

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Penyakit Ginjal Kronis

Penyakit ginjal menduduki peringkat ketiga setelah kanker dan penyakit jantung, yang mengancam jiwa. Sekitar 200.000 orang per tahunnya, berkembang menjadi gagal ginjal tahap akhir.<sup>14</sup> Penyakit ginjal kronik merupakan suatu proses patofisiologi dengan etiologi yang beragam, mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang progresif, yang umumnya berakhir dengan gagal ginjal. Sedangkan gagal ginjal adalah suatu keadaan klinis yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal yang ireversibel, di mana akan memerlukan terapi pengganti ginjal yang tetap berupa dialisis ataupun transplantasi ginjal.<sup>15</sup>

Dalam penegakan diagnosis penyakit ginjal kronis, harus memenuhi beberapa kriteria, antara lain:

- a. Kerusakan ginjal yang terjadi >3 bulan, berupa kelainan struktural atau fungsional, dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG), dengan manifestasi:
  - Kelainan patologis
  - Terdapat tanda kelainan ginjal, termasuk kelainan dalam komposisi darah atau urine atau kelainan dalam tes pencitraan
- b. LFG <60 ml/mnt/1,73m<sup>2</sup> selama 3 bulan, dengan atau tanpa kerusakan ginjal.<sup>14</sup>

Dalam perkembangannya penyakit ginjal kronis diklasifikasikan menjadi beberapa tahap berdasarkan LFG yang diukur menggunakan rumus Kockcroft-Gault sebagai berikut:

$$\text{LFG (ml/mnt/1,73m}^2) = \frac{(140 - \text{umur}) \times \text{Berat Badan (kg)}}{72 \times \text{kreatinin serum } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right)}$$

Pada wanita berat badan dikalikan 0,85

Berdasarkan rumus tersebut di atas, maka penyakit ginjal kronis diklasifikasikan menjadi:

Tabel 1. Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronis atas Dasar Derajat Penyakit

| Derajat<br>(ml/mnt/1,73 m <sup>2</sup> ) | Penjelasan                                | LFG               |
|--|---|-------------------|
| 1  | Kerusakan ginjal dengan LFG normal atau ↑ | ≥ 90              |
| 2  | Kerusakan ginjal dengan LFG ↓ ringan      | 60-89             |
| 3  | Kerusakan ginjal dengan LFG ↓ sedang      | 30-59             |
| 4  | Kerusakan ginjal dengan LFG ↓ berat       | 15-29             |
| 5  | Gagal ginjal                              | <15 atau dialisis |

## 2.2 Trombosit

### 2.2.1 Produksi Trombosit

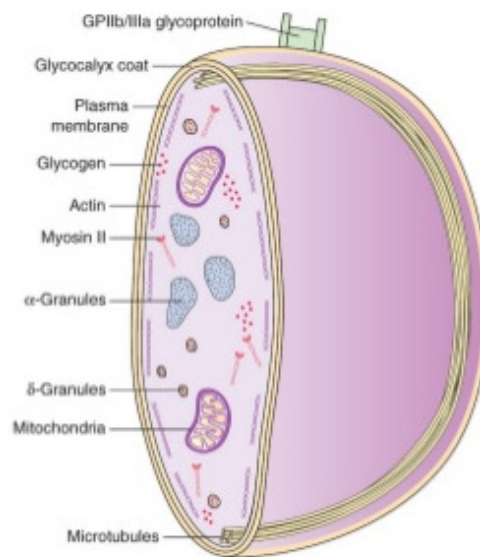
Sel trombosit berasal dari fragmentasi sitoplasma megakariosit sumsum tulang. Prekursor megakariosit, megakarioblast, muncul melalui proses diferensiasi dari sel induk hemopoetik. Megakariosit mengalami pematangan dengan replikasi inti endomitotik yang sinkron, memperbesar volume sitoplasma sejalan dengan penambahan lobus inti menjadi kelipatan duanya. Pada berbagai stadium dalam perkembangannya (paling banyak pada stadium inti delapan), sitoplasma menjadi granular dan trombosit dilepaskan. Produksi trombosit mengikuti pembentukan mikrovesikel dalam sitoplasma sel yang menyatu membentuk membran pembatas trombosit. Setiap sel megakariosit menghasilkan 1000-1500 trombosit. Sehingga diperkirakan akan dihasilkan 35.000/μL trombosit per hari. Interval waktu semenjak diferensiasi sel induk sampai produksi trombosit berkisar sekitar 10 hari.<sup>16</sup>

Trombopoetin adalah pengatur utama produksi trombosit, dihasilkan oleh hati dan ginjal. Trombosit mempunyai reseptor untuk trombopoetin (c-MPL) dan mengeluarkannya dari sirkulasi, karena itu kadar trombopoetin tinggi pada trombositopenia akibat aplasia sumsum tulang. Trombopoetin meningkatkan jumlah dan kecepatan maturasi megakariosit. Jumlah trombosit mulai meningkat 6 hari setelah dimulainya terapi dan tetap tinggi selama 7-10 hari. Interleukin-11 juga dapat meningkatkan trombosit dalam sirkulasi.<sup>13,17</sup>

Jumlah trombosit normal adalah sekitar  $250 \times 10^9/L$  (rentang  $150-400 \times 10^9/L$ ) dan lama hidup trombosit yang normal adalah 7-10 hari. Hingga sepertiga dari trombosit produksi sumsum tulang dapat terperangkap dalam limpa yang normal, tetapi jumlah ini meningkat menjadi 90% pada kasus splenomegali berat.<sup>13,18</sup>

### 2.2.2 Struktur Trombosit

Glikoprotein permukaan sangat penting dalam reaksi adhesi dan agregasi trombosit. Adhesi pada kolagen difasilitasi oleh glikoprotein Ia (GP Ia). Glikoprotein Ib dan IIb/IIIa penting dalam perlekatan trombosit pada *von Willebrand Factor* (vWF) dan subendotel vaskular. Reseptor IIb/IIIa juga merupakan reseptor untuk fibrinogen yang penting dalam agregasi trombosit.<sup>14,15</sup>



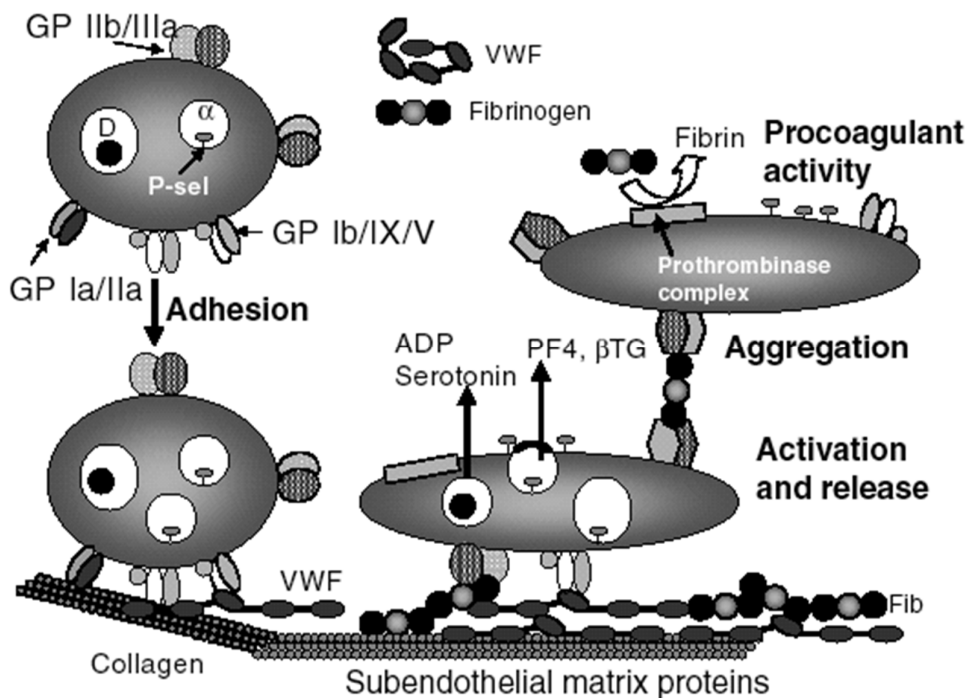
Gambar 1. Struktur Trombosit

Membran plasma berinvaginasi ke bagian dalam trombosit untuk membentuk suatu sistem membran (kanalikular) terbuka yang menyediakan permukaan reaktif yang luas tempat protein koagulasi plasma diabsorpsi secara selektif. Fosfolipid membran (faktor trombosit 3) sangat penting dalam konversi faktor X menjadi Xa dan protrombin (faktor II) menjadi thrombin (faktor IIa).<sup>14,15</sup>

Di bagian dalam trombosit terdapat kalsium, nukleotida (terutama ADP, ATP dan serotonin) yang terkandung dalam granula padat. Granula alfa mengandung antagonis heparin, faktor pertumbuhan (PDGF),  $\beta$ -tromboglobulin, fibrinogen, vWF. Organel spesifik lain meliputi lisosom yang mengandung enzim hidrolitik, dan peroksisom yang mengandung katalase. Selama reaksi pelepasan, isi granula dikeluarkan ke dalam sistem kanalikular.<sup>14,15</sup>

### 2.2.3 Fungsi Trombosit

Fungsi utama trombosit adalah pembentukan sumbat mekanik selama respon hemostasis normal terhadap cedera vascular. Tanpa trombosit, dapat terjadi kebocoran darah spontan melalui pembuluh darah kecil. Reaksi trombosit berupa adhesi, sekresi, agregasi dan fusi serta aktivitas prokagulannya sangat penting untuk fungsinya.<sup>19</sup>



Gambar 2. Fungsi Trombosit

Agar dapat terjadi hemostasis primer yang normal, dan agar trombosit memenuhi tugasnya membentuk sumbat trombosit inisial, maka harus terdapat trombosit dalam jumlah memadai di dalam sirkulasi, dan trombosit tersebut harus

berfungsi normal. Fungsi hemostasis normal memerlukan peran serta trombosit yang berlangsung secara teratur, yang penting dalam pembentukan sumbat hemostatik primer. Hal ini melibatkan, pada awalnya, adhesi trombosit, agregasi trombosit dan akhirnya reaksi pembebasan trombosit disertai rekrutmen trombosit lain.<sup>20</sup>

#### **2.2.3.1 Adhesi Trombosit**

Setelah cedera pembuluh darah, trombosit melekat pada jaringan ikat subendotel yang terbuka. Trombosit menjadi aktif apabila terpajan ke kolagen subendotel dan bagian jaringan yang cedera. Adhesi trombosit melibatkan suatu interaksi antara glikoprotein membrane trombosit dan jaringan yang terpajan atau cedera. Adhesi trombosit bergantung pada faktor protein plasma yang disebut faktor von Willebrand, yang memiliki hubungan yang integral dan kompleks dengan faktor koagulasi antihemofilia VIII plasma dan reseptor trombosit yang disebut glikoprotein Ib membrane trombosit. Adhesi trombosit berhubungan dengan peningkatan daya lekat trombosit sehingga trombosit berlekatan satu sama lain serta dengan endotel atau jaringan yang cedera. Dengan demikian, terbentuk sumbat hemostatik primer atau inisial. Pengaktifan permukaan trombosit dan rekrutmen trombosit lain menghasilkan suatu massa trombosit lengket dan dipermudah oleh proses agregasi trombosit.<sup>16,17,21</sup>

#### **2.2.3.2 Agregasi**

Agregasi adalah kemampuan trombosit melekat satu sama lain untuk membentuk suatu sumbat. Agregasi awal terjadi akibat kontak permukaan dan pembebasan ADP dari trombosit lain yang melekat ke permukaan endotel. Hal ini disebut gelombang agregasi primer. Kemudian, seiring dengan makin banyaknya trombosit yang terlibat, maka lebih banyak ADP yang dibebaskan sehingga terjadi gelombang agregasi sekunder disertai rekrutmen lebih banyak trombosit. Agregasi berkaitan dengan perubahan bentuk trombosit dari discoid menjadi bulat. Gelombang agregasi sekunder merupakan suatu fenomena ireversibel, sedangkan perubahan bentuk awal dan agregasi primer masih reversibel.

In vitro, agregasi dapat dipicu dengan reagen ADP, thrombin, epinefrin, serotonin, kolagen atau antibiotik ristosetin.

Agregasi in vitro juga terjadi dalam dua fase :

1. Agregasi primer atau reversible
2. Agregasi sekunder atau ireversibel.

Pengikatan ADP yang dibebaskan dari trombosit aktif ke membrane trombosit akan mengaktifkan enzim fosfolipase, yang menghidrolisis fosfolipid di membrane trombosit untuk menghasilkan asam arakidonat. Asam arakidonat adalah precursor mediator kimiawi yang sangat kuat baik pada agregasi maupun inhibisi agregasi yang terlibat dalam jalur prostaglandin. Melalui proses ini, asam arakidonat diubah di sitoplasma trombosit oleh enzim siklooksigenase menjadi endoperoksida siklik, PGG<sub>2</sub> dan PGH<sub>2</sub>. Stimulator kuat untuk agregasi trombosit, senyawa tromboksan A<sub>2</sub>, dihasilkan oleh kerja enzim tromboksan sintetase pada berbagai endoperoksidasiklik ini. Tromboksan A<sub>2</sub> adalah senyawa yang sangat aktif, tetapi tidak stabil yang mengalami penguraian menjadi tromboksan B<sub>2</sub> yang stabil dan inaktif. Tromboksan A<sub>2</sub> juga merupakan vasokonstriktor kuat yang akan mencegah pengeluaran darah lebih lanjut dari pembuluh yang rusak.

### **2.2.3.3 Reaksi Pembebasan**

Pemajanan kolagen atau kerja thrombin menyebabkan sekresi isi granul trombosit yang meliputi ADP, serotonin, fibrinogen, enzim lisosom,  $\beta$ -tromboglobulin dan factor trombosit 4. Kolagen dan thrombin mengaktifkan sintesis prostaglandin trombosit. Terjadi pelepasan diasilgliserol (yang mengaktifkan fosforilasi protein melalui protein kinase C) dan inositol trifosfat (menyebabkan pelepasan ion kalsium intrasel) menyebabkan terbentuknya tromboksan A<sub>2</sub>.

Agregasi primer melibatkan perubahan bentuk trombosit dan disebabkan oleh kontraksi mikrotubulus. Gelombang agregasi trombosit sekunder melibatkan terutama pelepasan mediator-mediator kimiawi yang terdapat di dalam granula padat. Pelepasan ini melengkapi fungsi utama ketiga trombosit, yaitu reaksi pembebasan. Reaksi pembebasan diperkuat oleh peningkatan kalsium intrasel, yang semakin mengaktifkan dan meningkatkan pembebasan tromboksan A<sub>2</sub>. Tromboksan A<sub>2</sub> memperkuat agregasi trombosit serta mempunyai aktivitas vasokonstriksi yang kuat. Reaksi pelepasan dihambat oleh zat-zat yang

meningkatkan kadar cAMP trombosit, salah satunya adalah prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) yang disintesis oleh sel endotel vascular. Prostrasiklin merupakan inhibitor agregasi trombosit yang kuat dan mencegah deposisi trombosit pada endotel vascular normal.

#### **2.2.3.4 Aktifitas Prokoagulan Trombosit**

Setelah agregasi trombosit dan reaksi pelepasan, fosfolipid membrane yang terpapar (factor trombosit 3) tersedia untuk 2 jenis reaksi dalam kaskade koagulasi. Kedua reaksi yang diperantarai fosfolipid ini bergantung pada ion kalsium. Reaksi pertama (tenase) melibatkan faktor IXa, VIIIa dan X dalam pembentukan faktor Xa. Reaksi kedua (protrombinase) menghasilkan pembentukan thrombin dari interaksi factor Xa, Va dan protrombin. Permukaan fosfolipid membentuk cetakan yang ideal untuk konsentrasi dan orientasi protein-protein tersebut yang penting.

#### **2.2.3.5 Agregasi Trombosit Irreversibel**

Konsentrasi ADP yang tinggi, enzim yang dilepaskan selama reaksi pelepasan dan protein kontraktil trombosit menyebabkan fusi yang irreversible pada trombosit yang beragregasi pada lokasi cedera vascular. Trombin juga mendorong terjadinya fusi trombosit, dan pembentukan fibrin memperkuat stabilitas sumbat trombosit yang terbentuk.

### **2.3 Tes Fungsi Trombosit**

#### **2.3.1 Waktu Perdarahan (*Bleeding Time*)**

Pemeriksaan waktu perdarahan ini berfungsi untuk menilai kemampuan vaskuler dan trombosit untuk menghentikan perdarahan. Waktu perdarahan ini dipengaruhi oleh faktor trombosit, pembuluh darah, dan faktor koagulasi. Pemeriksaan ini merupakan tes yang kurang memuaskan karena tidak dapat dilakukan standarisasi tusukan baik mengenai dalamnya, panjangnya, lokasinya, maupun arahnya sehingga perbedaan korelasi antara hasil tes ini dan keadaan klinik tidak begitu baik. Menurut Thompson, waktu perdarahan tidak efektif untuk menilai resiko perdarahan maupun untuk menilai respon terapi.<sup>22;23</sup>

Apabila terjadi luka pada pembuluh darah kecil maka akan terjadi vasokonstriksi yang secara reflektorik menyebabkan aliran darah ke daerah

luka akan berkurang dan kemudian akan dipertahankan oleh faktor local 5-hidroksitriptamin (5-HT, serotonin) dan epinefrin.<sup>24</sup>

Prinsip dari pemeriksaan waktu perdarahan adalah untuk menentukan lamanya waktu perdarahan pada luka yang mengenai kapiler. Ada 2 macam cara untuk memeriksa waktu perdarahan yaitu cara *Ivy* dan *Duke*. Pada cara *Ivy*, mula-mula dipasang tensimeter dengan tekanan 40 mmHg di daerah lengan atas, kemudian dilakukan tindakan antiseptis dengan kapas alkohol, kulit lengan bawah bagian volar diregangkan lalu dilakukan tusukan dengan lanset sedalam 3 mm. stopwatch dijalankan pada saat darah keluar. Setiap 30 detik darah dihisap dengan kertas saring. Stopwatch dihentikan setelah darah tidak keluar lagi.

Pada cara *Duke*, mula-mula dilakukan tindakan antiseptis pada anak daun telinga, kemudian tusuk tepi anak daun telinga dengan lanset. Stopwatch dijalankan pada saat darah keluar. Setiap 30 detik darah yang keluar dihisap dengan kertas saring. Stopwatch dihentikan jika darah tidak keluar lagi. Nilai rujukan berkisar 1-3 menit.

### **2.3.2 Agregasi Trombosit**

Tahun 1962 O'Brien dan Born menemukan instrument untuk mengukur agregasi trombosit yang memakai dasar turbidimetri. Alat ini distandarisasi memakai plasma kaya trombosit (PRP) sebagai 0% agregasi dan plasma miskin trombosit (PPP) sebagai 100% agregasi. Dicatat transmisi cahaya yang melalui cuvet berisi suspensi trombosit yang diaduk pada suhu 37°C. Bila terbentuk aggregate setelah penambahan agonis, dijumpai peningkatan transmisi cahaya. Respon agregasi trombosit dihitung dengan membagi jarak dari baseline ke agregasi maksimal dengan jarak dari baseline ke agregasi 100%. Agonis yang berbeda menghasilkan pola agregasi yang berbeda. Pola agregasi trombosit dikenal respon primer terhadap penambahan agonis eksogen seperti ADP, diikuti respon sekunder dari pelepasan adenine nukleotida yang terdapat dalam granula padat trombosit. Respon tersebut dikenal sebagai gelombang pertama dan kedua. Respon bifasik ini dapat tidak terlihat pada penambahan agonis konsentrasi tinggi. Dengan agonis kolagen, pola agregasi menggambarkan adhesi trombosit dengan fibril



kolagen diikuti agregasi trombosit. Aspirin dapat menghambat agregasi trombosit dengan agonis kolagen dosis rendah, tetapi pada dosis yang lebih tinggi agregasi masih terjadi.

Agregasi trombosit dapat diukur dengan menimbulkan kontak antara plasma kaya trombosit dengan suatu zat penginduksi agregasi. Sebagian besar zat penginduksi ini seperti kolagen, epinefrin dan thrombin bekerja melalui efek ADP yang dibebaskan sendiri oleh trombosit. Penambahan ADP eksogen menyebabkan agregasi secara langsung. Agregasi dikuantifikasi dengan menentukan apakah plasma kaya trombosit yang keruh menjadi jernih karena trombosit yang semula membentuk suspensi merata membentuk agregat berupa gumpalan-gumpalan besar yang kurang memendarkan cahaya sehingga transmisi sinar melalui tabung lebih mudah. Agregometer adalah suatu spektrofotometer yang diadaptasi untuk mencatat perubahan dalam transmisi sinar sementara mempertahankan suhu yang konstan dan pengocokan perlahan terhadap suspensi trombosit.

Setelah diperoleh suatu kurva normal transmisi cahaya, trombosit yang diperiksa dipajankan ke berbagai zat dan berbagai kondisi. Aspirin, obat antiinflamasi yang lain, dan banyak obat dari golongan fenotiazin sangat menghambat kemampuan kolagen dan epinefrin menimbulkan agregasi, tetapi tidak mengganggu efek langsung ADP. Gangguan konstitusional fungsi trombosit berbeda satu sama lain dalam sifat bahan yang gagal memicu agregasi. Pasien yang dicurigai mengidap gangguan ini harus bebas dari semua obat selama paling tidak 1 minggu sebelum pemeriksaan.

Dalam melakukan uji, pungsi vena harus mulus (nontraumatik). Jumlah trombosit yang digunakan untuk uji harus distandarisasi karena respon agregasi dipengaruhi oleh jumlah trombosit. Hal inilah yang menyebabkan pasien trombositopenia sulit dievaluasi. Pemeriksaan agregasi harus dilakukan dalam 3 jam setelah pengambilan sampel. Sampel jangan pernah dimasukkan ke lemari pendingin karena hal ini menghambat fungsi trombosit; karena itu, uji dilakukan pada suhu 37°C. Antikoagulan yang digunakan adalah natrium sitrat, dan sampel jangan dimasukkan ke wadah kaca karena bahan ini akan mengaktifkan trombosit.

Sampel yang mengalami hemolisis atau lipemik dapat mengganggu interpretasi densitas optis.

Bahan-bahan penginduksi agregasi yang paling sering digunakan adalah ADP dengan berbagai konsentrasi, kolagen, epinefrin, ristosetin, thrombin dan asam arakidonat.

ADP konsentrasi rendah memicu agregasi bifasik dengan gelombang primer dan sekunder. ADP konsentrasi tinggi memicu hanya satu gelombang agregasi. Pasien dengan gangguan pembebasan trombosit gagal memperlihatkan gelombang agregasi kedua. Pasien dengan tromboastenia Glanzmann tidak memperlihatkan agregasi trombosit pada pemberian ADP.

Agregasi dengan kolagen menghasilkan suatu periode laten yang diikuti oleh sebuah gelombang agregasi. Penurunan agregasi terhadap kolagen terjadi pada pasien yang mendapat aspirin dan obat anti-inflamasi.

Agregasi dengan epinefrin biasanya bersifat bifasik. Agregasi yang dipicu oleh epinefrin ini juga terganggu pada pasien yang mendapat aspirin dan obat anti-inflamasi. Demikian juga, agregasi thrombin bersifat bifasik dan mungkin terganggu pada defek trombosit intrinsik tertentu.

Walaupun defek kongenital fungsi trombosit jarang dijumpai, banyak penyakit didapat yang menekan mekanisme pembebasan trombosit. Aspirin jelas merupakan obat yang paling sering menjadi penyebab, tetapi hanya sedikit pasien yang mengalami perdarahan yang cukup serius sehingga diperlukan pemeriksaan trombosit. Pasien dengan uremia, penyakit hati yang parah atau penyakit terkait alkohol tahap lanjut sering mengalami gangguan perdarahan kompleks yang mencakup disfungsi trombosit. Ketiga penyakit ini menekan efek kolagen, epinefrin atau ADP eksogen yang ditambahkan langsung pada pembebasan ADP. Gangguan-gangguan mieloproliferatif dan disproteinemia dapat menimbulkan kelainan serupa.

#### **2.4 Trombosit pada Gagal Ginjal Kronis**

Perdarahan dilaporkan terjadi pada 40-50% pasien dengan PGK.<sup>5,11</sup> Penelitian lain juga menyebutkan bahwa kejadian perdarahan sekitar 24% pada

pasien dengan hemodialisis.<sup>25</sup> Penelitian berbasis rumah sakit juga menunjukkan bahwa resiko terjadinya perdarahan meningkat 2 kali lipat pada pasien dengan PGK.<sup>10</sup> Secara klinis, peningkatan kecenderungan perdarahan pada pasien dengan PGK dapat bermanifestasi pada perdarahan saluran cerna, perdarahan retina, ekimosis, purpura, perdarahan gusi, perdarahan kelamin, batuk darah, telangiectasis, perdarahan sendi serta pteki.<sup>5,11</sup> Kejadian perdarahan pada pasien PGK didasari dari beberapa segi seperti dari trombosit, interaksi trombosit dengan dinding pembuluh darah, serta anemia.

#### **2.4.1 Trombosit**

Fungsi trombosit terganggu pada pasien dengan gangguan ginjal berat.<sup>3,26</sup> Abnormalitas pada fisiologis trombosit pada pasien-pasien PGK yaitu gangguan dari granula  $\alpha$  trombosit.<sup>27,28</sup> Granula ini berisi faktor 4 trombosit, perubahan faktor pertumbuhan  $\beta$ 1, fibronektin, serotonin dan faktor koagulasi V dan XIII. Pada keadaan uremik, granula  $\alpha$  meningkatkan rasio ATP/ADP dan menurunkan serotonin. Selanjutnya, perangsang trombin melepaskan ATP bersamaan dengan peningkatan kalsium dan gangguan aliran kalsium intraseluler sehingga terjadi disfungsi trombosit dan perdarahan pada pasien dengan uremik.<sup>27</sup> Trombosit pada pasien PGK juga menggambarkan deregulasi metabolisme asam arakidonat dan prostaglandin disertai gangguan sintesis dan atau pelepasan tromboksan A<sub>2</sub> yang menghasilkan penurunan adhesi dan agregasi trombosit yang diikuti gangguan perdarahan.<sup>27,29</sup>

Sejumlah toksin uremik, seperti fenol, asam fenolat (gangguan agregasi trombosit primer pada ADP), asam guanidinosuksinat (menghambat gelombang kedua ADP yang menginduksi agregasi), mempengaruhi fungsi trombosit.<sup>30,31</sup> Peningkatan kalsium bersamaan dengan abnormalitas mobilisasi kalsium terhadap rangsangan berbeda dapat juga berkontribusi pada penurunan aktifitas trombosit pada pasien uremik. Oleh karena gangguan metabolisme kalsium, hormon paratiroid diasumsikan terpengaruh pada gangguan ini. Walaupun hormon paratiroid menghambat agregasi trombosit secara *in vitro*, investigasi klinis memperlihatkan tidak ada efek hormon paratiroid pada waktu perdarahan pada pasien-pasien PGK.<sup>32</sup>

Lebih lanjut, stres oksidatif dan juga inflamasi, keduanya dijumpai pada pasien PGK, juga memiliki efek pada fungsi trombosit.

#### **2.4.2 Interaksi Trombosit dan Dinding Pembuluh Darah**

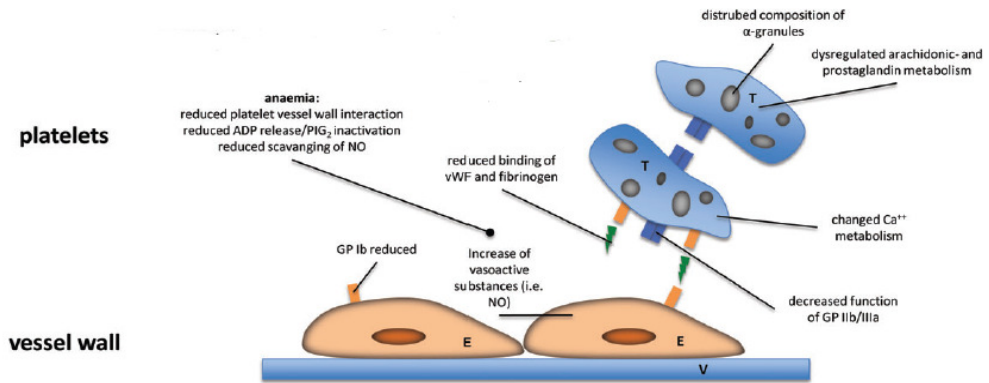
Ikatan trombosit ke dinding pembuluh darah diperantarai oleh protein adhesi fibrinogen dan vWF dan reseptor GP Ib serta GP IIb/IIIa.<sup>3</sup> penurunan jumlah GP Ib pada trombosit terlihat pada pasien uremik,<sup>5</sup> yang dikaitkan dengan kemungkinan proteolisis GP Ib yang tinggi dalam kondisi ini.<sup>33</sup> Gangguan ikatan antara vWF serta fibrinogen bertanggung jawab terhadap terjadinya penurunan fungsi kompleks GP IIb/IIIa. Masalah ikatan ini dapat dihubungkan antara pengaruh toksin uremik dengan ikatan ini.<sup>34,35</sup>

Lebih lanjut, zat vasoaktif seperti NO, penghambat agregasi trombosit melalui pembentukan cGMP, atau prostasiklin, di mana mengatur tonus pembuluh darah, dapat juga memainkan peranan pada gangguan hemostasis pada PGK. Kadar prostasiklin di plasma, konsentrasi metabolit NO meningkat pada pasien uremik, sehingga berkontribusi pada disfungsi hemostasis dengan peningkatan resiko perdarahan.<sup>36,37</sup>

#### **2.4.3 Anemia**

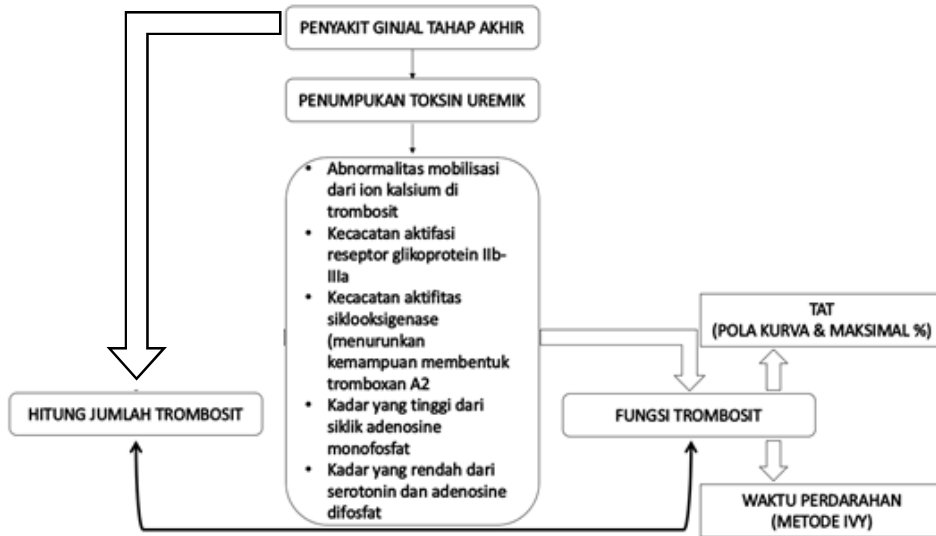
Faktor penting yang menimbulkan gangguan perdarahan pada pasien uremik pada anemia renal itu sendiri.<sup>38</sup> Pada pasien dengan PGK, anemia secara langsung mempengaruhi waktu perdarahan.<sup>39,40</sup>

Eritrosit mengarahkan trombosit menuju dinding pembuluh darah untuk merangsang pelepasan ADP dan inaktivasi PGI<sub>2</sub>, sehingga mereangasang fungsi trombosit.<sup>41</sup> Dan juga hemoglobin juga berperan sebagai “pembersih” NO.<sup>42</sup> Sehingga, anemia menurunkan fungsi trombosit dengan mengurangi interaksi trombosit dengan dinding pembuluh darah, menurunkan pelepasan ADP/inaktivasi PGI<sub>2</sub> sehingga efek “pembersih”nya berkurang.



Gambar 3. Pengaruh PGK terhadap resiko terjadinya perdarahan

## 2.5 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 4. Kerangka Konsep