

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. *Rheumatoid Arthritis*

Arthritis berasal dari dua kata Yunani, *arthron* yang berarti sendi dan *itis* yang berarti peradangan. Secara harafiah, *arthritis* berarti radang sendi, sedangkan *rheumatoid arthritis* adalah suatu penyakit autoimun dimana persendian (biasanya sendi tangan dan kaki) mengalami peradangan, sehingga terjadi pembengkakan, nyeri dan seringkali akhirnya menyebabkan kerusakan bagian dalam sendi (Gordon *et al.*, 2002). Menurut *American College of Rheumatology* (2012), *rheumatoid arthritis* adalah penyakit kronis (jangka panjang) yang menyebabkan nyeri, kekakuan, pembengkakan serta keterbatasan gerak dan fungsi banyak sendi.

Penyebab pasti RA tidak diketahui, diperkirakan merupakan kombinasi dari faktor genetik, lingkungan, hormonal dan faktor sistem reproduksi. Faktor pencetus terbesar adalah faktor infeksi seperti bakteri, mikoplasma dan virus. Menurut Smith dan Haynes (2002), ada beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan seseorang menderita RA yaitu :

a) Faktor genetik

Beberapa penelitian melaporkan terjadinya RA sangat terkait dengan faktor genetik. Delapan puluh persen orang kulit putih yang menderita RA mengekspresikan

HLA-DR1 atau HLA-DR4 pada MHC yang terdapat di permukaan sel T. Pasien yang mengekspresikan antigen HLA-DR4 3,5 kali lebih rentan terhadap RA.

b) Usia dan jenis kelamin

Insidensi RA lebih banyak dialami oleh wanita dibanding pria dengan rasio 2:1 hingga 3:1. Perbedaan diasumsikan karena pengaruh dari hormon, namun data ini masih dalam penelitian. Wanita memiliki hormon estrogen sehingga dapat memicu sistem imun. *Rheumatoid arthritis* terjadi pada usia $\pm$ 50 tahun.

c) Infeksi

Infeksi dapat memicu RA pada *host* yang mudah terinfeksi secara genetik. Ada beberapa teori penyebab RA antara lain infeksi streptokokus hemolitikus dan streptokokus non-hemolitikus, endokrin, autoimun, metabolik dan faktor genetik serta faktor pemicu lainnya. *Rheumatoid arthritis* diduga disebabkan oleh faktor autoimun dan infeksi. Autoimun ini bereaksi terhadap kolagen tipe II, faktor infeksi mungkin disebabkan oleh virus dan organisme mikoplasma atau grup difterioid yang menghasilkan antigen tipe II kolagen dari tulang rawan sendi penderita (Alamanos dan Drosos, 2005).

d). Lingkungan

Faktor lingkungan dan gaya hidup juga dapat memicu RA seperti merokok, kebiasaan minum susu, dan aktivitas fisik (Alamanos dan Drosos, 2005)

1. Diagnosis

Kerusakan sendi pada (RA) dimulai pada beberapa minggu setelah gejala ditimbulkan. Pengobatan yang dilakukan sejak dini dapat menurunkan progresivitas penyakit (NHMRC, 2009). Diagnosis penyakit sangat penting segera dilakukan untuk memulai modifikasi terapi penyakit sesegera mungkin. Diagnosis RA memerlukan sejumlah tes untuk meningkatkan kepastian diagnosis, membedakannya dengan bentuk artritis yang lain, memprediksi perkembangan penyakit pasien, serta melakukan monitoring untuk mengetahui perkembangan penyakit.

Berikut tes laboratorium untuk diagnosis *rheumatoid arthritis*.

- a) Laju endap darah (LED) dan *C-Reactive Protein* (CRP) menunjukkan adanya proses inflamasi, akan tetapi memiliki spesifisitas yang rendah untuk RA. Tes ini berguna untuk memonitor aktivitas penyakit dan responnya terhadap pengobatan (NHMRC, 2009).
- b) Tes RhF (*rheumatoid factor*). tidak konklusif dan mungkin mengindikasikan penyakit peradangan kronis yang lain (positif palsu). Beberapa kasus RA menunjukkan tidak terdeteksi adanya RhF (negatif palsu). RhF terdeteksi positif pada 60-70% pasien RA. Level RhF jika dikombinasikan dengan level antibodi anti-CCP dapat menunjukkan tingkat keparahan penyakit (NHMRC, 2009).
- c) Tes antibodi anti-CCP (*Cyclic Citrullinated Peptide*) adalah tes untuk mendiagnosis RA secara dini. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa tes tersebut memiliki sensitivitas yang mirip dengan tes RhF, akan tetapi spesifisitasnya jauh

lebih tinggi dan merupakan prediktor yang kuat terhadap perkembangan penyakit yang erosif (NHMRC, 2009).

- d) Tes darah lengkap dilakukan untuk mendapatkan informasi mengenai inflamasi dan anemia yang berguna sebagai indikator prognosis pasien (NHMRC, 2009).
- e) Analisis cairan sinovial. Peradangan yang mengarah pada RA ditandai dengan cairan sinovial abnormal dalam hal kualitas dan jumlahnya yang meningkat drastis. Sampel cairan ini biasanya diambil dari sendi (lutut), untuk kemudian diperiksa dan dianalisis tanda-tanda peradangannya (Shiel, 2011).
- f) Tes Antinuklear Antibodi (ANA) (Shiel, 2011).

B. Lekosit

Lekosit adalah bagian dari komponen darah, alamiahnya lekosit tidak berwarna, warna putih baru dapat dilihat bila sel-sel tersebut mengelompok melekat satu sama lain. Bentuknya lebih besar dari sel darah merah tetapi jumlahnya lebih sedikit (Pearce, 2009).

1. Fungsi Lekosit

Leukosit mempunyai fungsi defensif dan reparatif. Fungsi defensif, adalah fungsi mempertahankan tubuh terhadap benda-benda asing termasuk kuman penyebab infeksi atau penyakit, lekosit yang berperan dalam hal ini adalah monosit, netrofil dan limfosit. Fungsi reparatif, adalah fungsi memperbaiki dan mencegah terjadinya kerusakan terutama kerusakan vaskuler dan yang berperan dalam hal ini adalah basofil (Pearce, 2009).

Sel-sel polimorfonuklear dan monosit dalam keadaan normal hanya dibentuk dalam sumsum tulang. Sel-sel limfosit dan sel-sel plasma diproduksi dalam bermacam-macam organ limfoid termasuk limfe, limfa, tonsil dan bermacam-macam sel-sel limfoid lain di dalam sumsum tulang, usus dan sebagainya (Guyton, 2008).

2. Kelainan Jumlah Lekosit

Nilai rujukan jumlah lekosit orang dewasa 4.000–10.000 sel /mm³ darah (Hofbrand, 2005). Kelainan jumlah lekosit antara lain lekositosis dan lekopeni. Lekositosis adalah suatu keadaan dimana hitung jumlah lekosit meningkat atau lebih dari normal menurut umum, dapat terjadi pada infeksi bakteri, peradangan, trauma atau stress (Gandasoebrata, 2013).

Lekopeni adalah suatu keadaan dimana hitung jumlah lekosit menurun atau kurang dari normal. Keadaan ini dijumpai misalnya pada kemoterapi, radioterapi atau penyakit sistem imun (Gandasoebrata, 2013).

3. Pemeriksaan Hitung Jumlah Lekosit

a. Cara Manual Menggunakan Bilik Hitung

Keuntungan cara manual adalah mudah dan kekurangannya, pemeriksaan dan hasil tidak bisa cepat diketahui jika jumlah sampelnya banyak. Faktor - faktor yang mempengaruhi hitung jumlah lekosit cara ini adalah 1) Pengenceran darah yang tidak tepat. 2) Penggunaan larutan pengencer yang kotor sehingga kotoran dihitung sebagai lekosit. 3) Pencampuran yang tidak homogen. 4) Bilik hitung yang digunakan kotor. 5) Kesalahan *inherent*, karena sel yang dihitung terlalu sedikit (Gandasoebrata, 2013).

b. Cara Automatik

Penghitungan sel secara otomatis dilakukan dengan cara elektronik, dengan prinsip hamburan cahaya. Alat-alat hitung sel otomatis diantaranya Sysmex, Hemolyser, Sel Counter, Cobasmira, Micros 40 dan lain - lain.

Gambar. 1 Alat Sysmex XT 2000i



<http://www.sysmex.se/products/product-singleview/xt-2000i-538.html>

C. Laju Endap Darah

Laju Endap Darah (LED) adalah kecepatan mengendapnya eritrosit dari sampel darah yang akan diperiksa dalam suatu alat tertentu yang dinyatakan dalam mm per jam. LED sering juga diistilahkan dalam bahasa asing *Bloed Bezenking Snelheid* (BBS), *Blood Sedimentation Rate* (BSR), *Bloed Sedimentation Erythrocyte* (BSE), *Blood Sedimentation* (BS), *Erythrocyte Sedimentation Rate* (ESR). Dalam bahasa Indonesia diistilahkan Kecepatan Pengendapan Darah (KPD) (JF Gabriel, 2004).

Pemeriksaan laboratorium menunjukkan peninggian LED dan RF yang positif sekitar 70%, pada awal penyakit. Jumlah sel darah merah dan komplemen C4 menurun. Pemeriksaan Creaktif protein (CRP) dan antibody antinukleus (ANA) menunjukkan hasil yang positif. Artrosentesis memperlihatkan cairan sinovial yang keruh, berwarna mirip susu atau kuning gelap dan mengandung banyak sel inflamasi, seperti lekosit dan komplemen (Smeltzer & Bare, 2002).

1. Mekanisme Pengendapan LED

Menurut Cutler kecepatan pengendapan eritrosit dalam setiap menitnya tidak sama, tetapi ada tiga fase pengendapan.

- a. Fase pertama, disebut “ *Phase of Aggregation* “, karena dalam fase ini eritrosit mulai saling menyatukan diri sehingga membentuk *rouleaux* formasi. Fase ini terjadi beberapa menit sampai 30 menit.
- b. Fase kedua, disebut juga fase pengendapan maksimal, karena telah terjadi agregasi atau pembentukan *rouleaux* dengan kata lain partikel eritrosit menjadi lebih besar dengan permukaan lebih kecil dan lebih cepat pula mengendapnya. Fase ini terjadi 30 menit sampai 120 menit.
- c. Fase ketiga atau fase pengendapan lambat yang kedua atau fase pemadatan. Fase ketiga ini, kecepatan mengendapnya eritrosit sudah mulai berkurang, karena mulai terjadi pemadatan dari eritrosit. Fase ini terjadi dalam waktu 1 jam, hasil pengendapan eritrosit pada fase ini disebut sebagai LED yang dinyatakan dalam mm/jam (Widmann, 2003).

2. Faktor-faktor yang Mempengaruhi LED

a. Faktor eritrosit.

Pengendalian eritrosit sangat kompleks dan disebabkan tiga fase dari LED seperti agregasi, kecepatan pengendapan maksimal dan pemadatan dipengaruhi jumlah eritrosit. Pengendapan eritrosit disebabkan perubahan permukaan eritrosit sehingga eritrosit saling menyatu dan mengendap. Perubahan permukaan eritrosit dipengaruhi permukaan plasma, terutama oleh sifat fisika dari plasma koloid. Nilai LED dalam darah normal relatif kecil karena pengendapan eritrosit akibat tarikan diimbangi tarikan ke atas akibat perpindahan plasma. Apabila viskositas plasma tinggi tekanan ke atas dapat menetralkan tarikan ke bawah terhadap setiap sel, sebaliknya setiap keadaan yang meningkat penggumpalan atau pelekatan sel satu dan lainnya akan meningkatkan LED (Widmann, 2003).

b. Faktor Kimia

Pengaruh protein plasma yaitu hubungan antara protein plasma dan pembentukan *rouleaux* merupakan dasar pembentukan LED. Albumin cenderung bersifat mudah menghambat pembentukan *rouleaux* sifatnya akan kalah bila dalam plasma perbandingannya cenderung rendah dari makromolekul sel plasma sehingga pembentukan *rouleaux* dalam plasma tetap meningkat (Widmann, 2003).

c. Faktor Teknik

Posisi tabung adalah posisi tegak lurus, jika dalam posisi miring akan mempengaruhi hasil 30% lebih tinggi. Pemakaian antikoagulan berlebih mengakibatkan LED tinggi. Pengerjaan maksimal 2 jam, jika lebih dari itu akan membuat bakteri lebih banyak dan membuat lisis pada eritrosit sehingga LED tinggi (Widmann, 2003).

d. Faktor Fisik

Faktor fisik yang berperan dalam pemeriksaan LED, misalnya suhu atau temperatur bahan pemeriksaan. Suhu yang ideal antara 22-27°C. Suhu yang tinggi akan mempercepat pengendapan eritrosit sedangkan suhu yang rendah akan memperlambat pengendapan eritrosit (Widmann, 2003).

e. Faktor Plasma

Faktor plasma yang dapat mempengaruhi pemeriksaan LED adalah kolesterol, fibrinogen dan globulin. Kolesterol yang meningkat dapat menetralkan tarikan ke bawah terhadap sel atau gumpalan sel, setiap keadaan yang meningkatkan LED dapat mengurangi sifat saling menolak diantara sel eritrosit, sehingga eritrosit lebih mudah melekat satu dengan yang lain yang memudahkan terbentuknya *rouleaux*. Perbandingan globulin terhadap albumin meningkat atau kadar fibrinogen sangat tinggi akan membentuk *rouleaux* sangat mudah sehingga LED meningkat (Widmann, 2003).

Peningkatan LED yang sering terjadi adalah peningkatan kadar fibrinogen plasma yang berkaitan dengan reaksi kronis, tetapi peningkatan

dalam makromolekul lainnya dalam plasma juga akan meningkatkan fibrinogen terutama immunoglobulin (Widmann, 2003).

3. Pemeriksaan Laju Endap Darah Metode Westergren

Prinsip metode Westergren adalah darah dengan antikoagulan dibiarkan di dalam pipet dengan ukuran tertentu dengan posisi tegak lurus dan kecepatan eritrosit mengendap diukur dalam jangka waktu tertentu. Perbandingan darah EDTA dengan NaCl pada metode ini adalah 4:1. Waktu penilaian hasil LED adalah 1 jam.

Teknik kerja yang benar, memungkinkan dilakukan evaluasi secara realistis pada kelainan-kelainan berat. Hal ini menyebabkan para klinisi lebih menyukai cara Westergren dibandingkan dengan cara Wintrobe. Nilai normal LED untuk pria kurang dari 10 mm/jam, wanita kurang dari 15 mm/jam (Gandasoebrata, 2013).

a. Metode Penambahan Na Citrat 3,8%

Fungsi Na Citrat 3,8% dalam pengukuran LED Westergren adalah sebagai antikoagulan dan sebagai pengencer. Perbandingan penggunaan darah dan Na Citrat 3,8% metode Westergren adalah 4 : 1 (1,6 ml darah + 0,4 ml Na Citrat 3,8%), bahwa dengan penambahan Na Citrat 3,8%, sel-sel darah tetap mengendap dalam waktu tertentu. Hal ini dikarenakan adanya makro molekul di antara eritrosit akibat mudah melekatnya eritrosit yang satu dengan eritrosit yang lain, sehingga memudahkan pembentukan *rouleaux* formasi.

Larutan Na Citrat 3,8% lebih banyak dipakai dalam pemeriksaan LED Westergren, karena sifatnya yang tidak toksis, sehingga juga tidak mempengaruhi bentuk dan besar sel (morfologi sel) (Gandasoebrata, 2013).

b. Metode Penambahan NaCl Fisiologis

Sampel darah yang digunakan adalah darah EDTA. Hal ini dikarenakan fungsi NaCl fisiologis hanya sebagai pengencer dan bukan sebagai antikoagulan, sehingga perlu adanya, penambahan antikoagulan EDTA. Perbandingan penambahan NaCl fisiologis dalam pengukuran LED Westergren adalah 4 : 1 yaitu 4 bagian darah EDTA : 1 bagian NaCl fisiologis (Gandasoebrata, 2013).

Gambar.2 LED Westergren



<https://www.slideshare.net/DyahAsihSetiatin/led-laju-endap-darah>

D. Kerangka Teori

