

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Laju endap darah (LED) juga disebut *erythrocyte sedimentation rate* (ESR) atau *sedimentation rate (sed rate)* atau *bezinking-snelheid der erythrocyten* (BSE) adalah kecepatan pengendapan sel-sel eritrosit ke dasar tabung berisi darah dengan antikoagulan dalam waktu satu jam, dinyatakan dalam satuan millimeter (Bridgen, 1999; Desai & Isa-Pratt, 2000; Burns, 2004; Norderson, 2004). Pemeriksaan LED adalah salah satu pemeriksaan hematologi yang rutin diusulkan oleh para klinisi sebagai penunjang diagnosis penyakit, karena selain prosedur pemeriksaan LED relatif mudah dan sederhana, biayanya cukup ekonomis, tetapi masih memiliki aspek klinik penting untuk membantu menunjang diagnosis, memantau perjalanan penyakit, serta evaluasi hasil penatalaksanaan (Bridgen, 1999; Desai & Isa-Pratt, 2000; Norderson, 2004; Lewis, 2006; Jou *et al*, 2011).

Pemeriksaan laju endap darah (LED) adalah pemeriksaan laboratorium non-spesifik yang punya keterbatasan sebagai sarana penunjang diagnosis penyakit. Peningkatan LED secara fisiologis dapat ditemukan pada wanita hamil, karena pada kehamilan terjadi proses hemodilusi. Peningkatan LED pada keadaan patologis menunjukkan adanya suatu proses inflamasi atau infeksi dalam tubuh seseorang, baik inflamasi/infeksi akut maupun kronis, serta dapat menunjukkan adanya proses kerusakan jaringan tubuh yang luas, misalnya pada penderita penyakit autoimun atau proses keganasan (ICSH, 1993; Bridgen, 1999; Estridge *et al*, 2000; Desai & Isa-Pratt, 2000; Burns, 2004; Norderson, 2004).

Pemeriksaan LED metode Westergren adalah pemeriksaan LED yang telah dinyatakan dan dipublikasikan sebagai metode pemeriksaan LED rujukan pertama oleh *International Council for Standardization in Haematology* (ICSH) pada tahun 1973, serta digunakan secara luas di seluruh dunia. Pemeriksaan LED metode Westergren hingga saat ini masih digunakan secara luas walaupun telah banyak dipublikasikan metode-metode pemeriksaan LED lebih baru hasil revisi metode Westergren dan metode rujukan ICSH 1993 dan telah diaplikasi pada

instrumen laboratorium dengan metode otomatis. Pemeriksaan LED metode Westergren konvensional menggunakan sampel antikoagulan cair Natrium sitrat 3,8% dan darah vena dengan perbandingan 1:4 dianggap mengakibatkan pengenceran terhadap sampel darah. Nilai rujukan normal LED wanita dewasa 0-20 mm/jam (usia > 50 tahun 0-30 mm/jam) dan pria dewasa 0-15 mm/jam (usia > 50 tahun 0-20 mm/jam), anak-anak 0-10 mm/jam, dan neonatus 0-2 mm/jam (Bridgen, 1999; Fischbach & Dunning III, 2009).

*International Council for Standardization in Haematology (ICSH)* adalah suatu organisasi Expert panel on blood rheology pertama yang didirikan pada tahun 1965, dan Westergren adalah salah seorang anggota pendiri organisasi ICSH. ICSH pada tahun 1965 telah mengusulkan metode Westergren sebagai pemeriksaan LED rujukan internasional, kemudian pada tahun 1973 ICSH menetapkan dan mempublikasikan metode Westergren sebagai metode rujukan pemeriksaan LED pertama yang berlaku secara internasional. Metode pemeriksaan LED rujukan ICSH telah beberapa kali mengalami revisi yaitu pada tahun 1977, 1988, dan revisi terakhir pada tahun 1993 (ICSH, 1993; Bridjen, 1999; Jou *et al*, 2011).

Metode rujukan ICSH 1993 kemudian diterima oleh *World Health Organization (WHO)* sebagai metode pemeriksaan LED rujukan. EDTA selain untuk pemeriksaan LED juga dapat digunakan untuk pemeriksaan hematologi lain. Pemeriksaan LED metode rujukan tahun 1993 adalah modifikasi metode Westergren dengan mengganti sampel darah antikoagulan cair Natrium-sitrat 3,8% dengan antikagulan kering garam EDTA (*Ethylene Diamine Tetra-Acetic acid*) (Herdiman T. Pohan, 2004). Antikoagulan EDTA selain untuk pemeriksaan LED juga dapat digunakan untuk pemeriksaan parameter laboratorium lain, seperti hematologi rutin, Elektroforesis Hemoglobin, dan Glikohemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) sehingga pengambilan bahan pemeriksaan bisa sekaligus, jadi lebih praktis dan memudahkan dalam proses *sampling* (ICSH 1993; Bridgen 1999; Lewis, 2006; Joe *et al*, 2011).

Metode rujukan pemeriksaan LED internasional lain yaitu *Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI)* yang telah ditetapkan dan dipublikasikan oleh

*National Committee of laboratory standards* (NCCLS) yaitu suatu komite yang dibentuk oleh pakar-pakar di bidang hematologi dari berbagai Negara di Amerika Serikat dan Eropa pada tahun 1993. Metode CLSI sejak tahun 1993 hingga saat ini telah mengalami revisi beberapa kali, CLSI 2011 adalah hasil revisi metode CLSI yang kelima yang dipublikasikan akhir tahun 2011, merupakan hasil revisi metode CLSI 2000 yang dipublikasikan pada tahun 2000. Metode CLSI 2000 adalah revisi metode ICSH 1993, menggunakan sampel darah EDTA yang diencerkan dengan NaCl 0,9% atau Na-sitrat 3,8% dengan perbandingan 1:4 yang diperiksa dalam tabung Westergren dari bahan gelas (NCCLS, 2000; Lewis, 2006; Jou *et al*, 2011). Metode CLSI 2011 adalah revisi metode CLSI 2000 yang merekomendasikan dan menyatakan bahwa pemeriksaan LED dapat dilakukan dalam tabung Westergren yang terbuat dari bahan gelas atau plastik. Metode CLSI 2000 dan CLSI 2011 digunakan sebagai metode pemeriksaan LED standar internasional oleh badan akreditasi internasional bidang laboratorium yaitu International standardization Organisation (ISO)/IEC 17025 untuk bidang laboratorium (Lewis, 2006; Jou *et al*, 2011).

## **1.2 Identifikasi Masalah**

Masalah-masalah yang dapat diidentifikasi dari latar belakang penelitian, yaitu :

- Apakah hasil LED metode Westergren setara metode rujukan ICSH 1993.
- Apakah hasil LED metode CLSI 2011 setara metode rujukan ICSH 1993.
- Apakah hasil pengukuran LED pasca 2 jam mempunyai aspek klinis.

## **1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Maksud Penelitian**

Maksud penelitian ini yaitu ingin mengetahui :

- Apakah hasil LED metode Westergren setara metode rujukan ICSH 1993.
- Apakah hasil LED metode CLSI 2011 setara metode rujukan ICSH 1993.
- Apakah hasil pengukuran LED pasca 2 jam mempunyai aspek klinis.

### **1.3.2 Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui :

- Apakah hasil LED metode Westergren setara metode rujukan ICSH 1993.
- Apakah hasil LED metode CLSI 2011 setara metode rujukan ICSH 1993.
- Apakah hasil pengukuran LED pasca 2 jam mempunyai aspek klinis.

### **1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah**

#### **1.4.1 Manfaat Akademis**

Manfaat akademis yang diharapkan dari hasil penelitian ini adalah dapat menambah khasanah ilmu di bidang hematologi khususnya *blood rheology*, yaitu memperkaya informasi tentang validitas metode pengukuran laju endap darah metode Westergren dan CLSI 2011 terhadap metode rujukan ICSH tahun 1993. Selain itu juga untuk mengetahui aspek klinik hasil pengukuran LED pasca 2 jam, sehingga dapat menetapkan apakah interpretasi hasil LED pasca 2 jam masih perlu dilakukan atau tidak dalam praktek medis.

#### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Manfaat praktis yang diharapkan dari penelitian ini yaitu mendapatkan informasi dan memberi masukan kepada para praktisi di bidang kesehatan tentang apakah hasil pengukuran LED metode Westergren dan CLSI 2011 setara dan sesuai dengan hasil pemeriksaan LED metode rujukan pemeriksaan LED yaitu metode ICSH tahun 1993. Manfaat praktis lain dari penelitian ini yaitu untuk memastikan apakah metode Westergren masih layak dan relevan untuk pengukuran LED pada praktek laboratorium, serta keabsahan metode CLSI 2011 sebagai metode standar internasional yang digunakan oleh badan akreditasi internasional ISO/IEC 17025 bidang laboratorium sebagai metode acuan untuk evaluasi dan penilaian keabsahan metode-metode pemeriksaan LED baru yang banyak diluncurkan oleh produsen instrumen laboratorium dengan metode otomatis, dan mengetahui apakah pengukuran LED pasca 2 jam masih mempunyai aspek klinik dan tetap diperlukan.

### 1.5 Kerangka pemikiran

Prinsip dasar pemeriksaan LED adalah proses pengendapan partikel-partikel padat yaitu sel-sel eritrosit ke dasar tabung dalam suatu cairan yaitu plasma darah. Sampel darah yang telah diberi antikoagulan bila dibiarkan begitu saja dalam posisi tegak lurus pada rak LED di dalam ruang dengan suhu 20-25°C, maka sel-sel eritrosit akan mengendap ke dasar tabung dan terpisah dari plasma darah (ICSH, 1993; Bridgen, 1999; Estridge *et al*, 2000; Burns, 2004; Norderson, 2004).

Pengendapan eritrosit terjadi akibat agregasi sel-sel eritrosit yang membentuk *rouleaux* dan saling menempel, maka berat molekulnya menjadi semakin besar dan pengaruh gaya gravitasi menjadi semakin besar pula, akibatnya eritrosit mengendap ke dasar tabung. Proses pengendapan eritrosit pada pemeriksaan LED terdiri dari 3 fase, yaitu : fase pertama adalah fase pembentukan *rouleaux* yang berlangsung selama 10 menit; fase kedua adalah fase pengendapan sel-sel eritrosit secara cepat yang berlangsung selama 40 menit; fase ketiga adalah fase pemadatan *rouleaux* eritrosit disertai pengendapan dengan kecepatan lambat dimana terjadi proses agregasi sel-sel eritrosit dan pemadatan *rouleaux* sehingga eritrosit mengendap ke dasar tabung, fase ini berlangsung dalam waktu 10 menit (ICSH, 1993; Bridgen, 1999; Lewis, 2001; Morris & Davey, 2001; Burns, 2004). Pembacaan hasil pengukuran LED pasca 1 jam adalah berdasarkan jumlah waktu yang dibutuhkan untuk proses pengendapan sel-sel eritrosit berdasarkan prinsip pengukuran LED tersebut. Interpretasi pemeriksaan LED sejak dahulu dilakukan pasca 1 dan 2 jam, tetapi akhir-akhir ini telah ditetapkan oleh WHO pengukuran LED cukup dibaca pasca 1 jam saja atas dasar prinsip proses pengendapan eritrosit. Hal tersebut menjadi masalah kontroversial antar para klinisi di klinik. Sebagian klinisi masih tetap menginginkan hasil interpretasi LED pasca 1 dan 2 jam dengan alasan hasil interpretasi LED pasca 2 jam dapat digunakan untuk membedakan antara proses inflamasi atau infeksi dari proses kerusakan jaringan tubuh yang luas dalam tubuh pasien, seperti pada proses penyakit autoimun atau proses keganasan (Bridgen, 1999, Estridge *et al*, 2000; Kushner & Ballou, 2009).

Kecepatan pengendapan eritrosit ditentukan oleh interaksi antara dua gaya fisik yang berlawanan, yaitu tekanan ke bawah akibat gaya gravitasi bumi dan tekanan

ke atas akibat perpindahan plasma. Pengaruh gaya gravitasi pada pemeriksaan LED dalam keadaan normal relatif kecil karena seimbang dengan gaya pergeseran plasma ke atas. Kecepatan LED dipengaruhi oleh muatan negatif *zeta potential* yang terdapat pada permukaan eritrosit sehingga sel-sel eritrosit akan saling tolak menolak dan tidak mudah terbentuk *rouleaux* (Bridgen, 1999; Estridge *et al*, 2000; Herdiman T. Pohan, 2004). Pada saat terjadi proses inflamasi, sistem imun tubuh akan melepaskan protein fase akut, antara lain *C-reactive protein*, fibrinogen, imunoglobulin, dan sitokin-sitokin fase akut yang akan mengakibatkan penurunan muatan negatif *zeta potential* permukaan sel-sel eritrosit, sehingga mudah terjadi agregasi sel-sel eritrosit dan proses pembentukan *rouleaux* eritrosit lebih cepat. Kecepatan pembentukan *rouleaux* eritrosit akan mempengaruhi kecepatan LED (ICSH, 1993; Bridgen, 1999; Estridge *et al*, 2000; Kushner & Ballou, 2009).

Faktor-faktor lain yang mempengaruhi kecepatan LED antara lain, bentuk dan ukuran eritrosit, viskositas plasma, faktor teknis, dan suhu ruang tempat pemeriksaan LED dilakukan. Faktor viskositas plasma merupakan salah satu faktor penting yang mempengaruhi kecepatan laju endap darah (ICSH, 1993; Bridgen, 1999; Lewis, 2001; Morris & Davey, 2001; Burns, 2004).

Metode pemeriksaan Westergren konvensional menggunakan antikoagulan cair, yaitu Na-sitrat 3,8% maka diasumsikan akan mengakibatkan pengenceran sampel darah yang akan ditentukan laju endap darahnya. Maka ICSH pada tahun 1993 memodifikasi metode Westergren dengan mengganti antikoagulan cair Na-sitrat 3,8% dengan antikoagulan kering EDTA (*Ethylene Diamine Tetra-Acetic acid*) dengan tujuan untuk menghilangkan pengaruh faktor pengenceran sampel, sehingga perubahan viskositas plasma dapat ditiadakan (ICSH, 1993; Bridgen, 1999, Lewis, 2001; Herdiman T. Pohan, 2004).

CLSI pada tahun 2000 memodifikasi metode ICSH 1993, yaitu menggunakan larutan NaCl 0,9% atau Na-sitrat 3,8% untuk mengencerkan sampel darah EDTA dengan perbandingan 1:4. CLSI beranggapan antikoagulan EDTA kering dapat mempengaruhi morfologi eritrosit dan berdampak pada hasil pengukuran LED. CLSI pada tahun 2011 kemudian memodifikasi metode CLSI 2000 dengan

menyatakan bahwa pemeriksaan LED dapat dilakukan dengan menggunakan tabung yang terbuat dari bahan gelas atau plastik (Jou *et al*, 2011).

### **1.6 Hipotesis Penelitian**

- Hasil LED metode Westergren setara dengan metode rujukan ICSH 1993.
- Hasil LED metode CLSI 2011 setara dengan metode rujukan ICSH 1993.
- Hasil interpretasi LED pasca 2 jam tidak mempunyai aspek klinik.