digunakan dapat mengganggu metabolisme sel .

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

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

## B. KLASIFIKASI BERDASARKAN RESPON SUMSUM TULANG

### 1. Regeneratif (responsive) Anemia

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

Penyebabnya anemia regeneratif karena: kehilangan darah / destruksi darah mungkin dapat terlihat pada fase recovery disfungsi susum tulang. Kehilangan darah dapat bersifat internal maupun eksternal, bisa akut (karena trauma, tumor dan gangguan hemostasis) dan bisa bersifat kronis (karena perdarahan GIT, parasit). Sedangkan destruksi darah bisa bersifat

intravaskuler maupun ekstrasvaskuler dan mungkin berkaitan dengan kelainan intrinsik (seperti defisiensi enzim, gangguan membran eritrosit) dan kelainan ekstrinsik ( parasit eritrosit, destruksi yang berkaitan dengan sistem imun)

## 2. Non Regeneratif Anemia

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

Hewan dengan anemia non regeneratif yang berhubungan adanya netropenia dan trombositopenia (pansitopenia) diketahui mempunyai kerusakan stem sel baik reversibel maupun irreversibel. Kerusakan stem sel yang irreversibel berkaitan dengan kelainan proliferasi atau regulasi stemsel pada proses deferensiasi hematopoiesis. Misalnya karena : obat2an, bahan kimia, virus (*Feline Leukemia Virus*), radiasi dan kerusakan stem sel yang terkait sistem imun. Sedangkan kerusakan stem sel yang reversibel : bersifat sementara biasanya disebabkan obat2an (pada anjing : estrogen, phenylbutazone, broadspectrum anthelmitic) , bahan kimia, virus, obat chemoterapi dan kerusakan stem sel yang terkait dengan sistem imun. Kerusakan reversibel tidak dapat berkembang menjadi neoplasia, tetapi baik irreversibel dan reversibel berkaitan dengan mielofibrosis (mielofibrosis juga berkaitan dengan kelainan mieloproliferatif dan proliferaatif).

## C. KLASIFIKASI BERDASARKAN ETIOLOGI/PATOFISIOLOGI :

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



## Anemia Hemorrhagi

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

Sebagai reaksi seluler : Setelah 2-3 hari post hemorrhagi, normoblas dan retikulosit yang dihasilkan oleh sumsum tulang akan dilepaskan dalam peredaran darah. Pada hari ketiga akan terjadi peningkatan retikulosit/retikulosis di dalam darah perifer samapi hari kelima , kemudian akan mengalami penurunan lagi. Sedangkan PCV akan kembali normal pada hari keempat sampai selama 3 minggu.

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

## Anemia Hemolitik

Anemia hemolitik didefinisikan sebagai anemia yang disebabkan oleh peningkatan kecepatan destruksi eritrosit atau bisa disebabkan suatu gangguan yang berkaitan dengan memendeknya usia sel darah merah. Biasanya terdapat

kelainan intrakorpuskular atau ekstrakorpuskular sehingga *life span* / rentang hidup eritrosit menjadi terbatas

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

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

#### Anemia karena gangguan proses eritropoiesis

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

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

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

a) *Gangguan pada sintesis DNA* ( yang disebabkan oleh defisiensi Vitamin B<sub>12</sub> dan asam Folat biasanya akan terjadi gangguan pada maturasi proses pembentukan prorubrisit dan rubrisit), kelainan ini menjelaskan adanya gambaran megaloblastik pada sumsum tulang dan makrositosis di darah perifer. Anemia ini bersifat normokromik karena tidak ditemukan adanya gangguan pada

sintesis hemoglobin. anemia megaloblastik berhubungan dengan eritropoiesis yang inefektif dan oleh karena itu terjadi penurunan jumlah retikulosit.

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

## POLISITEMIA

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

## II LEUKOSIT

Sumsumtulang dan hati memproduksi sebagian besar komponen dari sistem pertahanan non spesifik, menyediakan faktor seluler (granulosit, monosit-makrofag dan trombosit) dan faktor humoral (komplemen, kinin, protein

koagulasi). Sedangkan sistem limfoid adalah sistem pertahanan spesifik yang secara akurat mengarahkan serangan terhadap benda asing, komponen seluler (limfosit) dan humoral (imunoglobulin) ditemukan sebagian didalam darah perifer, tetapi pada umumnya didistribusikan pada organ limfoid spesifik (nodus limfatikus, limpa dan timus)

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

## A. JENIS LEUKOSIT

### NETROFIL

Pada hewan sehat secara kinetik sel netrofil cenderung melekat pada endotel pembuluh darah membentuk *Marginal Neutrophil Pool (MNP)* sel-sel ini tidak ikut terhitung dalam penghitungan leukosit. Juga netrofil dapat bergerak secepat eritrosit dan plasma di dalam arteri dan vena membentuk *Circulating Neutrophil Pool (CNP)*. Pada anjing dan sapi besarnya jumlah sel netrofil pada MNP adalah sama dengan jumlah sel netrofil pada CNP, sedangkan pada kucing MNP berkisar 3x lebih besar dari pada CNP. Pada pemeriksaan diferensial counting leukosit secara rutin, jumlah netrofil yang diperoleh adalah berkisar seperti dalam *Circulating Neutrophil Pool (CNP)*.

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

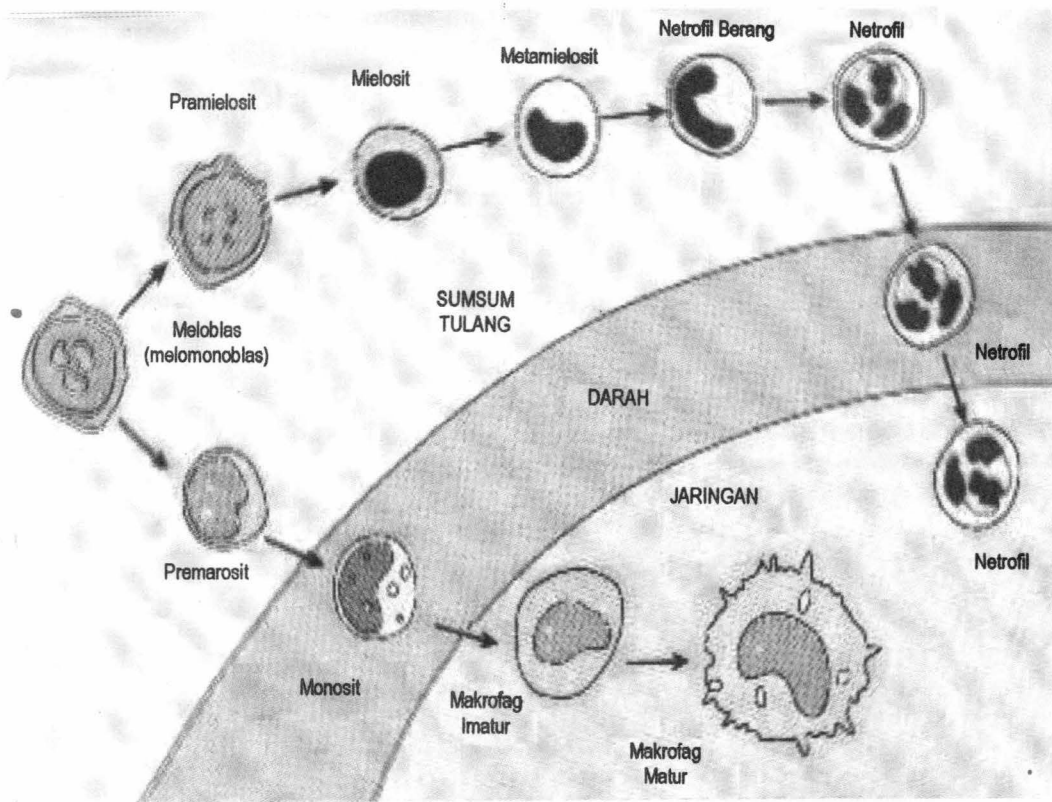
Granula netrofil yang disebut dengan netrofil segmen atau leukosit polimorfonuklear (PMN), mempunyai afinitas sedikit terhadap zat warna basa atau eosin dan memberi warna biru atau merah muda pucat yang dikelilingi

sitoplasma yang berwarna merah muda. Sel ini mempunyai inti padat khas yang terdiri atas dua sampai lima lobus, fungsi utama netrofil adalah fagositosis karena mempunyai granula lisosom, sel ini bertugas dalam pencernaan benda asing, demikian pula bentuk metamielosit dan band juga mempunyai kemampuan fagositosis. Proses fagositosis jarang terjadi didalam aliran darah tetapi terjadi didalam jaringan, misalkan didaerah luka, dimana sel netrofil akan tertarik kedaerah tersebut.

## MONOSIT

Monosit berasal dari sumsum tulang, kemudian masuk kedalam sirkulasi darah dan berubah menjadi makrofag di dalam jaringan. Monosit hanya sebentar berada dalam sumsum tulang kemudian dilepaskan dalam sirkulasi darah langsung dari pembelahan promonosit dan setelah bersirkulasi sebentar kemudian meninggalkan darah dan memasuki jaringan untuk menjadi matur dan melaksanakan fungsi utamanya. Fungsi monosit adalah memfagosit partikel besar/ makromolekuler seperti fungi dan protozoa serta membuang sel-sel yang rusak dan mati.

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



Gambar 6. Kinetik Netrofil dan Monosit

## EOSINOFIL

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

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

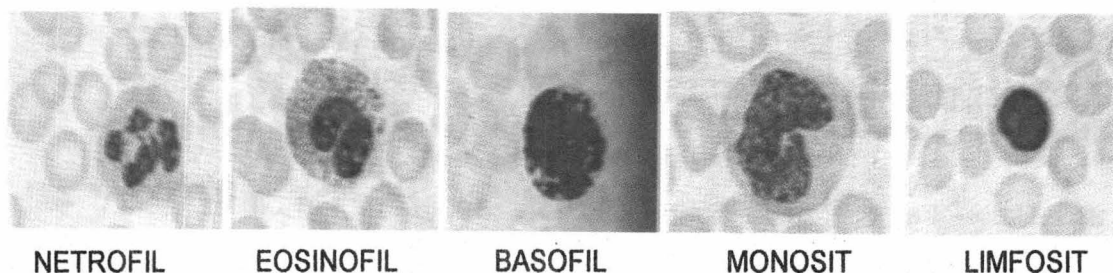
## BASOFIL

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

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

## LIMFOSIT

Limfosit dalam darah perifer bermigrasi melalui venula pascakapiler kedalam substansi kelenjar getah bening atau kedalam limpa dan limfosit juga mampu memproduksi zat antibodi yaitu Ig G, Ig M, Ig A terutama terjadi dalam limfoid. Limfosit kembali ke darah perifer melalui aliran limfatik eferen dan duktus thoracicus. Fungsi utama limfosit adalah sebagai agen fagosit yang bersifat terbatas ( hanya dapat memfagosit partikel yang bersifat mikro) serta berhubungan dengan pembentukan antibodi humeral dan seluler.



Gambar 7. JENIS LEUKOSIT

## B. KELAINAN LEUKOSIT

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

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

### 1. PENINGKATAN JUMLAH LEUKOSIT (LEUKOSITOSIS)

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

Peningkatan jumlah netrofil/netrofilia adalah sebagai konsekuensi kebutuhan jaringan akan sel netrofil. Netrofilia dapat disebabkan oleh kortikosteroid (netrofilia karena stress): disini akan terjadi peningkatan jumlah



netrofil terutama di CNP, karena kortikosteroid dapat menurunkan perlekatan netrofil pada dinding pembuluh darah dan diduga meningkatkan pelepasan granulosit dari cadangan sumsum tulang serta menghalangi marginasi granulosit, sehingga mengakibatkan leukosit dalam sirkulasi bertambah. Stress disini adalah sebagai konsekwensi dari adanya rasa nyeri, anestesia, operasi trauma dan neoplasia.

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

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

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

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

## B. PENURUNAN JUMLAH LEUKOSIT (LEUKOPENIA)

Leukopenia adalah penurunan jumlah total leukosit dalam sirkulasi, penurunan dapat terjadi seluruh jenis leukosit atau hanya sejenis saja , misalnya:

netropenia, limfopenia, eosinopenia. Perubahan yang terjadi didalam sumsum tulang dapat menyebabkan penurunan jumlah leukosit yang bersirkulasi.

Sebab utama dari leukopenia adalah :

1. Degenerasi: disebabkan oleh keadaan yang dapat merusak sumsum tulang, sehingga sumsum tulang tidak dapat membuat sel darah lagi
2. Depresi: dimana sumsum tulang tidak dapat membuat sel-sel yang normal, sehingga didalam darah perifer terlihat penurunan jumlah netrofil dan ditemukan sel muda netrofil.
3. Destruksi: terjadi kerusakan elemen pembentuk darah, yang disebabkan oleh agen fisik dan kimia.

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

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

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

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

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

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

### C. REAKSI LEUKOMOID

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

### BAHAN BACAAN

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

6. Steven L Stockham .2002, *Fundamental of Veterinary Clinical Pathology*. Iowa State Press

**Tugas:**

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

### BAB III

## NEOPLASMA HEMOPOIETIK

Oleh:

Retno Bijanti, MS., Drh

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

Sub Pokok Bahasan: Klasifikasi dan gambaran laboratoris penyakit Mieloproliferatif dan Limfoproliferatif

### PENDAHULUAN:

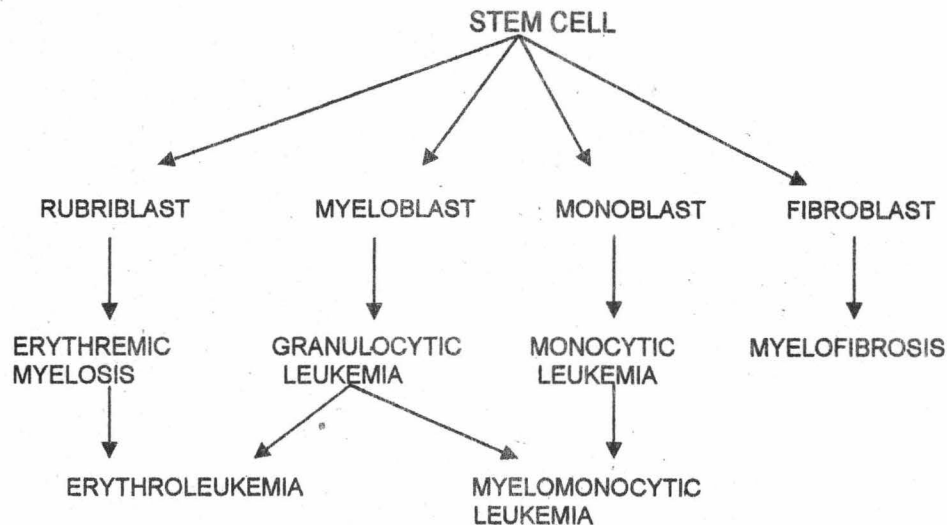
Neoplasma adalah suatu masa abnormal dari sel-sel yang mengalami proliferasi. Sel neoplasma berasal dari sel yang sebelumnya adalah normal, pertumbuhan sel neoplastik biasanya progresif, yaitu tidak mencapai keseimbangan tetapi lebih banyak mengakibatkan penambahan massa yang mempunyai sifat yang sama.

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

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

berkaitan dengan sumsum tulang atau sel leukosit disumsum tulang kecuali limfosit.

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



Gambar 8. Kelainan Mieloproliferatif

## LEUKEMIA

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

darah leukemik adalah adanya sel neoplastik pada darah perifer yang dapat terjadi pada leukemia maupun limfosarcoma.

## KLASIFIKASI LEUKEMIA

### 1. Leukemia Akut

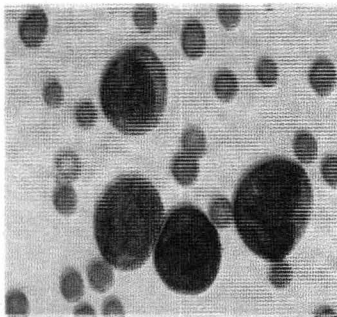
Biasanya  $\geq 30\%$  ditemukan adanya blas di sumsum tulang, meliputi: Granulositik leukemia (Mieloblastik Leukemia/M1 dan Mieloblastik Leukemia dengan maturasi/M2), Myelomonositik Leukemia (M4), Monositik Leukemia (M5), Erthroleukemia (M6), Erithremic mielosis dan Megakaryoblastik leukemia (M7).

### 2. Leukemia Kronis

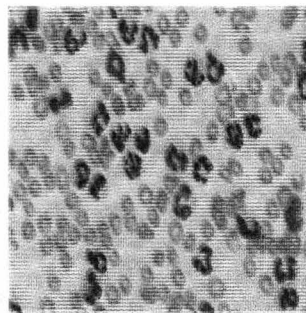
Biasanya  $< 30\%$  ditemukan adanya blas di sumsum tulang, meliputi : Chronic Granulocytic Leukemia, Chronic Myelomonosytic Leukemia, Chronic Monocytic Leukemia, Chronic Eosinophilic Leukemia, Chronic Basophilic Leukemia, Essensial Trombocythemia dan Polycythemia Vera.

### 3. Lymphoid Leukemia

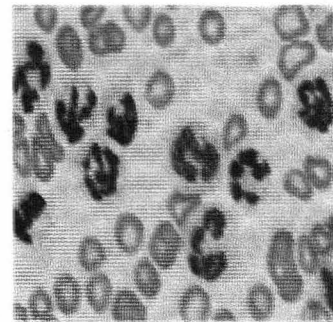
Meliputi: Acute Lymphoblastic Leukemia dan Chronic Lymphoblastic Leukemia



Acute Lymphoblastic Leukemia



Chronic Granulocytic Leukemia



Gambar 9. Limfoproliferatif dan Mieloproliferatif

**KLASIFIKASI KEGANASAN HEMOPOIETIK**

KELAINAN MIELOPROLIFERATIF	KELAINAN LIMFOPROLIFERATIF
<p><b>Granulositik</b></p> <p>a. Akut Mieloid Leukemia                      Akut mieloblastik leukemia ( M1)                      Akut promielositik leukemia                      Akut eosinofilik leukemia                      Akut basofilik leukemia</p> <p>b. Kronik Mieloid Leukemia                      Kronik mielogenous leukemia                      Kronik eosinofilik leukemia                      Kronik basofilik leukemia</p>	<p><b>Limfositik</b></p> <p>Limfoma                      Akut limfoblasik Leukemia                      Prolimfositik Leukemia                      Kronik limfoblasik Leukemia                      Hodgkin's disease                      Burkit's limfoma</p>
<p><b>Monositik</b></p> <p>Akut monoblastik leukemia                      Akut monositik leukemia (M5)                      Kronik monositik leukemia</p>	<p><b>Sel Plasma</b></p> <p>Multiple mieloma</p>
<p><b>Eritoid</b></p> <p>Akut Eritremik mielosis                      Kronik Eritremik mielosis                      Polisitemia Vera</p>	
<p><b>Megakariositik</b></p> <p>Akut megakariositik Leukemia</p>	
<p><b>Tipe Campuran:</b></p> <p>Akut mielomonositik leukemia (M4)                      Kronik mielomonositik leukemia                      Eritroleukemia (M6)                      Akut limfoblastik&amp;mieloblastik leukemia</p>	
<p><b>Fibroblastik</b></p> <p>Akut dan kronik mielofibrosis</p>	



## MIELOPROLIFERATIF

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

## LIMFOPROLIFERATIF

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

## BAHAN BACAAN

1. Duncan, J. r., Keith, W.P., Adward, A.M. 1994. *Veterinary Laboratory Medicine. Clinical Pathology. Third Ed. Iowa State. University Press. Ames*
2. Jacqueline H.Carr and Bernadette, F.R. 2004, *Clinical Hematology Atlas. Elsevier saunders*
3. Jain, N.C 1986: *Schalm's Veterinary Hematology. Lea & Febiger Philadelphia*

4. Kerr, MG. 2002. **Veterinary Laboratory Medicine : Clinical Biochemistry and Haematology**. Blackwell
5. Thrall., M. A . 2005, **Veterinary Hematology and Clinical Chemistry**. Lippincott William&W ilkins
6. Steven L Stockham.2002 , **Fundamental of Veterinary Clinical Pathology**. Iowa State Press

## BAB IV

### HEMOSTASIS DAN GANGGUANNYA

Oleh:  
Retno Bijanti

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

**Sub Pokok Bahasan:** Macam Hemostasis, sistim pembuluh darah, trombosit, system pembekuan, Fibrinolisis, gangguan dan penyakit hemostasis

#### PENDAHULUAN

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

## A. HEMOSTASIS

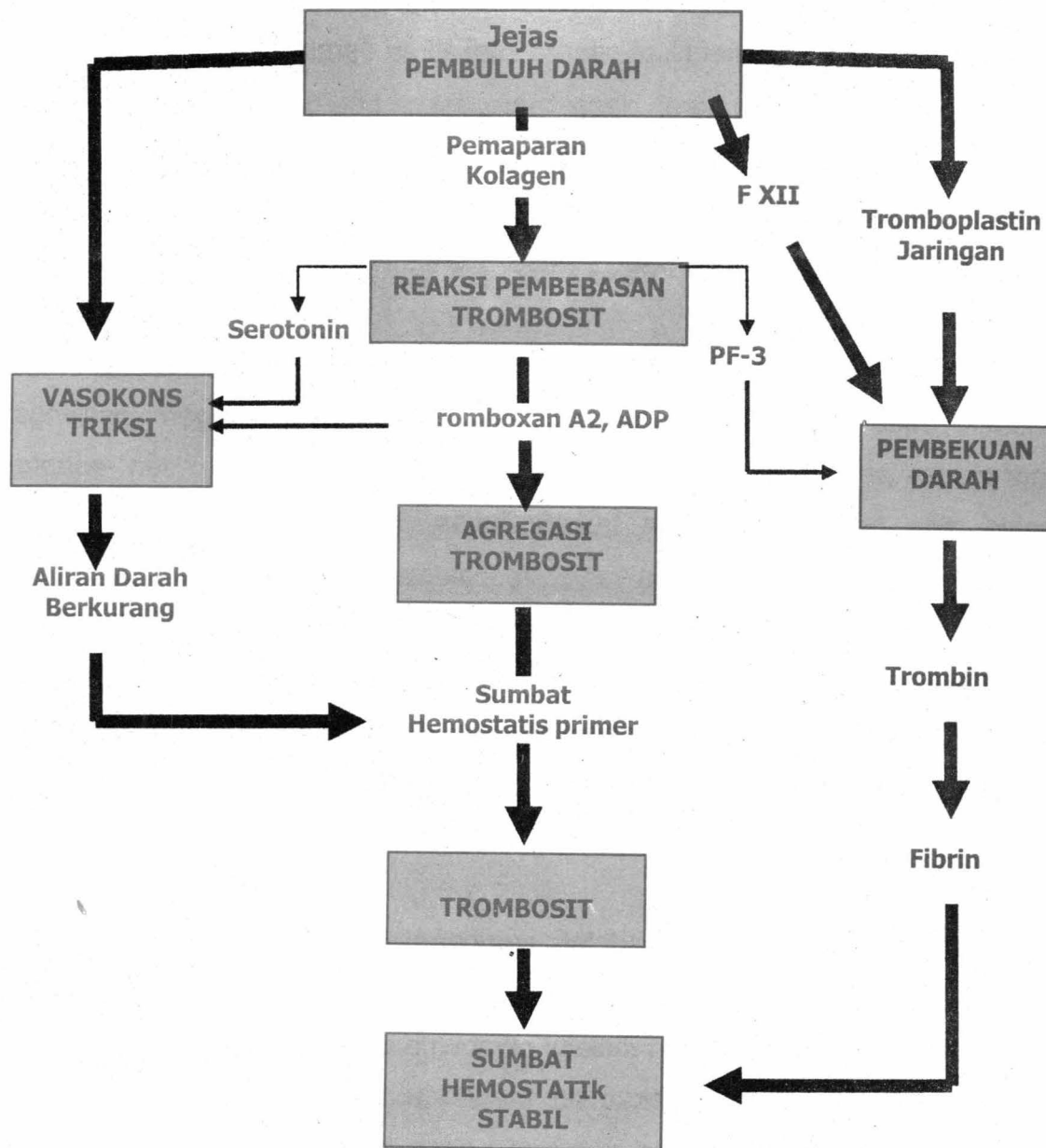
Pada saat terjadi cedera ada tiga proses utama yang bertanggung jawab atas proses hemostasis dan pembekuan, yaitu: (1) Vasokonstriksi sementara; (2). Reaksi trombosit, yang terdiri dari adhesi, reaksi pelepasan dan agregasi trombosit; (3) pengaktifan faktor pembekuan. Pada proses hemostasis ada dua tingkatan,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

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

Pada hemostasis sekunder, sumbat trombosit yang telah terbentuk tidak dapat menutup luka untuk selamanya, oleh sebab itu diperlukan sumbat yang lebih kuat dengan pembentukan fibrin dan pembentukan trombus bekuan. Yang berperan pada hemostasis sekunder disamping trombosit, berbagai faktor plasmatik dan jaringan yang keseluruhannya disebut dengan faktor pembekuan.

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

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



Gambar 10. Proses Hemostasis

## SISTEM PEMBULUH DARAH ( VASKULER )

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

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

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

## TROMBOSIT

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

Trombosit bukan merupakan sel, melainkan berupa pecahan granular sel yang merupakan unsur sel dari sumsum tulang yang terkecil dan vital untuk proses hemostasis dan pembekuan darah. Trombosit mutlak diperlukan pada proses penghentian perdarahan dan pembekuan darah, karena didalam trombosit terdapat granula yang didalamnya mengandung faktor pembekuan darah, faktor agregasi ADP (*Adenosin Difosfat*), serotonin (vasokonstriktor yang

kuat), fibrinogen, Faktor Von Willebrand, histamin, ion kalsium, tromboxan A<sub>2</sub> (yang dapat menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah yang terluka) dan PF3 (Platelet Faktor 3 yang dapat menyebabkan pembekuan bila bersama faktor plasma). Semua faktor tersebut dilepaskan dan diaktifkan akibat respons terhadap cedera, tanpa adanya trombosit dapat terjadi kebocoran darah spontan melalui pembuluh darah kecil.

Trombosit akan melaksanakan fungsinya melalui reaksi adhesi, sekresi, agregasi dan fusi trombosit sebagai raspons terhadap cedera vaskuler. **Adhesi trombosit** berhubungan dengan peningkatan daya lekat trombosit, sehingga trombosit berlekatan satu sama lain serta dengan endotel atau jaringan yang cedera. Dengan demikian terbentuk sumbat hemostatik primer. Setelah cedera pembuluh darah, trombosit melekat pada jaringan ikat subendotel yang terbuka dan bergerak sepanjang pembuluh darah. Setelah adhesi trombosit akan menonjolkan pseudopodia-pseudopodia panjang untuk memperkuat interaksi antar trombosit yang berdekatan, sehingga menghasilkan suatu massa trombosit yang lengket dan dipermudah oleh proses agregasi trombosit. **Agregasi trombosit** adalah kemampuan trombosit melekat satu sama lain untuk membentuk sumbat. Kemudian akan terjadi sekresi isi granula trombosit yang meliputi: ADP, serotonin, fibrinogen, enzim lisosom dan PF3. ADP dapat menyebabkan trombosit membengkak serta dapat mendorong membran trombosit pada trombosit yang berdekatan agar dapat melekat satu sama lain. Sedangkan kolagen dan trombin dapat membantu pelepasan ion kalsium intrasel dari membran, yang dapat menyebabkan pembentukan suatu senyawa yang disebut Tromboksan A<sub>2</sub>, yang berfungsi untuk memperkuat agregasi trombosit dan aktivitas vasokonstriksi yang kuat. ADP dan Tromboksan A<sub>2</sub> yang dilepaskan menyebabkan makin banyak trombosit yang beragregasi pada tempat cedera vaskuler dan menyebabkan terbentuknya massa trombosit yang cukup besar untuk menyumbat daerah kerusakan endotel, keadaan ini dapat menyebabkan fusi yang bersifat ireversibel pada trombosit-trombosit yang beragregasi pada lokasi cedera vaskuler tersebut. Terjadinya fusi trombosit dipengaruhi oleh trombin dan pembentukan fibrin dapat memperkuat stabilitas sumbat trombosit

yang terbentuk. Pada reaksi pembebasan ini, Faktor trombosit 3 (PF3) yaitu senyawa yang dibebaskan dari sitoplasma internal trombosit untuk meningkatkan proses koagulasi dan pembentukan sumbat hemostatik sekunder yang stabil.

## SISTEM PEMBEKUAN

Setelah pengaktifan trombosit dan pembebasan Faktor trombosit 3 (PF3), terjadi pengaktifan proses koagulasi disertai dengan pembentukan trombin. Pembentukan trombin dapat dihasilkan melalui jalur koagulasi intrinsik atau jalur koagulasi ekstrinsik, dengan pengaktifan faktor-faktor pembekuan darah melalui kontak sehingga terjadi pembentukan bekuan atau trombus. Tujuan sistem koagulasi ini adalah menghasilkan enzim serin protease aktif (trombin) yang bekerja, secara selektif pada protein plasma larut (fibrinogen), untuk mengubah fibrinogen menjadi fibrin yang tidak larut. Pemberian nama faktor yang terlibat pada sistem koagulasi menggunakan Angka Romawi untuk mengidentifikasi faktor koagulasi/ prokoagulan, semua faktor ini terdapat dalam darah berbentuk inaktif. Sedangkan bentuk aktif prokoagulan yang ikut dalam rangkaian reaksi diberi tanda huruf "a" setelah angka Romawi. Selain itu ada protein lain dalam plasma yang berfungsi dalam sistem koagulasi tetapi tidak menggunakan huruf Romawi, yaitu: Prekalikrein dan Kininogen Berat Molekul Besar (HMWK= *High Molekuler Weight Kininogen*). Prekalikrein dan HMWK bersama Faktor XI dan Faktor XII dinamakan faktor kontak dan diaktivasi pada saat cedera berkontak langsung dengan permukaan faktor jaringan.

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



ekstravaskuler) ; (2) Pembentukan protrombin dan trombin; (3) Pembentukan fibrinogen dan fibrin.

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

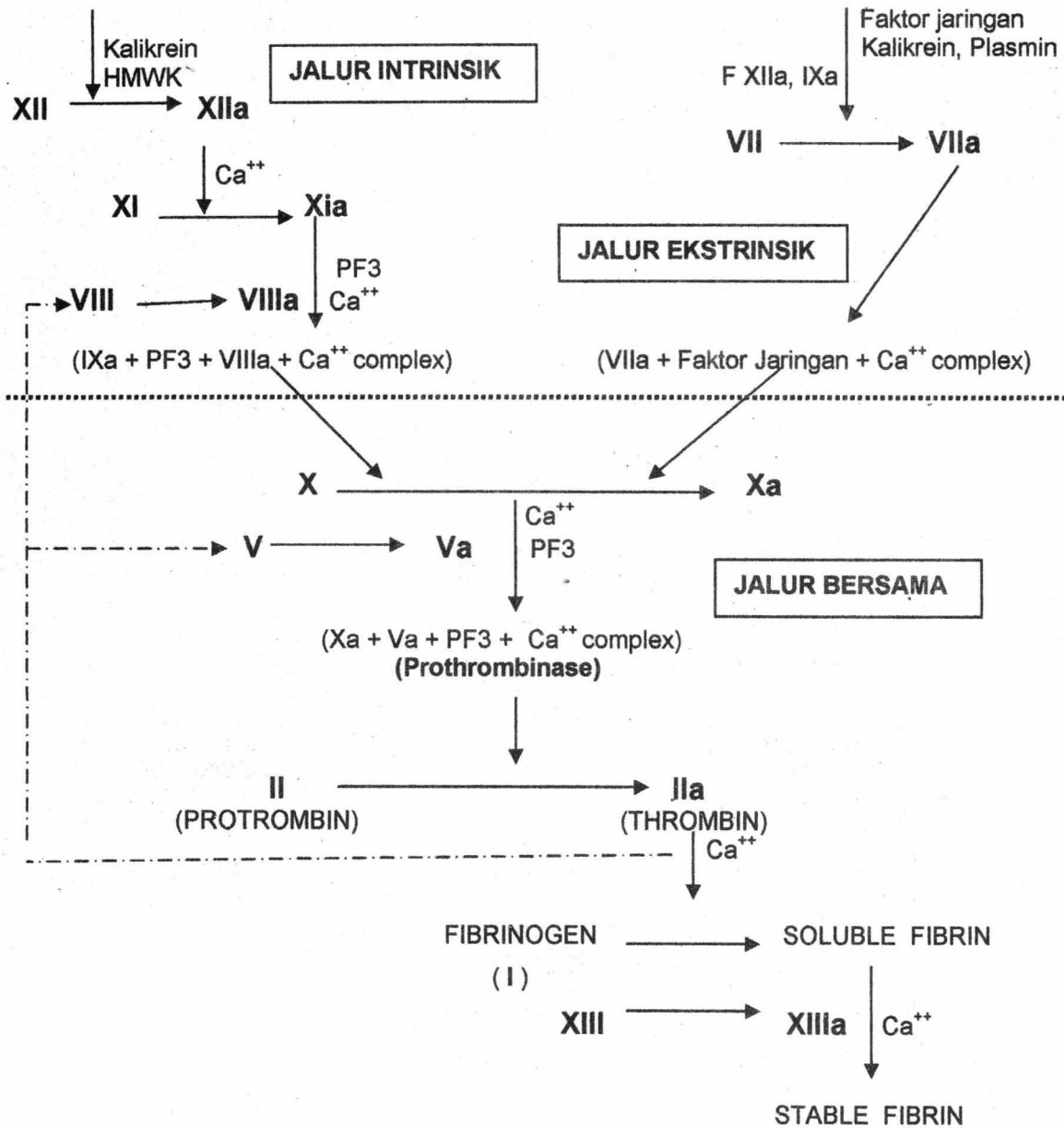
Pengaktifan jalur ekstrinsik/sistem ekstravaskuler: Produk-produk jaringan yang rusak dapat menyebabkan darah cair mengalami koagulasi. Proses ini dimulai dengan pembebasan faktor jaringan atau tromboplastin jaringan (Faktor III) yang dilepaskan oleh endotel pembuluh darah yang terluka dan akan mengaktifasi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

Pada Jalur Bersama: Merupakan aktivasi Faktor X yang merupakan pertemuan kedua sistem/jalur tersebut diatas. Baik jalur intrinsik maupun jalur ekstrinsik akan bertemu membentuk Jalur bersama yang akan memecah protein plasma protrombin (II) menjadi bentuk aktifnya yaitu trombin (IIa) dengan bantuan PF3. Trombin adalah enzim proteolitik yang mempunyai potensi besar selain dapat memecah fibrinogen membentuk fibrin monomer yang dihasilkan berpolimerisasi membentuk bekuan yang distabilkan oleh Faktor XIII dan mengalami polimerasi menjadi jalinan fibrin yang kuat; disamping itu trombin juga memperkuat pengaktifan Faktor V dan Faktor VIII, serta faktor IX. Faktor XIII juga diaktifkan oleh trombin bersama ion kalsium, Faktor XIIIa akan menstabilkan polimer fibrin dengan pembentukan ikatan silang yang terikat secara kovalen.

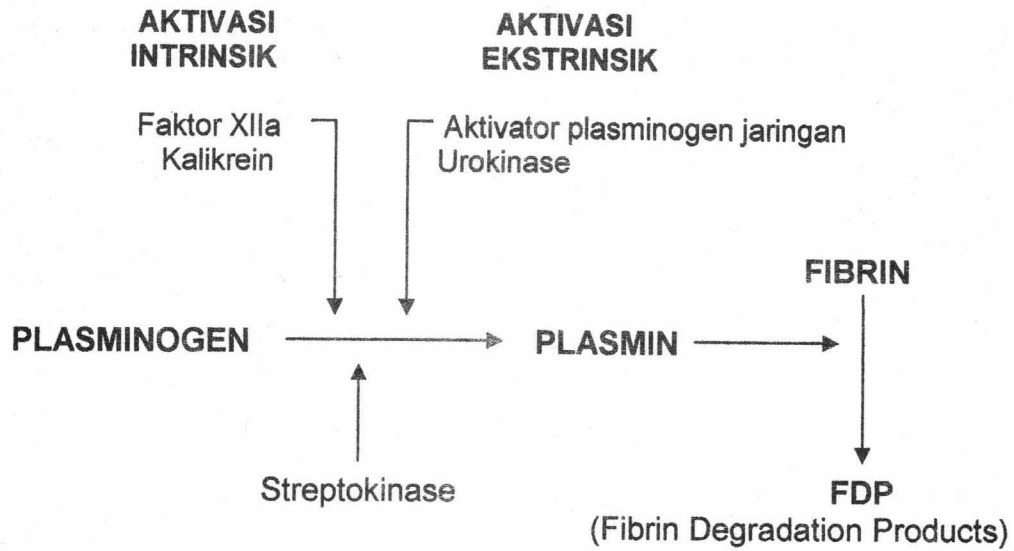
Sistem/jalur intrinsik maupun jalur ekstrinsik melengkapi satu sama lain dan keduanya dibutuhkan untuk hemostasis normal. Setelah luka jaringan, aktivator jaringan menghasilkan sedikit trombin juga menghasilkan fibrin yang akan mempercepat jalan sistem intrinsik dengan mengaktivasi Faktor VIII dan Faktor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

## FIBRINOLISIS

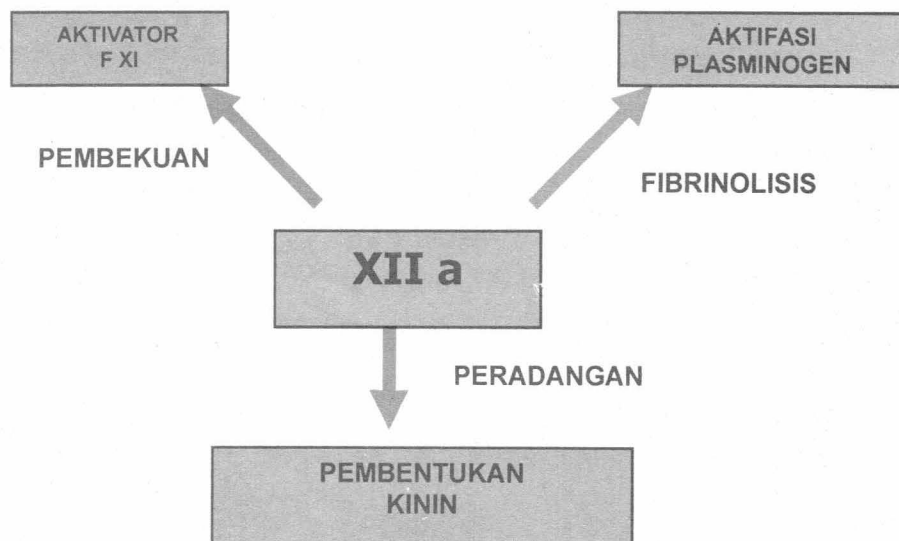
Fibrinolisis juga seperti proses koagulasi yaitu respons hemostatik yang normal terhadap kerusakan vaskuler. Bersamaan dengan pengaktifan koagulasi juga terjadi pengaktifan salah satu mekanisme antikoagulan alami, yaitu sistem fibrinolitik. Sistem fibrinolitik merupakan rangkaian yang fibrinnya dipecah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



Gambar 11.  
Skema Pengaktifan Trombin dan Pembentukan Fibrin



Gambar 12. Sistem Fibrinolitik



Gambar 13. aktivasi factor XII

## B. GANGGUAN HEMOSTASIS

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

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

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

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

Pemeriksaan Laboratorium pada hemostasis meliputi:

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

## **PENYAKIT HEMOSTASIS PADA HEWAN**

### **HEMOFILIA A:**

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

### **HEMOFILIA B:**

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

### **DEFISIENSI FAKTOR VII**

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

### **DEFISIENSI FAKTOR X, FAKTOR XI, FAKTOR XII**

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

### **KEKURANGAN VITAMIN K DAN ANTAGONISME**

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

## BAHAN BACAAN

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

**BAB V**  
**IMUNOHEMATOLOGI**

Oleh:

M. Gandul Atik Yuliani, MKes, Drh.

R. Budi Utomo, MSi, Drh.

**TIK :** Setelah membaca mahasiswa dapat menjelaskan mengenai konsep hematologi, golongan darah, tranfusi darah serta berbagai penyakit akibat gangguan imunoematologi

**Sub Pokok Bahasan :** reaksi antigen dan antibodi dalam darah, golongan darah pada hewan dan manusia; indikasi dan langkah-langkah tranfusi darah pada hewan, antikoagulansia beserta dosis dan kegunaannya dan gangguan imunoematologi

**PENDAHULUAN**

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

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

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



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

#### A. ANTIGEN-ANTIBODI DARAH

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

Infeksi yang terjadi pada hewan normal umumnya singkat dan jarang meninggalkan kerusakan permanent. Hal ini disebabkan tubuh hewan normal memiliki suatu system yang disebut system imun yang melindungi tubuh terhadap unsure-unsur pathogen tersebut. Respon imun seseorang (individu) terhadap unsure-unsur pathogen sangat tergantung pada kemampuan system imun untuk mengenal molekul-molekul asing tersebut atau yang lebih spesifik adalah antigen yang terdapat pada permukaan unsur patogen tersebut dan kemampuan untuk melakukan reaksi yang tepat untuk menyingkirkan antigen asing keluar daritubuh individu yang bersangkutan.

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

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

tidak dapat membedakan self dan non self sehingga sel-sel dalam system imun membentuk zat anti terhadap jaringan tubuhnya sendiri yang disebut “ autoantibody “).

### **Interaksi antigen- antibody**

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

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

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

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

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

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



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

[Ab] = banyaknya antigen combining site pada permukaan antibody

[Ag] = konsentrasi (dosis Ag)

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

## B. GOLONGAN DARAH DAN TRANSFUSI DARAH

### Golongan Darah

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

Pada tahun 1900 Lndsteiner orang pertama yang menemukan antigen ABO pada manusia. Kemudian Erlich dan Mogenroth menemukan antigen pada kambing. Eritrosit pada hewan memiliki beberapa antigen spesifik spesies sehingga mempunyai banyak sistem golongan darah. Antigen-antigen tersebut

kadang-kadang mempunyai nama sama dengan spesies lain, misalnya antigen A pada anjing tidak sama dengan antigen A pada manusia.

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

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

Penentuan golongan darah utama digunakan untuk genetic dan breeding. Kembar monozygot dapat dibedakan dengan dizygot dengan menunjukkan golongan darah yang lahir kemudian. Selain itu dapat mengetahui petanda sifat fisiologik dan biokimia tertentu, misalnya domba dengan gen antigen M juga mempunyai gen tinggi ion Ca dalam eritrosit.

Manfaat untuk menentukan golongan darah yaitu :

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

Golongan darah pada system ABO :

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

Macam dan Sistem golongan darah pada hewan :

Spesies	Sistem gol.darah	Teknik tiping	Alloantibodi alami	Transfer ab
Manusia	4	aglutinasi	Anti A, Anti B	Placenta
Sapi	12	hemolitik	Anti J	Kolustrum

Domba	8	hemolitik	Anti R	Kolustrum
		Aglutinasi	Anti O	- " -
Kuda	8	hemolitik	Anti A	Kolustrum
		Aglutinasi		
Babi	15	Hemolitik	Anti A	Kolustrum
		Aglutinasi	Anti E	
		Antiglob		
Anjing	7	Hemolitik	Anti B	Kolustrum
		Aglutinasi	Anti D	
		Antiglob	Anti Tr	
Kucing	2	Hemolitik	Anti A	Kolustrum
		Aglutinasi	Anti B	
Ayam	12	Aglutinasi	---	-----

Cara penentuan golongan darah system ABO) :

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

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

Keterangan :

+ : terjadi aglutinasi

- : tidak terjadi aglutinasi

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

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

Antigen A	antigen B	ongon darah
-	+	Gol. A
+	-	Gol. B
-	-	Gol. AB
+	+	Gol. O

Keterangan : + : terjadi aglutinasi  
 \_ : tidak terjadi aglutinasi

## Transfusi Darah

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

Langkah-langkah untuk transfuse darah adalah sebagai berikut :

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

Indikasi dari tujuan transfusi darah adalah :

1. Untuk memperbaiki transport Oksigen (O<sub>2</sub>);
  - a. Pada hemoragi akut karena 2/3 bagian volume darah hilang
  - b. Terjadinya hemolisis akut sehingga PCV menurun
  - c. Anemia kronis
2. Untuk memperbaiki factor-faktor pembekuan darah karena :
  - a. keracunan warfarin akut
  - b. Kasus trombositopenia yang berat

Untuk melakukan transfuse darah pada hewan perlu diperhatikan :

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

Antikoagulansia yang digunakan untuk penampungan darah donor adalah :

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

Langkah-langkah yang penting sebelum dilakukan transfuse darah adalah melakukan reaksi silang :

Tujuan utama dari reaksi silang adalah untuk mengetahui darah donor compatible (cocok) dengan darah penderita (resipien).

Teknik dari reaksi silang adalah sebagai berikut :

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

## C. GANGGUAN IMUNOHEMATOLOGI

### **Immune-mediated Hemolytic Anemia (IMHA)**

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

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

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

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

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



## Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

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

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

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

## Neonatal Isoerythrolisis/Immuno Hematolytic Of The Newborn

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

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

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

NI secara alami jarang terjadi pada anjing dan kucing.

## BAHAN BACAAN

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

## BAB VI HEMATOLOGI HEWAN AQUATIK DAN EKSOTIK

Oleh:

M. Gandul Atik Yuliani, MKes, Drh.

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

**Sub Pokok Bahasan:** .

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

### PENDAHULUAN

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

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

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

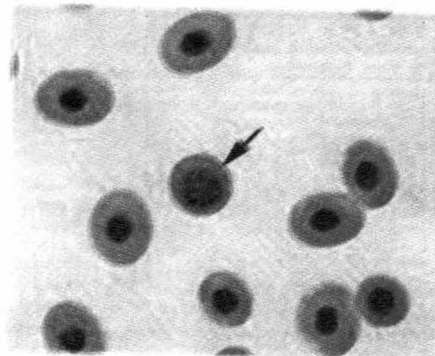
## A. HEMATOLOGI HEWAN AQUATIK

### ERITROSIT IKAN

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

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

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



Gambar 14. Eritrosit immature (panah) dan eritrosit mature

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

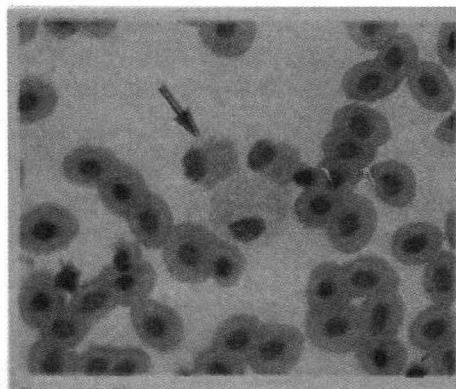
sedang untuk pemeriksaan hemoglobin menggunakan metode Cyanmethemoglobin.

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

## LEUKOSIT IKAN

### Neutrofil

Neutrofil ikan berbentuk bulat sampai oval dengan eksentrik nucleus. Nukleus neutrofil yang matang mempunyai bermacam bentuk, butir kromatinnya memadat dan pewarnaannya lebih basofilik. Netrofil beberapa jenis, ikan seperti ikan mas, mempunyai granulosit dengan granula sitoplasma yang lebih asidofilik, sitoplasma tidak berwarna dan inti yang eksentrik dan selnya lebih digolongkan sebagai heterofil. Diameter berukuran kurang lebih 10  $\mu\text{m}$ .



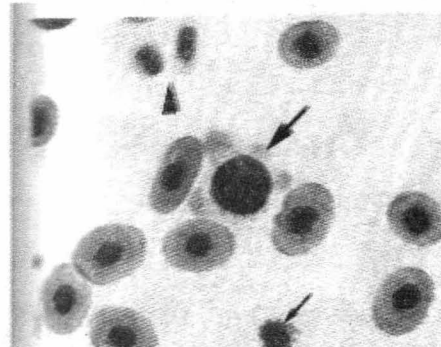
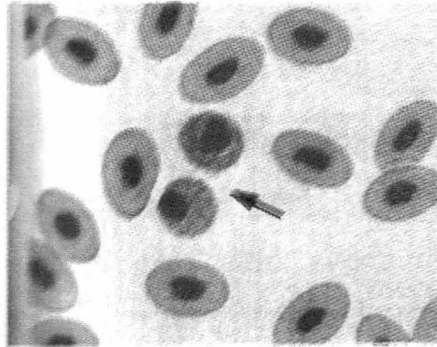
Gb 15. Neutrofil Ikan dengan pewarnaan Wright's stain perbesaran 500 x.

### Eosinofil dan Basofil

Eosinofil dan basofil jarang dijumpai pada ulasan darah ikan. Eosinofil hanya dijumpai pada beberapa spesies ikan misalnya ikan mas. Eosinofil dijumpai sbagai granulosit yang berukuran sedang sampai besar

dengan granula eosinofilik. Nukleus bervariasi mulai dari bulat sampai segmentedan letaknya eksentrik. Eosinofil ikan mas berukuran kurang lebih 7,5  $\mu$ m.

Basofil dikenali sebagai sel yang berbentuk bulat dengan granula sitoplasma yang basofilik. Nukleusnya besar, eksentrik dan bulat. Butir kromatin intinya lebih homogen. Basofil ikan mas berukuran 10-20  $\mu$ m.

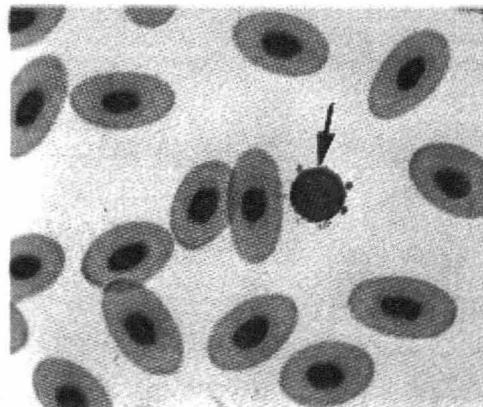


Gb. 16. Eosinofil dengan pewarnaan Wirght's Stain dan perbesaran 500x

Gb. 17. Basofil dengan pewarnaan Wirght's Stain dan perbesaran 500x

### Limfosit

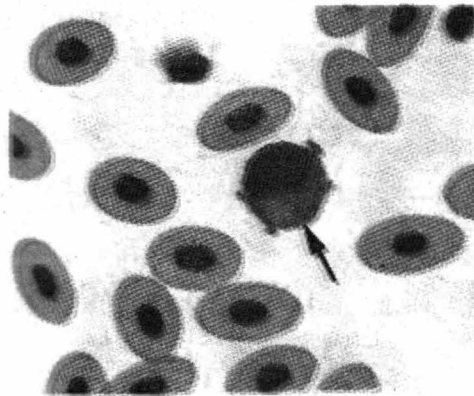
Limfosit banyak ditemukan pada hapusan darah tepi pada ikan, ukuran diameternya berkisar antara 5-8  $\mu$ m. Limfosit berbentuk bulat dengan inti yang besar dan sitoplasma yang sedikit.



Gb 18. Limfosit pada ikan. Pewarnaan Wright's Stain, perbesaran 500 x

## Monosit

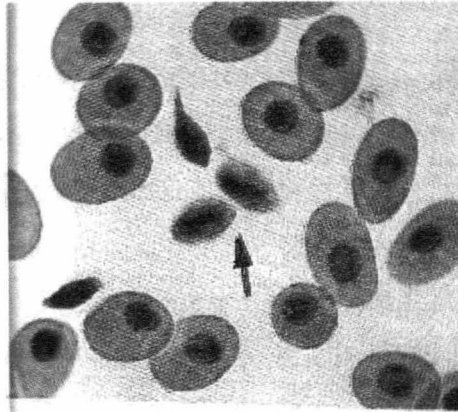
Monosit merupakan leukosit mononuclear yang berukuran besar dengan sitoplasma kebiruan dan di dalamnya terdapat vakuola-vakuola. Tepi sitoplasmanya terkadang tidak rata karena adanya pseudopodia. Intinya berbentuk seperti ginjal atau bilobus dan ukurannya bermacam-macam, pada umumnya mencapai 50 % dari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



Gb. 19. Monosit pada ikan. Pewarnaan Wright's stain. Perbesaran 500x

## THROMBOSIT DAN HEMOSTASIS

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



Gb. 20. Trombosit ikan . Pewarnaan Wright's Stain.

### TEKNIK KOLEKSI DAN PENANGANAN SAMPEL DARAH

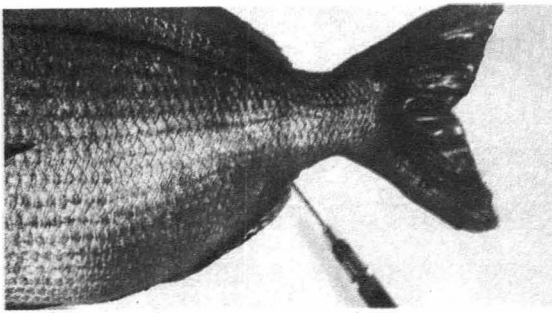
Darah untuk sample diagnostic dapat dikumpulkan dari ikan yang panjangnya lebih dari 3 inci (8 cm). Darah untuk evaluasi hematology dapat dikoleksi menggunakan heparin atau EDTA sebagai antikoagulan.

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

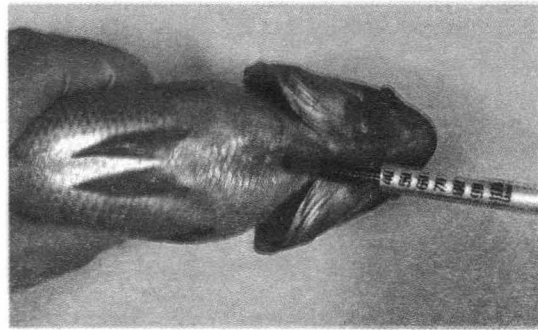
1. Teknik Severing Caudal Peduncle (Melukai Bagian Ekor )
2. Teknik Puncturing the Caudal vessel (Pungsi vena Caudal )
3. Teknik Cardiac Puncture ( Pungsi Jantung )
4. Teknik Pungsi Aorta Bagian Dorsal

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





Gambar 21. Punctie vena caudal

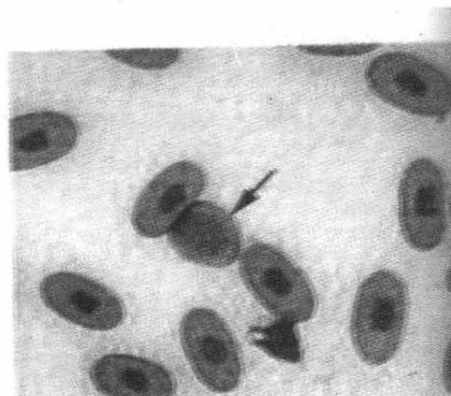


Gambar 22. Punctie cardiac

## B. HEMATOLOGI REPTIL

### ERITROSIT REPTIL

Eritrosit reptile yang matang umumnya lebih besar daripada eritrosit burung atau mamalia. Eritrosit reptile merupakan sel ellipsoid dengan inti ditengah berbentuk oval atau bulat. Warna sitoplasmanya lebih seragam berwarna merah muda dengan pewarnaan Wright's Stain. Eritrosit muda sering tampak pada hapusan darah tepi reptile, khususnya pada hewan muda. Eritrosit yang belum matang (immature) tampak lebih bulat dengan inti bulat dan sitoplasma yang basofilik. Eritrosit immature tampak lebih kecil daripada yang matang dan intinya kurang memadat.



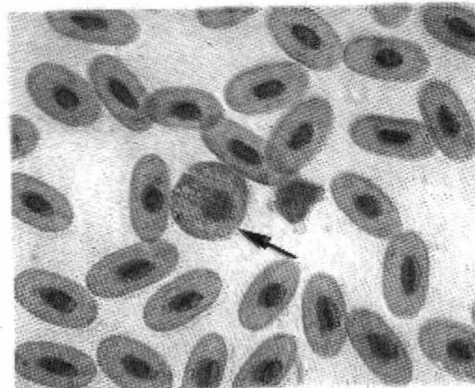
Gb.23. Ujung panah adalah eritrosit immature sedang sekelilingnya merupakan eritrosit mature dari hapusan darah ular.

## LEUKOSIT REPTIL

### Heterofil

Granulosit pada reptile dibagi menjadi dua golongan, asidofil dan basofil, berdasarkan pada penempakkannya pada sediaan dengan pewarnaan Romanowsky Stains. Golongan Asidofil selanjutnya dibagi lagi menjadi heterofil dan eosinofil. Sel heterofil reptile umumnya berbentuk bulat dengan sitoplasma yang kurang berwarna. Inti heterofil matang berbentuk bulat sampai oval dengan posisi eksentrik dan butir-butir kromatin yang kurang memadat. Heterofil berukuran antara 10-23  $\mu\text{m}$ , tergantung spesies.

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



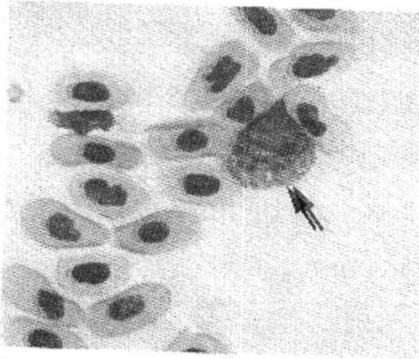
Gb. 24. Heterofil pada ular. Pewarnaan Wright-Giemsa Stain. 500x.

### Eosinofil dan Basofil

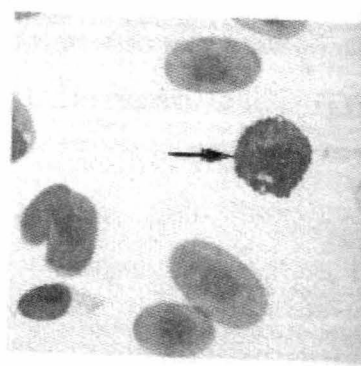
Eosinofil pada hapusan darah ular tampak besar, dengan bentuk bulat, granula sitoplasma yang eosinofilik. Eosinofil mempunyai ukuran yang bervariasi tergantung dari spesies, ular mempunyai eosinofil yang lebih besar sedangkan iguana lebih kecil. Intinya bervariasi bentuknya mulai dari lonjong sampai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

Basofil biasanya kecil, bentuk sel bulat dan berwarna basofilik., granula sitoplasma metakromatik. Intinya terletak eksentrik dan tidak

berlobus. Ukuran basofil juga bervariasi tergantung spesies tetapi umumnya berkisar antara 7-20  $\mu\text{m}$ . Iguana mempunyai basofil yang kecil tetapi kura-kura dan buaya mempunyai basofil yang besar.



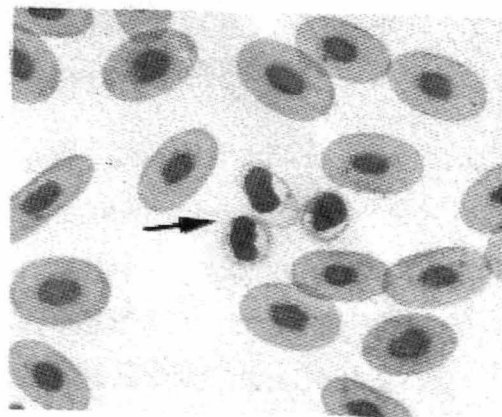
Gb 25. Eosinofil Iguana



Gb.26. Basofil Ular Boa

## THROMBOSIT DAN HEMOSTASIS

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

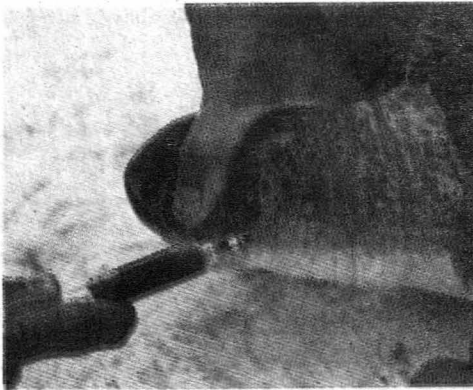


Gb. 27. Trombosit pada hapusan darah ular, pewarnaan Wright-Giemsa perbesaran 500 x

## TEKNIK KOLEKSI DAN PENANGANAN SAMPEL DARAH

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

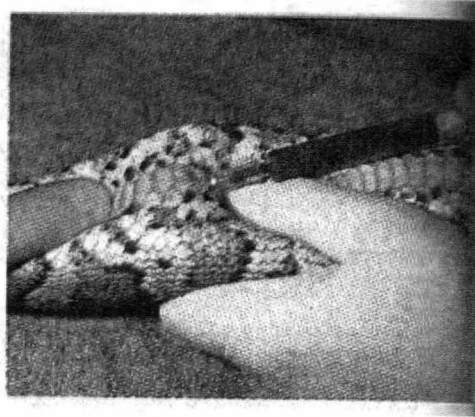
Pengambilan darah melalui vena jugularis sering dilakukan, terutama pada reptile sejenis kura-kura selain itu juga sering pada vena dorsal coccygeal atau venous plexus. Untuk pengambilan darah menggunakan teknik ini jarum 20G dengan panjang 1-1,5 inci.



Gb 28. Pengambilan darah dari vena jugularis pada kura-kura

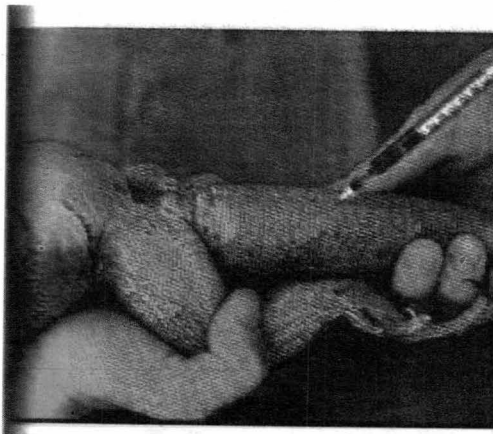
Gb. 29. Pengambilan darah dari vena dorsal coccygeal pada kura-kura

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



Gb. 30. Pengambilan darah dengan teknik cardiocentesis pada ular.

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



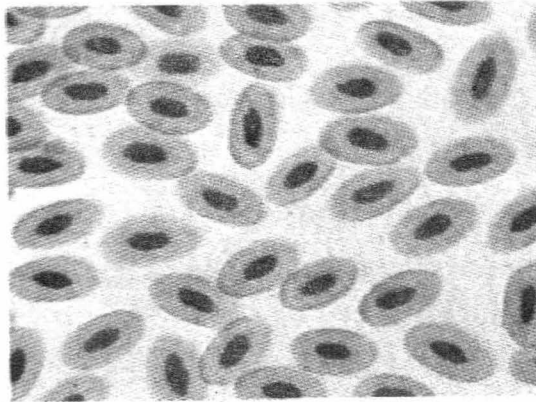
Gb. 31. Pengambilan darah dengan teknik ventral coccygeal pada iguana

## C. HEMATOLOGI UNGGAS

### ERITROSIT UNGGAS

Eritrosit unggas yang matang pada umumnya lebih besar daripada eritrosit mamalia. Tetapi lebih kecil daripada eritrosit reptilian. Eritrosit unggas ukurannya bervariasi tergantung pada spesiesnya, tapi umumnya

berkisar antara 10,7x6,1  $\mu\text{m}$  sampai dengan 15,8x10,2  $\mu\text{m}$ . Eritrosit unggas yang matang berbentuk ellips, dengan posisi nucleus ditengah. Butir-butir kromatinnya mengumpul dan meningkat kepadatannya seiring dengan umur. Pada hapusan darah dengan pewarnaan Wright's Stained, nucleus berwarna ungu, sedangkan sitoplasmanya berwarna merahmuda dengan testur yang seragam.



Gb. 32. Eritrosit Normal pada hapusan darah dari itik.

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

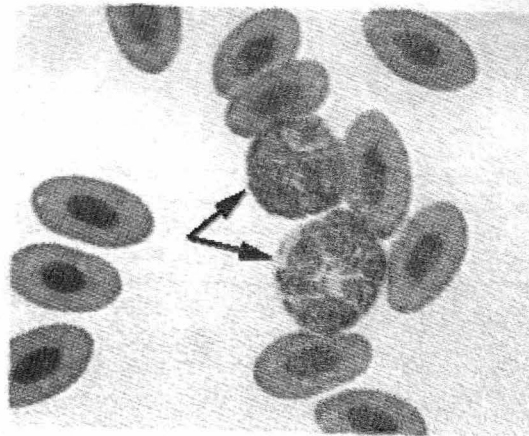
## LEUKOSIT UNGGAS

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

### Heterofil

Heterofil merupakan granulosit terbanyak pada unggas. Pada heterofil yang matang sitoplasmanya tampak tidak berwarna dan mengandung granula eosinofilik. Nukleusnya berlobus (biasanya dua

sampai tiga lobus), dengan butir kromatin yang mengumpul dan berwarna ungu.



Gb. 33. Heterofil normal pada hapusan darah burung elang

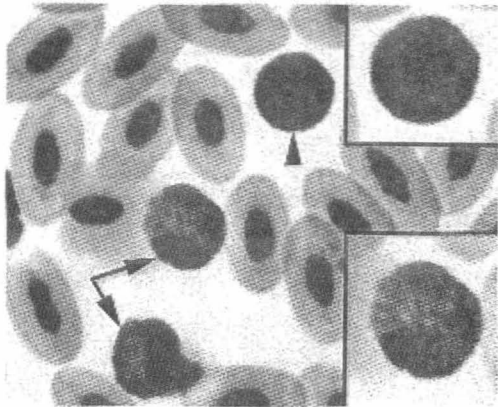
Fungsi heterofil samadengan neutrofil pada mamalia. Berperan utama pada proses inflamasi dan bersifat fagositik. Granula sitoplasma heterofil mengandung enzim lisozim dan protein yang dibutuhkan untuk proses bakterisidal.

#### Eosinofil dan Basofil

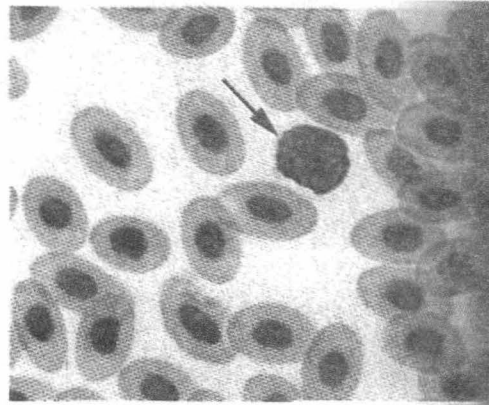
Kebanyakan eosinofil unggas mempunyai ukuran yang sama dengan heterofil hanya saja bentuknya lebih bulat, dan granula sitoplasmanya lebih eosinofilik. Nukleus eosinofil berlobus dan berwarna lebih gelap dibandingkan dengan heterofil.

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

sitoplasmanya mengandung histamine, juga berperan dalam proses peradangan dan reaksi hipersensitivitas.



Gb. 34. Heterofil dan eosinofil pada burung hantu



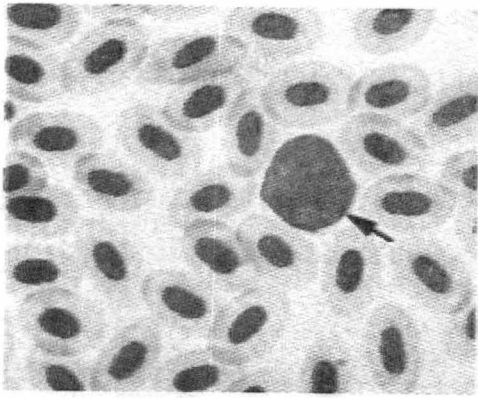
Gb. 35. Basofil pada hapusan darah ayam.

#### Limfosit dan Monosit

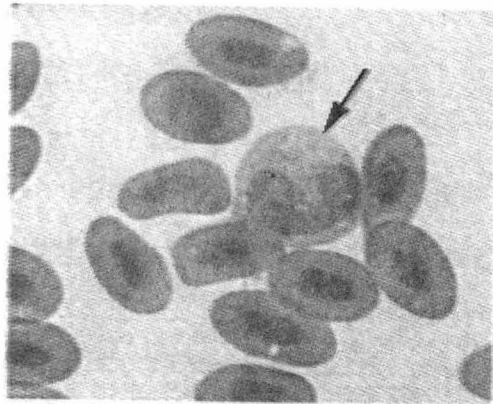
Limfosit unggas berbentuk bulat dengan inti yang besar. Limfosit yang abnormal dibedakan menjadi reaktif atau bentuk blast limfosit. Adanya bentuk ini menggambarkan terjadinya proses anaplastik atau neoplastik, tetapi kemungkinan juga hasil dari stimulasi imunologis.

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





Gb. 36. Limfosit burung kakakua

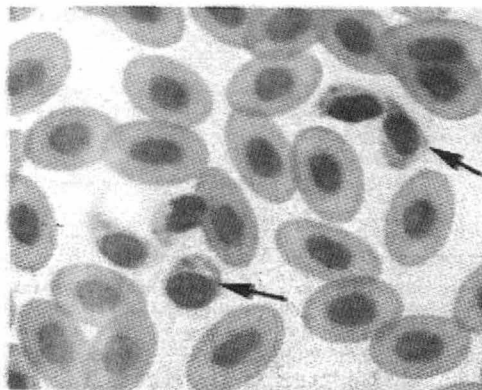


Gb. 37. Monosit burung Flamingo

### THROMBOSIT DAN HEMOSTASIS

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

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

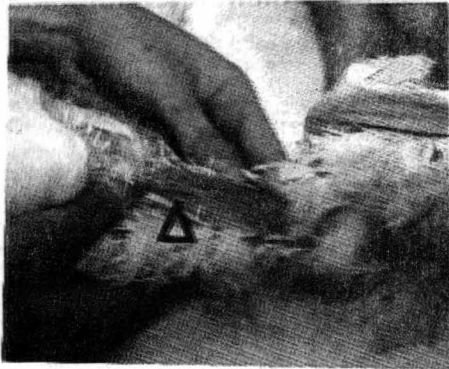


Gb. 38. Trombosit pada hapusan darah ayam

## TEKNIK KOLEKSI DAN PENANGANAN SAMPEL DARAH

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

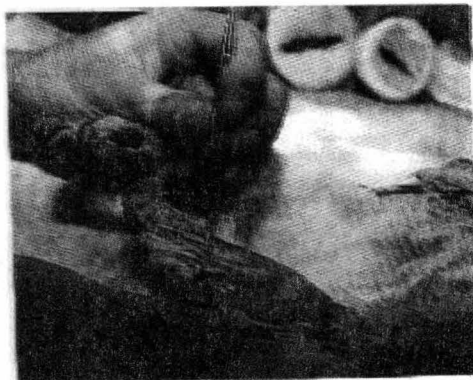
Untuk pemeriksaan hematology sebaiknya menggunakan darah vena. Pada umumnya berasal dari vena jugularis, brachialis (v. sayap), dan medial metatarsal. Darah dikumpulkan menggunakan spuit 3 atau 5 ml dengan jarum ukuran 25 atau 22 G.



Gb 39. Lokasi Vena Jugularis



Gb. 40. Lokasi Vena Brachialis



Gb. 41. Lokasi Vena Medial Metatarsal

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

#### BAHAN BACAAN

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