

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Landasan Teori**

##### **1. Anemia**

###### **a. Definisi Anemia**

Anemia merupakan keadaan dimana tubuh seseorang mengalami kekurangan sel darah merah yang sehat atau sel darah merah tidak berfungsi dengan baik. Anemia disebabkan oleh kurangnya jumlah sel darah merah sehat dalam tubuh yang berfungsi untuk menghantarkan oksigen ke seluruh jaringan tubuh. Beberapa faktor yang dapat menyebabkan terjadinya anemia diantaranya umur, status ekonomi, pola makan dan kepatuhan dalam mengkonsumsi tablet tambah darah (Hariati *et al.*, 2019).

*World Health Organization* (WHO) (2020), mendefinisikan anemia adalah kondisi dimana nilai hematokrit, dan hemoglobin berada di bawah normal dan jumlah retikulosit yang tinggi. Beberapa pemeriksaan penunjang yang bisa dilakukan untuk menetapkan jenis anemia adalah pemeriksaan darah lengkap, indeks eritrosit dan hitung jumlah retikulosit. Teori ini sejalan dengan penelitian dari “Desty, dkk, 2020 tentang Gambaran Jumlah Retikulosit pada Ibu Hamil dengan Anemia” menjelaskan bahwa jumlah retikulosit pada Ibu hamil dengan anemia menunjukkan hampir seluruh responden memiliki jumlah retikulosit yang hiperproliferatif atau tinggi.

### b. Gejala Anemia

Gejala umum anemia adalah cepat lelah, pucat, jantung berdenyut kencang saat melakukan aktivitas ringan, napas tersengal saat melakukan aktivitas ringan, nyeri dada, pusing, serta tangan dan kaki mudah dingin. Kejadian anemia tidak terlepas dari masalah kesehatan masyarakat lainnya yakni sekitar 20% kematian ibu hamil dan bayi baru lahir diakibatkan oleh anemia, anemia pada wanita hamil yang mengakibatkan berat bayi lahir rendah dan lahir prematur, dan dapat menurunkan produktivitas kerja pada orang dewasa. Ketika seseorang didiagnosis anemia, maka dapat dilakukan pemeriksaan retikulosit untuk menegaskan klasifikasi anemia (Mufa, 2021).

## 2 Klasifikasi Anemia Berdasarkan Jenis

### a. Anemia Defisiensi Zat Besi

Kelainan anemia ini merupakan kelainan akibat tubuh seseorang kekurangan zat mineral. Keadaan ini mengakibatkan jumlah sel darah dalam tubuh berkurang. Zat mineral adalah salah satu kebutuhan penting bagi tubuh untuk memperoleh salah satu komponen sel darah merah yakni hemoglobin. Ibu hamil sangat berisiko terkena anemia defisiensi besi karena berkaitan dengan asupan zat besi yang tidak sesuai. Kehilangan zat besi dapat terjadi dikarenakan terjadi pengalihan besi maternal ke janin untuk proses pembentukan sel darah merah, dan kehilangan darah pada saat menjalani persalinan (Kurniati, 2020).

b. Anemia Hemolitik

Anemia hemolitik adalah suatu kelainan yang dikarakteristikan dengan adanya reaksi antibodi yang diproduksi sistem imun tubuh sendiri yang menyerang langsung sel darah merah sehingga mengalami lisis. Penyebab anemia hemolitik belum diketahui dengan jelas. Namun dugaan sementara adalah bahwa penyakit ini dapat mengakibatkan sistem imun menganggap sel darah merah sebagai suatu benda asing yang mengancam tubuh. Akibatnya, antibodi tubuh bereaksi untuk menyerang dan menghancurkannya atau disebut autoimun (Gustia & Riau, 2020).

c. Anemia Sel Sabit

Anemia sel sabit merupakan penyakit kekurangan sel darah merah normal yang disebabkan oleh kelainan genetik pada tubuh manusia dimana sel darah merah berbentuk sabit. Kelainan ini termasuk jenis anemia karena keturunan karena adanya mutasi genetik dalam pembentukan hemoglobin dalam darah. Seseorang dapat berisiko terkena penyakit ini jika salah satu dari orang tua yang memiliki gen tersebut. (Suwiryawan, *et al.*, 2013).

## 1. Klasifikasi Anemia Berdasarkan Morfologi

Secara umum klasifikasi anemia dapat dilihat pada pemeriksaan hapusan darah tepi dan dikategorikan dalam 3 bagian, menurut Setiawan (2014) yakni:

- a. Anemia Makrositik, merupakan anemia dengan karakteristik bentuk sel darah merah lebih besar dari normal.
- b. Anemia Normositik, merupakan anemia dengan karakteristik sel darah merah dalam keadaan normal.
- c. Anemia Mikrositik, merupakan anemia dengan karakteristik sel darah merah lebih kecil dari ukuran normal.

## **2. Retikulosit**

### **a. Definisi Retikulosit**

Retikulosit merupakan sel eritrosit muda yang kehilangan intinya, mengandung sisa-sisa asam ribonukleat (RNA) di dalam sitoplasmanya, serta masih dapat mensintesis hemoglobin. Retikulosit ini berasal dari proses pematangan normoblast di sumsum tulang. Retikulosit berada di dalam darah selama 24 jam sebelum mengeluarkan sisa RNA dan menjadi sel darah merah. Nilai normal retikulosit pada orang yang tanpa anemia adalah 1-2%. Jumlah nilai retikulosit ini sangat penting karena akan digunakan sebagai indikator untuk perbandingan dalam klasifikasi anemia apakah seseorang termasuk dalam hiperproliferatif, normoproliferatif, atau hipoproliferatif (Idris, 2018).

### **b. Karakteristik Retikulosit**

Retikulosit memiliki karakteristik yakni berukuran 8-9 mikron, memiliki sedikit retikulum dan granula-granula. Retikulosit diproduksi serta berkembang dan matang di sumsum tulang kemudian akan

disirkulasikan dalam darah sebelum matang menjadi eritrosit. Sel ini disebut retikulosit karena memiliki jaringan seperti retikuler pada ribosom RNA. Retikulum yang terdapat dalam sel ini hanya bisa diamati di bawah mikroskop dengan pewarnaan supravital. Sel ini terbentuk lewat proses *erythropoiesis* dengan cara menghilangkan inti sel sehingga menjadi retikulosit pada tahap normoblast. Jumlah normal retikulosit dalam darah sekitar 0.5-1.5% , jika pada penderita anemia jumlah retikulosit semakin meningkat >1.5% (Sari *et al*, 2022).

c. Tahapan Pematangan Retikulosit

Tahapan atau proses pematangan retikulosit menurut Infolabmed (2023), sebagai berikut:

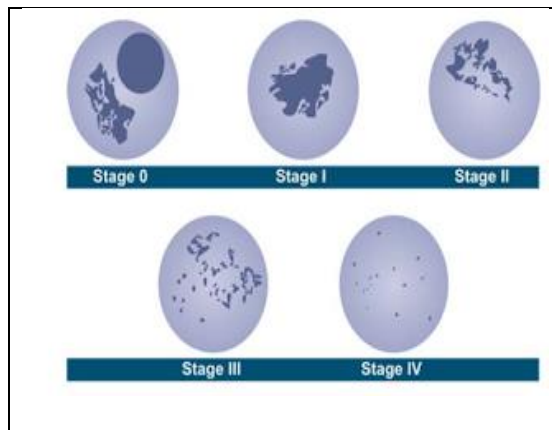
Tahap 0 :Normoblast lambat (sel darah merah berinti); dengan pewarnaan kuat untuk retikulum (Jenis sel ini tidak termasuk dalam retikulosit karena bukan tahap pematangan retikulosit).

Tahap I :Retikulum kohesif padat dalam sel darah merah non-nukleasi atau tidak berinti (0,1% jumlah retikulosit pada individu normal).

Tahap II :Jaringan luas retikulum lepas (0,7% jumlah retikulosit pada individu normal).

Tahap III :Retikulum kecil bersama dengan butiran yang tersebar (32% jumlah retikulosit pada individu normal).

Tahap IV :Butiran tersebar (61% jumlah retikulosit pada individu normal), di bawah ini merupakan gambar tahapan pematangan retikulosit.



**Gambar 2. 1 Tahapan Pematangan Retikulosit (Infolabmed, 2023).**

#### d. Prinsip dan Pemeriksaan Jumlah Retikulosit

Pemeriksaan retikulosit merupakan Pemeriksaan untuk menghitung jumlah retikulosit dalam darah. Jumlah retikulosit yang terlalu tinggi atau rendah menggambarkan kerja dan fungsi sumsum tulang belakang. Pemeriksaan ini sebagai indikator aktivitas sumsum tulang dan digunakan untuk mendiagnosis anemia. Banyaknya retikulosit dalam darah tepi menggambarkan eritropoesis yang hampir akurat. Peningkatan jumlah retikulosit pada darah tepi menunjukkan akselerasi produksi sel darah merah dalam sumsum tulang. Sebaliknya, jika jumlah retikulosit rendah terus-menerus dapat mengindikasikan keadaan hipofungsi sumsum tulang atau anemia aplastik (Idris, 2018).

Pemeriksaan retikulosit ini dapat dilakukan dengan menggunakan dua metode pemeriksaan yaitu:

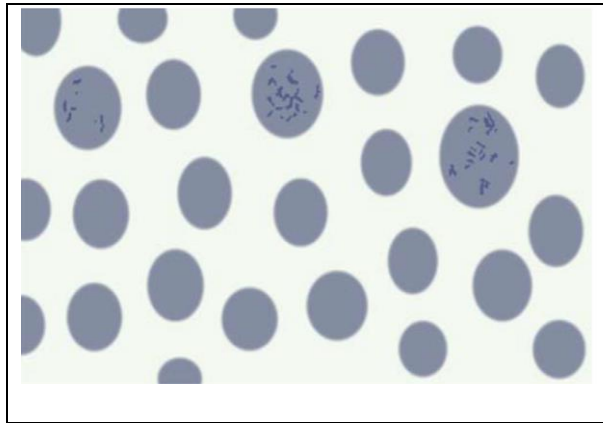
1) Pemeriksaan metode konvensional

a) Sediaan Basah

Prinsip pemeriksaan ini adalah dengan pewarnaan supravital larutan ditetaskan pada kaca objek kemudian ditambahkan 1 tetes darah segar, dihomogenkan dan ditutup menggunakan deck glass. Pengamatan dilakukan dibawah mikroskop menggunakan minyak imersi. Perhitungan dilakukan menggunakan rumus:  $(\text{jumlah retikulosit} / \text{jumlah 1000 eritrosit}) \times 100\%$ . Pewarnaan retikulosit dapat menggunakan larutan pewarna *Brilliant cresyl blue* atau *New methylene blue*, dan gambar di bawah ini merupakan gambaran retikulosit secara mikroskopis (Idris, 2018).

Pemeriksaan retikulosit metode basah ini memiliki cara kerja dengan meletakkan satu tetes BCB di tengah-tengah kaca objek. Kemudian, satu tetes darah ditambahkan di atas zat pewarna dan dihomogenkan menggunakan sudut kaca objek lain. Selanjutnya, ditutup dengan menggunakan deck glass dan dilakukan pengamatan di bawah mikroskop menggunakan minyak imersi. Metode ini memiliki kelebihan yaitu pengerjaannya lebih muda, dan waktu yang diperlukan lebih singkat, sedangkan kekurangannya adalah tidak dapat disimpan untuk waktu yang cukup lama, dan sel retikulosit yang bergerak dapat menyebabkan

sel dapat terhitung, pengamatan retikulosit dengan cara manual (Ivana & Gunawan, 2019).



**Gambar 2. 2 Retikulosit (Idris, 2018).**

## 2) Pemeriksaan metode *automatic (flowcytometry)*

Prinsip metode ini adalah pembacaan ukuran dan fluoresens yang dihasilkan dari *acridine orange* yang mewarnai RNA retikulosit. Jumlah dan sifat-sifat sel yang dialirkan oleh aliran cairan melalui celah tersebut sedemikian rupa sehingga sel dapat lewat satu per satu, kemudian dilakukan perhitungan jumlah sel dan ukurannya (Supriyono, 2022).

*Flowcytometry* merupakan metode pengukuran jumlah retikulosit yang dibungkus oleh cairan (*flow*) melalui celah sempit yang ditembus oleh seberkas sinar. Sampel darah segar ditambah pewarna *acridine orange*, kemudian jumlah retikulosit dihitung dengan alat *flowcytometry*. Sistem ini dapat diotomatiskan sehingga dapat memeriksa sejumlah sampel dengan waktu yang relatif singkat. Metode ini dapat mengidentifikasi retikulosit sebagai sel yang lebih besar dan



mengandung fluoresce karena RNA-nya menyerap *acridine orange*. Kelebihan metode ini adalah waktu pemeriksaan yang relatif singkat, memperoleh hasil yang lebih akurat dan rinci, sedangkan kekurangannya adalah tidak dapat menghitung sel yang abnormal dan untuk pemeriksaannya membutuhkan biaya yang mahal (Asyun *et al.*, 2016).

Pemeriksaan retikulosit dengan metode *flowcytometry* ini dilakukan dengan menggunakan alat *hematology analyzer sismex XN-1000*. Sebelum melakukan pemeriksaan sampel, terlebih dahulu harus dilakukan analisis *quality control* yang berfungsi untuk mengecek dan memastikan kualitas alat tersebut siap digunakan. Analisis *quality control* dapat dilakukan dengan registrasi menggunakan lot baru QC dengan cara manual maupun otomatis, kemudian melakukan analisis dengan sample QC sesuai dengan SOP yang sudah ditentukan. Gambar di bawah ini merupakan alat *hematology analyser sismex XN-1000* (SOP RSUD Dr. Moewardi, 2021).



**Gambar 2. 3** Alat *Hematology Analyzer* (Axxonia Medical, 2023).

e. Perbedaan Metode Konvensional (basah) dengan Metode *Automatic (Flowcytometry)*

Terdapat perbedaan antara kedua metode ini yaitu pada metode konvensional (basah) yang masih digunakan oleh beberapa unit laboratorium untuk pemeriksaan retikulosit yang dilakukan secara manual oleh tenaga Laboratorium dengan pencampuran sejumlah volume darah segar dengan larutan perwana BCB yang kemudian diamati di bawah mikroskop. Sedangkan pada metode *automatic (Flowcytometry)* sudah menggunakan alat canggih yaitu alat *hematology analyzer* dengan prinsip *flowcytometry* dimana metode ini merupakan gold standard untuk pemeriksaan hematologi yang akan mengukur banyak parameter hematologi termasuk di dalamnya ada jumlah retikulosit dalam satu sampel darah dengan waktu yang relatif singkat (George *et al*, 2022).

f. Sumber Kesalahan Yang Terdapat Dalam Pemeriksaan Retikulosit

Beberapa sumber kesalahan yang terdapat saat melakukan pemeriksaan retikulosit metode konvensional menurut Greet *et al* (2013):

- 1) Zat warna yang tidak disaring mungkin mengendap pada eritrosit sehingga mengganggu pembacaan sediaan.
- 2) Waktu inkubasi pada sediaan kering campuran antara darah dan zat warna kurang lama, paling sedikit diperlukan waktu 30 menit.
- 3) Campuran darah dan zat warna tidak dicampur sampai homogen sebelum membuat sediaan. Retikulosit mempunyai berat jenis yang lebih rendah dari eritrosit sehingga cenderung berada di bagian atas

dari campuran. Campuran antara darah dengan zat warna perlu dicampur dengan baik sebelum dibuat sediaan apus.

- 4) Terdapat gelembung pada sediaan basah.
- 5) Menghitung di daerah yang jumlah eritrositnya terlalu padat.
- 6) Jumlah eritrosit yang dihitung tidak mencapai 1000 atau tidak mencapai 10 lapang pandang.
- 7) Kesalahan dalam membedakan benda inklusi (benda *Heinz* dan hemoglobin H) dan retikulosit. Badan *Heinz* tampak sebagai badan inklusi yang berukuran 1-3 mikrometer, berwarna biru tua dan biasanya berada dekat membran eritrosit, terkadang tampak di luar eritrosit. Benda Inklusi hemoglobin H terlihat sebagai badan bulat yang multipel berwarna biru kehijauan.

g. Penggunaan Pemeriksaan Retikulosit

Retikulosit dapat diperiksa pada keadaan tertentu menurut, Tjokroprawiro (2015) yaitu:

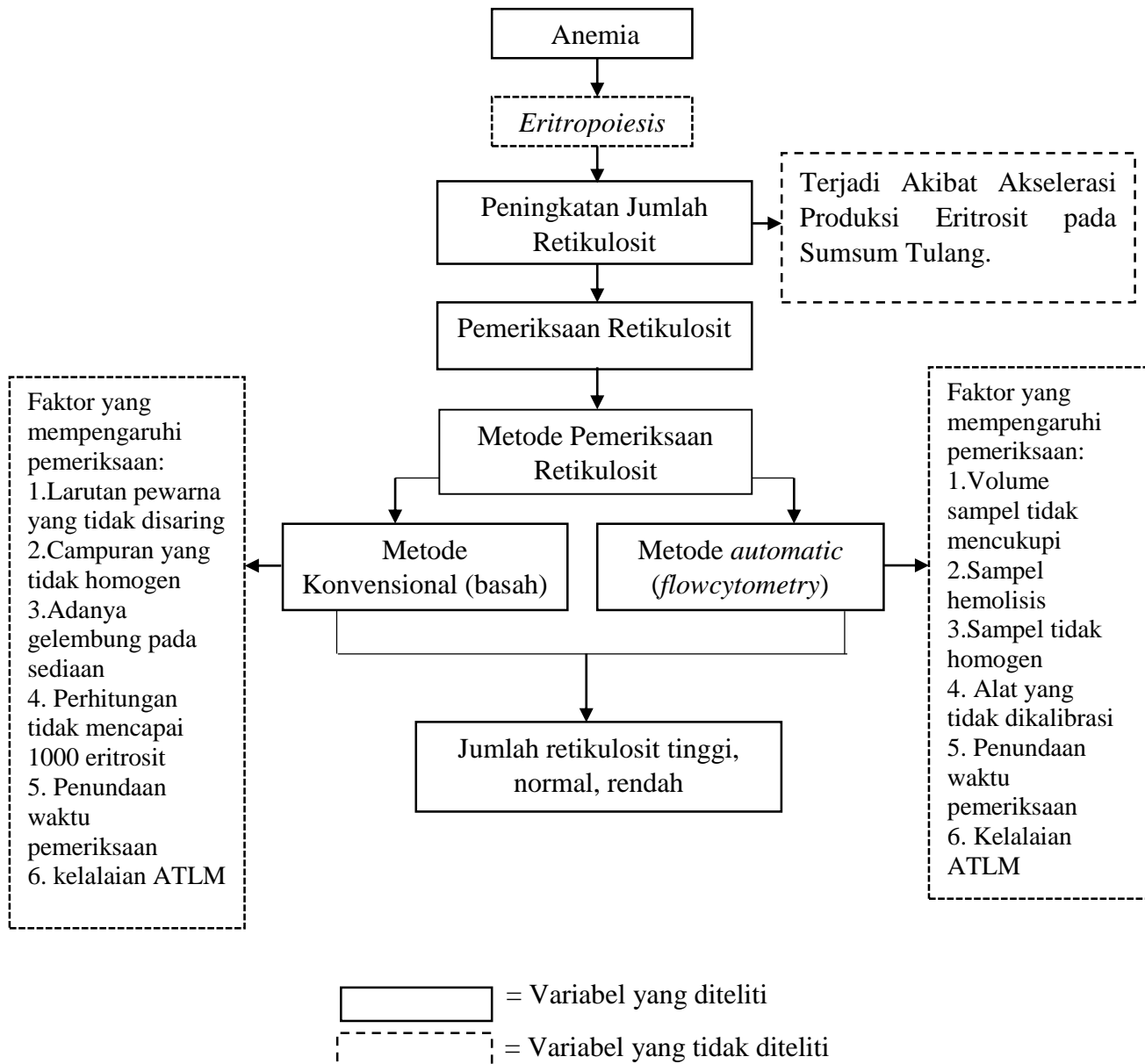
- 1) Pada anemia tanpa sebab yang diketahui, lewat pemeriksaan retikulosit dapat melihat bagaimana respon eritropoetik sumsum tulang terhadap anemia.
- 2) Sebagai indikatif penilaian respon terapi pada anemia defisiensi besi dan anemia megaloblastik.
- 3) Menilai respon terapi eritropoetin pada anemia penyakit gagal ginjal kronis.
- 4) Untuk menilai pemulihan dari terapi *myelosuppressive*.

5) Untuk menilai anemia pada neonatus.

### **3. Hubungan Anemia dengan Retikulosit**

Salah satu parameter yang dilakukan dalam mendiagnosa seseorang terkena anemia adalah dengan melakukan pemeriksaan retikulosit. Anemia juga disebut sebagai kelainan hematologi yang terjadi akibat penurunan produksi sel darah merah di sumsum tulang. Diagnosis anemia dapat ditegakkan juga berdasarkan gejala subjektif, gejala objektif, pemeriksaan darah rutin yang dilihat pada hasil pemeriksaan eritrosit, hemoglobin dan hematokrit. Jumlah retikulosit meningkat menunjukkan akselerasi produksi sel darah merah pada sumsum tulang (Deby, 2015).

## B. Kerangka Pikir



## C. Hipotesis

Tidak ada perbedaan jumlah retikulosit metode konvensional (basah) dengan metode *automatic (flowcytometry)* pada pasien anemia.