

HEMATOLOGI

Dr. Yessy Dessy Arna, M.Kep.,Sp.Kom
Janbonsel Bobaya, S.Pd., M.Kes
Dwi Wulandari, M.Biomed
Ns. Hani Ruh Dwi., M.Kep
Dr. Irwana Wahab, SKM, M.Si
apt. Yuni Andriani. S.Si. M.Si
apt. Helman Kurniadi, S.Farm., M.Farm
Apt. Eka Syafitri., M.Farm
Asmawati G., SKM., M.Kes
Luh Ade Wilankrisna, S,Si., M.Ked., Ph.D



HEMATOLOGI

Dr. Yessy Dessy Arna, M.Kep.,Sp.Kom
Janbonsel Bobaya, S.Pd., M.Kes
Dwi Wulandari, M.Biomed
Ns. Hani Ruh Dwi., M.Kep
Dr. Irwana Wahab, SKM, M.Si
apt. Yuni Andriani. S.Si. M.Si
apt. Helman Kurniadi, S.Farm., M.Farm
Apt. Eka Syafitri., M.Farm
Asmawati G., SKM., M.Kes
Luh Ade Wilankrisna, S,Si., M.Ked., Ph.D

Editor :

La Ode Alifariki, S.Kep., Ns., M.Kes

HEMATOLOGI

Penulis:

Dr. Yessy Dessy Arna, M.Kep.,Sp.Kom
Janbonsel Bobaya, S.Pd., M.Kes
Dwi Wulandari, M.Biomed
Ns. Hani Ruh Dwi., M.Kep
Dr. Irwana Wahab, SKM, M.Si
apt. Yuni Andriani. S.Si. M.Si
apt. Helman Kurniadi, S.Farm., M.Farm
Apt. Eka Syafitri., M.Farm
Asmawati G., SKM., M.Kes
Luh Ade Wilankrisna, S.Si., M.Ked., Ph.D

ISBN :

978-634-247-035-0

Editor Buku:

La Ode Alifariki, S.Kep., Ns., M.Kes

Diterbitkan Oleh :

PT MEDIA PUSTAKA INDO

Jl. Merdeka RT4/RW2 Binangun, Kab. Cilacap, Jawa Tengah

Website: www.mediapustakaindo.com

E-mail: mediapustakaindo@gmail.com

Anggota IKAPI: 263/JTE/2023

Cetakan Pertama : 2025

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang. Dilarang memperbanyak sebagian karya tulis ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari Penulis.

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, Kami panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya kepada saya sehingga buku ini dapat tersusun. Buku ini diperuntukkan bagi Dosen, Praktisi, dan Mahasiswa Kesehatan sebagai bahan bacaan dan tambahan referensi.

Buku ini berjudul Hematologi mencoba menyuguhkan dan mengemas beberapa hal penting konsep Hematologi. Buku ini berisi tentang segala hal yang berkaitan dengan konsep Hematologi serta konsep lainnya yang disusun oleh beberapa Dosen dari berbagai Perguruan Tinggi.

Buku ini dikemas secara praktis, tidak berbelit-belit dan langsung tepat pada sasaran. Selamat membaca.

Kendari, 28 Juli 2025

Penulis

DAFTAR ISI

BAB 1 Anatomi dan Fisiologi Sistem Hematopoetik	1
A. Pendahuluan.....	1
B. Konsep Anatomi dan Fisiologi Sistem Hematopoetik.....	3
BAB 2 Pemeriksaan Laboratorium Hematologi.....	10
A. Pendahuluan.....	10
B. Konsep Hematologi	11
BAB 3 Klasifikasi dan Pendekatan Diagnostik Anemia.....	20
A. Pendahuluan.....	20
B. Klasifikasi dan Pendekatan Diagnostik Anemia	20
BAB 4 Konsep Anemia Defisiensi Zat Besi	33
A. Pendahuluan.....	33
B. Konsep Anemia defisiensi zat besi	34
C. Asuhan Keperawatan pada pasien anemia defisiensi zat besi.....	42
BAB 5 Anemia Megaloblastik dan Makrositik	47
A. Pendahuluan.....	47
B. Anemia Megaloblastik dan Makrositik.....	48
BAB 6 Anemia Hemolitik.....	59
A. Pendahuluan.....	59
B. Anemia Hemolitik.....	60
BAB 7 Leukositosis, Leukopenia, dan Gangguan Sel Darah Putih	74
A. Pendahuluan.....	74
B. Kelainan Kuantitatif dan Kualitatif Sel Darah Putih.....	75
BAB 8 Penyakit Hematologi pada Anak.....	89
A. Pendahuluan.....	89
B. Penyakit Hematologi Pada Anak.....	90

BAB 9	Gangguan Hematologi Dalam Kehamilan.....	102
A.	Pendahuluan.....	102
B.	Gangguan Hematologi Dalam Kehamilan	103
BAB 10	Hematologi Molekuler dan Terapi Target	117
A.	Pendahuluan.....	117
B.	Konsep Target Terapi Molekuler untuk Keganasan Hematologi	118
C.	Strategi terapeutik.....	119
D.	Terapi Kombinasi Inovatif untuk Keganasan Hematologi	129

BAB 1

Anatomi dan Fisiologi Sistem Hematopoetik

Dr. Yessy Dessy Arna, M.Kep.,Sp.Kom

A. Pendahuluan

Sistem hematopoetik memiliki peran yang sangat penting dalam mempertahankan kehidupan melalui proses pembentukan sel-sel darah. Sistem ini mencakup struktur anatomi dan proses fisiologi yang kompleks, yang berlangsung terutama di sumsum tulang, serta melibatkan organ-organ pendukung seperti limpa, kelenjar getah bening, dan hati (Turgeon, 2022). Pembentukan sel darah atau hematopoiesis merupakan proses yang dinamis dan terus berlangsung sepanjang hidup manusia, dimulai sejak masa embrional hingga dewasa. Proses ini menghasilkan berbagai jenis sel darah seperti eritrosit, leukosit, dan trombosit yang berfungsi untuk mengangkut oksigen, melawan infeksi, dan menghentikan perdarahan (Hoffbrand et al., 2019).

Dari sudut pandang anatomi, sistem hematopoetik tidak hanya terbatas pada sumsum tulang, tetapi juga melibatkan organ-organ limfoid primer dan sekunder. Organ limfoid primer, seperti sumsum tulang dan kelenjar timus, berperan dalam pembentukan dan pematangan sel-sel imun. Sedangkan organ limfoid sekunder, seperti limpa dan kelenjar getah bening, merupakan tempat interaksi sel-sel imun dengan antigen untuk membentuk respons imun adaptif (Abbas et al., 2021). Hubungan yang erat antara struktur dan fungsi dalam sistem hematopoetik ini menjadi kunci dalam mempertahankan homeostasis tubuh dan melindungi tubuh dari ancaman patogen serta gangguan internal.

Secara fisiologis, hematopoiesis diatur oleh keseimbangan hormon, sitokin, dan faktor pertumbuhan. Beberapa faktor penting seperti eritropoietin, trombopoietin, dan berbagai koloni stimulating factors (CSFs) berperan dalam merangsang diferensiasi dan proliferasi sel punca hematopoietik (Orkin & Zon, 2021). Sistem ini memiliki kemampuan adaptasi yang luar biasa untuk merespons perubahan kebutuhan tubuh, misalnya pada saat terjadi perdarahan, infeksi, atau kondisi hipoksia. Mekanisme regulasi yang kompleks ini menjaga agar produksi sel darah tetap seimbang dan sesuai dengan kebutuhan fisiologis.

Selain perannya dalam fisiologi normal, pemahaman yang mendalam tentang anatomi dan fisiologi sistem hematopoietik juga sangat penting dalam konteks klinis. Banyak penyakit serius, seperti anemia, leukemia, limfoma, dan berbagai gangguan perdarahan, berakar dari kelainan pada komponen hematopoietik atau proses hematopoiesis itu sendiri (Hoffbrand et al., 2019). Oleh karena itu, mempelajari sistem ini tidak hanya memberikan dasar ilmu yang kuat bagi mahasiswa dan praktisi kesehatan, tetapi juga membuka peluang pengembangan intervensi medis dan terapeutik yang lebih efektif.

Di era kedokteran modern, kemajuan teknologi seperti transplantasi sumsum tulang, terapi sel punca, dan imunoterapi telah mengandalkan pengetahuan mendalam tentang sistem hematopoietik (Turgeon, 2022). Peningkatan pemahaman mengenai bagaimana sel-sel darah diproduksi, matang, dan didistribusikan menjadi kunci bagi inovasi di bidang hematologi dan onkologi. Selain itu, penelitian mengenai mikrolingkungan sumsum tulang dan interaksi seluler terus berkembang, memberikan wawasan baru mengenai mekanisme pertahanan tubuh serta patogenesis berbagai penyakit hematologis.

Dengan demikian, mempelajari anatomi dan fisiologi sistem hematopoietik tidak hanya penting untuk memahami proses biologis dasar, tetapi juga menjadi landasan dalam penegakan diagnosis, penatalaksanaan, serta pengembangan terapi bagi berbagai gangguan darah dan sistem imun.

Pendalaman materi ini diharapkan dapat memperkaya pengetahuan dan keterampilan pembaca dalam menerapkan ilmu hematologi secara lebih luas di bidang kesehatan dan kedokteran.

B. Konsep Anatomi dan Fisiologi Sistem Hematopoetik

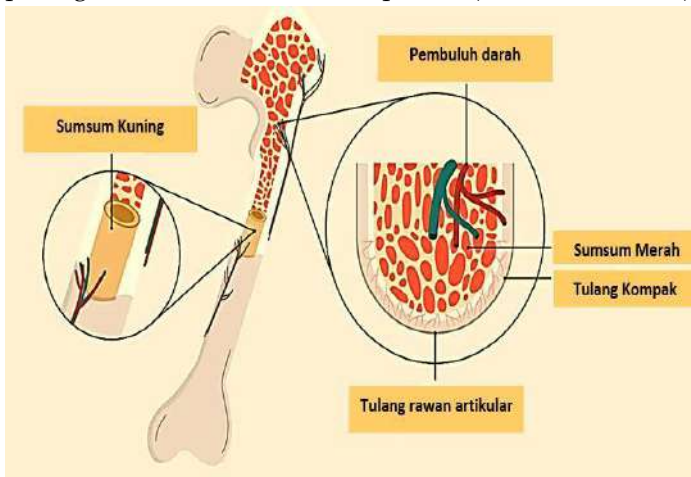
1. Anatomi Sistem Hematopoetik

a. Sumsum Tulang (*Bone Marrow*)

Sumsum tulang adalah jaringan spons yang terdapat di dalam rongga tulang panjang dan tulang datar seperti sternum, pelvis, dan tulang rusuk. Sumsum tulang terbagi menjadi dua jenis:

Sumsum tulang merah (*red bone marrow*): aktif memproduksi sel-sel darah.

- b. Sumsum tulang kuning (*yellow bone marrow*): dominan berisi lemak, dapat kembali menjadi merah jika terjadi peningkatan kebutuhan hematopoiesis (Abbas et al., 2021).

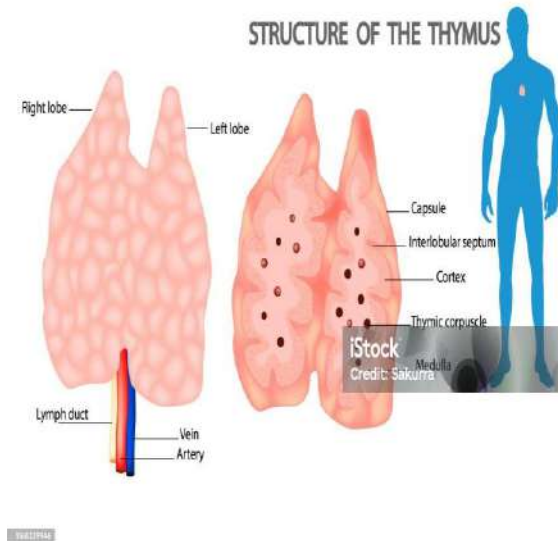


Gambar 1: Struktur sumsum tulang (RoyAlChem, 2025)

2. Organ Limfoid Primer

- a. Timus: tempat pematangan limfosit T.
- b. Sumsum tulang : selain memproduksi sel darah, juga menjadi tempat pematangan limfosit B.

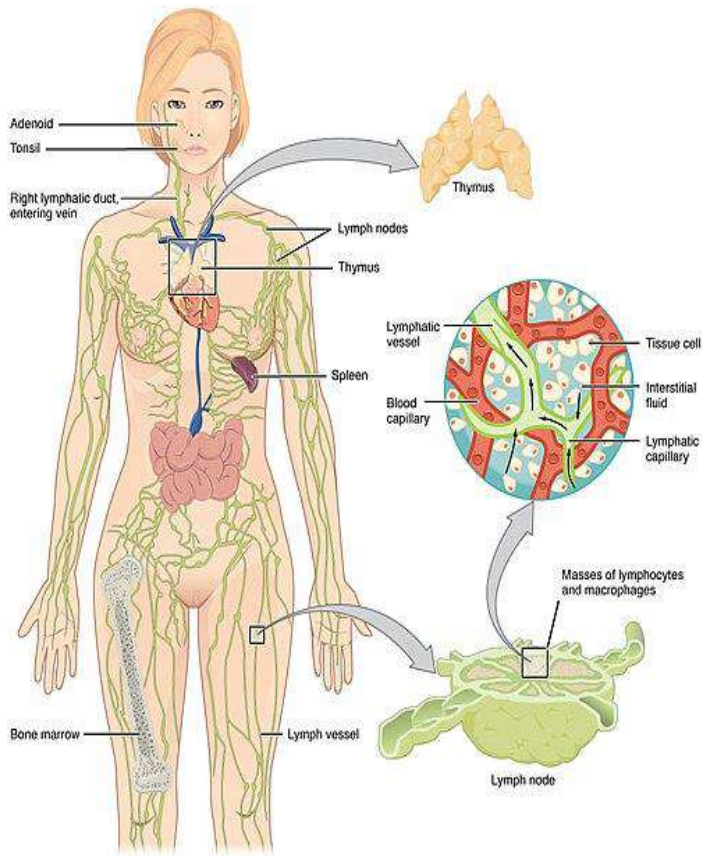
Organ limfoid primer sangat penting untuk membentuk sel-sel imun yang fungsional sebelum mereka bermigrasi ke organ limfoid sekunder (Abbas et al., 2021).



Gambar 2 : Thymus (Sakurra, 2025)

3. Organ Limfoid Sekunder

- a. Limpa: menyaring darah, mendeteksi antigen, dan mendaur ulang sel darah tua.
- b. Kelenjar getah bening: menyaring cairan limfa dan menjadi tempat aktivasi sel imun.
- c. Jaringan limfoid mukosa (MALT): terdapat di saluran pencernaan, pernapasan, dan urogenital (Hoffbrand et al., 2019).



✧ *Gambar 2: Organ-organ limfoid (Arisworo, 2006)*

4. Proses Hematopoiesis

Hematopoiesis dimulai dari sel punca hematopoietik (Hematopoietic Stem Cells/HSC) yang memiliki kemampuan :

- a. Self-renewal: memperbanyak diri.
- b. Diferensiasi: menjadi sel darah spesifik (Orkin & Zon, 2021).

Dari HSC akan muncul dua jalur utama:

- a. Myeloid progenitor : menghasilkan eritrosit, trombosit, monosit, neutrofil, eosinofil, dan basofil.
- b. Lymphoid progenitor : menghasilkan limfosit T, B, dan sel NK.

5. Regulasi Hematopoiesis

Regulasi hematopoiesis diatur oleh:

- a. Hormon: seperti eritropoietin (stimulus produksi eritrosit) dan trombopoietin (merangsang megakariosit).
- b. Sitokin dan growth factors: misalnya G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) dan IL-3 (Turgeon, 2022).

6. Mikro lingkungan Sumsum Tulang

Hematopoiesis tidak hanya bergantung pada sel punca, tetapi juga pada mikro lingkungan sumsum tulang yang terdiri atas:

- a. Sel stromal
- b. Sel endotel
- c. Matriks ekstraseluler yang memberikan sinyal mekanik dan kimia untuk mempertahankan keseimbangan produksi sel darah (Orkin & Zon, 2021).

7. Komponen Utama Sel Darah dan Fungsinya

a. Eritrosit (Sel Darah Merah)

Fungsi: membawa oksigen dengan hemoglobin.

Berumur ± 120 hari.

b. Leukosit (Sel Darah Putih)

Granulosit: neutrofil (fagositosis), eosinofil (alergi dan parasit), basofil (inflamasi).

Agranulosit: limfosit (imunitas adaptif), monosit (fagositosis, menjadi makrofag).

8. Trombosit

Berasal dari megakariosit.

Fungsi utama: pembekuan darah dan menjaga integritas pembuluh (Hoffbrand et al., 2019).

9. Peran Sistem Hematopoetik dalam Kesehatan

Transportasi gas, zat gizi, dan produk metabolisme.

Proteksi tubuh melalui sistem imun.

Pemeliharaan keseimbangan cairan dan pH.

Hemostasis (menghentikan perdarahan).

Gangguan sistem ini dapat menyebabkan penyakit seperti anemia, leukemia, limfoma, dan hemofilia (Turgeon, 2022).

10. Perkembangan Ilmu Hematopoetik

Transplantasi sumsum tulang: terapi leukemia dan kelainan genetik.

Terapis sel punca: masa depan pengobatan regeneratif.

Imunoterapi: pemanfaatan sel imun untuk melawan kanker (Abbas et al., 2021).

Anatomi dan fisiologi sistem hematopoetik mencakup struktur dan fungsi kompleks yang bekerja secara harmonis untuk mempertahankan kehidupan. Dengan pemahaman yang baik, kita dapat menjelaskan mekanisme dasar kesehatan dan penyakit serta mengembangkan inovasi terapi untuk gangguan hematologi dan onkologi (Hoffbrand et al., 2019; Orkin & Zon, 2021).

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2021). *Cellular and Molecular Immunology* (10th ed.). Elsevier.
- Arisworo, Djoko; et al. (2006). *IPA Terpadu (Biologi, Kimia, Fisika)*. Jakarta: PT Grafindo Media Pratama. hlm. 89. ISBN 978-979-758-330-9.
- Hoffbrand, A. V., Higgs, D. R., Keeling, D. M., & Mehta, A. B. (2019). *Postgraduate Haematology* (7th ed.). Wiley-Blackwell.
- Orkin, S. H., & Zon, L. I. (2021). *Hematopoiesis: An Evolving Paradigm for Stem Cell Biology*. *Cell*, 184(7), 1561–1572. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.031>
- Pearce, Evelyn C. (2008). *Anatomi dan Fisiologi Untuk Paramedis*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama. hlm. 161, 162. ISBN 978-979-686-065-4.
- Rehfeld, Anders; Nylander, Malin; Karnov, Kirstine (2017). *Compendium of Histology: A Theoretical and Practical Guide* (dalam bahasa Inggris). Switzerland: Springer. hlm. 388, 389, 396, 400. ISBN 978-3-319-41873-5.
- Turgeon, M. L. (2022). *Clinical Hematology: Theory and Procedures* (7th ed.). Wolters Kluwer.

BIODATA PENULIS



Dr. Yessy Dessy Arna, M.Kep., Sp.Kom lahir di Denpasar, pada 4 Desember 1976. Ia tercatat sebagai lulusan Fakultas Ilmu Keperawatan UI dan Program Doktorat Ilmu Kesehatan FKM-Unair. Wanita yang kerap disapa Yessy ini adalah anak dari pasangan Sudarso (ayah) dan Alm. Sri Hartini (ibu). **Yessy Dessy Arna** merupakan Dosen Bidang Ilmu Keperawatan di **Poltekkes Kemenkes Surabaya** dan Praktisi *Wound Care*. Beberapa hasil penelitian dan pengabdian masyarakat telah terpublikasi pada Jurnal Nasional terakreditasi dan jurnal Internasional. Bertugas sebagai Asesor LAM-PTKes dan Penyuluh Anti Korupsi LSP-KPK.

BAB 2 | Pemeriksaan Laboratorium Hematologi

* Janbonsel Bobaya, S.Pd., M.Kes *

A. Pendahuluan

Hematologi berasal dari bahasa latin, “Haima” atau “Hema” yang berarti darah dan “Logos” atau “Logi” yang berarti ilmu, sehingga hematologi berarti ilmu yang mempelajari mengenai darah, komponen-komponen darah, gangguan, diagnosis, pengobatan, serta pencegahannya (Maharani & Mardella, 2020).

Pemeriksaan darah atau tes hemotologi adalah pemeriksaan darah lengkap yang meliputi penghitungan leukosit, eritrosit, dan platelet (trombosit). Tes hemotologi lengkap adalah salah satu pemeriksaan penunjang untuk mendiagnosis penyakit atau memantau hasil pengobatan (Ratini, 2020).

Pemeriksaan hemotologi lengkap dilakukan untuk mendeteksi adanya gangguan kesehatan tertentu yang dapat mempengaruhi kondisi sel-sel darah seperti penyakit infeksi, anemia, dan leukemia, selain itu pemeriksaan ini juga dapat digunakan untuk memantau perkembangan penyakit dan hasil pengobatan. Selain darah hematologi juga berfokus pada pemeriksaan sum-sum tulang belakang karena di organ ini terdapat pabrik yang memproduksi sel darah merah (Moore, 2017).

B. Konsep Hematologi

1. Definisi

Pemeriksaan hematologi adalah pemeriksaan penunjang dan dilakukan dengan pengambilan sampel darah pasien untuk diagnosis penyakit tertentu yang mempengaruhi sel darah serta memantau perkembangan penyakit dan hasil dari pengobatan (Yaqin, 2025).

Pemeriksaan laboratorium di bidang hematologi dapat dilakukan secara manual dan juga secara otomatis. Pemeriksaan hematologi secara manual membutuhkan waktu yang cukup lama dalam proses pengerjaannya, ketelitian maupun ketepatan pemeriksaannya juga tergantung pada kemampuan petugas laboratorium yang mengerjakannya. Seiring dengan adanya perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi menjadikan terciptanya metode pemeriksaan di bidang hematologi secara otomatis yang menjadikan pemeriksaan menjadi lebih memiliki ketepatan dan ketelitian yang baik serta lebih menghemat waktu pengerjaan (Maharani & Mardella, 2020).

Dalam menegakkan diagnosa penyakit tes hematologi merupakan sebuah pemeriksaan darah lengkap meliputi sel darah merah, sel darah putih, dan platelet. Hematologi berperan penting pada setiap proses diagnosis sampai rencana pengobatan yang tepat sesuai kondisi kesehatan pasien.

Ada beberapa jenis pemeriksaan hematologi yaitu :

- a. Darah rutin (Leukosit, Eritrosit, Hemoglobin, Hematokrit, Trombosit, MCV, MCH, MCHC)
- b. Hitung jenis Leukosit (Eosinofil, Basofil, Neutrofil, Limfosit dan Monosit)
- c. Golongan Darah dan Rhesus
- d. Retikulosit
- e. Laju Endapan Darah (BSR)
- f. *Cloting Time* (CT) dan *Bleeding Time* (BT)
- g. *Prothrombin Time* (PT), *Activated Partial Thromboplasmin Time* (APPT) dan *International Normalized Ratio* (INR).

h. Apusan Darah Tepi (ADT)

2. Tujuan

Pemeriksaan hematologi adalah untuk mengukur atau mengevaluasi kadar dan fungsi komponen darah, menilai fungsi pembekuan dalam tubuh meliputi :

- a. Mendeteksi penyakit tertentu yang berhubungan dengan darah
- b. Memonitor kondisi pasien secara keseluruhan
- c. Memonitor kondisi pasien dengan kelainan darah
- d. Memantau /memonitor kesuksesan pengobatan tertentu seperti pada kasus anemia
- e. Menilai kondisi kesehatan pasien sebelum dan sesudah menjalani prosedur medis
- f. Menentukan jenis golongan darah dari resipien dan donor sebelum dilakukan transfusi darah

3. Manfaat Pemeriksaan Hematologi Lengkap

Pemeriksaan hematologi lengkap (*Complete Blood Count*) bermanfaat bagi kesehatan sebagai berikut :

- a. Melihat kondisi kesehatan secara keseluruhan seperti hitung darah lengkap, dapat menjadi bagian dari pemeriksaan medis untuk pemeriksaan kesehatan umum dan mendeteksi kelainan medis tertentu seperti leukemia, anemia dan sebagainya
- b. Mendiagnosa suatu kondisi medis.
Tes ini dapat membantu dapat membantu menemukan atau penyebab atau gejala penyakit seperti kelemahan, kelelahan, atau demam dan lain-lain, pemeriksaan ini juga membantu menemukan penyebab nyeri dan pembengkakan, memar atau perdarahan
- c. Memeriksa kondisi medis
Hitung darah lengkap membantu mengawasi kondisi yang dapat mempengaruhi jumlah sel-sel darah.
- d. Memeriksa perawatan medis
Pemeriksaan ini dapat membantu mengawasi pengobatan terutama obat-obatan yang mempengaruhi jumlah sel darah dan radiasi.

Hasil pemeriksaan hematologi di dokumentasikan didalam catatan pasien (rekam medik) yaitu hasil pemeriksaan laboratorium mencakup nilai referensi yakni rentang nilai pemeriksaan normal dan hasil pemeriksaan yang didapat dari setiap pasien.

4. Jenis – Jenis Pemeriksaan Hematologi

- a. Darah Rutin (*Complete Blood Count, CBC*) Pemeriksaan hematologi rutin yaitu menganalisi tiga komponen utama darah meliputi eritrosit, leukosit dan trombosit (platelet) selain itu pemeriksaan ini dilakukan untuk mengetahui kadar hemoglobin dalam darah, kadar hematokrit, pengukuran indeks eritrosit. Pemeriksaan ini dapat membantu mendiagnosis anemia, beberapa jenis kanker darah dan penyakit infeksi.
- b. Hitung Jenis Leukosit
Hitung Jenis Leukosit adalah pemeriksaan untuk mengukur jumlah masing-masing jenis sel darah putih (leukosit) yang meliputi Eosinofil, Basofil, Neutrofil, Limfosit dan Monosit.
- c. Golongan Darah dan Rhesus
Klasifikasi darah berdasarkan ada atau tidak adanya zat antigen pada permukaan sel darah merah. Sistem penggolongan darah yang umum digunakan adalah system ABO (A, B, AB, dan O) dan sistem rhesus (Rh positif dan negatif).
- d. Retikulosit
Retikulosit adalah sel eritrosit muda yang kehilangan inti sel dan mengandung sisa-sisa asam ribonukleat didalam sitoplasmanya, serta masih dapat mensintesis hemoglobin.
Pemeriksaan retikulosit digunakan untuk menilai aktivitas sumsum tulang dalam memproduksi eritrosit dan untuk mengevaluasi anemia.

- e. Laju Endapan Darah (BSR)
Laju endapan darah (*Blood Sedimentation Rate*) yaitu mengukur kecepatan endapan darah misalnya pada pemeriksaan penderita TBC maka laju endapan darah akan meningkat
 - f. *Cloting Time* (CT) dan *Bleeding Time* (BT)
Cloting Time (CT) dan *Bleeding Time* (BT) adalah pemeriksaan yang digunakan untuk mengetahui masa pendarahan dan pembekuan darah seseorang.
 - g. *Prothrombin Time* (PT), *Activated Partial Thromboplastin Time* (APPT) dan *International Normalized Ratio* (INR).
Pemeriksaan tersebut untuk menganalisis masalah pembekuan darah dan memonitor efektivitas pengobatan pasien terutama pengobatan yang dapat mempengaruhi keenceran darah (konsumsi warfarin, pemberian heparin dan lain-lain)
 - h. Apusan Darah Tepi (ADT)
Apusan Darah Tepi (ADT) digunakan untuk menilai morfologi sel darah eritrosit, leukosit dan trombosit serta menghitung jumlah jenis leukosit. ADT digunakan juga dalam melakukan identifikasi parasit malaria.
5. Gangguan Hematologi
- Penyakit-penyakit yang dapat terdeteksi dari pemeriksaan hematologi adalah sebagai berikut :
- a. Leukemia
Leukemia (kanker darah) adalah jenis kanker yang menyerang sel-sel darah putih. Kondisi ini terjadi akibat tubuh memproduksi leukosit yang berlebihan
 - b. Limfoma
Jenis kanker darah yang terjadi di sistem limfatik sehingga menyebabkan pembesaran kelenjar getah bening yang disebut kanker kelenjar getah bening sehingga berakibat pada sistem pertahanan tubuh menurun keadaan ini memberi gejala yaitu pasien lebih mudah mengalami infeksi

c. Myeloma

Myeloma merupakan jenis kanker yang terjadi pada sel plasma yaitu salah satu jenis sel darah putih yang ada di sum-sum tulang. Penyakit ini menyebabkan tubuh memproduksi protein berlebihan sehingga memicu kerusakan pada organ tubuh seperti tulang dan ginjal

d. Anemia

Kondisi dimana hemoglobin menurun sehingga terganggu distribusi oksigen dalam sistem vaskuler

e. Hemofilia (gangguan perdarahan)

Kondisi dimana tubuh kekurangan faktor pembekuan darah sehingga mudah terjadi perdarahan saat penderita mengalami luka

f. Hiper koagulasi

Kondisi dimana tubuh lebih mudah menciptakan bekuan darah sehingga beresiko terjadi sumbatan pembuluh darah

g. Malaria

Infeksi virus yang menghancurkan sel darah merah

h. Anemia sel sabit

Salah satu jenis anemia yang ditandai dengan sel darah merah berbentuk seperti bulan sabit sehingga sel tidak berfungsi dengan baik.

6. Pengambilan Spesimen Darah

Teknik pengambilan darah atau flebotomi merupakan proses pengambilan darah dari sirkulasi dengan cara melakukan tusukan maupun sayatan dengan tujuan untuk mendapatkan spesimen (Manik & Haposan, 2021).

Venipuncture merupakan metode pengambilan darah dengan cara melakukan tusukan pada pembuluh darah vena dengan tujuan untuk memperoleh sampel darah vena. Ada beberapa macam vena yang dapat digunakan sebagai lokasi tusukan, yaitu pada vena fossa antecubital, dan lokasi lainnya yaitu pada vena sefalika (cephalic vein), vena basilika (basilic vein), dan vena mediana kubiti (median cubital vein). Vena mediana merupakan vena utama yang

menjadi pilihan lokasi tusukan, dan selanjutnya yang dapat dipilih yaitu vena sefalika, dan yang selanjutnya yaitu vena basatika (Nugraha, 2017).

Sebelum melakukan pengambilan sampel, flebotomis atau petugas yang bertugas dalam proses pengambilan sampel harus mempersiapkan alat dan bahan yang diperlukan terlebih dahulu.

1) Persiapan Pasien

- a. Memperkenalkan diri sebagai petugas laboratorium
- b. Melakukan identifikasi pasien dengan menanyakan nama lengkap, tanggal lahir dan nomor rekam medik pasien (jika ada). Apabila pasien masih bayi atau anak-anak, maka identifikasi dapat diwakilkan oleh orang tua atau keluarganya.
- c. Menjelaskan tindakan/prosedur beserta pemeriksaan yang akan dilakukan menggunakan bahasa yang dapat dimengerti oleh pasien atau keluarga pasien.
- d. Mengupayakan agar pasien dalam posisi yang nyaman dan tetap dalam posisi yang tidak menyulitkan proses pengambilan darah.
- e. Memastikan kembali kesesuaian antara lembar permintaan pemeriksaan laboratorium dengan identitas pasien.
- f. Menanyakan kondisi pasien apakah sedang mengkonsumsi obat-obatan tertentu.
- g. Menanyakan apakah pasien memiliki riwayat alergi.

2) Persiapan Alat dan Bahan

Beberapa alat dan bahan yang diperlukan untuk proses pengambilan darah, yaitu :

- a. Tabung Vacutainer (sesuai dengan kebutuhan pemeriksaan)
- b. S spuit/Jarum Vacutainer/Wing needle

- c. Holder
- d. Tourniquet
- e. Kapas alcohol
- f. Kasa steril
- g. Plester
- h. Handscoon atau sarung tangan medis
- i. Masker

3) Prosedur Pengambilan Darah

- a. Pastikan petugas sudah menggunakan APD
- b. Arahkan pasien untuk meluruskan tangan
- c. Pasang tourniquet di lengan pasien
- d. Minta pasien untuk mengepalkan tangan
- e. Lakukan desinfeksi daerah pengambilan sampel dengan kapas alcohol
- f. Tusuk area vena dengan menggunakan jarum vacutainer yang sudah terpasang pada holder
- g. Setelah itu tourniquet dilonggarkan dan lakukan pengumpulan spesimen darah pada tabung vacutainer sesuai dengan urutan tabung
- h. Setelah spesimen darah sudah cukup terkumpul dan sudah dihomogenkan, lepaskan tourniquet
- i. Tarik jarum dan area bekas tusukan akan ditekan dengan menggunakan kasa steril
- j. Tekan area tusukan selama beberapa menit untuk memastikan perdarahan berhenti
- k. Tutup bekas tusukan dengan menggunakan plester
- l. Selanjutnya beri label barcode identitas pasien pada tabung sambil petugas mengkonfirmasi kembali identitas pasien

4) Pemeriksaan Spesimen Darah

Setelah dilakukan pengambilan, spesimen darah secepatnya di periksa sesuai dengan SOP di Laboratorium masing-masing.

DAFTAR PUSTAKA

- Nah, E. H. et al. (2018). Complete Blood Count Reference Intervals and Patterns of Changes Across Pediatric, Adult, and Geriatric Ages in Korea. *Annals of Laboratory Medicine*. 38(6), pp. 503–511.
- National Institute of Health (2020). U.S. National Library of Medicine MedlinePlus. Blood Differential.
- Lab Test Online (2020). Complete Blood Count.
- Mayo Clinic (2018). Complete Blood Count (CBC).
- Healthline (2018). Complete Blood Count (CBC).
- Moore D., & Sullivan D., Healthline (2017). Complete Blood Count (CBC).
- Ratini, M. WebMD (2020). Complete Blood Count (CBC) Count.
- Ozmen, S. U., & Ozarda, Y. (2021). Stability of Hematological Analytes during 48 Hours Storage at Three Temperatures Using Cell-Dyn Hematology Analyzer. *Journal of Medical Biochemistry*, 40(3): 252–260.
<https://doi.org/10.5937/jomb0-27945>
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 25. (2015). Penyelenggaraan Pemeriksaan Laboratorium Untuk Ibu Hamil, Bersalin, dan Nifas di Fasilitas Pelayanan Kesehatan dan Jaringan Pelayanannya
- Yaqin, M.A & Arista, D. (2015). Analisis Tahap Pemeriksaan Pra Analitik sebagai Upaya Peningkatan Mutu Hasil Laboratorium di RS Muji Rahayu Surabaya. *Jurnal Sains*, 5(10): 1–7

BIODATA PENULIS



Janbonsel Bobaya, SP.d, M.Kes, Lahir di Darume Kab. Halmahera Utara, pada 23 Juli 1964. Riwayat pendidikan: Sekolah Perawat Kesehatan, Ternate 1984, Sekolah Guru Perawatan Tidung Makassar, 1987. Akademi Keperawatan Depkes RI Makassar 1992, Fakultas MIPA Pendidikan Biologi, Universitas Khairun, Ternate Masyarakat Universitas Sam Ratulangi Manado, 2005. Riwayat pekerjaan : Guru Sekolah Perawat Kesehatan Ternate Tahun 1987-1997, Dosen Akper Ternate Tahun 1998-1999, Dosen Akper Manado Tahun 2000-2001, Dosen Jurusan Keperawatan Poltekkes kemenkes Manado Tahun 2002 hingga sekarang. Selain itu sebagai dosen luar biasa di STIKES Yayasan Medika Mandiri Halmahera Tobelo Tahun 2007 hingga sekarang.

BAB 3

Klasifikasi dan Pendekatan Diagnostik Anemia

Dwi Wulandari, M.Biomed

A. Pendahuluan

Anemia merupakan kelainan hematologi yang paling sering terjadi pada pasien. Kata anemia berasal dari bahasa Yunani yang berarti “tanpa darah” dan didefinisikan sebagai penurunan konsentrasi hemoglobin (Hb atau Hgb) dan parameter hematologi lainnya dari kondisi normalnya. Parameter lain tersebut meliputi jumlah eritrosit, nilai hematokrit, indeks eritrosit, retikulosit, evaluasi apusan darah) yang nilainya bervariasi tergantung pada umur, jenis kelamin, letak geografis dan status fisiologi (misalnya adanya penurunan Hb pada ibu hamil) (Koller,1982).

B. Klasifikasi dan Pendekatan Diagnostik Anemia

1. Klasifikasi Anemia

Anemia diklasifikasikan menjadi 3 kategori utama berdasarkan etiologinya:

a. Kehilangan darah akut

Kehilangan darah yang melebihi laju produksi sel darah merah bisa menyebabkan anemia. Hal ini bisa terjadi akibat trauma atau perdarahan dari suatu sistem organ (misalnya: otolaringologi, gastrointestinal, genitourinari, atau ginekologi) yang terus menerus (Freeman, 2025).

b. Penurunan produksi sel darah merah

Karena sel darah merah memiliki masa hidup 90-120 hari, hematopoiesis terus-menerus diperlukan untuk mempertahankan kadar normal. Anemia dapat terjadi

jika hematopoiesis terganggu yang bisa disebabkan oleh kekurangan nutrisi (zat besi, vitamin B12, folat, tembaga atau malnutrisi umum), penyakit kronis atau peradangan (penyakit hati atau ginjal yang menyebabkan kekurangan eritropoietin), kanker, dan infeksi (bakteri, virus, dan protozoa, dengan malaria) (Casio, 2017).

- c. Peningkatan penghancuran sel darah merah
Destruksi premature sel darah merah yang memperpendek masa hidupnya dapat menyebabkan anemia. Hal ini bisa terjadi karena faktor intrinsik seperti adanya ketidaknormalan pada Hb, protein sitoskeletal ataupun enzim yang disebabkan oleh kelainan genetik, seperti talasemia (Piel, 2014), hemoglobinopati dan kelainan enzim karena mutasi gen pengkode Glucose-6-phosphate dehydrogenase (Beutler, 2008).

Faktor ekstrinsik seperti pemecahan sel darah merah karena adanya tekanan mekanik bisa juga menyebabkan anemia misalnya pada Anemia hemolitik mikroangiopati (MAHA) meliputi koagulasi intravaskular diseminata, purpura trombositopenik trombotik, dan sindrom uremik hemolitik (George, 2014). Selain itu, terjadinya pemecahan eritrosit bisa disebabkan oleh infeksi maupun reaksi imunologi seperti pada anemia hemolitik autoimun dan aluimun (Shapira, 2009).

2. Pendekatan Diagnostik Anemia

Pendekatan diagnostik anemia dilakuakn secara bertahap meliputi:

- a. Memeriksa data klinis tentang riwayat penyakit (Anamnesis medis)

Diagnosis etiologi anemia diawali dengan pemeriksaan anamnesis medis dengan memperhatikan usia, jenis kelamin dan etnis . Pada populasi etnis tertentu cenderung membawa kelainan penyebab anemia misalnya talasemia pada keturunan Mediterania dan

defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase di antara orang Yahudi Sephardi) (Lanzkowsky, 2016). Selain itu, riwayat pasien yang diperhatikan adalah (del Cacho, 2021) :

- Riwayat neonatal: golongan darah (Anemia hemolitik pada bayi Rh-positif dari ibu Rh-negatif atau bayi golongan A atau golongan B yang lahir dari ibu golongan O), penyakit endokrin-metabolik neonatal, riwayat penyakit kuning/anemia, jenis laktasi .
- Riwayat penyakit dan pengobatan: riwayat anemia sebelumnya, adanya koagulopati, adanya infeksi atau peradangan, adanya malabsorpsi, obat-obatan yang diterima (antibiotik, obat antiradang, antikonvulsan, herbal).
- Pola makan: adanya malnutrisi (zat besi, vitamin B12 dan asam folat) misalnya pada pasien pica
- Riwayat keluarga: anemia, penyakit kuning, batu empedu, splenomegali atau kebutuhan kolesistektomi

b. Pemeriksaan fisik

Anemia dapat didiagnosis melalui pemeriksaan fisik dengan melihat tanda-tanda pada pasien seperti penampakan pucat pada mulut, faring (lidah), dasar kuku. Penampakan pucat pada konjungtiva (kelopak mata) juga bisa merupakan tanda anemia namun adanya konjungtivitis (mata merah) dapat menyebabkan diagnosis negatif palsu. Pemeriksaan pucat pada kulit wajah dan telapak tangan tidak disarankan untuk diagnosis karena banyak faktor yang memengaruhinya seperti warna kulit, tingkat pigmentasi, pelebaran pembuluh darah, penyakit kuning, status hidrasi bahkan kecemasan sehingga kurang sensitif (Turner, 2023). Selain pucat, gejala klinis anemia lain yang muncul sangat bervariasi dengan prevalensi dan tingkat keparahan yang berbeda-beda pada setiap individu seperti kelelahan, kelemahan, nyeri dada, sesak napas, sakit kepala, pusing atau penyakit kuning, takikardia, palpitasi, ekstremitas dingin, dan klaudikasio (Freeman, 2025).

c. Pemeriksaan laboratorium

Tes laboratorium untuk diagnosis anemia meliputi beberapa tahapan berikut:

1) Hitung darah lengkap

Hitung darah lengkap dilakukan untuk memastikan apakah anemia hanya disebabkan oleh satu macam sel yaitu sel darah merah saja atau bagian dari kelainan sel darah lainnya (kelainan jumlah sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit).

Pemeriksaan kadar Hb adalah parameter yang paling umum digunakan untuk mendiagnosis anemia. Hb adalah protein yang berperan untuk transportasi oksigen. Hb memiliki warna yang pekat sehingga bisa diukur dengan spektrofotometri (Karakochuk, 2019).

Selain Hb, persentase sel darah merah dalam darah yang disebut hematokrit (Hct) atau *packed cell volume* (PCV) dan konsentrasi sel darah merah termasuk dalam parameter anemia yang diperiksa. Namun, nilai konsentrasi sel darah merah per ml kurang sensitif dibandingkan Hct atau Hb untuk mendiagnosis anemia. (Karakochuk, 2019). Beberapa parameter lainnya juga diperiksa seperti yang ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Bebearapa parameter pemeriksaan sel darah merah

Parameter yang diperiksa		Nilai normal
Jumlah eritrosit	Perempuan	$4.0 - 5.0 \times 10^{12}/L$
	Laki-laki	$4.5 - 5.9 \times 10^{12}/L$
Konsentrasi Hemoglobin (Hgb atau Hb)	Perempuan	$12-16 \times g/dL$
	Laki-laki	$13.5- 7.5 \times g/dL$
	Anak-anak	$11-15 \times g/dL$
Nilai Hematokrit (Hct)	Perempuan	36 - 46 %
	Laki-laki	41 - 53 %
Rata-rata volume korpuskular (MCV)		80 - 100 fL

Rata-rata hemoglobin korpuskular (MCH)	27 - 33 pg
Rata-rata konsentrasi hemoglobin korpuskular(MCHC)	31 - 37 g/dL
Lebar distribusi sel darah merah (RDW)	11,5 - 14,5 %

2) Penentuan karakteristik morfologi anemia

Jika tidak ada kelainan sel darah putih maupun trombosit maka pemeriksaan karakteristik morfologi anemia hanya berdasarkan pemeriksaan sel darah merah saja dengan melihat hasil apusan darah, nilai *Mean Corpuscular Volume* (MCV) dan Lebar distribusi sel darah merah atau *Red cell distribution width* (RDW). Perhitungan *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH) dan *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC) terkadang masih dilakukan walaupun tidak begitu dipertimbangkan (Lanzkowsky, 2016).

Apusan darah tepi sangat membantu menyederhanakan tahapan untuk menentukan investigasi laboratorium lebih lanjut dengan tepat. Apusan darah dapat memberikan informasi apakah anemia bersifat hipokromik, mikrositik, normositik, makrositik, atau kelainan morfologi lainnya dengan melihat morfologinya. Sel darah merah normal berukuran sekitar 8 μ m dengan area pucat sentral menempati sekitar sepertiga dari diameter keseluruhan. Morfologi yang tidak sesuai kondisi normal menunjukkan adanya kelainan tertentu misalnya sel hipokromik ditandai dengan area pucat yang lebih besar sedangkan hiperkromik memiliki areal pucat yang terlalu sedikit. Berbagai kelainan morfologi sel darah merah yang sangat bervariasi dan spesifik dapat dilihat pada Tabel 2 (Lanzkowsky, 2016).

Volume rata-rata dari sebuah eritrosit disebut MCV ($MCV = Hct / \text{eritrosit}$) dengan nilai normal 80 - 100 fL. Nilai yang rendah mengindikasikan anemia mikrositer yang biasanya disebabkan oleh kekurangan zat besi, akibat kehilangan darah dan

kekurangan nutrisi, dan dapat juga disebabkan oleh talasemia dan peradangan. Nilai yang tinggi mengindikasikan anemia makrositer yang biasanya disebabkan oleh kekurangan folat atau B12, alkoholisme, penyakit hati, hemolisis, obat-obatan tertentu, dan penyakit sumsum tulang. Diagnosis anemia dengan melihat pemeriksaan apusan darah dan pertimbangan nilai MCV ditampilkan pada Tabel 2 (Karakochuk, 2019; Lanzkowsky, 2016).

Pemeriksaan kadar hemoglobin dalam setiap sel eritrosit atau disebut MCH ($MCH = Hgb / \text{eritrosit}$) mempunyai nilai normal sebesar 26– 34 pikogram. Nilai yang rendah mengindikasikan anemia hipokromik sedangkan nilai yang tinggi mengindikasikan anemia hiperkromik (Karakochuk, 2019).

Konsentrasi Hb dalam setiap eritrosit dihitung sebagai MCHC ($MCHC = Hb / Hct$) dengan nilai normal 31 – 37g/dL. Nilai yang tinggi merupakan ciri khas sferositosis dan nilai yang rendah umumnya dikaitkan dengan defisiensi zat besi (Lanzkowsky, 2016).

Nilai yang menunjukkan besarnya variasi ukuran dan indeks heterogenitas eritrosit disebut sebagai RDW ($RDW = \text{Standar Deviasi dari MCV} / MCV \times 100$) dimana nilai normalnya adalah 11–15%. Nilai yang tinggi mengindikasikan adanya ketidakteraturan pada ukuran sel darah merah. (Karakochuk, 2019).

Kombinasi dari nilai MCV dan RDW dapat digunakan untuk mengkategorikan berbagai jenis anemia. Nilai RDW yang tinggi dengan MCV rendah umumnya menunjukkan adanya defisiensi besi & talasemia; MCV normal menunjukkan defisiensi nutrisi (besi, B12, Folat), anemia sel sickle, penyakit hati kronis dan Myelodysplasia; sedangkan MCV tinggi menunjukkan defisiensi nutrisi, hemolisis imun, penyakit hati kronis, dan Myelodysplasia.

Anemia juga bisa terjadi pada pasien dengan nilai RDW yang normal dengan melihat nilai MCV.

Untuk pasien dengan RDW normal namun MCV rendah maka pendekatan diagnosisnya adalah penyakit kronis dan talasemia; MCV normal maka kemungkinan terjadi kehilangan darah akut, peradangan, sakit ginjal, dan MCV tinggi menunjukkan anemia aplastic, penyakit hati kronis dan efek pengobatan (Marks, 2019).

Tabel 2 . Diagnosis anemia berdasarkan apusan darah dan MCV

Hasil Apusan Darah	Pendekatan Diagnosis
Mikrositik Hipokrom (MCV Rendah < 70 fl)	defisiensi besi ,penyakit kronis(Infeksi, Kanker, Inflamasi Penyakit ginjal),Toksitas timbal,Talasemia , Atransferrinemia, Anemia sideroblastik pembawa hemoglobin E.
Makrositik (MCV tinggi > 85 fl)	Sindrom myelodysplastic, Sindrom Down,Hipotiroidisme, Anemia Fanconi, Ikterus obstruktif. Anemia Diamond-Blackfan, Sindrom Pearson, Peningkatan eritropoiesis, penyakit hati ,anemia aplastik, megaloblastik, hemoglobinuria paroksismal nokturnal, obat-obatan (metotreksat, merkaptopurin, fenitoin)
Normositik (MCV normal 72-79 fl)	Kehilangan darah akut, infeksi, gagal ginjal, penyakit hati, defisiensi besi tahap awal, anemia aplastik, infiltrasi sumsum tulang, anemia diseritropoietik, hemolisis (Defisiensi enzim eritrosit; Kelainan membran eritrosit)
Sel target: Peningkatan rasio permukaan/volume	Talasemia, hemoglobinopati; HbE (heterozigot dan homozigot);HbD, penyakit hati, pascasplenektomi atau hiposplenik,defisiensi besi,, Abetalipoproteinemia, Xerositosis herediter

Sferosit : Penurunan rasio permukaan/ volume hiperdense (MCHC)	Sferositosis herediter, anemia hemolitik autoimun, Defisiensi G6PD, mikroangiopati, hipersplenisme, Luka bakar, pascatransfusi, defisiensi piruvat kinase
Akantosit (sel taji) : Sel dengan 5-10 spikula, panjang bervariasi; spikula tidak teratur, dasar lebar; lebih kecil daripada sel normal, bentuknya bulat	Penyakit hati, koagulasi intravaskular diseminata, pascasplenektomi, kekurangan vitamin E, hipotiroidisme, abetalipoproteinemia, malabsorpsi, retinitis pigmentosa, kelainan neurologis
Ekinosit (sel burr) :10-30 spikula berukuran sama, terdistribusi merata	Artefak, gagal ginjal, dehidrasi, penyakit hati, defisiensi piruvat kinase, penyakit tukak lambung, transfusi sel darah merah, anemia kongenital
Skistosit : Berbentuk helm, segitiga, atau fragmen kecil. Disebabkan oleh fragmentasi saat terjadi benturan dengan permukaan pembuluh darah yang abnormal	Koagulasi intravaskular diseminata, defisiensi G6PD, sindrom uremik hemolitik, gangguan jantung, Sindrom Kasabach-Merritt, purpura fulminans, trombosis vena ginjal, purpura trombositopenia, penolakan homograft, uremia, nekrosis tubular akut, glomerulonefritis, hipertensi maligna, amiloidosis sistemik, Sirosis hati,
Elliptosit : Sel elips, normokromik; biasanya terlihat pada kurang dari 1% sel darah merah	Elliptositosis herediter, Defisiensi zat besi (meningkat seiring tingkat keparahan, hipokromik), Penyakit SS, Talasemia mayor , Infeksi bakteri yang parah, Sifat SA, Reaksi leukoeritroblastik, anemia megaloblastik, Malaria
Sel tetes air mata (Teardrop cells) : Bentuk tetes, biasanya mikrositer, seringkali hipokromik	Bayi baru lahir, Talasemia mayor, reaksi leukoeritroblastik, Sindrom mieloproliferatif

Stomatosit: Memiliki area pucat sentral seperti celah	Stomatositosis hereditier, artefak, talasemia, alkoholisme akut, penyakit Rh null (tidak adanya kompleks Rh), penyakit hati, keganasan
Sel darah merah berinti: Tidak normal dalam darah tepi setelah minggu pertama kehidupan	Bayi baru lahir (3-4 hari pertama), stimulasi sumsum tulang (setelah serangan jantung), perdarahan akut, talasemia, hemoglobinopati, infeksi konpenital (sepsis, sifilis, CMV, rubella), pascasplenektomi, leukoeritroblastik, leukemia, tumor padat, infeksi jamur dan mikobakteri, anemia megaloblastik, anemia diseritropoietik
Sel lepuh	Defisiensi G6PD (selama episode hemolitik), Penyakit SS, Emboli paru
Bercak basofilik: Inklusi basofilik berbintik kasar atau halus yang mewakili agregat RNA ribosom	Talasemia, Anemia defisiensi besi, keracunan timbal
Howell-Jolly bodies: Inklusi sisa-sisa nukleus yang kecil, jelas, bulat, dan terwarnai rapat; berdiameter 1 mm; di tengah	Pascasplenektomi, bayi baru lahir, anemia megaloblastik, anemia diseritropoietik,
Cabot's Ring bodies :Inklusi konfigurasi cincin sisa nukleus	Anemia perniosa, toksisitas timbal
Heinz bodies :Hemoglobin agregat yang terdenaturasi	Normal pada bayi baru lahir, Talasemia, Asplenia, Penyakit hati kronis, Anemia hemolitik Heinz body

- 3) Hitung retikulosit sebagai gambaran eritropoiesis
Untuk mempertahankan kondisi stabil, sumsum tulang perlu terus-menerus memproduksi sel darah merah baru. Retikulosit adalah eritrosit yang belum matang yang dilepaskan oleh sel

sumsum tulang dan bersirkulasi selama 1-2 hari sebelum menjadi eritrosit (Karakochuk, 2019). Retikulosit masih mengandung RNA residu sehingga bisa diukur jumlahnya dengan metode manual yaitu dengan pewarna yang mengikat asam nukleat (misalnya, metilen biru baru atau ethidium bromide) (Marks, 2019). Jumlah retikulosit juga dapat diukur secara langsung dengan alat otomatis yang berbasis pewarna fluoresen dengan waktu yang lebih cepat dibandingkan dengan metode manual (Cascio, 2017).

Jumlah retikulosit dapat menunjukkan baik tidaknya fungsi erythropoietik dengan nilai normal sekitar $100.000/\mu\text{L}$ dan indeks retikulosit setidaknya 2%. Penurunan retikulosit memberikan indikasi adanya anemia hipoproliferatif yang bisa disebabkan oleh kekurangan zat besi, peradangan akut, penyakit ginjal, endokrin, aplasia sel darah merah murni dan adanya penggantian sumsum tulang. Selain itu, retikulosit dibawah normal juga menunjukkan adanya eritrosit yang cacat yang bisa disebabkan karena kekurangan folat, B12 maupun anemia sideroblastik. Sedangkan retikulosit yang tinggi bisa menunjukkan adanya respon terhadap kehilangan darah, anemia hemolitik, hemoglobinopati, cacat membran, cacat enzim, penyebab mekanis, anemia hemolitik autoimun, dan anemia hemolitik alloimun (Marks, 2019).

4) Pemeriksaan sumsum tulang

Pemeriksaan sumsum tulang dilakukan hanya ketika sangat diperlukan terutama jika teridentifikasi pada apusan perifer adanya sel-sel imatur yang bersirkulasi, terjadi ansitopenia berat yaitu penurunan jumlah semua jenis sel, retikulosit terukur sangat rendah ($<0,1\%$), terjadi infiltrasi sumsum (leukoeritroblastik) dan anemia berat dengan kecurigaan adanya myelodysplasia. Pemeriksaan sumsum tulang dilakukan untuk memeriksa morfologi eritroid, myeloid, dan

megakariosit dan melihat apakah ada eritropoiesis normoblastik (disebabkan oleh anemia defisiensi besi, infeksi ginjal, keganasan pada jaringan ikat, anemia hemolitik), megaloblastik (disebabkan oleh defisiensi Vitamin B12 & asam folat, induksi obat, kelainan dalam sintesis DNA), atau sideroblastik (disebabkan gangguan penggunaan alkohol, keracunan logam berat, defisiensi tembaga dan lain-lain) (Lanzkowsky, 2016). Apusan sumsum tulang juga bisa digunakan untuk analisis flow cytometry, sitogenetika (studi kariotipe dan hibridisasi fluoresensi in situ), diagnostik molekuler, dan studi mikrobiologi. Ada dua cara pemeriksaan sumsum tulang yaitu aspirasi (mengambil cairan sumsum dengan jarum) dan biopsi (mengambil jaringan sumsum dengan jarum yang lebih besar) (Cascio, 2017).

5) Tes tambahan

Untuk diagnosis anemia yang lebih detail terkadang diperlukan beberapa tes tambahan seperti parameter biokimia hemolisis, metabolisme zat besi, Protoporfirin eritrosit bebas, Kadar feritin serum, uji kerapuhan osmotik, tes antibodi, tes urea darah, tes genetik dan lain-lain (Lanzkowsky, 2016).

DAFTAR PUSTAKA

- Beutler E.(2008). *Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency: a historical Perspective*. Blood, 111, 16-24.
- Cascio MJ, DeLoughery TG. (2017). *Anemia: Evaluation and Diagnostic Tests*. Med Clin North Am, 101(2),263-284
- del Cacho, BR , del Castillo, YM.(2021). *Pediatría integral - en. Anemia. Classification and diagnosis*, XXV (5), 214 – 221.
- Freeman AM, Zubair M. (2025). *Anemia Screening*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing
- George JN, Nester CM. (2014). *Syndromes of thrombotic microangiopathy*. N Engl J Med, 371, 654-66.
- Karakochuk CD, Hess SY, Moorthy D, Namaste S, Parker ME, Rappaport AI, Wegmüller R, Dary O. (2019). *Measurement and Interpretation of Hemoglobin Concentration in Clinical and Field Settings: a Narrative Review*. Ann N Y Acad Sci. 1450(1), 126-146.
- Koller, O.(1982). *The clinical significance of hemodilution during pregnancy*. Obstet Gynecol Surv. 37, 649-52.
- Lanzkowsky,P. (2016).*Classification and Diagnosis of Anemia in Children*. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology (Sixth Edition), Academic Press, 32-41.
- Marks, Peter W. (2019). " *Anemia: Clinical Approach* ". *Concise Guide to Hematology*. Cham: Springer International Publishing. 21-28.
- Piel FB, Weatherall DJ. (2014).*The alpha-thalassemias*. N Engl J Med.;371:1908-16
- Shapira Y, Vaturi M, Sagie A.(2009). *Hemolysis associated with prosthetic heart valves: a review*. Cardiol Rev.17,121-4.
- Turner J, Parsi M, Badireddy M. (2023). *Anemia*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

BIODATA PENULIS



Dwi Wulandari, M.Biomed lahir di Sukoharjo, pada 30 Januari 1981. Menyelesaikan pendidikan S1 di Kimia-Fakultas MIPA Universitas Brawijaya dan S2 di Ilmu Biomedik-Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Sampai saat ini penulis sebagai Peneliti di Pusat Riset Biomedis, Organisasi Riset Kesehatan-Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN).

BAB 4 | Konsep Anemia Defisiensi Zat Besi

Ns. Hani Ruh Dwi., M.Kep

A. Pendahuluan

Secara morfologis, anemia defisiensi zat besi diklasifikasikan sebagai anemia mikrositik hipokromik dengan terjadinya penurunan haemoglobin. Anemia defisiensi zat besi merupakan penyebab utama anemia di dunia dan terutama sering ditemukan pada wanita usia subur (WUS). Keadaan anemia defisiensi zat besi dapat diakibatkan oleh kehilangan darah saat mengalami menstruasi dan peningkatan kebutuhan zat besi, seperti pada masa kehamilan (Price, A, S&Wilson, L 2006).

Anemia merupakan kondisi dimana terjadinya **penurunan jumlah sel darah merah (eritrosit), haemoglobin, atau hematokrit** di bawah ambang nilai normal, sehingga mempengaruhi kemampuan darah dalam mengangkut oksigen ke jaringan tubuh. Anemia adalah suatu kondisi dimana sirkulasi darah atau kadar haemoglobin dalam sel darah merah (eritrosit) berkurang sehingga tidak dapat berfungsi sebagai pembawa oksigen bagi semua jaringan tubuh (Anisa Yulianti, Siti Aisyah, and Sri Handayani 2024).

Anemia di seluruh dunia, merupakan masalah kesehatan dimana 30% penduduk dunia mengalami anemia terutama di negara berkembang. Anemia sering terjadi di masyarakat, terutama pada remaja dan ibu hamil (Anisa Yulianti et al. 2024). Anemia kurang/defisiensi zat besi merupakan anemia umum yang paling ditemukan. Hal ini berkembang dikarenakan bila

suplay zat besi tidak mencukupi untuk proses pembentukan sel darah merah (SDM) (Lemone, P 2016).

Penatalaksanaan tepat, cepat, dan akurat dalam menangani masalah anemia merupakan langkah untuk meminimalkan kejadian anemia secara berkepanjangan. Factor utama dalam memberikan penatalaksanaan anemia adalah menentukan terlebih dahulu jenis dari anemia yang diderita.

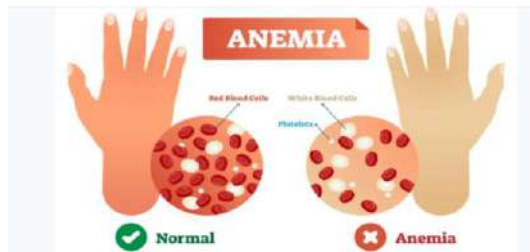
B. Konsep Anemia defisiensi zat besi

1. Pengertian anemia defisiensi zat besi

Anemia defisiensi besi (ADB) adalah anemia yang timbul akibat terjadinya kekosongan cadangan besi di dalam tubuh, sehingga penyediaan besi untuk eritropoesis berkurang yang pada akhirnya mengakibatkan berkurangnya pembentukan haemoglobin. Anemia jenis ini paling sering ditemukan, terutamanya pada negara tropis (Handayani, W&Haribowo, A 2008)

Anemia defisiensi besi (ADB) adalah keadaan yang mengakibatkan di mana kandungan/komposisi besi di dalam tubuh total turun di bawah Tingkat normal. Secara morfologis, keadaan ini di klasifikasikan sebagai anemia mikrositik hipokrom disertai penurunan kuantitatif pada sistesis haemoglobin. Anemia jenis ini merupakan anemia paling sering terjadi pada semua kelompok umur (Musttaqim 2009)

Anemia defisiensi besi (ADB) merupakan masalah defisiensi nutrisi tersering pada anak di seluruh dunia terutama di negara sedang berkembang termasuk Indonesia. Penyakit ini disebabkan oleh kurangnya zat besi dalam tubuh penderita (Fitriany and Saputri 2018).



Gambar 1: Perbedaan sel darah merah normal dan anemia

2. Etiologi anemia defisiensi zat besi

Menurut (Price, A, S&Wilson, L 2006) menjabarkan tentang penyebab/etiologi anemia defisiensi zat besi, sebagai berikut:

- a. Asupan zat besi yang tidak cukup, sebagai contoh individu yang melakukan diet vegetarian dan bayi yang hanya diberikan susu sudah berusia 12-24 bulan.
- b. Gangguan absorpsi setelah gastrektomi.
- c. Kehilangan darah menetap, seperti pada perdarahan saluran pencernaan yang lambat akibat polip, gastritis, neoplasma, dan haemoroid.

(Kowalak 2011) menjabarkan penyebab/etiologi keadaan yang mungkin menyebabkan anemia defisiensi besi adalah:

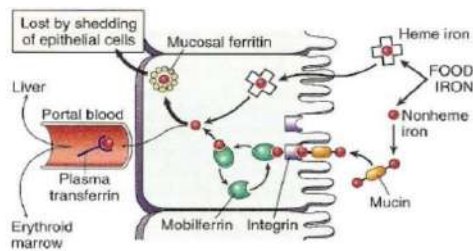
- a. Riwayat asupan besi yang tidak adekuat (kurang dari 1-2 mg/hari) seperti pada pemberian ASI atau susu tambahan/formula yang lama tanpa suplementasi atau dalam periode stres seperti pertumbuhan yang cepat pada anak-anak dan remaja
- b. Malabsorpsi besi seperti pada diare kronis, gastrektomi parsial atau total, dan sindrom malabsorpsi seperti pada penyakit seliak dan anemia pernisioma
- c. Kehilangan darah akibat perdarahan gastro intestinal (GI) yang diakibatkan oleh obat (pemberian antikoagulan, aspirin, dan steroid) atau akibat haid yang banyak, perdarahan akibat trauma, ulkus peptikum, kanker, peningkatan pengambilan specimen darah untuk pemeriksaan laboratorium pada pasien

sakit kronis, sekuestrasi pada pasien yang menjalani dialysis atau varises.

- d. Kehamilan yang mengalihkan zat besi maternal kepada janin untuk eritropoiesis
- e. Trauma mekanis pada sel darah merah yang diakibatkan prosthesis katup jantung atau filter vena kava

Secara umum etiologi anemia dapat disebabkan oleh berbagai faktor, yaitu umur, paritas, pendidikan, pengetahuan, konsumsi zat besi, status ekonomi, gizi, dan pola makan. Pada seseorang individu yang kekurangan gizi, mengalami gangguan penyerapan atau malabsorpsi, serta memiliki pola makan yang tidak seimbang dan tidak sehat, adalah risiko terjadinya anemia (Abdul Chakim Al Amer, Esti Nur Janah, and Wawan Hediyananto 2023).

3. Patofisiologi anemia defisiensi zat besi



Gambar 2: proses absorpsi besi

Anemia defisiensi besi terjadi ketika pasokan zat besi tidak mencukupi untuk pembentukan sel darah merah (**eritrosit**) yang optimal, sehingga terbentuk sel-sel yang memiliki ukuran lebih kecil (mikrositik) dengan warna lebih muda (hipokromik) ketika dilakukan pewarnaan. Simpanan zat besi di dalam tubuh yang mencakup zat besi plasma akan habis digunakan dan transportasi tranferin serum yang mengikat zat besi untuk transportasi akan menurun. Simpanan zat akan membuat deplesi massa sel darah merah disertai konsentrasi haemoglobin di bawah

normal, kemudian kapasitas darah untuk mengangkut oksigen berada di bawah normal (Kowalak 2011).

Dalam kondisi normal tubuh orang dewasa rata-rata mengandung 4-5 g besi, hal ini tergantung pada jenis kelamin dan ukuran tubuhnya. Lebih dari pertiga besi terdapat di dalam hemoglobin. Besi di lepas dengan semakin tua serta matinya sel dan melalui transferin plasma ke sumsum tulang untuk eritropoiesis. Pengecualian mioglobin (otot) dan enzim-enzim heme dalam jumlah yang sangat sedikit, sisa zat besi di simpan di dalam hati, limfa dan dalam sumsum tulang sebagai feritin dan hemosiderin untuk kebutuhan lebih lanjut (Price, A, S&Wilson, L 2006).

Diet rata-rata mengandung 10-20 mg besi, hanya sekitar 5% hingga 10% (1-2 mg) yang sebenarnya diabsorpsi. Pada saat persediaan besi berkurang, maka lebih banyak besi di diabsorpsi dari diet. Besi yang diingesti diubah menjadi besi ferro di dalam lambung dan duodenum serta diabsorpsi dari duodenum dan jejunum proksimal. Kemudian besi diangkut oleh transferin plasma ke sumsum tulang untuk sintesis hemoglobin atau tempat penyimpanan jaringan (Price, A, S&Wilson, L 2006).

Tiap mililiter darah mengandung 0,5 mg besi. Kehilangan besi umumnya sedikit sekali, dari 0,5-1 mg/hari. Namun, yang mengalami menstruasi kehilangan tambahan sebanyak 15-28 mg/bulan. Walaupun kehilangan darah karena menstruasi berhenti selama kehamilan, kebutuhan besi harian meningkat untuk mencukupi permintaan karena meningkatnya volume darah ibu dan pembentukan plasenta, tali pusat, dan janin, serta mengimbangi darah yang hilang selama kelahiran (Price, A, S&Wilson, L 2006).

4. Tanda dan gejala anemia defisiensi zat besi

Penjelasan (Tierney, L, M 2003) beberapa tanda dan gejala yang tampak dari anemia defisiensi besi adalah:

- a. Mudah lelah
- b. Takikardi
- c. Palpitasi
- d. Takipnea pada saat bekerja
- e. Defisiensi anemia yang berat dapat mengakibatkan perubahan kulit dan mukosa seperti *smooth tongue*, *brittle nails*, dan *kheilosis*.
- f. Disfagia

Menurut (Kowalak 2011) beberapa individu yang terkena anemia cenderung mengabaikannya. Mereka baru mencari pertolongan medis ketika keadaan anemia sudah cukup parah. Pada stadium lanjut, tanda dan gejala anemia defisiensi besi meliputi:

- a. Dispnea *d'effort*, keluhan mudah Lelah, tidak bersemangat, pucat, tidak mampu berkonsentrasi, mudah tersinggung (iritabilitas), sakit kepala, dan rentan terhadap infeksi karena penurunan kapasitas darah dalam mengangkut oksigen sebagai akibat penurunan kadar haemoglobin
 - b. Peningkatan curah jantung dan takikardia akibat penurunan perfusi oksigen
 - c. Kuku yang berbentuk seperti sendok makan (koilonikia), rapuh, dan tipis dengan garis-garis menonjol pada permukaannya yang membuat teraba kasar, semua gejala ini akibat penurunansirkulasi kapiler
 - d. Lidah yang terasa perih, berwarna merah, dan seperti terbakar akibat atrofi papilla lidah
 - e. Kulit sudut mulut yang terasa perih dan kering akibat perubahan epitel
5. Komplikasi anemia defisiensi zat besi
- Komplikasi yang mungkin terjadi meliputi (Kowalak 2011):
- a. Infeksi dan pneumonia
 - b. Pika (mengidam), dorongan impulsif untuk memakan bahan-bahan yang bukan makanan seperti tanah atau tepung/pati

c. Perdarahan

d. Overdosis suplemen besi oral atau Intra Muscular (IM)

Sedangkan menurut (Hinkle, J. L., Cheever, K. H., & Overbaugh 2021) menjelaskan dalam tabel tentang komplikasi pada anemia defisiensi besi:

Tabel 1: komplikasi anemia defisiensi besi

Komplikasi	Penjelasan
Kelelahan&dyspnea	Hipoksia ringan kronis → kemampuan rendah
Angina/gagal jantung	Hipoperfusi jantung → beban ekstra kardio
Gangguan kognitif	Perkembangan (anak) & fokus/disorientasi (dewasa)
Infeksi ↑	Sistem imun terganggu
Komplikasi kehamilan	Prematuritas, BBLR, masalah obstetri
Pemulihan lambat	Pasien operasi menderita lebih lama, infeksi, transfusi lebih sering
Gangguan GI & suhu	Motilitas usus terganggu, suhu tubuh tidak stabil

6. Pemeriksaan diagnostic anemia defisiensi zat besi

Menurut (Tierney, L, M 2003) defisiensi besi terjadi dalam beberapa tahapan. Pertama adalah hilangnya simpanan besi. Pada tahap ini, telah terdapat anemia tapi belum terjadi perubahan ukuran eritrosit. Kadar ferritin serum menjadi turun abnormal. Kadar ferritin kurang dari 30 mg/L hampir selalu menandakan habisnya simpanan besi dan merupakan indikator yang sangat reliabel untuk defisiensi besi. *Total tron binding capacity* (TIBC) serum akan meningkat. Setelah simpanan besi habis, pembentukan eritrosit dilanjutkan dengan suplai besi yang sangat kurang. Kadar besi serum mulai menjadi turun

kurang dari 30mg/L, dan saturasi transferin akan turun menjadi kurang dari 15%.

Pada tahap awal, nilai MCV masih normal. Selanjutnya, nilai MCV akan turun dan apusan darah menunjukkan sel mikrositik hipokromik. Dengan progresi lebih lanjut, akan terjadi anisositosis (variasi ukuran eritrosit) dan poikilositosis (variasi bentuk eritrosit). Defisiensi besi yang berat akan menimbulkan apusan darah tepi yang aneh (*bizzare*), dengan sel yang sangat hipokromik, sel target, sel berbentuk pensil-hipokromik, dan kadang dalam jumlah sedikit ditemukan eritrosit berinti. Biasanya jumlah platelet normal pada defisiensi besi yang ringan tapi akan meningkat pada kasus yang lebih berat (Tierney, L, M 2003).

Kelainan pemeriksaan laboratorium pada kasus anemia defisiensi besi yang dapat ditemukan adalah sebagai berikut (Handayani, W&Haribowo, A 2008):

- a. Kadar haemoglobin (Hb) dan indeks eritrosit. Didapatkan anemia mikrositer hipokromik dengan penurunan kadar Hb Mulai dari ringan sampai berat, *Red Cell Distribution Width* (RDW) meningkat yang menunjukkan adanya anisositosis. Indeks eritrosit sudah dapat mengalami perubahan sebelum kadar Hb menurun.
 - b. Kadar besi serum menurun < 50 mg/dl, *total iron binding capacity* (TIBC) meningkat > 350 mg/dl, dan saturasi transferrin < 15%
 - c. Kadar serum ferritin. Jika terdapat inflamasi, maka ferritin serum sampai dengan 60 Ug/dl
 - d. Protoporfirin eritrosit meningkat (>100 Ug/dl)
 - e. Sumsum tulang, menunjukkan hyperplasia normoblastik dengan normoblas kecil-kecil dominan
7. Penatalaksanaan anemia defisiensi zat besi

Menurut (Smeltzer, C&Bare, B 2013) penatalaksanaan anemia defisiensi besi. Kecuali pada kasus kehamilan, harus diperhatikan dan dicari dahulu penyebab dari defisiensi besi. Anemia dapat merupakan

tanda terdapat keganasan gastrointestinal (GI) yang dapat disembuhkan atau fibroid uterus atau kanker. Spesimen tinja harus diperiksa akan adanya darah tersembunyi. Berbagai preparat besi oral tersedia untuk penanganannya: sulfat ferosus, glukonat ferosus, dan fumarat ferosus. Preparat yang paling murah dan paling efektif adalah sulfat ferosus.

Menurut (Handayani, W&Haribowo, A 2008) penatalaksanaan terapi pada anemia difisiensi besi dapat berupa beberapa terapi-terapi berikut ini:

a. Terapi kausal

Terapi kausal tergantung dari penyebabnya, misalnya pengobatan cacing tambang hemoroid, dan menoragi.

b. Pemberian preparat besi untuk mengganti kekurangan besi dalam tubuh

Pemberian preparate besi biasanya diberikan secara per oral atau parenteral:

1) Besi per oral

Pengobatan melalui oral jelas lebih aman dan terjangkau dibandingkan melalui parenteral. Besi melalui oral harus memenuhi syarat bahwa setiap tablet atau kapsul berisi 50-100 mg besi elemental yang mudah dilepaskan dalam lingkungan asam, mudah diabsorpsi dalam bentuk fero, dan sedikit efek samping obatnya. Terdapat 4 bentuk garam besi yang dapat diberikan melalui oral yaitu sulfat, glukonat, fumarat, dan suksinat. Pengobatan diberikan sampai enam bulan setelah kadar haemoglobin (Hb) normal untuk mengisi cadangan besi tubuh.

2) Besi parenteral

Besi Parenteral diberikan bila ada indikasi seperti malabsorpsi, kurang toleransi melalui oral, klien kurang kooperatif, dan memerlukan peningkatan haemoglobin (Hb) secara cepat (pre operasi, hamil trimester terakhir). Preparat yang tersedia adalah *iron dextran complex* dan *iron*

sorbito citid acid complex yang dapat diberikan secara intra muscular (IM) atau intra vena (IV).

c. Pengobatan lain

- 1) Diet: sebaiknya diberikan makanan bergizi yang mengandung tinggi protein terutama protein hewani.
- 2) Vitamin C: diberikan 3x100 mg/hari untuk meningkatkan absorpsi besi.
- 3) Transfusi darah: indikasi pemberian transfusi darah pada anemia kekurangan besi adalah: adanya penyakit jantung anemik; anemia yang simptomatik; penderita memerlukan peningkatan kadar Hb yang tepat.

C. Asuhan Keperawatan pada pasien anemia defisiensi zat besi

1. Pengkajian

Pengkajian klien dengan anemia difokuskan pada penggalan data dasar tentang informasi status terkini dari klien mengenai berkurangnya SDM dapat disebabkan oleh berkurangan kofaktor untuk eritropoesis, seperti asam folat, vitamin B12, dan besi. Pada anemia, karena semua sistem organ dapat terlibat, maka dapat menimbulkan manifestasi klinis yang luas. (Musttaqim 2009).

2. Diagnose dan intervensi keperawatan

Diagnosa dan intervensi keperawatan pada anemia defisiensi zat besi menurut (TIM Pokja SDKI DPP PPNI 2018) dan (TIM Pokja SIKI DPP PPNI 2018), antara lain:

- a. Perfusi ferifer tidak efektif dibuktikan dengan penurunan konsentrasi hemoglobin (D.0009)

Intervensi:

- Periksa sirkulasi perifer
- Identifikasi factor resiko gangguan sirkulasi
- Hindari pemasangan infus atau pengambilan darah di area keterbatasan perfusi
- Hindari pengukuran tekanan darah pada ekstremitas dengan keterbatasan perfusi
- Lakukan pencegahan infeksi

- Lakukan hidrasi
 - Identifikasi penyebab perubahan sensasi
 - Periksa perbedaan sensasi panas atau dingin
 - Monitor perubahan kulit
- b. Intoleransi aktivitas dibuktikan dengan ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen (D.0056)

Intervensi:

- Identifikasi gangguan fungsi tubuh yang mengakibatkan kelelahan
 - Monitor kelelahan fisik dan emosional
 - Monitor pola dan jam tidur
 - Monitor Lokasi dan ketidaknyamanan selama melakukan aktivitas
 - Anjurkan tirah baring
 - Anjurkan melakukan aktivitas secara bertahap
 - Ajarkan strategi coping untuk mengurangi kelelahan
 - Kolaborasi dengan ahli gizi tentang cara meningkatkan asupan makanan
- c. Kelelahan dibuktikan dengan kondisi fisiologis (D.0057)

Intervensi:

- Identifikasi kesiapan dan kemampuan menerima informasi
- Sediakan materi dan media pengaturan aktivitas dan istirahat
- Jadwalkan pemberian Pendidikan Kesehatan sesuai kesepakatan
- Jelaskan pentingnya melakukan aktivitas fisik/olahraga secara rutin
- Anjurkan Menyusun jadwal aktivitas dan istirahat
- Ajarkan mengidentifikasi target dan jenis aktivitas sesuai kemampuan
- Monitor kelelahan fisik dan emosional

- Monitor pola dan jam tidur
- Ajarkan strategi koping untuk mengurangi kelelahan

DAFTAR PUSTAKA

- Abdul Chakim Al Amer, Esti Nur Janah, and Wawan Hediyo. 2023. "Asuhan Keperawatan Pada Ny. S Dengan Gangguan Sistem Hematologi: Anemia Di Ruang Dahlia RSUD Dr. Soeselo Kabupaten Tegal." *Jurnal Medika Nusantara* 1(4):158-71. doi:10.59680/medika.v1i4.616.
- Anisa Yulianti, Siti Aisyah, and Sri Handayani. 2024. "Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Anemia Pada Remaja Putri." *Lentera Perawat* 5(1):10-17. doi:10.52235/lp.v5i1.276.
- Fitriany, Julia, and Amelia Intan Saputri. 2018. "Anemia Defisiensi Besi. Jurnal." *Kesehatan Masyarakat* 4(1202005126):1-30.
- Handayani, W&Haribowo, A, S. 2008. *Asuhan Keperawatan Pada Klien Dengan Gangguan Sistem Hematologi*. Jakarta: Salemba Medika.
- Hinkle, J. L., Cheever, K. H., & Overbaugh, K. J. 2021. *Brunner & Suddarth's Textbook of Medical Surgical Nursing (15th Ed.)*. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins.
- Kowalak, dkk. 2011. *Buku Ajar Patofisiologi*. Jakarta: EGC.
- Lemone, P, Dkk. 2016. *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah Gangguan Eliminasi Dan Kardiovaskuler*. Jakarta: EGC.
- Musttaqim, A. 2009. *Buku Ajar Asuhan Keperawatan Klien Dengan Gangguan Sistem Kardiovaskuler Dan Hematologi*. Jakarta: Salemba Medika.
- Price, A, S&Wilson, L, M. 2006. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. 6th ed. edited by H. dkk Hartanto. Jakarta: EGC.
- Smeltzer, C&Bare, B, G. 2013. *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah Brunner&Suddarth*. Jakarta: EGC.
- Tierney, L, M, dkk. 2003. *Diagnosis&terapi Kedokteran Penyakit Dalam Buku 2*. 1st ed. Jakarta: Salemba Medika.
- TIM Pokja SDKI DPP PPNI. 2018. *Standart Diagnosa Keperawatan Indonesia Definisi Dan Indikator Diagnostik*. Jakarta: PPNI.
- TIM Pokja SIKI DPP PPNI. 2018. *Standart Intervensi Keperawatan Indonesia Definisi Dan Tindakan Keperawatan*. Jakarta: PPNI.

BIODATA PENULIS



Ns. Hani Ruh Dwi, S.Kep., M.Kep
Lahir di kabupaten Tebo, tepatnya Rimbo Bujang, 27 Oktober 1982. Riwayat pendidikan penulis lulus: SD Negeri 177/VIII Tirta kencana Rimbo Bujang, Tebo- Jambi tahun 1995; SMP Negeri 6 Tirta Kencana Rimbo Bujang, Tebo-Jambi tahun 1998; SMU Negeri 5 Tebo Suka Damai Rimbo Ulu, Tebo-Jambi tahun 2001; SI Keperawatan (S.Kep) Universitas Ngudi Waluyo, Ungaran, Semarang-Jateng tahun 2006; Ners (Ns) Keperawatan Universitas Ngudi Waluyo, Ungaran, Semarang-Jateng tahun 2007; S2 Keperawatan (M.Kep) Program Studi Magister Keperawatan Universitas Muhammadiyah Jakarta tahun 2016; Pengalaman bekerja sebagai dosen di Akademi Keperawatan Nabila Padangpanjang- Sumbar tahun 2008 sampai Januari 2010; Aktivitas sebagai dosen sejak Februari 2010 - sampai dengan saat ini di Institut Administrasi dan Kesehatan Setih Setio (IAKSS) Muara Bungo- Jambi.

BAB 5

Anemia Megaloblastik dan Makrositik

* Dr. Irwana Wahab, SKM, M.Si *

A. Pendahuluan

Anemia merupakan suatu kondisi klinis yang ditandai dengan penurunan kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, atau volume sel darah merah yang tidak mencukupi untuk memenuhi kebutuhan fisiologis tubuh. Di antara berbagai jenis anemia, anemia megaloblastik dan makrositik merupakan bentuk anemia yang disebabkan oleh gangguan pada sintesis DNA selama proses hematopoiesis, yang menyebabkan produksi eritrosit berukuran besar dan tidak normal. Anemia makrositik sendiri mengacu pada adanya sel darah merah berukuran lebih besar dari normal (MCV >100 fL), sementara anemia megaloblastik adalah subtype dari anemia makrositik yang secara khusus diakibatkan oleh defisiensi vitamin B12 dan/atau asam folat. Kedua zat gizi ini berperan penting dalam proses pembelahan dan pematangan sel, sehingga kekurangannya akan mengakibatkan gangguan proliferasi sel sumsum tulang, terutama pada jalur eritropoiesis.

Secara klinis, pasien dengan anemia megaloblastik dan makrositik dapat menunjukkan gejala umum anemia seperti kelelahan, lemas, pucat, dan sesak napas, namun juga dapat menunjukkan gejala neurologis seperti parestesia, gangguan keseimbangan, dan gangguan kognitif, khususnya pada defisiensi vitamin B12. Diagnostik laboratorium sangat krusial dalam mengidentifikasi jenis anemia ini, termasuk

pemeriksaan morfologi darah tepi yang menunjukkan adanya makrositosis, hipersegmentasi neutrofil, serta pemeriksaan kadar serum vitamin B12 dan asam folat. Selain itu, evaluasi sumsum tulang dapat menunjukkan adanya sel megaloblastik yang mencerminkan ketidaksesuaian antara maturasi inti dan sitoplasma akibat gangguan sintesis DNA. Perbedaan penyebab dan manifestasi klinis antara anemia makrositik non-megaloblastik (misalnya akibat penyakit hati atau hipotiroidisme) dengan anemia megaloblastik menjadi penting dalam menentukan diagnosis dan pendekatan terapi yang tepat.

Pentingnya pemahaman tentang anemia megaloblastik dan makrositik tidak hanya terletak pada identifikasi etiologinya, tetapi juga pada konsekuensi jangka panjang yang dapat timbul bila tidak ditangani dengan cepat dan tepat. Pada kasus defisiensi vitamin B12 yang berlangsung lama, kerusakan neurologis dapat menjadi permanen meskipun anemia telah diperbaiki. Selain itu, kelompok risiko seperti lansia, vegetarian ketat, penderita penyakit malabsorpsi (misalnya penyakit celiac, Crohn), serta pasien pasca operasi gastrointestinal, harus mendapatkan perhatian khusus karena lebih rentan mengalami kekurangan vitamin B12 dan asam folat. Oleh karena itu, penatalaksanaan anemia megaloblastik dan makrositik harus mencakup identifikasi penyebab, terapi penggantian nutrisi, serta penanganan faktor risiko yang mendasarinya. Kajian ini bertujuan untuk menjelaskan secara komprehensif karakteristik, penyebab, gejala, diagnosis, serta strategi manajemen klinis dari anemia megaloblastik dan makrositik guna mendukung pencegahan dan pengobatan yang lebih efektif.

B. Anemia Megaloblastik dan Makrositik

1. Anatomi dan Fisiologi Terkait

a. Proses Hematopoiesis di Sumsum Tulang

Sumsum tulang merupakan jaringan lunak yang terdapat di dalam rongga tulang dan menjadi pusat utama pembentukan sel-sel darah, termasuk eritrosit

(sel darah merah). Proses pembentukan sel darah merah dikenal sebagai eritropoiesis, yang dimulai dari sel induk hematopoietik (hematopoietic stem cells) yang mengalami diferensiasi dan proliferasi bertahap hingga menjadi eritrosit matang. Sel darah merah berfungsi mengangkut oksigen dari paru-paru ke seluruh jaringan tubuh melalui ikatan dengan hemoglobin.

Dalam proses pembelahan dan pematangan sel ini, dibutuhkan sintesis DNA yang utuh dan efisien. Di sinilah vitamin B12 (kobalamin) dan asam folat (vitamin B9) memainkan peran yang sangat penting. Keduanya berfungsi sebagai kofaktor dalam sintesis timidin, salah satu nukleotida pembentuk DNA. Ketika tubuh kekurangan salah satu dari kedua vitamin ini, sintesis DNA menjadi terganggu, terutama pada sel-sel yang membelah cepat seperti prekursor eritrosit.

b. Konsekuensi Defisiensi B12/Folat terhadap Sel Darah Merah

Pada keadaan defisiensi B12 atau folat, pematangan inti sel dalam eritroblas terhambat akibat kegagalan replikasi DNA, sementara sintesis protein dan perkembangan sitoplasma tetap berlangsung normal. Hal ini menyebabkan ketidakseimbangan antara inti dan sitoplasma (asynchrony maturation), yang menghasilkan eritrosit berukuran besar dan tidak normal, yang disebut **megaloblas**. Akibatnya, eritrosit yang dihasilkan menjadi **makrositik** (bervolume besar), rapuh, mudah pecah (hemolisis intrameduler), dan memiliki masa hidup yang lebih pendek dibandingkan eritrosit normal.

Eritrosit abnormal ini tidak hanya kurang efisien dalam mengangkut oksigen, tetapi juga mengganggu homeostasis sistem peredaran darah secara umum. Secara klinis, hal ini memanifestasikan sebagai gejala

anemia seperti kelelahan, pucat, sesak, dan denyut jantung cepat.

c. Peran Vitamin B12 dalam Sistem Saraf

Selain berperan dalam eritropoiesis, vitamin B12 juga sangat penting untuk kesehatan sistem saraf. B12 diperlukan dalam konversi metilmalonil-KoA menjadi suksinil-KoA, serta konversi homosistein menjadi metionin—reaksi yang penting dalam pembentukan mielin, yaitu lapisan pelindung yang menyelubungi serabut saraf. Kekurangan vitamin B12 dalam jangka panjang dapat menyebabkan degenerasi mielin, yang berdampak pada gangguan saraf sensorik dan motorik, seperti parestesia (kesemutan), ataksia (gangguan koordinasi), hingga gangguan fungsi kognitif.

Degenerasi mielin ini sering kali tidak reversibel bila terapi terlambat diberikan, menjadikan defisiensi B12 sebagai salah satu penyebab penting gangguan neurologis progresif yang dapat dicegah melalui edukasi dan deteksi dini.

2. Etiologi dan Faktor Risiko

a. Defisiensi Vitamin B12

- Malabsorpsi: Gangguan penyerapan di usus halus (penyakit Crohn, celiac, reseksi ileum).
- Anemia perniosa: Gangguan autoimun yang menghancurkan sel parietal lambung sehingga tubuh kekurangan faktor intrinsik untuk menyerap vitamin B12.
- Kekurangan asupan: Umum pada vegetarian atau vegan tanpa suplementasi.

b. Defisiensi Asam Folat

- Asupan rendah: Sering terjadi pada diet buruk, alkoholisme.
- Kebutuhan meningkat: Kehamilan, pertumbuhan cepat (remaja).
- Kehilangan melalui urin atau malabsorpsi.

- c. Anemia Makrositik Non-Megaloblastik
 - o Penyakit hati: Gangguan metabolisme menyebabkan pembesaran sel darah merah.
 - o Hipotiroidisme: Menurunkan laju metabolisme sumsum tulang.
 - o Konsumsi alkohol kronis: Merusak sumsum tulang dan menyebabkan makrositosis.
- 3. Manifestasi Klinis
 - a. Gejala Umum Anemia:
 - o Kelelahan
 - o Lemah
 - o Sesak napas saat aktivitas ringan
 - o Pucat pada kulit dan konjungtiva
 - b. Gejala Khusus Anemia Megaloblastik:
 - o Lidah merah dan sakit (glossitis)
 - o Gangguan pencernaan ringan (mual, diare)
 - o Parestesia (kesemutan), terutama di tangan dan kaki
 - o Gangguan memori dan kebingungan
 - o Ketidakseimbangan saat berjalan
 - c. Perbedaan Gejala:
 - o Defisiensi B12: Gejala neurologis mencolok.
 - o Defisiensi folat: Gejala lebih banyak bersifat hematologis dan mukosal.
- 4. Pemeriksaan dan Diagnosis
 - a. Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik:
 - o Riwayat diet
 - o Riwayat penyakit gastrointestinal
 - o Pemeriksaan neurologis dasar
 - b. Pemeriksaan Laboratorium:
 - o Darah tepi:
 - MCV > 100 fL
 - RDW meningkat
 - Neutrofil hipersegmentasi
 - o Kadar serum:
 - Vitamin B12 < 200 pg/mL

- Asam folat < 3 ng/mL
 - Pemeriksaan tambahan:
 - Homosistein dan methylmalonic acid (MMA) meningkat pada defisiensi B12
 - Biopsi sumsum tulang (bila diperlukan):
 - Tampak megaloblas dengan ketidaksesuaian maturasi inti-sitoplasma
- 5. Penatalaksanaan
 - a. Terapi Defisiensi Vitamin B12:
 - Injeksi intramuskular: 1000 mcg/hari selama 1 minggu → mingguan selama 1 bulan → bulanan seumur hidup (pada anemia pernisiiosa)
 - Oral: 1000–2000 mcg/hari (jika tidak ada masalah absorpsi)
 - b. Terapi Defisiensi Asam Folat:
 - Oral 1–5 mg/hari selama 4 minggu
 - c. Manajemen Penyebab Dasar:
 - Penanganan malabsorpsi atau infeksi (misalnya: pengobatan cacing pita)
 - Koreksi pola makan dan kebiasaan hidup (edukasi nutrisi)
 - d. Monitoring:
 - Evaluasi kadar hemoglobin
 - Monitoring gejala neurologis
 - Kaji ulang kadar B12/folat secara periodik
- 6. Pencegahan dan Edukasi
 - a. Edukasi Gizi

Upaya pencegahan anemia megaloblastik dan makrositik dimulai dari edukasi mengenai pentingnya asupan gizi mikro, terutama vitamin B12 dan asam folat. Vitamin B12 secara alami ditemukan dalam produk hewani seperti daging merah, hati, ikan, telur, dan susu. Oleh karena itu, individu yang menghindari makanan hewani harus mendapatkan informasi mengenai pentingnya suplementasi atau konsumsi makanan fortifikasi. Di sisi lain, asam folat

banyak terdapat pada sayuran berdaun hijau gelap (seperti bayam dan brokoli), buah-buahan (seperti jeruk dan pisang), serta biji-bijian utuh dan kacang-kacangan. Edukasi gizi harus menekankan pentingnya pola makan seimbang yang mencakup beragam sumber vitamin dan mineral untuk mencegah kekurangan gizi yang tersembunyi (hidden hunger).

b. Kelompok Berisiko Tinggi

Beberapa kelompok populasi memiliki kerentanan lebih tinggi terhadap defisiensi vitamin B12 dan folat sehingga memerlukan pendekatan pencegahan yang lebih aktif:

- 1) **Wanita hamil:** kebutuhan folat meningkat secara signifikan selama kehamilan karena peran pentingnya dalam pembentukan sistem saraf janin. Defisiensi folat pada masa kehamilan tidak hanya menyebabkan anemia, tetapi juga meningkatkan risiko cacat tabung saraf (neural tube defect) pada bayi. Oleh karena itu, suplementasi asam folat direkomendasikan bahkan sejak perencanaan kehamilan.
- 2) **Lansia:** pada usia lanjut, kemampuan tubuh dalam menyerap vitamin B12 cenderung menurun akibat menurunnya produksi asam lambung atau adanya gangguan mukosa lambung. Pemantauan kadar B12 secara berkala dan edukasi tentang sumber makanan yang sesuai menjadi penting.
- 3) **Vegetarian dan vegan:** karena vitamin B12 hampir secara eksklusif berasal dari produk hewani, kelompok ini sangat berisiko mengalami defisiensi bila tidak mengonsumsi suplemen atau makanan fortifikasi.

c. Skrining

Salah satu strategi pencegahan sekunder yang penting adalah skrining kadar vitamin B12 dan folat, terutama

pada pasien dengan gejala anemia yang tidak spesifik atau tidak membaik dengan suplementasi zat besi. Pemeriksaan ini juga penting pada pasien dengan gejala neurologis ringan yang belum terdiagnosis penyebabnya, atau pada pasien dengan riwayat gangguan penyerapan nutrisi, seperti penyakit gastrointestinal atau pasca operasi saluran cerna. Deteksi dini memungkinkan intervensi tepat waktu sebelum terjadi komplikasi berat.

d. Peran Tenaga Kesehatan

Tenaga kesehatan termasuk bidan, perawat, dan dokter—memiliki peran sentral dalam upaya edukasi, promosi kesehatan, serta pencegahan komplikasi anemia megaloblastik dan makrositik:

- 1) **Edukasi rutin:** memberikan penyuluhan secara berkala tentang pentingnya nutrisi mikro, cara mengidentifikasi tanda-tanda awal anemia, dan bagaimana mencegah kekurangannya.
- 2) **Promosi gizi seimbang:** mengintegrasikan informasi gizi ke dalam setiap interaksi pelayanan kesehatan, baik dalam konsultasi individu maupun program kesehatan masyarakat.
- 3) **Tindak lanjut pasien:** memastikan pasien yang telah mendapatkan terapi anemia menjalani pemantauan berkala, termasuk evaluasi laboratorium dan penilaian klinis untuk mengetahui efektivitas pengobatan dan mencegah kekambuhan.

7. Komplikasi

a. Komplikasi Neurologis

Defisiensi vitamin B12 yang berlangsung lama dapat menyebabkan gangguan sistem saraf yang bersifat progresif. Kerusakan ini terjadi terutama pada mielin—lapisan pelindung serabut saraf—yang mengganggu transmisi impuls saraf. Gejala awal biasanya berupa kesemutan, rasa kebas pada

ekstremitas, dan hilangnya keseimbangan saat berjalan. Bila tidak segera diidentifikasi dan diobati, gangguan ini dapat berkembang menjadi kelemahan otot, ataksia (gangguan koordinasi), dan penurunan fungsi kognitif seperti sulit berkonsentrasi, mudah lupa, hingga gejala menyerupai demensia. Kerusakan neurologis yang sudah berat sering kali tidak reversibel, bahkan setelah kadar vitamin B12 kembali normal, sehingga diagnosis dan terapi dini menjadi sangat krusial.

b. Komplikasi Kardiovaskular

Baik defisiensi vitamin B12 maupun asam folat dapat menyebabkan peningkatan kadar homosistein dalam darah, suatu asam amino yang bila terakumulasi dalam jumlah tinggi bersifat aterogenik. Hiperhomosisteinemia berperan dalam pembentukan plak pada dinding pembuluh darah (aterosklerosis), meningkatkan risiko terjadinya trombotik (pembekuan darah di dalam pembuluh), dan menjadi faktor risiko independen untuk penyakit jantung koroner, stroke, serta tromboemboli vena. Oleh karena itu, anemia jenis ini tidak hanya berdampak hematologis, tetapi juga berimplikasi terhadap kesehatan pembuluh darah secara sistemik.

c. Anemia Refrakter

Pada beberapa kasus, anemia tidak menunjukkan perbaikan meskipun telah dilakukan suplementasi vitamin B12 atau folat. Kondisi ini dikenal sebagai anemia refrakter dan umumnya terjadi ketika penyebab dasar dari anemia tidak dikenali atau tidak ditangani secara tuntas. Contohnya termasuk malabsorpsi kronis, infeksi cacing pita (*Diphyllobothrium latum*), atau penyakit autoimun yang menetap. Selain itu, kesalahan dalam mendiagnosis jenis anemia (misalnya mengira sebagai anemia defisiensi besi) juga dapat menyebabkan

pengobatan yang tidak efektif. Oleh karena itu, evaluasi menyeluruh dan berkelanjutan menjadi bagian penting dari manajemen anemia megaloblastik dan makrositik.

DAFTAR PUSTAKA

- Andres E, Fothergill H, Mecili M. *Efficacy of Oral Cobalamin Therapy*. Expert Opin Pharmacother. 2010;11(2):249-256.
- Severe megaloblastic anemia: Cleveland Clinic Journal of Medicine. Vitamin deficiency and other causes*. 2020;87(3):153-.
- Das KC, Das M, Mohanty D, dkk. *Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults*. Med Princ Pract. 2005;14(Suppl 1):2-14.
- eMedicine Medscape. *Vitamin B12-Associated Neurological Diseases: Clinical Presentation*.
- Green R. *Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes*. Med Clin North Am. 2017;101(2):297-317.
- Medscape eMedicine. *Megaloblastic Anemia: Practice Essentials, Pathophysiology, Etiology*. 2023.
- Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects. PubMed. 1996; PMID: 8534966.
- Pawlak R, Lester SE, Babatunde T. *The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature*. Eur J Clin Nutr. 2014;68:541-548.
- The Neurological Sequelae of Vitamin B12 Deficiency: A Systematic Review and RCT. PMC.
- Unnikrishnan V, Dutta TK, Badhe BA, dkk. *Clinico-etilogic profile of macrocytic anemias with special reference to megaloblastic anemia*. Indian J Hematol Blood Transfus. 2008;24(4):155-165.
- Wickramasinghe SN. *Diagnosis of Megaloblastic Anaemias*. Blood Reviews. 2006;20(6):299-318.

BIODATA PENULIS



Dr. Irwana Wahab, SKM, M.Si lahir di Kutacane pada 9 September 1969 menyelesaikan pendidikan D3 Teknologi Laboratorium medis di PAM-AK Bandung, menyelesaikan S1 kesehatan Masyarakat di Fakultas Kesehatan Masyarakat di Universitas Sumatera Utara tahun 2003, melanjutkan studi ke S2 (Magister) konsentrasi kebijakan publik di Universitas Merdeka Malang tahun 2006, selanjutnya melanjutkan studi S3 (Doktoral) konsentrasi kebijakan kesehatan di Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara Medan tahun 2017. Sampai saat ini penulis sebagai dosen pada Poltekes Kemenkes Aceh jurusan Teknologi Laboratorium Medis program studi D3 TLM

BAB 6

Anemia Hemolitik

apt. Yuni Andriani. S.Si. M.Si

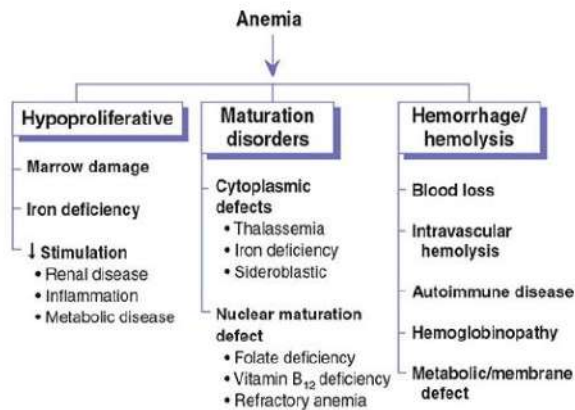
A. Pendahuluan

Anemia merupakan sekelompok gangguan yang dikarakterisasikan dengan penurunan hemoglobin atau sel darah merah, berakibat pada penurunan kapasitas pengangkutan oksigen oleh darah. Definisi lain dari anemia adalah penurunan kuantitas atau kualitas sel-sel darah merah dalam sirkulasi. Anemia dapat disebabkan oleh gangguan pembentukan sel darah merah, peningkatan kehilangan sel darah merah melalui perdarahan kronik atau mendadak, atau lisis (destruksi) sel darah merah yang berlebihan. Anemia yang terjadi akibat gangguan dalam kualitas pembentukan sel darah merah timbul apabila sel darah merah berukuran terlalu kecil (mikrositik) atau terlalu besar (makrositik). Anemia yang berkaitan dengan kualitas sel darah merah juga terjadi apabila terjadi gangguan konsentrasi hemoglobin. Hal ini akan menyebabkan konsentrasi hemoglobin yang tinggi berlebihan (hiperkromik) atau rendah berlebihan (hipokromik).

Anemia akibat lisis atau perdarahan mendadak berkaitan dengan penurunan jumlah total sel-sel darah merah dalam sirkulasi. Sel-sel darah merah secara normal hidup sekitar 120 hari. Destruksi atau hilangnya sel darah merah yang terjadi sebelum 100 hari bersifat abnormal. Anemia berkaitan kualitas dan kuantitas dari darah maka ada baiknya untuk mengetahui terlebih dahulu mengenai komposisi, fungsi dari sel darah merah. Serta proses pembentukan eritrosit (ertiropoiesis).

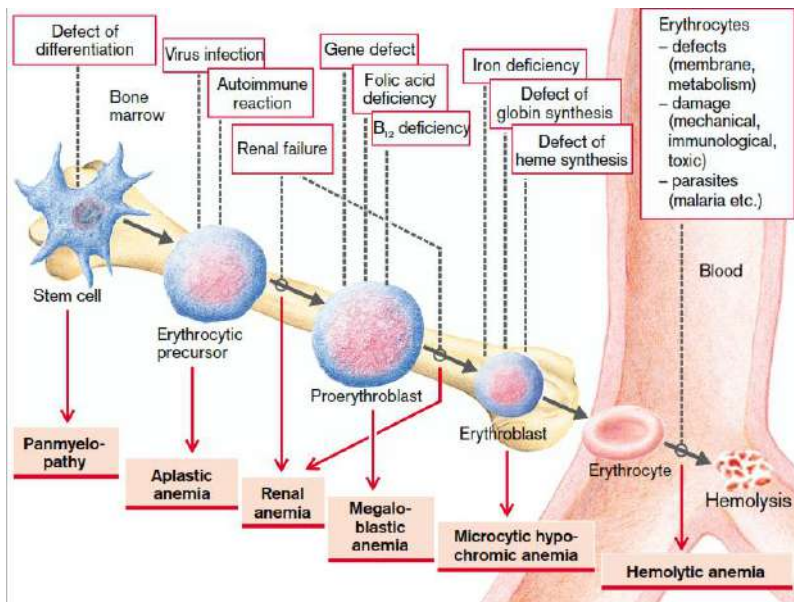
B. Anemia Hemolitik

Anemia hemolitik biasanya normositik dan normokromik, dengan peningkatan kadar retikulosit, dehidrogenase laktat, dan bilirubin tidak langsung. Pengobatan diarahkan untuk mengoreksi atau mengendalikan patologi yang mendasarinya. Dengan menggunakan parameter eritrosit mean corpuscular volume (MCV) dan mean corpuscular hemoglobin (MCH), anemia dapat diklasifikasikan menurut volume sel (MCV: mikrositik, normositik, atau makrositik) dan menurut rasio konsentrasi Hb/jumlah eritrosit (MCH: hipokromik, normokromik, atau hiperkromik).



Gambar 1. Pembagian Anemia

Pembagian patogenetik anemia mencerminkan langkah-langkah individual eritropoiesis serta masa hidup eritrosit yang beredar dalam darah (anemia hemolitik). Akhirnya, kehilangan darah akut atau kronis juga dapat menyebabkan anemia. Organisasi Kesehatan Dunia mendefinisikan anemia sebagai Hb kurang dari 13 g/dL (<130 g/L; <8,07 mmol/L) pada pria atau 12 g/dL (<120 g/L; <7,45 mmol/L) pada wanita. Anemia adalah sekelompok penyakit yang ditandai dengan penurunan hemoglobin (Hb) atau volume sel darah merah (RBC), yang mengakibatkan penurunan kapasitas darah untuk membawa oksigen.



Gambar 2. Jenis Anemia (Silbernagel, 2016)

Eritrosit hanya dapat mencapai masa hidup normalnya jika fleksibilitasnya, kemampuannya untuk menahan tekanan osmotik dan mekanis, potensi reduktifnya, dan pasokan energinya normal. Cacat pada sifat-sifat ini menyebabkan masa hidup yang lebih pendek (dalam beberapa kasus hanya beberapa hari [anemia hemolitik korpuskular]). Namun, ada banyak penyebab lain yang memperpendek masa hidup eritrosit normal (anemia hemolitik ekstrakorpuskular). Ciri umum anemia ini adalah peningkatan konsentrasi eritropoietin, yang memberikan stimulasi kompensasi eritropoiesis. Cacat genetik biasanya merupakan penyebab anemia hemolitik korpuskular. Sferositosis hereditas (anemia sferosit) adalah salah satu penyakit membran yang disebabkan oleh kelainan fungsional (ankirin yang cacat) atau kekurangan spektrin, yang merupakan bagian penting dari sitoskeleton dan sangat penting untuk stabilitasnya. Volume sferosit normal, tetapi cacat pada sitoskeleton menyebabkan eritrosit berbentuk bulat daripada berbentuk cakram fleksibel. Ketika hipotonisitas media eksternal masih rendah, resistensi osmotik sel-sel ini berkurang,

menyebabkan hemolisis. Splenektomi efektif secara terapeutik karena mereka keluar dari limpa sebelum waktunya.

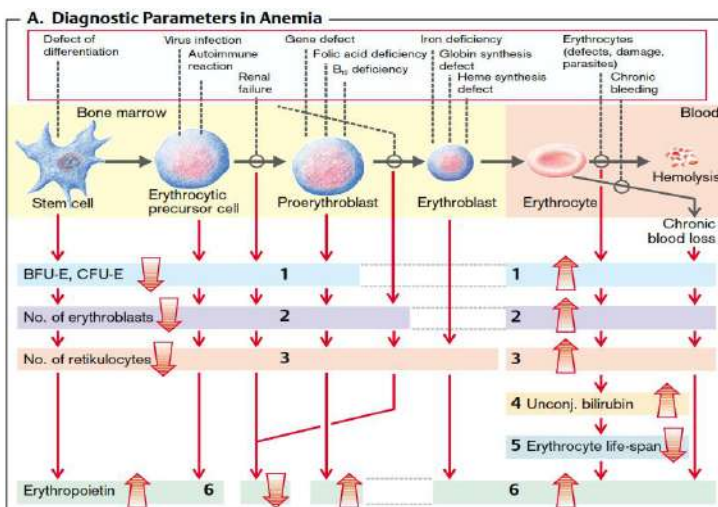
Metabolisme glukosa eritrosit terganggu oleh cacat enzim. Jika piruvat kinase terpengaruh, pasokan ATP ke Na^+ K^+ -ATPase terhenti, sel membengkak sehingga rentan dan mengalami hemolisis lebih awal, dan dehidrogenase glukosa-6-fosfat (gluc6-PDH) rusak. Akibatnya, siklus pentosa fosfat diperlambat, sehingga glutathion teroksidasi (GSSG), yang terbentuk di bawah tekanan oksidatif, tidak dapat lagi diregenerasi menjadi bentuk. Akibatnya, gugus SH serta protein dan fosfolipid membran tidak lagi memiliki perlindungan yang memadai dari oksidasi, yang menyebabkan hemolisis dini. Makan kacang kuda (*vicia faba major*, penyebab favisme) atau obat-obatan tertentu (seperti primaquin atau sulfonamida) meningkatkan stres oksidatif, yang memperburuk keadaan) kekurangan heksokinase menyebabkan kekurangan ATP dan GSH.

Ini didasarkan pada kelainan protein membran tertentu yang berkaitan dengan proses pengaturan sistem komplemen. Kelainan ini terutama berkaitan dengan faktor percepatan peluruhan [DAF]; Kemudian membran eritrosit terbuka karena aktivasi komplemen. Hal ini biasanya terjadi saat tidur, dan tidak jelas mengapa. Anemia hemolitik ekstrakorpuskular dapat disebabkan oleh: penyebab mekanis, seperti kerusakan eritrosit karena benturan dengan katup jantung buatan atau prostesis vaskular, terutama jika curah jantung (CO) meningkat; penyebab imunologis, seperti ketidakcocokan transfusi golongan darah ABO atau Rh antara ibu dan janin; racun, seperti racun ular tertentu. Pada sebagian besar anemia hemolitik, eritrosit difagositosis dan "dicerna" di sumsum tulang, limpa, dan hati (hemolisis ekstravaskular), dan ferit digunakan kembali. Sebagian kecil Hb yang dilepaskan secara intravaskular terikat pada haptoglobin. Namun, pada hemolisis intravaskular akut masif, haptoglobin terbebas dan Hb dilepaskan secara bebas di ginjal. Hal ini dapat menyebabkan hemoglobinuria dan, melalui oklusi tubulus, gagal ginjal akut.

Anemia yang kekurangan zat besi, peningkatan curah jantung, dan hemolisis mekanis yang dihasilkan menyebabkan lingkaran setan. Pada akhirnya, Trombus dan emboli yang dihasilkan dari hemolisis intravaskular dapat menyebabkan iskemia di otak, otot jantung, ginjal, dan organ lainnya.

1. Presentasi Umum Anemia

Riwayat, pemeriksaan fisik, dan pengujian laboratorium digunakan dalam evaluasi pasien dengan anemia. Pemeriksaan menentukan apakah pasien mengalami pendarahan dan menyelidiki potensi penyebab anemia, seperti peningkatan kerusakan sel darah merah, supresi sumsum tulang, dan kekurangan zat besi. Pola makan juga penting dalam mengidentifikasi penyebab anemia. Selain itu, informasi tentang kondisi penyakit nonhematologi yang terjadi bersamaan dan riwayat obat sangat penting saat mengevaluasi penyebab anemia. Riwayat transfusi darah dan paparan bahan kimia beracun juga harus diperoleh. Tanda dan gejala anemia yang muncul bergantung pada laju perkembangannya dan usia serta status kardiovaskular pasien. Tingkat keparahan gejala tidak selalu berkorelasi dengan derajat anemia.



Gambar 3. Parameter Diagnosa Anemia

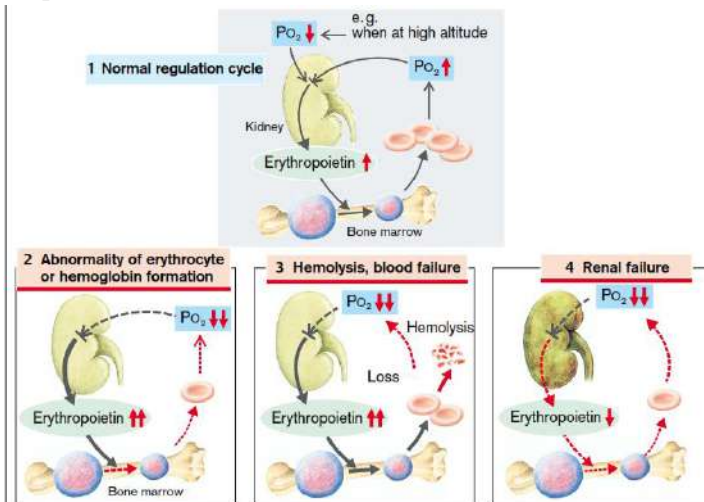
Pasien yang sehat dapat menyesuaikan diri dengan konsentrasi Hb yang sangat rendah jika anemia berkembang perlahan. Anemia ringan sering kali tidak disertai gejala klinis dan dapat ditemukan secara tidak sengaja saat memperoleh hitung darah lengkap (CBC) karena alasan lain. Tanda dan gejala pada pasien lanjut usia dengan anemia dapat dikaitkan dengan usia mereka atau kondisi penyakit yang menyertainya. Lansia mungkin tidak mentoleransi kadar Hb dengan cara yang sama seperti orang yang lebih muda.

Intrinsic (intracorpuseular; usually genetically inherited)	
Membrane defect	
Spherocytosis and elliptocytosis	
Hemoglobin defect	
Sickle cell anemia	
Thalassemia syndrome	
Metabolic defect	
Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency	
Many other enzyme deficiencies	
Extrinsic	
Membrane defect	
Autoimmune hemolytic anemias	
Oxidants, may cause unstable hemoglobin to clump	

Gambar 4. Faktor Umum Penyebab Anemia Hemolitik

Demikian pula, pasien dengan penyakit jantung atau paru mungkin kurang toleran terhadap anemia ringan. Bayi prematur dengan anemia mungkin tidak bergejala atau mengalami takikardia, berat badan tidak bertambah, kebutuhan oksigen tambahan yang meningkat, atau episode apnea atau bradikardia. Anemia dengan onset cepat kemungkinan besar muncul dengan gejala kardiorespirasi seperti palpitasi, angina, pusing ortostatik, dan sesak napas karena berkurangnya pengiriman oksigen ke jaringan atau hipovolemia pada mereka yang mengalami perdarahan akut. Pasien juga mungkin mengalami takikardia dan hipotensi. Jika onset lebih kronis, gejala yang muncul mungkin termasuk kelelahan, kelemahan, sakit kepala, ortopnea, dispnea saat

beraktivitas, vertigo, pingsan, kepekaan terhadap dingin, pucat, dan hilangnya warna kulit. Tanda-tanda anemia tradisional, seperti pucat, memiliki sensitivitas dan spesifisitas terbatas dan dapat disalahartikan. Pada perdarahan kronis, ada waktu untuk keseimbangan dalam ruang ekstrasvaskular, sehingga pingsan dan pusing lebih jarang terjadi. Manifestasi yang mungkin dari IDA meliputi nyeri pada lidah, lidah halus, aliran saliva berkurang, pica (makan kompulsif benda-benda yang bukan makanan), dan pagophagia (makan es kompulsif). Gejala-gejala ini tidak mungkin muncul kecuali anemia parah.



Gambar 5. Perbedaan regulasi Darah Normal dan Pada Anemia.

Hiperutilisasi asam folat dapat terjadi ketika laju pembelahan sel meningkat, seperti yang terlihat pada wanita hamil; pasien dengan anemia hemolitik, mielofibrosis, keganasan, gangguan inflamasi kronis seperti penyakit Crohn, artritis reumatoid, atau psoriasis; pasien yang menjalani dialisis jangka panjang; pasien luka bakar; dan pada remaja dan bayi selama masa pertumbuhan mereka. Hiperutilisasi ini pada akhirnya dapat menyebabkan anemia, terutama ketika asupan folat

harian berada di ambang batas, yang mengakibatkan penggantian simpanan folat yang tidak memadai.

2. Tes Coombs

Tes antiglobulin, juga disebut tes Coombs, menunjukkan anemia hemolitik yang disebabkan oleh respons imun. Tes Coombs langsung mendeteksi antibodi yang terikat pada eritrosit, sedangkan tes Coombs tidak langsung mengukur antibodi yang ada dalam serum. Temuan positif pada tes Coombs langsung biasanya menunjukkan hemolisis yang dimediasi antibodi.

3. Tipe Anemia Hemolitik

a. Anemia hemolitik : terjadi penurunan usia sel darah merah (normal 120 hari), baik sementara ataupun terus-menerus. Anemia terjadi hanya bila sumsum tulang telah tidak mampu mengatasinya karena usia sel darah merah sangat pendek atau bila kemampuannya terganggu oleh sebab lain.

1) Hemolisis

Intracellular RBC abnormalities: kebanyakan dikarenakan kelainan enzim (defisiensi G6PD (glucose-6-phosphate dehydrogenase), defisiensi piruvatkinase, hemoglobinopaty, anemia bulan sabit, thalassemia, tidak stabilnya hemoglobin.

Defisiensi G6PD yang mengarah kepada kejadian hemolisis dikarenakan proses pencernaan obat yang menginduksi stress oksidan pada sel darah merah. Obat-obat ini termasuk antimalaria (chloroquin), sulfonamides, analgesic (phenasetin), dan obat-obat lain.

2) Trauma

3) Efek toksis langsung; misalnya karena infeksi (malaria, Clostridium welchii toxin, toxoplasma)

4) Hypersplenism (pancytopenia mungkin muncul)
Mekanisme umum obat-obat yang dapat menginduksi anemia hemolitik

TABLE 102-3. Drugs Associated with Hemolytic Anemia

Observational study evidence	Levofloxacin
Phenobarbital	Methyldopa
Phenytoin	Minocycline
	NSAIDs
Case report evidence ("probable" or "definite" causality rating)	Omeprazole
Acetaminophen	p-Aminosalicylic acid
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	Phenazopyridine
β -Lactam antibiotics	Probenecid
Cephalosporins	Procainamide
Ciprofloxacin	Quinidine
Erythromycin	Rifabutin
Hydrochlorothiazide	Rifampin
Indinavir	Streptomycin
Interferon- α	Sulfonamides
Ketoconazole	Sulfonylureas
Lansoprazole	Tacrolimus
Levodopa	Tolbutamide
	Tolmetin
	Triamterene

NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

Gambar 6. Obat obat yang dapat menginduksi terjadinya Anemia Hemolitik

5) Metabolic

Terjadi induksi hemolisis oleh abnormalitas metabolic di sel darah merah. Pada tipe metabolic ini terdapat 2 tanda yaitu:

Intravascular

Hancurnya sel darah merah didalam sirkulasi, dapat muncul karena trauma,atau juga eksogenous toksik faktor

Ekstravaskular

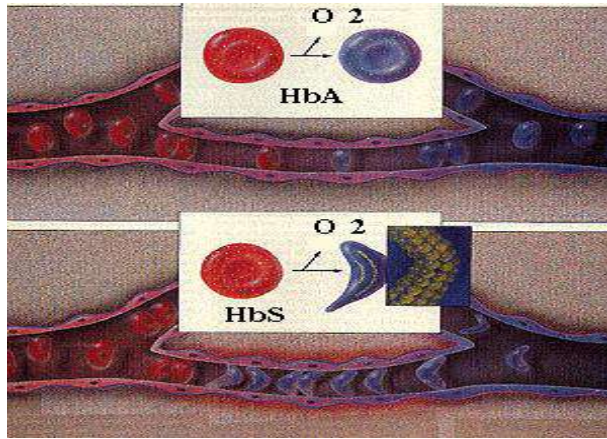
Proses dicernanya sel darah merah oleh makrofagh pada limpa dan hati. Proses ini membutuhkan adanya abnormalitas sel darah merah, seperti ikatan immunoglobulin pada anemia sickle cell (anemia bulan sabit)

a. Anemia hemolitik autoimun (Autoimmune Hemolytic Anemia) merupakan penyakit anemia yang disebabkan oleh hemolisis eritrosit berdasaraakan reaksi antigen-antibodi.

1) Anemia *sickle cell* (anemia bulan sabit)

Anemia bulan sabit dikarenakan terjadinya perubahan salah satu gugus amino dalam rantai hemoglobin yang

mengakibatkan terjadinya perubahan lipatan genetic (missfolded)



Gambar 7. Anemia Sel Siklet

Anemia bulan sabit. Anemia ini dikarakterisasikan dengan perubahan salah satu asam amino pada gugus globin (valine for glutamic acid in the 6th residue) yang mengakibatkan molekul yang kurang kelarutannya, terutama dengan tidak adanya O₂.

2) *Thalassemia*

Talasemia alfa

Pada talasemia alfa, terjadi penurunan sintesis dari rantai alfa globulin. Dan kelainan ini berkaitan dengan delesi pada kromosom 16. Akibat dari kurangnya sintesis rantai alfa, maka akan banyak terdapat rantai beta dan gamma yang tidak berpasangan dengan rantai alfa

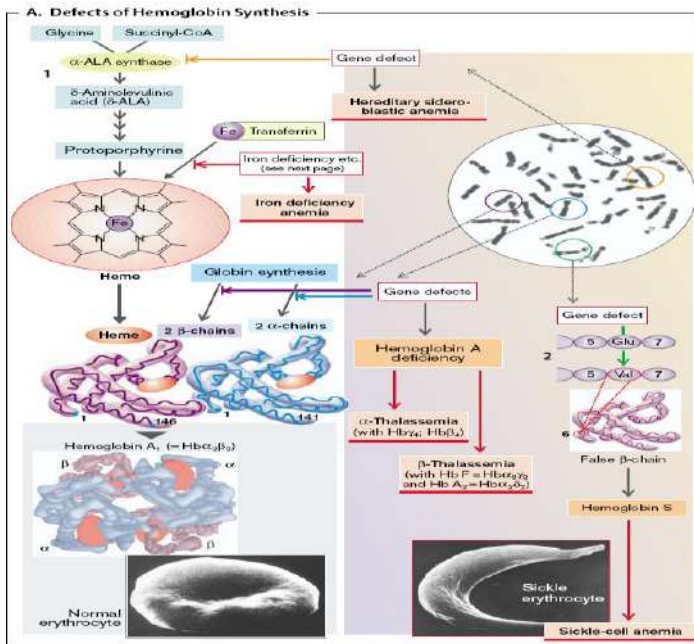
Talasemia beta

Disebabkan karena penurunan sintesis rantai beta. Dapat dibagi berdasarkan tingkat keparahannya, yaitu Talasemia mayor, intermedia, dan karier. Pada kasus

talasemia mayor Hb sama sekali tidak diproduksi. Akibatnya, penderita akan mengalami anemia berat. Jika tidak diobati, bentuk tulang wajah berubah dan warna kulit menjadi hitam. Selama hidupnya penderita akan tergantung pada transfusi darah

3) Hemoglobinopathy abnormal

Hemoglobinopati mengacu pada sekelompok kelainan darah bawaan yang ditandai dengan produksi atau struktur molekul hemoglobin yang tidak normal. Hemoglobin adalah protein dalam sel darah merah yang bertanggung jawab untuk membawa oksigen ke seluruh tubuh. Jika hemoglobin tidak normal, hal itu dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan karena ketidakmampuan sel darah merah untuk mengangkut oksigen secara efektif. Kelainan ini bersifat genetik, artinya diturunkan melalui keluarga dari orang tua ke anak.



Gambar 8. Hemoglobinopathy abnormal

- 4) Membrane abnormalitas; sel anemia yang berkembang (sirosis, anoreksia nervosa), paroksismal nocturnal hemoglobinuria, hereditary spherocytosis (meningkatkan osmotic fragilitas SDM, spherocytes), hereditary elliptocytosis (menyebabkan anemia hemolisis ringan).
- 5) Immuno-hemolitik anemia (positif pada tes Coomb's, spherocytes). Terdapat 2 tipe yaitu;
 - a) Warm antibody (biasanya IgG); idiophaty, limfoma, kronik limfotik leukemia, SLE, obat-obat (metildopa, penisilin, quininn, quinidine, INH, sulfonamide) dan;
 - b) Cold antibody; penyakit agglutinin dingin (IgM), dikarenakan oleh Mycoplasma infection, infeksi

mononukleosis, limfoma, idiopathy;
paroxysmal cold hemoglobinuria
(IgG) dikarenakan sipilis, infeksi
virus.

DAFTAR PUSTAKA

- Dipiro J T., et all., Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach, 6th ed, hal 1257-1282
- Frizzel, Joan P., Handbook of Pathophysiology, Springhouse Corporation, 2001
- Goodman and Gilman's., Manual of Pharmacology and therapeutics., McGrawhill Medical., hal 278-297
- Harrison's., Manual of Medicine., 16th ed., McGraw-Hill. 2005.hal 268-271
- Lullman, Heinz, et al, Color Atlas of Pharmacology, 2nd ed, Thieme Stutgar-New York, 2000
- McPhee, Stephen., et al, Pathophysiology of Disease. An introduction to Clinical Medicine, 5th ed, McGraw-Hill, 2006
- Silbernagl, Stefan., Lang, Florian., Color Atlas of Pathophysiology, Thieme. 2000
- Vander, et al., Human Physiology: The Mechanism of Body Function, 8th ed, The McGraw-Hill, 2001
- Wells, Barbara G., Dipiro JT., Hamilton, Cindy W., et all., Pharmacotherapy Handbook, 6th ed, hal 681-705
- Brunton. L and Knollmann. (2023). Goodman Gillman Manual of Pharmacology therapeutics.pdf.
- Brunton.L, Dandan.R.H, K. B. (2018). Feminist aesthetics. In the Routledge Companion to Aesthetics. <https://doi.org/10.4324/9780203813034>
- Dipiro, J., D. (2008). Pharmacoterapy hand book (seventh edition). In Mc Graw-Hill Medical Publishing Division. LMC.
- Dipiro.J.T, Yee.GF.C, Posey. L.M, haines.S.T, N. T. D. E. . (2020). PHARMACOTHERAPY A Pathophysiologic Approach (11th ed.).
- Wecker. (2010). Brody's Human Pharmacology Molecular to Clinical (Fifth Edition).

BIODATA PENULIS



Apt. Yuni Andriani. S.Si. M.Si lahir di Jambi, pada 07 Juni 1983. Menyelesaikan pendidikan S1 dan Profesi Apoteker di Jurusan Farmasi Fakultas FMIPA Universitas Padjadjaran dan S2 di Kelompok Keilmuan Farmakologi Toksikologi, Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Adiwangsa Jambi.

BAB 7

Leukositosis, Leukopenia, dan Gangguan Sel Darah Putih

apt. Helman Kurniadi, S.Farm., M.Farm

A. Pendahuluan

Sel darah putih (leukosit) adalah bagian penting dari sistem imun yang melindungi tubuh dari infeksi, menghancurkan sel abnormal, dan menjaga keseimbangan imun (Sooriyaarachchi et al., 2023). Leukosit diproduksi melalui hematopoiesis di sumsum tulang dan terdiri dari beberapa jenis: neutrofil, limfosit, monosit, eosinofil, dan basofil, masing-masing dengan fungsi spesifik (Akinyemi et al., 2024; Tiger et al., 2022). Gangguan jumlah dan fungsi leukosit dapat meningkatkan risiko infeksi, kanker, dan penyakit autoimun (Liu S et al., 2025). Di Indonesia, penyakit terkait imun seperti tuberkulosis, HIV/AIDS, dan demam berdarah masih menjadi masalah kesehatan utama (SKI, 2023). Kelainan leukosit dapat bersifat kuantitatif maupun kualitatif. Leukositosis ($\geq 11.000/\mu\text{L}$) biasanya disebabkan infeksi, inflamasi, stres, atau leukemia, sedangkan leukopenia ($< 4.000/\mu\text{L}$) sering muncul akibat infeksi virus, obat, gangguan sumsum tulang, atau imunodefisiensi (Desai et al., 2010; Li et al., 2024). Kelainan lain mencakup gangguan fagositosis, migrasi, dan adhesi sel. Kondisi seperti neutrofilia, limfositosis, eosinofilia, atau basopenia dapat mencerminkan infeksi, alergi, gangguan darah, atau parasit. Pemeriksaan darah lengkap (CBC) dan diferensial leukosit adalah langkah awal penting untuk mendeteksi kelainan leukosit (Tvedten, 2012; Majumdar et al., 2022; Li et al., 2024).

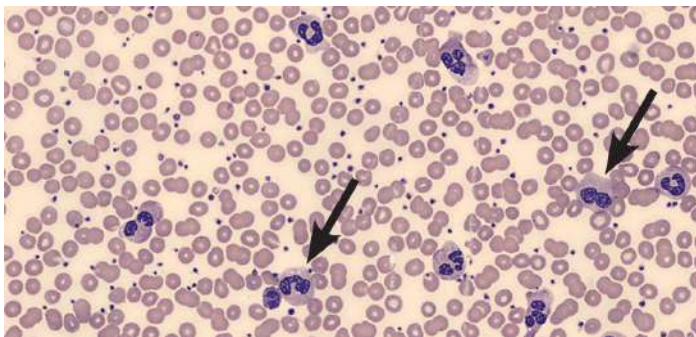
B. Kelainan Kuantitatif dan Kualitatif Sel Darah Putih

1. Leukositosis

Leukosit terdiri atas neutrofil, limfosit, monosit, eosinofil, dan basofil, yang masing-masing dapat meningkat tergantung pada rangsangan atau kondisi patologis tertentu. Leukositosis bukanlah diagnosis akhir, melainkan cerminan dari respons fisiologis atau patologis yang mendasarinya (Kurniadi et al., 2023; Kazantis et al., 2025). Berdasarkan penyebabnya, leukositosis dibagi menjadi dua kategori utama: fisiologis dan patologis. Leukositosis fisiologis bersifat sementara dan tidak menandakan penyakit. Contohnya terjadi saat kehamilan trimester akhir akibat perubahan hormonal, atau sebagai respons terhadap stres fisik seperti olahraga berat, nyeri, suhu ekstrem, atau kejang, melalui pelepasan leukosit akibat lonjakan katekolamin (Mank et al., 2024). Leukositosis juga dapat muncul setelah makan (postprandial) karena redistribusi leukosit dalam sirkulasi. Sebaliknya, leukositosis patologis muncul akibat proses penyakit. Infeksi bakteri akut merupakan penyebab tersering, memicu pelepasan masif neutrofil dari sumsum tulang. Penyakit autoimun seperti lupus atau rheumatoid arthritis, trauma, luka bakar, infark miokard, dan pembedahan besar juga dapat meningkatkan leukosit (Viner et al., 2023). Leukemia kronik atau akut menyebabkan leukositosis masif yang menetap. Selain itu, obat seperti kortikosteroid, lithium, epinefrin, atau G-CSF dapat merangsang produksi atau pelepasan leukosit. Kondisi metabolik berat seperti asidosis, uremia, dan toksisitas juga dapat menimbulkan leukositosis reaktif (Mank et al., 2024).

Penggolongan leukositosis juga dapat dilakukan berdasarkan tipe sel darah putih yang dominan mengalami peningkatan, yang dapat memberikan petunjuk diagnostik lebih lanjut.

Mekanisme peningkatan leukosit meliputi peningkatan produksi di sumsum tulang, pelepasan dari marginal pool, dan gangguan migrasi leukosit (Gridley & Pecaut, 2016; Dahdah et al., 2022). Neutrofilia ($>7.000/\mu\text{L}$) paling sering terjadi, biasanya akibat infeksi bakteri, inflamasi, atau stres, sering disertai left shift (Gridley & Pecaut, 2016). Limfositosis ($>4.000/\mu\text{L}$) umum pada infeksi virus (mononukleosis, hepatitis, campak) dan leukemia limfositik. Eosinofilia ($>500/\mu\text{L}$) disebabkan oleh infeksi parasit, alergi, reaksi obat, autoimun, atau neoplasma mieloproliferatif. Evaluasi mencakup anamnesis, serologi parasit, dan analisis genetik (Pedro, 2024). Basofilia ($>1\%$) jarang, tapi signifikan, sering terkait CML, sindrom mieloproliferatif, atau reaksi alergi berat. Pemeriksaan molekuler seperti BCR-ABL1 diperlukan pada kasus persisten (Song et al., 2015). Monositosis dapat reaktif (infeksi kronik, pemulihan neutropenia) atau karena CMML. Evaluasi lanjut meliputi sumsum tulang dan tes mutasi TET2, SRSF2, ASXL1 (Johnson et al., 2019). Leukositosis akibat obat (drug-induced) bersifat sementara. Kortikosteroid, litium, beta-agonis, epinefrin, dan G-CSF dapat meningkatkannya melalui berbagai mekanisme. Sulfonamida dapat memicu lewat reaksi hipersensitivitas. Harus dikenali agar tidak salah diagnosis (Mank et al., 2024; Maker et al., 2019).



Gambar 1. Neutrofilia pascasplenektomi dengan sepsis (Riley, 2015). Ditemukan leukositosis berat ($57.100/\text{mm}^3$)

dan peningkatan neutrofil muda (19,3%) pada wanita 18 tahun pasca pengangkatan limpa disertai keluhan demam dan tanda infeksi saluran kemih. Tampak neutrofil muda berinti <3 lobus pada tanda panah.

Pemeriksaan jumlah leukosit sering dijadikan parameter awal dalam menilai kemungkinan infeksi akut dan derajat keparahannya, leukositosis berhubungan signifikan dengan peningkatan risiko komplikasi pada infeksi, yang menunjukkan peran penting leukosit sebagai penanda inflamasi sistemik awal (Kurniadi et al., 2023; Kazantis et al., 2025).

2. Leukopenia

Leukopenia adalah kondisi hematologis yang ditandai dengan penurunan jumlah total leukosit sehingga dapat menyebabkan individu menjadi lebih rentan terhadap infeksi, terutama bila disertai dengan penurunan fraksi neutrofil secara signifikan atau disebut neutropenia berat (<500 sel/ μ L). Leukopenia bukanlah diagnosis tunggal, melainkan manifestasi dari berbagai kondisi klinis yang mendasarinya, mulai dari infeksi virus akut, penyakit autoimun, hingga keganasan hematologis atau efek samping terapi medis (Rudi et al., 2025) .

a. Jenis Leukopenia

Secara klinis dan laboratoris, leukopenia dapat diklasifikasikan berdasarkan jenis sel darah putih yang dominan mengalami penurunan.

1) Neutropenia

Neutropenia merupakan bentuk paling umum dari leukopenia dan mengacu pada penurunan jumlah neutrofil di bawah nilai normal (umumnya <1.500 sel/ μ L). Neutropenia ringan biasanya tidak menimbulkan gejala, namun pada tingkat sedang hingga berat (<1.000 – 500 sel/ μ L), risiko infeksi bakteri meningkat secara signifikan, terutama infeksi sistemik atau oportunistik. Penyebab utama neutropenia meliputi terapi kemoterapi sitotoksik,

infeksi virus seperti hepatitis, influenza, atau dengue, serta defisiensi nutrisi (misalnya vitamin B12 dan asam folat). Neutropenia juga dapat bersifat kongenital seperti pada sindrom Kostmann atau cyclic neutropenia (Dahdah et al., 2022).

2) Limfopenia

Limfopenia (limfosit <1.000 sel/ μL pada dewasa) dapat bersifat sementara maupun kronis, dan sering kali merupakan refleksi dari penurunan imunitas seluler. Limfopenia akut dapat terjadi akibat infeksi virus berat (seperti influenza, SARS), terapi steroid jangka panjang, atau stres fisiologis berat (Yufani et al., 2022). Sementara limfopenia kronik dapat dijumpai pada kondisi immunosupresi seperti infeksi HIV/AIDS, terapi immunosupresif pasca-transplantasi, penyakit autoimun seperti lupus eritematosus sistemik, serta keganasan limfoid. Limfopenia berat merupakan faktor prediktif kematian pada pasien dengan penyakit infeksi berat karena mengindikasikan gangguan homeostasis imunologis (Wang et al., 2024).

3) Pansitopenia

Pansitopenia adalah kondisi yang lebih luas di mana terjadi penurunan seluruh lini sel darah, yaitu eritrosit, trombosit, dan leukosit, termasuk semua sub tipe leukosit. Oleh karena itu, pansitopenia menyiratkan kelainan pada tingkat sumsum tulang, baik akibat kegagalan produksi (seperti pada anemia aplastik, sindrom mielodisplastik) maupun infiltrasi oleh sel abnormal (seperti leukemia, mielofibrosis, metastasis kanker). Pansitopenia juga dapat terjadi akibat paparan radiasi, bahan kimia toksik, atau infeksi virus tertentu seperti parvovirus B19 dan virus Epstein-Barr. Penurunan leukosit dalam konteks pansitopenia sering kali disertai

dengan gejala sistemik seperti demam, kelelahan berat, dan manifestasi perdarahan (Chiravuri, 2023).

Leukopenia dapat menjadi indikator penting yang harus dievaluasi secara menyeluruh untuk mengidentifikasi penyebab yang mendasarinya. Evaluasi diagnostik meliputi anamnesis menyeluruh, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang seperti hitung jenis leukosit, *smear* darah tepi, kadar vitamin, serta evaluasi sumsum tulang bila diperlukan. Identifikasi dini dan penatalaksanaan penyebab leukopenia sangat penting untuk mencegah komplikasi infeksi yang dapat mengancam jiwa.

b. Etiologi Leukopenia

Leukopenia merupakan kondisi hematologis yang ditandai dengan penurunan jumlah total leukosit dalam sirkulasi darah perifer, khususnya jika jumlahnya kurang dari 4.000 sel/ μ L. Penyebab leukopenia sangat beragam dan dapat diklasifikasikan berdasarkan mekanisme yang mendasarinya, mulai dari gangguan produksi di sumsum tulang, penghancuran sel secara perifer, hingga redistribusi sel. Subbab ini menguraikan beberapa penyebab utama leukopenia, mencakup faktor infeksi, autoimun, gangguan hematopoietik, terapi sitotoksik, dan defisiensi nutrisi.

1) Infeksi Virus

Salah satu penyebab tersering leukopenia adalah infeksi virus, terutama yang bersifat sistemik dan menimbulkan imunosupresi. Virus Epstein-Barr (EBV), Human Immunodeficiency Virus (HIV), serta virus hepatitis (HBV dan HCV) diketahui mampu menekan aktivitas hematopoiesis di sumsum tulang. Mekanisme leukopenia pada infeksi ini dapat terjadi melalui invasi langsung ke progenitor sel hematopoietik, efek sitokin inflamasi yang

menghambat proliferasi sel, atau destruksi imunologis terhadap sel darah putih. Infeksi akut seringkali menghasilkan neutropenia sementara, namun pada infeksi kronik seperti HIV, leukopenia dapat bersifat persisten dan progresif (Gupta et al., 2025).

2) Penyakit Autoimun

Penyakit autoimun, khususnya systemic lupus erythematosus (SLE), dapat menyebabkan leukopenia melalui dua mekanisme utama: produksi antibodi autoimun yang menyerang leukosit dan gangguan fungsi sumsum tulang akibat peradangan kronik. Pada SLE, leukopenia terutama limfopenia merupakan temuan laboratorium yang sering dijumpai, dan memiliki nilai prediktif terhadap aktivitas penyakit. Proses autoimunitas ini menyebabkan fagositosis berlebih terhadap leukosit oleh sistem retikuloendotelial serta penurunan produksi akibat kerusakan mikroarsitektur sumsum tulang (Mart et al., 2022).

3) Gangguan Sumsum Tulang

Kelainan intrinsik pada sumsum tulang seperti sindrom mielodisplasia dan anemia aplastik dapat menyebabkan gangguan produksi semua lini sel darah, termasuk leukosit. Mielodisplasia ditandai dengan produksi sel darah yang tidak efektif akibat mutasi klonal pada progenitor hematopoietik, sedangkan anemia aplastik menyebabkan kegagalan sumsum tulang secara global. Pada kedua kondisi ini, leukopenia bersifat pancytopenic, yang artinya terjadi penurunan bersamaan pada eritrosit, trombosit, dan leukosit. Pemeriksaan aspirasi dan biopsi sumsum tulang sangat penting untuk menegakkan diagnosis (Mart et al., 2022).

4) Terapi Sitotoksik

Kemoterapi dan radioterapi merupakan bentuk terapi sitotoksik yang lazim digunakan pada pasien kanker dan penyakit autoimun. Obat-obatan kemoterapi bersifat mielotoksik dan menyerang sel-sel yang sedang aktif membelah, termasuk sel-sel prekursor hematopoietik di sumsum tulang. Akibatnya, terjadi penurunan tajam jumlah leukosit, khususnya neutrofil, dalam periode 7-14 hari pasca terapi. Radioterapi juga dapat menimbulkan efek serupa, terutama bila area penyinaran mencakup tulang-tulang besar seperti sternum, pelvis, atau vertebra, yang merupakan lokasi utama hematopoiesis pada orang dewasa (Bogani et al., 2016; Rahmawati et al., 2022).

5) Defisiensi Nutrisi

Kekurangan mikronutrien esensial seperti vitamin B12 dan asam folat juga dapat mengganggu produksi leukosit. Kedua vitamin ini berperan penting dalam sintesis DNA dan proliferasi sel, termasuk pada lini leukosit. Defisiensi kronik menyebabkan megaloblastosis di sumsum tulang yang berujung pada produksi sel darah yang tidak matang dan cepat mengalami apoptosis. Selain leukopenia, pasien juga dapat menunjukkan anemia makrositik dan, dalam beberapa kasus, trombositopenia. Evaluasi status nutrisi perlu dilakukan terutama pada populasi rentan seperti lansia, pasien malabsorpsi, atau individu dengan diet tidak seimbang (Hastreiter et al., 2020).

3. Gangguan Sel Darah Putih

Selain perubahan jumlah, kualitas atau fungsi leukosit juga memainkan peran krusial dalam sistem imun. Gangguan fungsional sel darah putih, atau yang dikenal sebagai disfungsi leukosit, merupakan kondisi ketika leukosit mengalami hambatan dalam menjalankan fungsi

biologisnya, seperti kemotaksis, fagositosis, dan penghancuran mikroorganisme (Hill et al., 2014). Meskipun jumlah leukosit mungkin berada dalam kisaran normal, pasien dengan disfungsi leukosit dapat menunjukkan kerentanan tinggi terhadap infeksi, terutama infeksi yang berulang atau tidak responsif terhadap pengobatan standar.

Disfungsi leukosit dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok utama, yaitu gangguan primer (kongenital) dan gangguan sekunder (didapat). Gangguan primer biasanya bersifat genetik dan terdiagnosis pada usia dini, sedangkan gangguan sekunder lebih sering ditemukan pada pasien dengan penyakit sistemik atau sebagai akibat dari terapi tertentu. Beberapa kondisi klinis yang termasuk dalam gangguan fungsional sel darah putih antara lain:

a. *Chronic Granulomatous Disease (CGD)*

CGD merupakan gangguan imun kongenital yang disebabkan oleh mutasi pada kompleks enzim NADPH oksidase, yang diperlukan untuk menghasilkan radikal oksigen reaktif (ROS) di dalam fagosit. Akibatnya, sel tidak mampu menghancurkan mikroorganisme secara efektif setelah fagositosis. Penderita CGD biasanya mengalami infeksi bakteri dan jamur berulang, terutama pada kulit, paru-paru, dan organ dalam lainnya (Gummadi et al., 2020). Granuloma non-infeksius juga sering terbentuk sebagai hasil dari peradangan kronis yang tidak terselesaikan.

b. *Leukocyte Adhesion Deficiency (LAD)*

LAD adalah kelainan genetik yang ditandai oleh defek molekul adhesi leukosit, terutama integrin dan selektin, yang penting untuk proses diapedesis dan transmigrasi leukosit ke jaringan yang terinfeksi. Akibatnya, pasien mengalami infeksi bakteri berulang tanpa pembentukan nanah yang memadai, serta keterlambatan penyembuhan luka. LAD biasanya

terdiagnosis pada masa bayi (Justiz Vaillant, A. A., & Ahmad, F., 2022).

c. Disfungsi Neutrofil pada Diabetes Mellitus dan Uremia

Gangguan metabolik seperti diabetes mellitus dan gagal ginjal kronik (uremia) dapat menyebabkan disfungsi fagosit secara sekunder. Pada pasien diabetes, hiperglikemia kronik menghambat kemotaksis dan aktivitas bakterisidal neutrofil. Sementara itu, pada uremia, akumulasi toksin uremik turut menurunkan efektivitas fagositosis dan mengubah profil sitokin inflamasi, yang berkontribusi terhadap peningkatan kerentanan terhadap infeksi (Spoor et al., 2019).

d. Terapi

Terapi gangguan fungsi leukosit disesuaikan dengan penyebab dan tingkat keparahan klinis. Leukositosis akibat infeksi, terutama bakteri, umumnya diobati dengan antibiotik empiris, lalu disesuaikan berdasarkan kultur dan sensitivitas. Pemilihan antibiotik juga mempertimbangkan pola resistensi lokal seperti ESBL dan MRSA (Guiliano et al., 2019; Mank, 2024). Pada leukopenia berat (neutrofil $< 500/\mu\text{L}$), risiko infeksi sistemik tinggi. Profilaksis dengan fluoroquinolon dan azol antijamur (misal, posaconazole) efektif mencegah infeksi, terutama pada pasien immunosupresif (Cornely et al., 2007). G-CSF seperti filgrastim dapat mempercepat pemulihan neutrofil, mengurangi durasi neutropenia, rawat inap, dan demam neutropenik (Mank, 2024). Pada leukemia atau MDS, masalah utama adalah disfungsi imun seluler, bukan hanya jumlah leukosit. Penanganan utama adalah terapi penyakit dasarnya (kemoterapi, radioterapi, HSCT), disertai terapi suportif seperti IVIG untuk mencegah infeksi oportunistik. Tanpa intervensi suportif, mortalitas infeksi pada leukemia akut bisa mencapai 20–30% (Mart et al., 2022). Disfungsi leukosit, baik kongenital maupun didapat, berkontribusi besar

terhadap risiko infeksi berat dan perlu pendekatan terapi yang komprehensif.

DAFTAR PUSTAKA

- Akinyemi, D. E., Chevre, R., & Soehnlein, O. (2024). Neuro-immune crosstalk in hematopoiesis, inflammation, and repair. *Trends in Immunology*, 45(8), 597–608.
- Bogani, G., et al. (2017). Chemotherapy-related leukopenia predicts survival in cervical cancer. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 208.
- Chiravuri, S., & De Jesus, O. (2025). Pancytopenia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Cornely, O. A., et al. (2007). Posaconazole vs. fluconazole/itraconazole prophylaxis in neutropenic patients. *NEJM*, 356(4), 348–359.
- Dahdah, A., et al. (2022). Neutrophil migratory patterns: Cardiovascular implications. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 795784.
- Desai, A., Grolleau-Julius, A., & Yung, R. (2010). Leukocyte function in aging immune system. *Journal of Leukocyte Biology*, 87(6).
- Giuliano, C., Patel, C. R., & Kale-Pradhan, P. B. (2019). Guide to bacterial culture identification and interpretation. *P & T*, 44(4).
- Gridley, D. S., & Pecaut, M. J. (2016). Leukocyte changes after iron ion irradiation. *Journal of Radiation Research*, 57(5), 477–491.
- Gummadi, A., et al. (2020). Advances in chronic granulomatous disease. *Genes & Diseases*, 7(1), 84–92.
- Gupta, B. P., et al. (2025). Leukopenia and thrombocytopenia in dengue: Study from Nepal. *BMC Infectious Diseases*, 25(1), 753.
- Hastreiter, A. A., et al. (2020). Protein malnutrition impairs bone marrow endothelium and hematopoiesis. *Clinical Nutrition*, 39(5), 1551–1559.
- Hill, H. R., Kumánovics, A., & Yang, K. D. (2014). Disorders of leukocyte function. In *Reference Module in Biomedical Sciences*.
- Johnson, S. M., et al. (2019). AML with ASXL1 and SRSF2 mutations shows monocytic differentiation. *HemaSphere*, 3(5), e292.
- Justiz Vaillant, A. A., & Ahmad, F. (2022). Leukocyte adhesion deficiency. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

- Kazantzis, D., et al. (2025). Neutrophil-lymphocyte ratio in retinal diseases: Systematic review. *Medicina (Kaunas)*, 61(1), 125.
- Kementeriaan Kesehatan RI. (2023). Survei Kesehatan Indonesia 2023. Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan.
- Kurniadi, H., et al. (2024). Factors related to appendicitis complications and antibiotic prophylaxis efficacy. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 5(6), 900–914.
- Li, X., et al. (2024). Leukocyte mtDNA copy number and cardiovascular disease: Meta-analysis. *iScience*, 27(9), 110522.
- Liu, S., et al. (2025). Leukopenia/leukocytosis and early complications post-shoulder arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 35, 227.
- Majumdar, A., Kumar, A., & Biswas, S. (2022). CBC profile as dengue severity indicator in children. *Journal of the Scientific Society*, 49(2).
- Maker, J. H., et al. (2019). Antibiotic hypersensitivity mechanisms. *Pharmacy*, 7(3), 122.
- Mank, V., Azhar, W., & Brown, K. (2024). Leukocytosis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Mart, G., et al. (2022). Etiology determination in isolated leukopenia admissions. *Medicine*, 101(33), e30116.
- Nayak, R., & Rai, S. (2014). Quantitative and qualitative leukocyte disorders (p. 43). Jaypee Brothers Medical.
- Pedro, H. G.-G., et al. (2024). Eosinophils modulate host defense during infections. *Journal of Leukocyte Biology*, 116(6), 1301–1323.
- Rahmawati, R., Rifa'i, M., & Widodo, M. A. (2022). Cyclophosphamide-induced leukopenia in mice. *Indonesian Journal of Cancer Biology*, 16(2), 95–100.
- Riley, L. K., & Rupert, J. (2015). Evaluation of leukocytosis patients. *American Family Physician*, 92(11), 1004–1011.
- Song, Y., et al. (2015). Basophil activation and allergen-specific IgE correlations in oral food challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 114(4).

- Sooriyaarachchi, P., et al. (2023). Shift work linked to elevated WBC count: Systematic review and meta-analysis. *Indian J Occup Environ Med*, 27(4), 278–285.
- Spoor, J., Farajifard, H., & Rezaei, N. (2019). Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 133, 149–162.
- Tigner, A., Ibrahim, S. A., & Murray, I. V. (2025). Histology, white blood cell. In *StatPearls* (updated 2022 Nov 14). StatPearls Publishing.
- Tvedten, H., & Raskin, R. E. (2012). Leukocyte disorders. In *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods* (pp. 63–91).
- Viner, E., Berger, J., & Bengualid, V. (2023). Etiologies of extreme leukocytosis. *Cureus*, 15(4), e38062.
- Wang, Z., et al. (2024). Lymphopenia in sepsis: Narrative review. *Critical Care*, 28, 315.
- Williams, K., & Bloch, E. M. (2024). Neutropenia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Yufani, H., Rikarni, R., & Rofinda, Z. D. (2025). Lymphopenia and neutrophil-lymphocyte ratio in SARS-CoV-2 infection. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 10(3).

BIODATA PENULIS



Apt Helman Kurniadi, S.Farm., M.Farm adalah akademisi lulusan SMK Abdurrah Pekanbaru yang menempuh S1 Farmasi di STIKES Harapan Ibu Jambi, kemudian menyelesaikan profesi Apoteker di Universitas Bhakti Kencana, Bandung. Ia mulai berpraktik pada 2021 dan meraih gelar Magister Farmasi dari Universitas Pancasila pada 2023. Kini aktif sebagai dosen di Universitas Adiwangsa Jambi serta penerima dua hibah penelitian dari Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi

BAB 8

Penyakit Hematologi pada Anak

Apt. Eka Syafitri., M.Farm

A. Pendahuluan

Hematologi merupakan studi tentang darah, baik dalam keadaan normal maupun patologis. Darah berperan penting dalam semua proses fisiologis yang terjadi di dalam tubuh makhluk hidup. Darah berperan membawa nutrisi ke seluruh tubuh, kemudian membawa kembali hasil metabolisme nutrisi untuk kemudian dilanjutkan pada proses ekskresi hasil metabolisme tersebut yang melibatkan bantuan organ-organ ekskresi seperti paru-paru, ginjal, dan kulit (Rosita, Pramana & Arfira 2019).

Sel darah terbagi atas tiga jenis, yaitu sel darah merah (eritrosit), sel darah putih (leukosit), dan keping darah (trombosit) atau platelet. Warna darah dapat dipengaruhi oleh kadar oksigen dan karbondioksida yang ada didalamnya. Darah arteri akan berwarna merah muda karena banyak oksigen yang berikatan dengan hemoglobin. Sedangkan darah vena berwarna merah tua atau gelap karena kekurangan oksigen. Eritrosit berfungsi dalam mengantarkan oksigen dan zat makanan yang diperlukan oleh tubuh serta menyingkirkan karbondioksida beserta hasil ekskresi lainnya. Leukosit berperan untuk melindungi tubuh terhadap benda asing. Trombosit berperan dalam pembekuan darah. Proses pembentukan sel darah meliputi pembentukan sel darah secara umum (hematopoiesis), stadium awal pembentukan eritrosit (eritropoiesis), pembentukan leukosit (leukopoiesis) dan trombosit (trombopoiesis) (Aliviameita & Puspitasari, 2019).

Berbagai kelainan pada darah dapat menyebabkan penyakit yang serius apalagi terjadi pada anak-anak. Oleh karena itu, diperlukan pemahaman tentang penyakit hematologi pada anak. Sehingga dapat meminimalisasikan resiko penyakit hematologi yang dapat terjadi pada anak-anak.

B. Penyakit Hematologi Pada Anak

Penyakit hematologi pada anak dapat terjadi karena adanya gangguan pada sel darah merah, sel darah putih, trombosit, sumsum tulang, kelenjar getah bening dan limpa. Penyakit hematologi yang sering terjadi pada anak-anak yaitu anemia, thalasemia, dan hemofilia.

1. Anemia

Anemia merupakan salah satu penyakit pada anak-anak. Anemia adalah suatu keadaan dimana kadar hemoglobin (Hb) dalam darah lebih rendah dari nilai normal. Secara fisiologi, anemia terjadi apabila terdapat kekurangan jumlah hemoglobin untuk mengangkut oksigen ke jaringan (Baha *et al*, 2021).

Menurut data (WHO), prevalensi global untuk anemia pada balita yang berusia 6-59 bulan pada tahun 2019 mencapai 39,8%. Diperkirakan angka ini akan terus bertambah hingga melebihi angka 40%. Prevalensi anemia secara global untuk anak usia pra-sekolah adalah 47,4% dengan populasi terbanyak di Asia, Afrika, dan Amerika Selatan. Jumlah kasus anemia terbanyak didapatkan di Asia dengan prevalensi 58% (Sari *et al*, 2019).

Pada umumnya Anemia terjadi pada bayi berusia diatas 6 bulan. Penyebabnya antara lain kekurangan nutrisi, kekurangan zat besi, kekurangan folat, vitamin B12 dan vitamin A penyakit menular seperti malaria, pola makan yang tidak patuh, adanya infeksi, munculnya perdarahan di saluran cerna, malabsorpsi, ibu yang menderita anemia, usia kelahiran yang kurang bulan serta berat badan lahir rendah (Nofiani A, 2015).

a. Etiologi

Secara umum etiologi pada anak disebabkan oleh Asupan zat besi yang kurang (malnutrisi), Kehilangan darah yang kronis pada saluran cerna (infeksi parasit), Gangguan penyerapan (penyebab kelainan genetik), Peradangan atau akibat infeksi kronis (Mattiello *et al*, 2020).

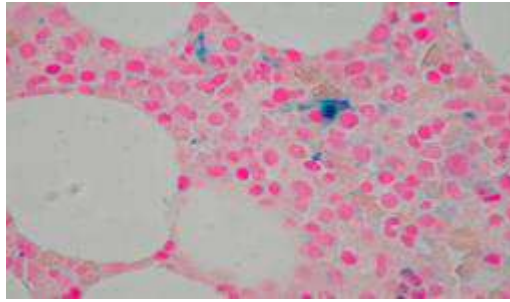
b. Gejala Klinis

Gejala yang paling sering ditemukan adalah pucat yang berlangsung lama (kronis) dan dapat ditemukan gejala komplikasi lemas, mudah Lelah, mudah infeksi, gangguan prestasi belajar, menurunnya daya tahan tubuh terhadap infeksi dan gangguan perilaku (Ningrum *et al*, 2022).

c. Diagnosis

Diagnosis anemia memerlukan pemeriksaan laboratorium. Menurut Akademi Pediatri Amerika (AAP) menyarankan untuk dilakukan skrining rutin pada penderita anemia defisiensi besi untuk semua anak pada usia 12 bulan dengan melakukan pemeriksaan hematologi meliputi hemoglobin (Hb), Hematokrit (Ht), *Mean Corpuscular Volume* (MCV), *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH), *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC), *Red Cell Distribution Width* (RDW), *Reticulocyte hemoglobin content* (CHr), dan ferritin. Selain itu, terdapat tes biokimia seperti Total Kapasitas Pengikat Besi (TIBC), Zinc protoporphyrin (ZPP), serum besi dan saturasi transferrin (Ningrum *et al*, 2022).

Pemeriksaan penunjang lainnya adalah sumsum tulang. Pada defisiensi besi, pemeriksaan sumsum tulang dilakukan dengan pewarnaan *prussian blue* menunjukkan gambaran hiperplastik pada tahap awal, dengan penurunan rasio *myeloid-eritroid* (M:E ratio), karena peningkatan dari eritropoiesis (Kurniati, 2020).



Gambar 1. defisiensi besi sumsum tulang

d. Tatalaksana

Pengobatan anemia defisiensi besi terdiri dari pemberian preparate besi. Terapi zat besi oral pada bayi dan anak, terapi besi elemental diberikan dibagi dengan dosis 3-6 mg/KgBB/hari diberikan dalam dua dosis, 30 menit sebelum sarapan pagi dan makan malam. Terapi zat besi diberikan selama 1 sampai 3 bulan dengan lama maksimal 5 bulan. Enam bulan setelah pengobatan selesai harus dilakukan Kembali pemeriksaan kadar Hb untuk memantau keberhasilan terapi. Pemberian vitamin C 2 x 50 mg/hari untuk meningkatkan absorpsi zat besi, pemberian asam folat 2x5-10 mg/hari untuk meningkatkan aktifitas eritropoesis. Hindari makanan yang menghambat absorpsi zat besi seperti teh, kopi, minuman soda, susu sapi, putih telur dan obat seperti antasida dan kloramfenikol (Fitriany & Saputri, 2018).

Selain itu terapi zat besi lain yang dapat diberikan adalah sediaan parenteral. Melalui intramuscular atau intravena dapat dipertimbangkan bila respon pengobatan oral tidak berjalan baik. Efek samping yang akan ditimbulkan dapat berupa demam, mual, urtikaria, hipotensi, nyeri kepala, lemas, artralgia, bronkospasme sampai reaksi anafilaktik. Premedikasi dengan antihistamin dan

steroid diberikan hanya bila pasien memiliki riwayat alergi obat atau asma (Cappellini *et al*, 2020). Terapi anemia lainnya dapat dilakukan transfusi darah diberikan apabila gejala anemia disertai risiko terjadinya gagal jantung yaitu pada kadar Hb 5-8 g/dL. Komponen darah yang diberikan berupa suspensi eritrosit (PRC) dengan dosis 2-3 mg/kgBB (Fitriany & Saputri, 2018).

2. Thalasemia

Thalasemia merupakan penyakit anemia hemolitik hereditas yang disebabkan karena penurunan atau tidak adanya sintesis satu atau lebih rantai globin yang berperan dalam pembentukan hemoglobin. Secara normal, hemoglobin terdiri dari 2 rantai yaitu rantai globin alfa dan rantai globin beta. Bila rantai globin rusak maka sel darah merah menjadi kaku sehingga usia sel darah merah akan menjadi pendek dan eritropoesis menjadi tidak efektif. Hal ini akan menyebabkan anemia, sehingga tubuh akan mengkompensasi dengan cara menstimulasi pembentukan sel darah merah secara terus menerus pada sumsum tulang (Liansyah & Herdata, 2018).

a. Epidemiologi

Kelainan hemoglobin pada awal endemik di 60% dari 229 negara, berpotensi mempengaruhi 75% kelahiran. Namun sekarang cukup umum di 71% dari negara-negara diantara 89% kelahiran. Sekitar 5,2% dari populasi dunia membawa varian yang signifikan. 20% dari populasi dunia membawa thalasemia. Diantara 1,1 % pasangan suami istri mempunyai resiko memiliki anak dengan kelainan hemoglobin (Liansyah & Herdata, 2018).

Indonesia termasuk salah satu negara dalam sabuk thalassemia dunia, yaitu negara dengan frekuensi gen

(angka pembawa sifat) thalassemia yang tinggi. Hal ini terbukti dari penelitian epidemiologi di Indonesia

yang mendapatkan bahwa frekuensi gen thalassemia beta berkisar 3-10% (Kemenkes RI, 2018)

b. Diagnosis

Pemeriksaan Fisik. Beberapa karakteristik yang dapat ditemukan dari pemeriksaan fisik pada anak dengan Talasemia yang bergantung transfusi adalah pucat, Sklera tampak ikterik kekuningan akibat bilirubin yang meningkat, *Facies Cooley* seperti dahi menonjol, mata menyipit, jarak kedua mata melebar, maksila hipertrofi, maloklusi gigi, hepatosplenomegal, gizi kurang, Hiperpigmentasi kulit. Selain itu, Pemeriksaan laboratorium yang diperlukan untuk diagnosis Talasemia seperti Darah perifer lengkap (DPL) (Rujito, 2019).

c. Tatalaksana

- Pemberian iron chelating agent (desferoxamine) : diberikan setelah kadar feritin serum sudah mencapai 1000 mg/L atau saturasi tranferin lebih dari 50%, atau sekitar 10-20 kali transfusi darah. Desferoxamine, dosis 25-50 mg/KgBB/Hari subkutan melalui pompa infus dalam waktu 8-12 jam dengan minimal selama 5 hari berturut-turut setiap transfusi darah.
- Vitamin C 100-250 mg/Hari selama pemberian kelasi besi.
- Asam folat 2-5 mg/hari untuk memenuhi kebutuhan yang meningkat.
- Vitamin E 200-400 IU setiap hari sebagai antioksidan dapat memperpanjang umur sel darah merah.

Selain itu dapat dilakukan pembedahan dengan indikasi limpa yang terlalu besar, hipersplenisme, dengan peningkatan kebutuhan tranfusi darah melebihi 250 ml/Kg BB dalam satu tahun. Setiap anak yang memiliki HLA-spesifik dan cocok dengan saudara kandungnya maka dianjurkan melakukan

transplantasi sumsum tulang (Liansyah & Herdata, 2018).

3. Hemofilia

Hemofilia disebabkan oleh defisiensi faktor pembekuan VIII (hemofilia A) atau faktor IX (hemofilia B). Hemofilia A merupakan bentuk terbanyak dijumpai, sekitar 80%-85%. Klasifikasi hemofilia bergantung pada kadar faktor pembekuan dalam plasma, yaitu hemofilia berat apabila kadar kurang dari 1%, sedang jika di antara 1%-5%, dan ringan 5%-30%. Anak dengan hemofilia berat memiliki risiko mengalami berbagai macam tipe perdarahan, baik spontan maupun karena trauma, dengan jenis perdarahan tersering adalah hemartrosis. Gejala hemofilia adalah timbulnya lebam dan pembengkakan sendi yang terjadi secara spontan (tanpa sebab yang jelas) atau akibat trauma (Herdata & Perdana, 2020).

a. Etiologi

Hemofilia disebabkan oleh faktor keturunan. Hemofilia A dan B, kedua gen tersebut terletak pada kromosom X, sehingga termasuk penyakit resesif terkait -X. Oleh karna itu, semua anak perempuan dari laki-laki yang menderita hemofilia adalah *carrier* penyakit, dan anak laki-laki tidak terkena. Anak laki-laki dari perempuan yang *carrier* memiliki kemungkinan 50% untuk menderita penyakit hemophilia dengan ayah yang juga menderita hemophilia (Herdata & Perdana, 2020).

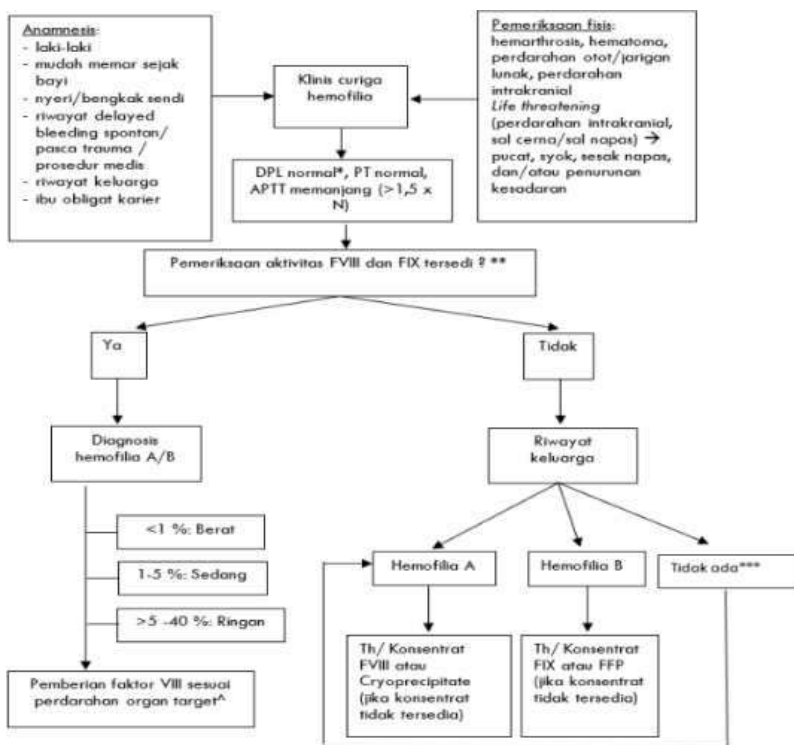
b. Gejala klinis

Pada penderita hemofilia ringan, perdarahan spontan jarang terjadi dan perdarahan terjadi setelah trauma berat atau operasi. Pada hemofilia sedang, perdarahan spontan dapat terjadi atau dengan trauma ringan, sedangkan pada hemofilia berat perdarahan spontan sering terjadi dengan perdarahan ke dalam sendi, otot dan organ dalam. Umumnya, pada penderita hemofilia berat, perdarahan sudah mulai

terjadi pada usia di bawah 1 tahun. Perdarahan tersebut dapat terjadi di mukosa mulut, gusi, hidung, saluran kemih, sendi lutut, pergelangan kaki dan siku tangan, otot ilioas, betis dan lengan bawah. Perdarahan di dalam otak, leher atau tenggorokan dan saluran cerna yang masif dapat mengancam jiwa (Herdata & Perdana, 2020).

c. Diagnosis

Diagnosis hemofilia dapat ditegakkan berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pada anamnesis akan ditemukan gejala berupa mudah memar dan kebiruan tanpa penyebab yang jelas (utamanya bayi dan balita), bengkak dan nyeri pada beberapa sendi, memiliki riwayat perdarahan yang sulit berhenti, dan riwayat keluarga dengan keluhan yang sama khususnya pada keluarga yang berjenis kelamin laki - laki. Diagnosis hemofilia juga dapat dilihat dengan beberapa pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan laboratorium (hitung trombosit, *bleeding time* (BT), *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (aPTT), *clotting time* (CT), *assay* faktor VIII dan IX, dan faktor pembekuan darah), pemeriksaan radiologis meliputi radiografi, ultrasonografi (USG), CT-scan, dan MRI serta pemeriksaan luaran muskuloskeletal (Kemkes RI, 2021).



Gambar 2. Alur Diagnosis Hemofilia

d. Tatalaksana

Tatalaksana khusus pada hemofilia A berupa transfusi kriopresipitat atau konsentrat VIII dengan dosis pemberian $0,5 \times \text{BB (kg)} \times \text{kadar yang diinginkan (\%)}$. Dapat juga dipakai dosis rumatan empiris, yaitu 20-25 U/kg setiap 12 jam, dimana dalam satu kantong kriopresipitat mengandung sekitar 80 U faktor VIII. Sedangkan pada hemofilia B diperlukan faktor IX sebanyak 40-50 U/kg per 24 jam. Lama pemberian faktor pembekuan ini tergantung pada ringan dan beratnya perdarahan atau risiko perdarahan dari tindakan yang akan dilakukan. Pemberian faktor VIII atau IX ini dapat diperpanjang apabila penderita memerlukan rehabilitasi misalnya pada hemarthrosis (Darman & Bahraen, 2023).

Selain ditatalaksana dengan faktor pembekuan, pasien dengan hemofilia juga dapat diberikan antifibrinolitik seperti amino-kaproat atau asam traneksamat. Apabila perdarahan aktif tidak dapat dikontrol dengan pemberian faktor VII maka pasien dapat diberikan alternatif berupa FFP dan faktor VIIa. Pasien juga dapat diberikan asam traneksamat secara oral atau intravena sebagai terapi tambahan faktor VIII. Dosis dari pemberian faktor harus menyesuaikan dengan target kadar faktor yang ingin dicapai. Kenaikan rata-rata faktor VIII sebesar 2% (2 U/dL) dapat dicapai pada pemberian 1kg unit faktor, sedangkan tiap 1kg unit faktor yang diberikan dapat meningkatkan kadar faktor IX sebesar 1% (1 U/dL)(Hoffbrand *et al*, 2016).

Sehingga dapat disimpulkan terapi untuk pasien dengan diagnosis hemofilia A dapat diberikan konsentrat faktor VIII per 12 jam, sedangkan pada hemofilia B dapat diberikan konsentrat faktor IX per 24 jam atau sesuai anjuran dokter penanggung jawab. Apabila dalam penatalaksanaan hemofilia tidak tersedia konsentrat faktor VIII atau IX, maka sebagai alternatif dapat diberikan transfuse krioprisipitat sesuai *guidelin World Federation of Hemophilia* dan Perhimpunan Hematologi dan Transfusi Darah Indonesia (PHTDI) (Darman & Bahraen, 2023).

DAFTAR PUSTAKA

- Aliviameita, A., & Puspitasari (2019). Buku Ajar Hematologi. Jawa Timur: UMSIDA Press.
- Baha, H, M., Patimah, S., Sumiaty, Gobel, A, F., & Nurlinda, A. (2021). "Hubungan Konsumsi Zat Besi , Protein , Vitamin C Dengan Kejadian". *Windows of Public Health Journal*. 2(2): 979-91.
- Cappellini, M, D., Musallam, K, M., & Taher, A, T. (2020). Iron deficiency anaemia revisited. *Journal of Internal Medicine*. 287(2):153-70.
- Darman, A, A, A., & Bahraen, R. (2023). Hemofilia : Suatu Kelainan Pada Faktor Pembekuan Darah. *Jurnal Medika Utama*. 04(02). 3299-3305.
- Fitriany, J., & Saputri, A, I. (2018). Anemia Defisiensi Besi. *Jurnal Averrous*. 4 (2). 1-14.
- Herdata, N, H., & Perdana, Y, P. (2020). Terapi Update Hemofilia pada Anak. *Jurnal Kedokteran Nanggroe Medika*. 3(4).18-25.
- Hoffbrand, A,V., Higgs, D, R., Keeling, D, M., Mehta, A, B. (2016). *Postgraduate Haematology*, ed 7. UK: Wiley Blackwell. 716.
- Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. (2018). Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Thalasemia. Nomor HK.01.07/MENKES/1/2018.
- Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. (2021). Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Hemofilia. Nomor HK.01.07/MENKES/243/2021.
- Kurniati I. (2020). Anemia Defisiensi Zat Besi (Fe). *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*. 4(1):18-3.
- Liansyah, M, T., & Herdata, N, H. (2018). Aspek klinis dan tatalaksana thalasemia pada anak. *Jurnal kedokteran dan medicine*. 1(1). 63-69.
- Ningrum N, Setiadi D, Sari M. (2022). Diagnosis dan Tatalaksana Anemia Defisiensi Besi Pada Anak Usia 0 - 18. *Jurnal Peneliti Dan Karya Ilmiah Lembaga Peneliti*. Universitas Trisakti. 8(1):99-111
- Nofiani A. (2015). Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Anemia Pada Balita Usia 12-59 Bulan di Indonesia (Analisis Rikesdas 2013). UIN Syarif Hidayatullah.
- Mattiello V, Schmugge M, Hengartner H, von der Weid N, Renella R (2020). Diagnosis and management of iron deficiency in children with or without anemia: consensus recommendations of the SPOG Pediatric Hematology

- Working Group. *Eur J Pediatr*. 179(4):527-45.
- Rosita, L., Cahya, A,A., & Arfira, R,F. (2019). *Hematologi Dasar*. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia.
- Rujito, L. (2019). *Talasemia : Genetik Dasar dan Pengelolaan Terkini*. Universitas jendral soedirman.
- Sari, T, T., Aliza, N, & Soedjatmiko S. (2019). Indeks Mentzer sebagai Alat Diagnostik Anemia Defisiensi Besi di Sarana Kesehatan dengan Fasilitas Terbatas: Perbandingan Berbagai Nilai Cut Off. *Sari Pediatri*. 21(3):145.

BIODATA PENULIS



**Apt. Eka Syafitri, S.Farm.,
M.Farm**

Lahir di kabupaten Sarolangun, tepatnya Limbur Tembesi, 30 Januari 1998. Riwayat pendidikan penulis lulus: SD Negeri 87/VII Limbur Tembesi II, Sarolangun- Jambi tahun 2007; SMP Negeri 8 Sarolangun, Jambi tahun 2010; SMA Negeri 4 kota Jambi tahun 2013 ; SI Farmasi (S.Farm) Stikes Harapan Ibu Jambi, Ungaran, tahun 2015; Apoteker (Apt) Institut Kesehatan Medistra Lubuk Pakam, Medan-Sumatera Utara tahun 2020; S2 Ilmu Farmasi (M.Farm) Program Studi Magister Ilmu Farmasi Universitas Sumatera Utara tahun 2021; Pengalaman bekerja sebagai dosen di Universitas Adiwangsa Jambi sejak tahun 2024 sampai sampai dengan saat ini.

BAB 9

Gangguan Hematologi Dalam Kehamilan

Asmawati G., SKM., M.Kes

A. Pendahuluan

Kehamilan adalah kondisi fisiologis yang disertai dengan berbagai perubahan adaptif dalam sistem tubuh, termasuk sistem hematologi. Perubahan volume darah, konsentrasi hemoglobin, serta jumlah dan fungsi sel darah merupakan hal yang umum terjadi selama kehamilan. Namun, perubahan ini dapat memperburuk kondisi hematologis yang sudah ada atau menyebabkan timbulnya gangguan baru. Gangguan hematologi seperti anemia, trombositopenia, dan kelainan koagulasi memiliki dampak signifikan terhadap ibu dan janin, baik selama kehamilan, persalinan, maupun masa nifas (Cunningham et al., 2022). Kehidupan dalam keluarga adalah pengalaman universal, dan tidak ada seorangpun yang akan memiliki pengalaman yang sama persis dalam menjalani proses interaksi kehidupan di dalam keluarga. Keluarga adalah sebuah kata yang memunculkan gambaran yang berbeda untuk setiap individu dan kelompok, dan kata tersebut telah berkembang maknanya dari waktu ke waktu (Kaakinen, JR., et al, 2018).

Anemia masih menjadi salah satu masalah kesehatan utama bagi ibu hamil di seluruh dunia, terutama di negara berkembang. Kekurangan zat besi merupakan penyebab terbanyak, tetapi anemia juga bisa disebabkan oleh defisiensi vitamin, penyakit kronis, atau gangguan hemolitik. Selain anemia, gangguan lain seperti trombofilia dan kelainan

pembekuan darah dapat meningkatkan risiko komplikasi kehamilan seperti preeklamsia, keguguran berulang, hingga kematian ibu dan janin (Kassebaum et al., 2016).

Oleh karena itu, pemahaman yang komprehensif mengenai gangguan hematologi dalam kehamilan sangat penting bagi tenaga kesehatan, khususnya bidan dan dokter, dalam upaya deteksi dini, penatalaksanaan yang tepat, serta pencegahan komplikasi. Melalui bab ini, diharapkan pembaca dapat memahami, konsep gangguan hematologi dalam kehamilan, penyebab, patofisiologi, jenis-jenis gangguan hematologi yang umum terjadi dalam kehamilan, faktor risiko, dampak terhadap ibu dan janin, serta prinsip tata laksana yang sesuai dengan perkembangan ilmu terkini, Upaya pencegahan gangguan hematologi dalam kehamilan. Untuk lebih mudah pemahaman, maka dapat dilihat pada ringkasan materi.

B. Gangguan Hematologi Dalam Kehamilan

1. Konsep gangguan hematologi dalam kehamilan

Gangguan hematologi dalam kehamilan merujuk pada kelainan yang terjadi dalam sistem darah ibu hamil, baik yang timbul akibat perubahan fisiologis kehamilan maupun kondisi patologis yang sudah ada sebelumnya. Selama kehamilan, tubuh mengalami peningkatan volume plasma darah yang signifikan, yang sering kali menyebabkan penurunan kadar hemoglobin secara relatif, dikenal sebagai anemia fisiologis kehamilan. Namun, pada sebagian ibu hamil, kondisi ini dapat berkembang menjadi gangguan hematologi yang memerlukan intervensi medis, seperti anemia defisiensi besi, trombositopenia, atau kelainan koagulasi (Cunningham et al., 2022).

Secara fisiologis, perubahan hematologis mencakup peningkatan volume plasma sekitar 40–50%, peningkatan sel darah merah sebesar 20–30%, serta hiperkoagulabilitas yang meningkatkan risiko tromboemboli. Perubahan ini adalah adaptasi untuk memenuhi kebutuhan oksigen janin dan mencegah perdarahan berlebihan saat persalinan. Namun, ketika perubahan ini tidak berjalan seimbang,

dapat muncul gangguan seperti anemia berat, trombositosis, atau kelainan trombofilia (Pavord & Hunt, 2018).

Gangguan hematologi dalam kehamilan tidak hanya memengaruhi kesehatan ibu, tetapi juga berdampak pada janin, seperti pertumbuhan janin terhambat (IUGR), persalinan prematur, hingga kematian perinatal. Oleh karena itu, pemahaman terhadap mekanisme fisiologis dan patologis perubahan darah selama kehamilan sangat penting untuk memastikan diagnosis dini dan tata laksana yang optimal.

2. Penyebab Gangguan Hematologi Dalam Kehamilan

Penyebab gangguan hematologi dalam kehamilan sangat beragam dan dapat berasal dari faktor fisiologis, nutrisi, genetik, hingga kondisi medis tertentu. Salah satu penyebab paling umum adalah defisiensi zat besi, yang terjadi akibat meningkatnya kebutuhan zat besi selama kehamilan untuk mendukung pertumbuhan janin dan peningkatan massa sel darah merah ibu. Jika asupan zat besi tidak mencukupi, maka akan terjadi anemia defisiensi besi, yang merupakan bentuk paling sering dari gangguan hematologi pada ibu hamil (Cunningham et al., 2022).

Selain itu, gangguan hematologi juga dapat disebabkan oleh defisiensi vitamin, seperti asam folat dan vitamin B12, yang penting dalam pembentukan sel darah merah. Kekurangan kedua vitamin ini dapat mengarah pada anemia megaloblastik. Faktor lain termasuk penyakit autoimun, infeksi kronis, atau kelainan genetik seperti talasemia dan anemia sel sabit yang dapat memburuk selama kehamilan. Kehamilan itu sendiri juga meningkatkan kecenderungan hiperkoagulabilitas, yang jika disertai gangguan trombofilia (seperti sindrom antifosfolipid), dapat menyebabkan komplikasi hematologis serius seperti trombosis atau keguguran berulang (Pavord & Hunt, 2018).

Aspek lain yang turut berperan adalah perdarahan berulang, misalnya akibat perdarahan gusi, wasir, atau perdarahan obstetrik, serta kondisi malabsorpsi, seperti

pada penyakit celiac atau gangguan saluran cerna lain, yang mengganggu penyerapan zat besi dan vitamin. Oleh karena itu, penilaian komprehensif terhadap status gizi, riwayat penyakit, serta pemantauan laboratorium berkala sangat penting dalam mendeteksi dan mencegah gangguan hematologi selama kehamilan.

3. Patofisiologi gangguan hematologi dalam kehamilan

a. Perubahan Hematologis Fisiologis Selama Kehamilan

Pada kehamilan, tubuh wanita mengalami peningkatan volume darah secara keseluruhan sekitar 40–50%, dengan peningkatan volume plasma yang lebih besar dibandingkan peningkatan jumlah sel darah merah. Ketidakseimbangan ini menghasilkan anemia fisiologis kehamilan, karena konsentrasi hemoglobin tampak menurun akibat efek hemodilusi. Kondisi ini dianggap normal, tetapi bila kadar hemoglobin turun di bawah batas fisiologis (<11 g/dL pada trimester pertama dan ketiga, <10.5 g/dL pada trimester kedua), maka dikategorikan sebagai anemia patologis (Cunningham et al., 2022).

b. Anemia Defisiensi Besi (Iron Deficiency Anemia)

Anemia defisiensi besi adalah jenis gangguan hematologi paling umum pada ibu hamil. Patofisiologinya dimulai dengan penurunan cadangan zat besi di dalam tubuh. Ketika kebutuhan zat besi meningkat—terutama untuk produksi hemoglobin dan perkembangan janin—tubuh tidak mampu mencukupi kebutuhan tersebut karena asupan yang kurang atau penyerapan yang terganggu. Akibatnya, produksi hemoglobin menurun, menyebabkan hipoksia jaringan, yang berdampak pada kelelahan ibu, penurunan fungsi kognitif, serta risiko komplikasi kehamilan seperti persalinan prematur dan bayi berat lahir rendah (Pavord & Hunt, 2018).

c. Anemia Megaloblastik (Defisiensi Asam Folat/Vitamin B12)

Anemia megaloblastik disebabkan oleh gangguan dalam sintesis DNA akibat defisiensi asam folat atau vitamin B12. Sel darah merah yang terbentuk menjadi

besar dan tidak matang (megaloblas) sehingga mudah rusak di sumsum tulang atau sirkulasi perifer. Dalam kehamilan, kebutuhan asam folat meningkat tajam karena diperlukan untuk pertumbuhan sel janin. Jika tidak tercukupi, anemia dapat muncul bersamaan dengan risiko cacat tabung saraf pada janin. Patofisiologinya ditandai dengan eritropoiesis yang tidak efektif dan hipersegmentasi neutrofil pada sediaan darah tepi (Cunningham et al., 2022).

d. Trombositopenia dalam Kehamilan

Trombofilia merupakan kondisi hiperkoagulabilitas yang diturunkan atau didapat, menyebabkan ibu hamil lebih rentan mengalami trombosis. Kehamilan secara fisiologis sudah meningkatkan faktor-faktor koagulasi seperti fibrinogen, faktor VII dan VIII, serta menurunkan aktivitas fibrinolitik. Pada pasien dengan trombofilia – misalnya sindrom antifosfolipid – mekanisme pembekuan ini menjadi berlebihan, menyebabkan trombus di pembuluh darah plasenta, yang berujung pada gangguan pertumbuhan janin, preeklamsia, bahkan kematian janin. Patofisiologinya melibatkan aktivasi trombosit, pembentukan kompleks imun, dan disfungsi endotel (Cunningham et al., 2022; Branch & Silver, 2016).

e. Anemia Hemolitik

Anemia hemolitik dalam kehamilan terjadi ketika sel darah merah dihancurkan lebih cepat daripada yang dapat diproduksi oleh sumsum tulang. Penyebabnya bisa bersifat autoimun (seperti anemia hemolitik autoimun), infeksi, atau kelainan darah seperti talasemia dan anemia sel sabit. Dalam kehamilan, kondisi ini bisa memburuk karena meningkatnya kebutuhan oksigen dan tekanan fisiologis. Patofisiologi utamanya adalah lisis sel darah merah di sirkulasi perifer, yang menghasilkan peningkatan bilirubin, retikulositosis, dan risiko gangguan hemodinamik pada ibu serta gangguan oksigenasi janin (Noronha et al., 2012).

4. Jenis-jenis gangguan hematologi dalam kehamilan
Anemia Defisiensi Besi, Anemia Megaloblastik, Trombositopenia Gestasional atau karena HELLP, Trombofilia dan Sindrom Antifosfolipid, Anemia Hemolitik, Talasemia dan Anemia Sel Sabit, Hemofilia dan Gangguan Koagulasi, Leukositosis dan Leukopenia. Tidak semuanya dibahas, karena sudah ada pembahasan pada materi lain.
5. Faktor Risiko gangguan hematologi dalam kehamilan
 - a. Kekurangan Asupan Zat Besi dan Nutrisi Penting Lain
Wanita hamil membutuhkan peningkatan kebutuhan zat besi, folat, dan vitamin B12 untuk menunjang pertumbuhan janin dan peningkatan volume darah. Kekurangan mikronutrien ini menjadi salah satu penyebab utama anemia dan gangguan hematologi lainnya selama kehamilan (Khan et al., 2021).
 - b. Kehamilan Ganda
Kehamilan kembar atau lebih meningkatkan kebutuhan nutrisi dan memperbesar risiko anemia akibat peningkatan kebutuhan zat besi dan folat yang lebih tinggi dibandingkan kehamilan tunggal (Lee & Walter, 2019).
 - c. Jarak Kehamilan yang Terlalu Dekat
Wanita yang hamil dalam jarak waktu yang singkat setelah melahirkan belum memiliki cukup waktu untuk memulihkan cadangan zat gizinya, sehingga berisiko tinggi mengalami anemia kehamilan (WHO, 2016).
 - d. Penyakit Kronis atau Genetik
Adanya penyakit kronis seperti penyakit ginjal, HIV, atau gangguan autoimun dapat mengganggu produksi sel darah merah. Selain itu, kelainan genetik seperti talasemia dan anemia sel sabit juga meningkatkan risiko gangguan hematologi (Cunningham et al., 2022).
 - e. Infeksi
Infeksi seperti malaria, toksoplasmosis, atau parvovirus B19 dapat menyebabkan hemolisis atau gangguan pada sumsum tulang, yang akhirnya

menurunkan kadar hemoglobin dan sel darah merah (McLean et al., 2015).

- f. Riwayat Gangguan Hematologi Sebelumnya
Wanita dengan riwayat anemia, trombositopenia, atau kelainan darah lain sebelum kehamilan memiliki kecenderungan lebih besar mengalami kekambuhan atau perburukan kondisi selama kehamilan (James et al., 2018).
 - g. Kondisi Sosial-Ekonomi Rendah
Kurangnya akses terhadap pelayanan kesehatan, edukasi gizi, serta keterbatasan ekonomi untuk membeli makanan bergizi dapat meningkatkan risiko defisiensi zat besi dan gangguan darah lainnya (WHO, 2016).
 - h. Penggunaan Obat-obatan Tertentu
Beberapa obat seperti antikonvulsan atau kemoterapi bisa menyebabkan anemia aplastik atau mengganggu metabolisme folat dan vitamin B12 (Cunningham et al., 2022).
6. Dampak pada ibu dan janin
- a. Dampak pada ibu
Gangguan hematologi selama kehamilan dapat berdampak serius terhadap kesehatan ibu. Salah satu dampak paling umum adalah penurunan kapasitas transportasi oksigen, yang menyebabkan kelelahan berat, pusing, dan penurunan produktivitas. Pada kasus anemia berat, ibu berisiko mengalami dekompensasi kardiovaskular, yaitu jantung tidak mampu memenuhi kebutuhan oksigen tubuh yang meningkat selama kehamilan (Cunningham et al., 2022).
Selain itu, gangguan koagulasi seperti trombofilia atau trombositopenia berat dapat meningkatkan risiko komplikasi obstetri, termasuk perdarahan postpartum, solusio plasenta, dan syok hemoragik. Ibu dengan sindrom HELLP juga berisiko mengalami disfungsi organ multipel, seperti gagal ginjal, gangguan hati, dan bahkan kematian jika tidak ditangani secara cepat dan tepat (Pavord & Hunt, 2018).

Risiko infeksi juga meningkat pada ibu dengan leukopenia atau anemia defisiensi besi, karena sistem imun menjadi lebih lemah. Infeksi yang tidak tertangani dapat menyebabkan komplikasi sistemik seperti sepsis dan memperpanjang masa rawat inap atau pemulihan ibu pascamelahirkan (James, 2011).

b. Dampak pada janin

Gangguan hematologi pada ibu juga berdampak langsung terhadap janin, terutama dalam hal oksigenasi dan pertumbuhan janin. Kekurangan zat besi dan hemoglobin menyebabkan hipoksia janin kronis, yang berisiko menimbulkan pertumbuhan janin terhambat (IUGR), berat badan lahir rendah (BBLR), dan bahkan kematian intrauterin (Kassebaum et al., 2016).

Risiko kelahiran prematur meningkat pada ibu dengan preeklamsia berat, HELLP syndrome, atau trombofilia, karena kondisi ini dapat menyebabkan gangguan aliran darah ke plasenta dan mengharuskan persalinan dipercepat. Selain itu, ibu dengan anemia megaloblastik berisiko melahirkan bayi dengan cacat tabung saraf akibat kekurangan asam folat selama masa awal kehamilan (Pavord & Hunt, 2018).

Janin dari ibu dengan gangguan pembekuan darah juga bisa mengalami trombosis intrauterin, hipoksia, atau gangguan pertumbuhan jika terjadi penyumbatan pembuluh darah di plasenta. Pada kondisi berat, dapat terjadi kematian janin dalam kandungan (IUFD) yang tidak terdeteksi tanpa pemeriksaan rutin kehamilan.

7. Prinsip tata laksana gangguan hematologic dalam kehamilan sebagai berikut:
 - a. Identifikasi dan Diagnosis Dini
 - b. Penanganan Spesifik Berdasarkan Jenis Gangguan
 - c. Monitoring Berkala
 - d. Pendekatan Multidisiplin
 - e. Pencegahan Komplikasi
 - f. Persiapan Persalinan dan Pascapersalinan

8. Tata laksana gangguan hematologic dalam kehamilan berdasarkan jenis:

a. Anemia Defisiensi Besi

Penatalaksanaan anemia defisiensi besi selama kehamilan dilakukan berdasarkan tingkat keparahan anemia. Pada kasus ringan hingga sedang, pemberian suplemen zat besi oral merupakan pilihan utama, dengan dosis yang umum digunakan adalah 30–60 mg zat besi elemental per hari. Jika respons terapi tidak adekuat dalam 2–4 minggu atau terdapat gangguan penyerapan, maka dapat diberikan zat besi intravena, seperti ferric carboxymaltose, yang terbukti lebih efektif dan cepat meningkatkan kadar hemoglobin (World Health Organization [WHO], 2020).

b. Anemia Megaloblastik (Defisiensi Asam Folat/Vitamin B12)

Anemia akibat defisiensi asam folat ditangani dengan pemberian suplemen asam folat sebanyak 400–1000 mikrogram per hari, tergantung tingkat keparahan dan kondisi klinis. Untuk anemia karena defisiensi vitamin B12, diberikan vitamin B12 intramuskular secara bertahap hingga kadar normal tercapai. Pencegahan dilakukan sejak awal kehamilan, terutama pada ibu dengan risiko tinggi, seperti vegetarian atau penderita malabsorpsi (Cunningham et al., 2022).

c. Trombositopenia

Trombositopenia ringan biasanya tidak memerlukan terapi khusus, hanya pemantauan berkala. Jika trombosit $<80.000/\text{mm}^3$ atau terjadi perdarahan, kortikosteroid seperti prednison dapat diberikan. Untuk kasus berat seperti HELLP syndrome, diperlukan terminasi kehamilan secepatnya dan pemberian transfusi trombosit saat menjelang persalinan atau operasi (Pavord & Hunt, 2018).

d. Trombofilia dan Gangguan Koagulasi

Penanganan trombofilia, terutama sindrom antifosfolipid, meliputi pemberian aspirin dosis rendah (75–150 mg/hari) dan heparin dengan berat molekul rendah (low molecular weight

heparin/LMWH) seperti enoxaparin, sejak trimester pertama hingga beberapa minggu pascapersalinan. Terapi ini bertujuan mencegah trombosis plasenta dan keguguran berulang. Pasien dengan riwayat trombosis sebelumnya memerlukan profilaksis intensif sepanjang kehamilan (Branch & Silver, 2016).

e. Talasemia dan Anemia Hemolitik

Talasemia dan anemia hemolitik hereditas membutuhkan penanganan multidisiplin. Jika kadar hemoglobin <7 g/dL, dilakukan transfusi darah rutin, dengan pemantauan ketat terhadap risiko kelebihan zat besi. Pasien juga membutuhkan konseling genetik untuk mengantisipasi kelainan bawaan pada janin. Selama kehamilan, pemantauan pertumbuhan janin dan fungsi plasenta sangat penting (Cunningham et al., 2022).

9. Pencegahan gangguan hematologi dalam kehamilan

a. Skrining Dini dan Pemeriksaan Laboratorium

Langkah pertama dalam pencegahan gangguan hematologi pada kehamilan adalah melakukan skrining laboratorium sejak awal kehamilan, termasuk pemeriksaan hemoglobin, hematokrit, trombosit, dan status zat besi (ferritin serum). Dengan deteksi dini, kondisi seperti anemia, trombositopenia, atau kelainan koagulasi dapat dikenali lebih awal dan ditangani sebelum berkembang menjadi komplikasi. Pemeriksaan ulang secara berkala, khususnya pada trimester kedua dan ketiga, juga diperlukan untuk memantau perubahan status hematologis (Cunningham et al., 2022).

b. Asupan Nutrisi yang Adekuat dan Suplementasi

Pemenuhan kebutuhan nutrisi selama kehamilan sangat penting sebagai langkah preventif terhadap gangguan hematologi, terutama anemia. Ibu hamil dianjurkan untuk mengonsumsi makanan tinggi zat besi (seperti daging merah, hati, dan sayuran hijau), asam folat (seperti kacang-kacangan dan buah sitrus), serta vitamin B12 (dari produk hewani). Selain itu, suplemen zat besi dan asam folat rutin disarankan

oleh WHO untuk mencegah anemia kehamilan, minimal sejak trimester pertama (World Health Organization [WHO], 2020).

c. Imunisasi dan Pencegahan Infeksi

Beberapa gangguan hematologi bisa dipicu oleh infeksi, seperti parvovirus B19 atau malaria, yang dapat menyebabkan anemia berat. Pencegahan dilakukan melalui imunisasi (misalnya vaksin hepatitis B dan tetanus) dan pengendalian faktor risiko infeksi, termasuk lingkungan bersih dan penggunaan kelambu antinyamuk di daerah endemik malaria. Ibu juga dianjurkan menghindari konsumsi makanan mentah atau tidak higienis yang dapat menimbulkan gangguan pencernaan dan penyerapan nutrisi (Noronha et al., 2012).

d. Konseling Pranikah dan Genetik

Untuk pasangan dengan riwayat kelainan darah seperti talasemia, anemia sel sabit, atau riwayat trombofilia, sangat disarankan menjalani konseling genetik sebelum menikah atau merencanakan kehamilan. Pemeriksaan status pembawa gen dan risiko diturunkan ke anak akan membantu merancang kehamilan yang lebih aman. Deteksi dini ini juga membantu tim medis dalam menyiapkan pemantauan yang lebih intensif saat kehamilan (James, 2011).

e. Monitoring Komplikasi dan Edukasi Ibu Hamil

Edukasi merupakan bagian penting dari pencegahan. Ibu hamil perlu diberikan pemahaman tentang pentingnya gizi, kepatuhan mengonsumsi suplemen, serta tanda-tanda gejala anemia atau perdarahan. Selain itu, monitoring terhadap ibu berisiko tinggi, seperti yang memiliki riwayat kelainan darah atau komplikasi kehamilan sebelumnya, harus lebih intensif dengan kolaborasi antarprofesi, seperti dokter kandungan, bidan, dan ahli gizi (Pavord & Hunt, 2018).

9. Ringkasan Materi

- a. Gangguan hematologi dalam kehamilan merupakan kondisi yang umum terjadi karena perubahan fisiologis ibu hamil yang memengaruhi sistem darah.
- b. Jenis gangguan yang sering dijumpai meliputi anemia defisiensi besi, anemia megaloblastik, trombositopenia, trombofilia, anemia hemolitik, dan kelainan koagulasi.
- c. Patofisiologi tiap gangguan berkaitan dengan penurunan fungsi komponen darah seperti eritrosit, trombosit, atau faktor pembekuan.
- d. Dampak bagi ibu antara lain kelelahan, risiko perdarahan, infeksi, hingga kematian; sedangkan pada janin dapat terjadi IUGR, prematuritas, atau kematian intrauterin.
- e. Tata laksana mencakup suplementasi, transfusi, terapi antikoagulan, kortikosteroid, hingga terminasi kehamilan tergantung kondisi.
- f. Pencegahan dilakukan melalui skrining awal, nutrisi adekuat, imunisasi, edukasi, serta konseling genetik bagi ibu berisiko tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

- Branch, D. W., & Silver, R. M. (2016). Managing antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 128(4), 734-744. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001615>
- Cunningham, F. G., Leveno, K. J., Bloom, S. L., Dashe, J. S., Hoffman, B. L., Casey, B. M., & Sheffield, J. S. (2022). *Williams Obstetrics* (26th ed.). McGraw-Hill Education.
- James, A. H. (2011). Bleeding disorders in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 117(3), 733-742. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31820b5f1e>
- James, A. H., Jamison, M. G., Brancazio, L. R., & Myers, E. R. (2018). Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 194(5), 1311-1315.
- Kassebaum, N. J., Jasrasaria, R., Naghavi, M., Wulf, S. K., Johns, N., Lozano, R., ... & Murray, C. J. (2016). A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*, 123(5), 615-624. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-508325>
- Khan, K. S., Wojdyla, D., Say, L., Gülmezoglu, A. M., & Van Look, P. F. (2021). WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *The Lancet*, 367(9516), 1066-1074.
- Lee, S. E., & Walter, R. B. (2019). Iron deficiency anemia. In *Hematology: Basic Principles and Practice* (7th ed.). Elsevier.
- McLean, E., Cogswell, M., Egli, I., Wojdyla, D., & de Benoist, B. (2015). Worldwide prevalence of anemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutrition*, 12(4), 444-454.
- Noronha, J. A., Bhaduri, A., Bhat, H. V., & Kamath, A. (2012). Maternal risk factors and anemia in pregnancy: A prospective retrospective cohort study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 38(7), 987-993. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2011.01816.x>

- Pavord, S., & Hunt, B. J. (2018). *The obstetric hematology manual* (2nd ed.). Cambridge University Press.
- World Health Organization. (2016). *Recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience*. WHO Press.
- World Health Organization. (2020). *WHO guideline on daily iron and folic acid supplementation in pregnant women*.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>
- World Health Organization. (2020). *WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations*.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>

BIODATA PENULIS



Asmawati Gasma, lahir di Mehalaan Sulawesi Barat, pada 29 November 1963 Menyelesaikan pendidikan S1 di Fakultas Kesehatan Masyarakat (PKIP) Universitas Hasanuddin dan S2 Pascasarjana FK Universitas Hasanuddin (Biomedik Konsentrasi Fisiologi), Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan Kebidanan Poltekkes Kemenkes Makassar.

BAB 10

Hematologi Molekuler dan Terapi Target

Luh Ade Wilankrisna, S.Si., M.Ked., Ph.D

A. Pendahuluan

Hematologi molekuler berfokus pada mekanisme molekuler dan genetik yang mendasari kelainan darah, sementara terapi bertarget menggunakan obat untuk secara khusus menargetkan perubahan molekuler dalam sel kanker darah. Pendekatan ini bertujuan untuk meningkatkan efektivitas pengobatan dan meminimalkan efek samping dibandingkan dengan kemoterapi konvensional. Terapi target molekuler dalam hematologi melibatkan penggunaan obat atau zat lain dengan target molekul spesifik yang terlibat dalam proliferasi sel, metastasis, angiogenesis, apoptosis, dan kelangsungan hidup sel darah. Pendekatan ini didasarkan pada pemahaman yang lebih dalam tentang mekanisme genetik dan molekuler yang mendorong keganasan hematologi. Terapi target digunakan pada berbagai keganasan hematologi, termasuk leukemia (misalnya, CML, AML), limfoma, dan diskasia sel plasma. Terapi ini telah terbukti meningkatkan hasil klinis, termasuk mengurangi kekambuhan penyakit dan meningkatkan angka kelangsungan hidup. Kemajuan dalam analisis genetik, seperti *Next-Generation Sequencing* (NGS), memungkinkan pendekatan yang lebih personal terhadap terapi target berdasarkan profil molekuler spesifik dari kanker darah.

B. Konsep Target Terapi Molekuler untuk Keganasan Hematologi

Keganasan hematologi (HM), yang mencakup beragam jenis kanker yang memengaruhi darah, sumsum tulang, dan kelenjar getah bening, menghadirkan tantangan klinis yang signifikan karena sifat heterogenitas dan kecenderungan resistensi terhadap pengobatan (Zhang et.al., 2023). Pengobatan konvensional pada keganasan hematologi termasuk kemoterapi, radioterapi, transplantasi sel punca (SCT), dan antibodi terapeutik. Namun, pendekatan ini sering kali menimbulkan efek samping seperti kerusakan organ, kelelahan, mual, sindrom sitokin, kardiotoxikitas, dan reaksi autoimun (Tang et. al., 2023). Selain itu, keragaman dan karakteristik unik dari kanker ini membutuhkan pendekatan pengobatan yang disesuaikan. Sebagai contoh, terapi kontemporer untuk leukemia sering kali melibatkan kombinasi antibodi terapeutik seperti fludarabine-cyclophosphamiderituximab, PI3k inhibitor, dan Venetoclax. Sebaliknya, pengobatan *Multiple Myeloma* (MM) semakin banyak menggabungkan imunoterapi dengan antibodi monoklonal dan terapi *Chimeric Antigen Receptor T-cell* (CAR-T), sementara pengobatan limfoma sebagian besar bergantung pada pendekatan klasik seperti Rituximab, Etoposide, dan kemoterapi multi-obat (Zhang et.al., 2023).

Strategi terapi multimodal merupakan upaya yang potensial untuk mengatasi tantangan ini, dengan memanfaatkan efek sinergis dari berbagai modalitas pengobatan untuk meningkatkan kemanjuran dan mengatasi mekanisme resistensi. Kemajuan terbaru dalam strategi terapeutik untuk keganasan hematologi termasuk pengembangan imunoterapi inovatif seperti terapi CAR-T bispesifik, penggiat sel pembunuh bispesifik, penggiat sel pembunuh trispesifik, dan terapi penargetan ulang afinitas ganda (Nogami and Sasaki, 2022). Selain itu, imunoterapi berbasis antibodi seperti vaksin kanker, terapi virus onkolitik, pengobatan antibodi monoklonal, dan terapi sel CAR-T telah

menunjukkan tingkat survival hidup pasien yang lebih panjang dan lebih sedikit reaksi yang merugikan. Pendekatan inovatif ini menandakan pergeseran ke arah modalitas pengobatan yang lebih efektif dan bertarget, menawarkan harapan baru untuk meningkatkan hasil pasien dan mengurangi komplikasi (Han et. al., 2020).

C. Strategi terapeutik

1. Inhibitor imun *checkpoint*

Immune Checkpoint Inhibitor (ICI) efektif dalam mengobati tumor padat, tetapi kemanjurannya pada keganasan hematologi masih dalam penyelidikan. ICI bekerja dengan memunculkan respons anti-tumor yang dimediasi oleh limfosit-T, dan ICI yang disetujui FDA seperti Nivolumab dan Pembrolizumab digunakan untuk limfoma Hodgkin klasik dan limfoma sel B mediastinum primer. *Checkpoint* sel limfosit T lainnya, seperti TIM-3 (*T cell immunoglobulin and mucin domain 3*) dan TIGIT (*T cell immunoglobulin and ITIM domain*), adalah target potensial lain yang terlibat dalam penghambatan sel T dan penghindaran kekebalan tubuh pada keganasan hematologi. TIGIT diekspresikan pada sel T, sel T regulator, dan sel NK, dan mengaktifkan jaringan imunoregulator pada *Antigen Presenting Cell* (APC) dan sel kanker. Ligan utamanya adalah CD155, yang menyebabkan penghambatan sel T melalui penurunan regulasi reseptor dan persaingan dengan co-reseptor CD226 yang mengaktifkan. Dengan menargetkan inhibitor TIGIT, menyebabkan terganggunya jalur pensinyalan immunosupresif, sehingga meningkatkan aktivitas sel T yang menginfiltrasi tumor dan respons imun anti-tumor (Annese et.al., 2022).

2. Inhibitor molekul kecil

Molekul kecil (dengan berat molekul kurang dari 1 kDa), seperti peptida, tetap menjadi pilihan dalam terapi kanker hematologi. Sebagai contoh, *dipeptida melphalanis* yang digunakan untuk MM. Molekul-molekul ini meningkatkan kerusakan DNA, memicu apoptosis pada sel kanker.

Peptida lain, seperti *proteasome inhibitor*, seperti bortezomib, memiliki lipofilisitas yang tinggi, memungkinkan menembus kulit dengan mudah dan melewati sawar darah. Penghambat proteasom seperti bortezomib memainkan peran penting dalam mempertahankan homeostasis seluler dengan mengatur pergantian protein seluler. Bortezomib mengikat secara reversibel ke subunit mirip chymotrypsin dari proteasome 26S, menghambat aktivitas dan mencegah degradasi beberapa komponen pro-apoptosis. Penghambatan ini menyebabkan akumulasi protein pro-apoptosis, yang pada gilirannya memicu kematian sel terprogram yang dimediasi oleh viacaspase, terutama pada sel neoplastik yang bergantung pada penekanan jalur pro-apoptosis untuk proliferasi dan kelangsungan hidupnya (Wiese et. al., 2023).

Tabel 1. Inhibitor molekul kecil dan targetnya pada keganasan hematologi

Molekul	Mekanisme aksi	Tipe keganasan	Efek samping
Idelalisib (Zydelig)	Menghambat PI3K δ , mengurangi proliferasi sel dan sinyal kelangsungan hidup	CLL, FL, SLL	Diare, livertoksisitas
Copanlisib (Aliqopa)	Menghambat PI3K α dan PI3K δ , mempengaruhi pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel	FL	Hiperglikemia dan hipertensi
Duvelisib (Copiktra)	Menghambat PI3K δ dan PI3K γ , mengurangi sitokinesis dan mendorong apoptosis	CLL, SLL	Diare, colitis
TGR-1202 (Umbralisib)	Menghambat PI3K δ dan caseinkinase-1 ϵ (CK1 ϵ), yang mempengaruhi adhesi	CLL, MZL, FL	Diare, mual

dan migrasi sel			
Zandelisib (ME-401)	Menghambat PI3Kδ, mempengaruhi proliferasi sel dan sinyal kelangsungan hidup	FL, CLL, SLL, MZL, DLBCL	Diare, livertoksisitas
Linperlisib	Menghambat PI3Kδ, mengurangi proliferasi sel dan sinyal kelangsungan hidup	FL	Mual, kelelahan
Venetoclax	Menghambat BCL-2, mendorong apoptosis pada sel kanker	CLL, AML	Neutropenia, infeksi
Bortezomib	Menghambat aktivitas proteasome, yang mengarah pada akumulasi protein pro-apoptosis dan memicu apoptosis	MM	Periferal neuropathy, kelelahan
Melphalan	Mengikat pada posisi N7 guanin, menginduksi ikatan silang antar untai dalam DNA	MM	Supresi bone marrow

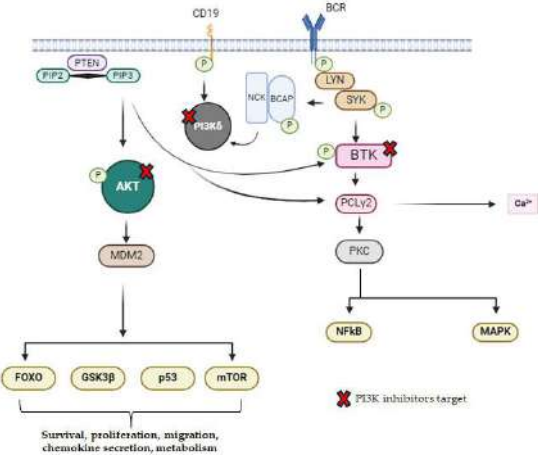
Acute Myeloid Leukemia (AML), Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL), Follicular Lymphoma (FL), Mantle Cell Lymphoma (MCL), Marginal Zone Lymphoma (MZL), Small Lymphocytic Lymphoma (SLL).

3. Inhibitor PI3K

Jalur PI3K/Akt/mTOR sangat penting untuk pertumbuhan dan proliferasi sel, dan aktivasinya terkait dengan prognosis yang buruk pada leukemogenesis. Kelainan genetik, seperti mutasi PIK3CA dan PIK3R1, dan gen penekan tumor PTEN, berkontribusi pada pengaturan jalur ini. Penghambatan PI3K termasuk idelalisib, duvelisib, dan umbralisib, memiliki mekanisme kerja dan target yang beragam. Idelalisib menginduksi apoptosis yang bergantung pada caspase pada pasien Leukemia Limfositik Kronis (CLL), mengurangi aktivitas AKT dan MAK, dan memengaruhi lingkungan mikro tumor. Duvelisib,

penghambat PI3K δ generasi berikutnya, menargetkan jalur PI3K γ dan PI3K δ , yang bertujuan untuk menurunkan sintesis sitokin dan meningkatkan kelangsungan hidup sel leukemia. Ini lebih efektif pada penghambatan PI3K ganda pada model hewan. Umbralisib, penghambat PI3K δ yang sangat selektif, juga menghambat kasein kinase-1 ϵ , protein yang terlibat dalam regulasi jalur Wnt5a dan ترجمان onkogen c-Myc (Yin, et.al., 2023).

Studi in vivo menunjukkan bahwa pemblokiran bersama CEACAM1 dan TIM-3 meningkatkan respons imun anti-tumor pada kanker usus besar dan kanker lambung. Ekspresi Tim-3 pada sel T CD4⁺ memengaruhi parameter klinikopatologis seperti ukuran tumor dan kedalaman invasi. Gabungan sinyal Gal-9/Tim-3 dapat meningkatkan sekresi IL-6, IL-8, dan IL-10 dari monosit, yang berkorelasi dengan respons pengobatan yang buruk. Penghambat TIM-3 sedang dikembangkan untuk imunoterapi kanker untuk mengatasi penekanan kekebalan dan meningkatkan respons kekebalan anti tumor. Antibodi terhadap TIM-3 juga menghambat jalur MAPK, mencegah fosforilasi mediator proliferasi dan meningkatkan aktivitas anti-tumor (Wojtukiewicz, et.al., 2021).



Gambar 1. Representasi skematis dari jalur PI3K dengan target inhibitor (Lica, et. al., 2024).

4. Jalur NF- κ B

Pembaharuan dan diferensiasi sel punca hematopoietik (HSC) menjadi mieloid dan garis keturunan limfoid diatur oleh NF- κ B, pengatur biologis penting yang mengontrol berbagai proses termasuk kelangsungan hidup sel, apoptosis, invasi, dan hematopoiesis [36]. Keluarga NF- κ B terdiri dari lima anggota: p65 (RelA), RelB, Rel (c-Rel), dan precursor protein NF- κ B1 (p105) dan NF- κ B2 (p100), yang menjalani pemrosesan untuk menjadi bentuk aktifnya, masing-masing p50 dan p52. Faktor transkripsi ini biasanya berfungsi sebagai homodimer atau heterodimer, dan berpindah ke nukleus kemudian berikatan dengan non-kanonik sekuens atau situs κ B klasik untuk merangsang atau menekan ekspresi gen. Kompleks NF- κ B aktif yang paling umum dalam sel mamalia adalah heterodimer p65 / p50 [37]. Dalam kondisi fisiologis normal, NF- κ B berinteraksi dengan protein penghambat NF- κ B (I κ B) untuk tetap tidak aktif di dalam sitoplasma [38]. Aktivasi NF- κ B melibatkan dua jalur yang berbeda: kanonik dan non-kanonik (alternatif). Kedua jalur tersebut sangat penting untuk mengendalikan inflamasi dan respons imunologis [39]. Jalur NF- κ B kanonik merespons berbagai rangsangan seperti reseptor sel B dan sel T, reseptor TNF (TNFR), reseptor pengenalan pola (PRR), dan reseptor ligan sitokin lainnya. Proses utama aktivasi NF- κ B kanonik terjadi melalui degradasi yang dapat diinduksi NF- κ B yang diprakarsai oleh fosforilasi spesifik situs oleh I κ B kinase (IKK) kompleks [40]. Setelah aktivasi, kompleks IKK memfosforilasi I κ B α di dua N-terminal serin, yang mengarah ke degradasi ubiquitin dalam dimer NF- κ B, terutama p50 / RelA dan p50 / untuk mengatur ekspresi gen.

Jalur NF- κ B non-kanonik merespons rangsangan spesifik, seperti ligan anggota superfamili TNFR, dan aktivasi tergantung pada pemrosesan protein prekursor NF- κ B2, p100. NF- κ B-inducing kinase (NIK) mendorong fosforilasi

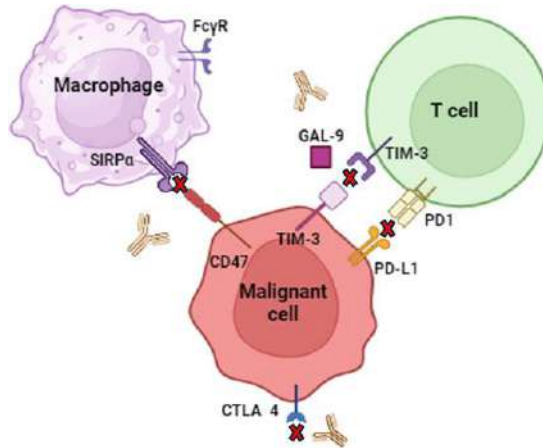
p100, yang mengarah ke ubiquitinasi dan pemrosesan. Modulasi kaskade pensinyalan NF- κ B dapat terjadi pada berbagai tahap, menggunakan senyawa kecil, peptida, oligonukleotida, antibodi, dan RNA. Molekul kecil seperti Bay 11-7082 dan resveratrol menargetkan aktivasi NF- κ B (Yin, et. al., 2023).

5. Inhibitor CD47

CD47, (*Cluster Differentiation 47*), ditemukan berlimpah di permukaan sel. Peran CD47 sebagai modulator pengawasan kekebalan bawaan telah mendapatkan perhatian yang signifikan, terutama ketika berinteraksi dengan protein membran SIRP α (SHP5-1 / BIT / CD172a) pada makrofag dan sel mieloid lainnya [48]. Dalam konteks keganasan hematologi, seperti leukemia dan limfoma, CD47 memainkan peran penting dalam melindungi sel kanker agar tidak difagositosis oleh makrofag. Sel-sel tumor sering kali mengekspresikan CD47 secara berlebihan, yang mengirimkan sinyal “jangan makan saya” kepada makrofag melalui interaksinya dengan SIRP α . Dengan memblokir CD47, sinyal perlindungan ini dapat terganggu, membuat sel kanker lebih rentan terhadap penghancuran yang dimediasi oleh kekebalan tubuh. Mekanisme ini sangat relevan pada kanker hematologi, di mana sel-sel tumor berhubungan secara tidak langsung dengan sel-sel kekebalan dalam darah dan lingkungan mikro sumsum tulang.

Uji klinis telah menunjukkan bahwa menargetkan CD47 dapat menjadi strategi terapi yang efektif untuk mengobati keganasan hematologi. Sebagai contoh, Hu5F9-G4, antibodi monoklonal terhadap CD47, telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam uji klinis fase awal untuk pengobatan *Acute Myeloid Leukemia* (AML) dan limfoma non-Hodgkin. Selain itu, menggabungkan blokade CD47 dengan pengobatan lain, seperti kemoterapi, antibodi monoklonal (misalnya, rituximab untuk limfoma sel B), atau inhibitor imun *checkpoint* (misalnya, penghambat PD-1 / PD-L1),

dapat meningkatkan kemanjuran anti tumor lebih lanjut. Terapi kombinasi bertujuan untuk secara sinergis meningkatkan kemampuan sistem kekebalan tubuh untuk menargetkan dan menghilangkan sel kanker, sekaligus mengatasi mekanisme resistensi yang mungkin dikembangkan tumor.



Gambar 2. Representasi skematis dari target penghambat CD47. 'X' merah mewakili proses inhibisi (Lica, et. al., 2024).

6) Inhibitor PD-1

PD-1 (*Programmed cell death protein-1*) adalah komponen immunosupresif yang umum ditemukan pada permukaan sel T. Hal ini penting untuk meningkatkan toleransi diri dan menekan sistem kekebalan tubuh. Pada permukaan sel tumor ganas, ligan deprogram, ligan kematian sel 1 dan 2 (PDL-1 dan PDL-2) diekspresikan secara berlebihan. Pengikatan PD-1 ke ligan-ligannya memperlambat pertumbuhan sel PD1-positif dan membantu penghindaran kekebalan tubuh keganasan, yang mengakibatkan kegagalan pengobatan [60]. Penghambat PD-1 ini telah merevolusi pengobatan berbagai jenis kanker dan telah menunjukkan respons yang tahan lama dan meningkat hasil kelangsungan hidup pada pasien dengan penyakit lanjut atau metastasis [61]. Mereka sering digunakan sebagai monoterapi atau dalam kombinasi dengan terapi

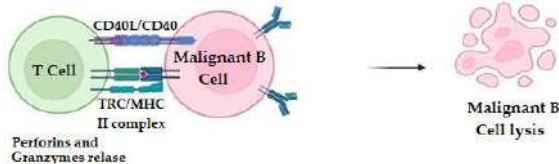
antikanker lainnya, seperti kemoterapi, terapi bertarget, atau agen imunoterapi lainnya. Meskipun, inhibitor PD-1 / PD-L1 menunjukkan aktivitas anti tumor yang kuat, sebagian besar pasien tidak dapat memperoleh manfaat dari pengobatan ini, yang mengakibatkan resistensi pengobatan primer atau didapat. Dalam beberapa tahun terakhir, menggabungkan terapi PD1 dengan perawatan lain telah dianggap sebagai pendekatan yang rasional dan pendekatan yang paling layak [62]. Interaksi PD1 / PDL1 dihambat oleh monoclonal antibodi (mAb), juga disebut sebagai inhibitor *checkpoint*. Lussier *et al.* telah menemukan bahwa fungsi sel T dapat ditingkatkan dengan menghambat PD1 menggunakan antibodi berdasarkan percobaan *in vitro* dan *in vivo*. Antibodi monoklonal memiliki potensi untuk mengurangi toksisitas secara signifikan, mengurangi ukuran tumor padat, memblokir kanker dan metastasis lanjut, dan meningkatkan kelangsungan hidup pasien [63].

6. **Inhibitor CTL-4**

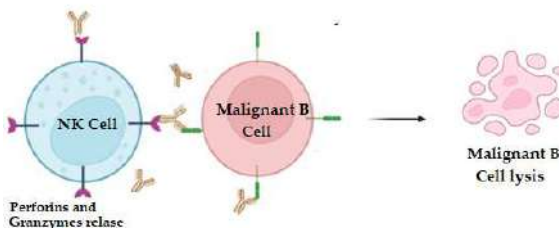
CTL-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Antigen 4*) dianggap sebagai salah satu reseptor inhibitor imun *checkpoint* yang paling penting untuk mengendalikan sel kekebalan efektor, mencegah kematian sel sehat dan memicu gangguan autoimun. Namun, sel-sel kanker dapat mengeksploitasi mekanisme ini untuk menghindari sistem kekebalan tubuh dan menekan aktivitas efektor, yang dapat menyebabkan imunosurveilans. Oleh karena itu, memblokir CTLA-4 dapat membantu mengendalikan penghindaran terhadap kekebalan tubuh dan meningkatkan aktivitas anti-tumor [70]. Blokade CTLA-4 memengaruhi fase *priming* kekebalan tubuh dengan mengaktifasi dan proliferasi sejumlah besar sel T efektor, serta dengan mengurangi penekanan respons sel T yang dimediasi Treg [71]. Inhibitor ini menargetkan CTLA-4, pengatur utama aktivasi sel T, dan mampu meningkatkan respons kekebalan terhadap sel.

7. Terapi Sel T dan Sel NK

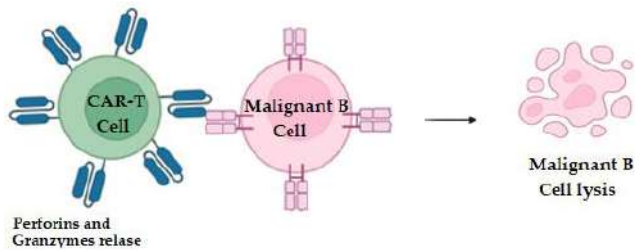
Imunoterapi berdasarkan NK (*Natural Killer*) dan sel T mendapatkan dorongan baru dalam metode pengobatan kontemporer. Kemampuan unik sel-sel ini untuk mengenali dan mengeliminasi sel target tanpa aktivasi antigen spesifik.[72]. Penelitian terbaru telah mengungkapkan potensi terapeutiknya yang signifikan baik sebagai terapi gabungan maupun monoterapi, termasuk penggunaan sel NK atau T yang dikombinasikan dengan blokade pos pemeriksaan imun, *Chimeric Antigen Receptor* (CAR) yang mengekspresikan sel NK atau T, dan sel vektor ajuvan buatan.



Gambar 3. terapi pengenalan reseptor ligan; di bawah terapi sel NK dan T. Pengenalan diri sel target yang hilang. Aktivitas sel pembunuh alami (NK) dikendalikan oleh sinyal dari reseptor pengaktifan dan penghambatan. Molekul MHC kelas I, ligan untuk reseptor penghambat sel NK, hilang oleh sel yang tertekan, seperti sel tumor. Secara bersamaan, mereka memperoleh bahan kimia yang terkait dengan stres, yang berfungsi sebagai ligan untuk merangsang reseptor. Oleh karena itu, keseimbangan bergeser ke arah aktivasi sel NK karena kurangnya sinyal penghambatan dan stimulasi sinyal pengaktifan, yang menghasilkan produksi sitokin dan kematian sel tumor. P



Gambar 4. Sel pembunuh alami (NK) dan leukosit lainnya berpartisipasi dalam sitotoksitas yang dimediasi oleh sel yang bergantung pada antibodi (ADCC) dengan mengikat sel target yang dilapisi antibodi melalui reseptor Fc, yang mengarah pada penghancuran sel target.



Gambar 5. Reseptor antigen chimeric (CAR) adalah sel T yang direkayasa secara genetik, diisolasi dari pasien, yang dimodifikasi untuk mengenali antigen permukaan target dan menurunkannya dengan melepaskan sitokin seperti perforin dan granzim.

8. Makrofag

Makrofag dikenal sebagai sel efektor terpenting dari sistem kekebalan tubuh bawaan. Aktivasi makrofag bergantung pada lokasi dan rangsangan serta sinyal lingkungan mikro tertentu. Nasib mereka dapat ditentukan berdasarkan peristiwa-peristiwa ini, mengklasifikasikan mereka sebagai tipe polarisasi yang diaktifkan secara klasik (M1) atau diaktifkan secara alternatif (M2) [74]. Makrofag M1 bersifat pro-inflamasi dan menghambat tumor, sedangkan makrofag M2 bersifat anti-inflamasi dan mendukung tumor. Makrofag yang menyusup ke lingkungan mikro tumor (TME) disebut sebagai makrofag terkait tumor (TAM) [75] Secara khusus, CSF-1 dan IL-10 adalah dua molekul turunan tumor yang mendorong persentase TAM yang signifikan untuk berkembang menjadi makrofag M2 [76]. Sementara TAM dapat berkontribusi pada pengawasan dan pemberantasan tumor, penelitian terbaru mengungkapkan bahwa mereka mungkin secara paradoks memainkan peran penting dalam tumorigenesis dengan mendorong angiogenesis, metastasis, keganasan, dan penekanan kekebalan lokal dalam TME, sehingga berkontribusi pada perkembangan neoplastik (77). Penelitian terbaru menyoroti peran penting TAM dalam keganasan hematologi. Keganasan hematologi seperti leukemia, limfoma, dan mieloma, makrofag menyusup ke dalam lingkungan mikro sel kanker, mengembangkan

atribut aktivasi spesifik, dan berkontribusi pada perkembangan penyakit. Makrofag dalam lingkungan mikro leukemia disebut sebagai makrofag terkait leukemia (LAM) [78]. Keganasan ini menunjukkan mekanisme pertahanan terhadap sistem kekebalan tubuh, dan, dengan memahami mekanisme ini, strategi baru untuk memicu sistem kekebalan tubuh untuk melihat kanker sebagai sesuatu yang asing dapat dikembangkan [78]. Selama dekade terakhir, upaya yang ketat telah dilakukan untuk menargetkan blokade blokadeimunoterapi dengan mengekspresikan reseptor penghambatan, yang meliputi PD-L1, SIRP α , CTLA-4, yang pada akhirnya menghasilkan aktivasi respons imun.

D. Terapi Kombinasi Inovatif untuk Keganasan Hematologi

Kombinasi terapi sel CAR-T dengan inhibitor imun *checkpoint* seperti pembrolizumab meningkatkan daya tahan dan fungsi sel CAR-T, sehingga meningkatkan kemanjuran terhadap anti tumor. Radioimunoterapi, yang menggabungkan radioterapi dengan imunoterapi, menargetkan sel kanker dan meningkatkan imunogenisitas lingkungan mikro tumor, yang mengarah pada peningkatan kontrol tumor. Pengobatan berbasis interferon, khususnya interferon-alfa, menstimulasi sel kekebalan, meningkatkan presentasi antigen, dan menghambat proliferasi sel tumor.

Kombinasi inhibitor imun *checkpoint* dengan penghambat jalur pensinyalan seperti ibrutinib mengatasi mekanisme resistensi pada keganasan hematologi. Sebagai contoh, ibrutinib yang dikombinasikan dengan blokade PD-1/PD-L1 meningkatkan aktivitas sel T CD8 dan mengatur proliferasi limfosit, menawarkan strategi pengobatan yang manjur untuk CLL dan kanker lainnya.

Kombinasi inhibitor metabolik dan pengubah epigenetik yang dikombinasikan dengan imunoterapi dapat meningkatkan ekspresi antigen tumor dan mengganggu metabolisme sel kanker, sehingga tumor lebih rentan terhadap penghancuran yang dimediasi oleh kekebalan tubuh. Menggabungkan penghambat angiogenesis dengan inhibitor imun *checkpoint* mengurangi vaskularisasi tumor dan meningkatkan infiltrasi sel imun. Agonis

TLR dapat mengaktifkan respons imun bawaan dan adaptif, yang selanjutnya meningkatkan kemanjuran imunoterapi. Terapi kombinasi yang inovatif ini memberikan pendekatan yang komprehensif untuk mengatasi keganasan hematologi, yang bertujuan untuk meningkatkan hasil pengobatan melalui peningkatan kemanjuran metode terapi dan mengatasi mekanisme resistensi.

DAFTAR PUSTAKA

- Allegra, A.; Petrarca, C.; Di Gioacchino, M.; Casciaro, M.; Musolino, C.; Gangemi, S. (2022). *Exosome-Mediated Therapeutic Strategies for Management of Solid and Hematological Malignancies*. *Cells*; 11, 1128.
- Annese, T.; Tamma, R.; Ribatti, D. (2022). *Update in TIGIT Immune-Checkpoint Role in Cancer*. *Front. Oncol.*; 12, 871085.
- Belli, C., Repetto, M., Anand, S., Porta, C., Subbiah, V., Curigliano, G. (2023). *The Emerging Role of PI3K Inhibitors for Solid Tumour Treatment and Beyond*. *Br. J. Cancer*; 128, 2150.
- Chu, Y., Liu, Y., Fang, X., Jiang, Y., Ding, M., Ge, X., Yuan, D., Lu, K., Li, P., Li, Y., et al. (2023). *The Epidemiological Patterns of Non-Hodgkin Lymphoma: Global Estimates of Disease Burden, Risk Factors, and Temporal Trends*. *Front. Oncol.*; 13, 1059914.
- Han, Y., Liu, Z., Liu, J., Yan, W., Xia, Y., Yue, S., Yu, J. (2020). *Antibody-Based Immunotherapeutic Strategies for the Treatment of Hematological Malignancies*. *Biomed. Res. Int.*; 4956946.
- Huang, J., Chan, S.C., Ngai, C.H., Lok, V., Zhang, L., Lucero-Prisno, D.E., Xu, W., Zheng, Z.J., Elcarte, E., Withers, M., et al. (2022). *Disease Burden, Risk Factors, and Trends of Leukaemia: A Global Analysis*. *Front. Oncol.*; 12, 904292.
- Lica, J.J., Pradhan, B., Safi, K., Jakóbkiewicz-Banecka, J., Hellmann, A. (2024). *Promising Therapeutic Strategies for Hematologic Malignancies: Innovations and Potential*. *Molecules*; 29, 4280.
- Nogami, A., Sasaki, K. (2022). *Therapeutic Advances in Immunotherapies for Hematological Malignancies*. *Int. J. Mol. Sci.*; 23, 11526.
- Tang, L., Huang, Z., Mei, H., Hu, Y. (2023). *Immunotherapy in Hematologic Malignancies: Achievements, Challenges and Future Prospects*. *Signal Transduct. Target. Ther.*; 8, 306.
- Yin, Q., Wu, L., Han, L., Zheng, X., Tong, R., Li, L., Bai, L., Bian, Y. (2023). *Immune-Related Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review*. *Front. Immunol.*; 14, 1167975.

- Wiese, W., Barczuk, J., Racinska, O., Siwecka, N., Rozpedek-Kaminska, W., Slupianek, A., Sierpinski, R., Majsterek, I. (2023). *PI3K/Akt/MTOR Signaling Pathway in Blood Malignancies – New Therapeutic Possibilities*. *Cancers*; 15, 5297.
- Wojtukiewicz, M.Z., Rek, M.M., Karpowicz, K., Górska, M., Polityńska, B., Wojtukiewicz, A.M., Moniuszko, M., Radziwon, P., Tucker, S.C., Honn, K.V. (2021). *Inhibitors of Immune Checkpoints – PD-1, PD-L1, CTLA-4 – New Opportunities for Cancer Patients and a New Challenge for Internists and General Practitioners*. *Cancer Metastasis Rev.*; 40, 949.
- Zhang, N., Wu, J., Wang, Q., Liang, Y., Li, X., Chen, G., Ma, L., Liu, X., Zhou, F. (2023). *Global Burden of Hematologic Malignancies and Evolution Patterns over the Past 30 Years*. *Blood Cancer J*; 13, 82.

BIODATA PENULIS



Luh Ade Wilankrisna, S.Si., M.Ked., Ph.D lahir di Probolinggo, pada 19 Januari 1983. Menyelesaikan pendidikan S1 di Jurusan Biologi Fakultas MIPA Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya, S2 di Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, dan S3 di Graduate School of Medical Science Kumamoto University, Jepang. Penulis adalah peneliti di Institute of Tropical Disease Universitas Airlangga sejak tahun 2010 – 2013. Pada tahun 2013 – sekarang, penulis merupakan Dosen di Jurusan Teknologi Laboratorium Medis Poltekkes Kemenkes Denpasar.



PT MEDIA PUSTAKA INDO
Jl. Merdeka RT4/RW2
Binangun, Kab. Cilacap, Provinsi Jawa Tengah
No hp. 0838 6333 3823
Website: www.mediapustakaindo.com
E-mail: mediapustakaindo@gmail.com

