

TINJAUAN PUSTAKA

Reologi Darah dan Efeknya pada Berbagai Kondisi Klinis

Theresia Monica Rahardjo, Himendra Wargahadibrata

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif

¹Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha

²Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Darah merupakan cairan heterogen yang mengandung suspensi sel-sel darah yaitu eritrosit, leukosit dan trombosit, di dalam cairan plasma yang tersusun dari air, protein, ion-ion mineral, hormon-hormon dan glukosa. Reologi darah diketahui berperan penting dalam sirkulasi. Viskositas darah bergantung pada gaya gesek dan ditentukan oleh hematokrit, viskositas plasma, distribusi dan sifat-sifat mekanis sel darah. Reologi darah dapat terganggu pada berbagai proses patologis seperti gangguan hematokrit, deformabilitas, dan agregasi eritrosit. Gangguan hematokrit secara nyata berkontribusi terhadap variasi hemoreologi dan beberapa kondisi fisiologis ekstrim. Deformabilitas eritrosit sensitif terhadap homeostasis lokal dan umum baik akibat faktor endogen maupun eksogen. Agregasi eritrosit terutama ditentukan oleh komposisi protein plasma dan sifat lapisan permukaan eritrosit seperti yang terjadi pada fase akut gangguan inflamasi, selain itu juga dipengaruhi oleh proses penuaan *in vivo*, radikal bebas atau enzim-enzim proteolitik. Gangguan reologi selanjutnya akan menyebabkan gangguan aliran darah dan memengaruhi perfusi jaringan sehingga akan memperburuk fungsi organ bila proses patologis juga mengganggu sistem vaskular. Dalam ulasan ini akan dibahas mengenai pengaruh reologi darah terhadap berbagai keadaan patologis seperti sepsis, hipertensi dan diabetes melitus.

Kata kunci: Eritrosit, gaya gesek, reologi, viskositas

Blood Rheology and It's Effect in Various Clinical Conditio

Abstract

Blood is a heterogen fluid consists of a suspension of blood cells, erythrocyte, leucocyte, thrombocyte, in a liquid plasma which contains water, proteins, mineral ions, hormones and glucose. Blood rheology is well known has an important rule in circulation. Blood viscosity depend on shear forces and determined by hematocrit, plasma viscosity, blood cells distribution and mechanical properties. Blood rheology can be altered in various pathology proccess like diorder of hematocrit, erythrocyte deformability and aggregation. Hematocrit alteration contributed significantly to hemorheology variation and extreme physiologist conditions. Erythrocyte deformability sensitive to local and general homeostasis caused by endogen or exogen factors. Erythrocyte aggregation is determined by plasma protein composition and erythrocyte surface properties like acute phase of inflammation, other factors are *in vivo* aging, free radical and proteolytic enzymes. Rheology alteration will cause impairment of blood fluidity which is significantly affect tissue perfusion and result in organ function deteriorations, especially if disease processes also disturb vascular properties. This review will reveal blood rheology effect on various pathological conditions, like sepsis, hypertension and diabetes mellitus.

Key words: Erythrocyte, rheology, shear forces, viscosity

Korespondensi: Theresia Monica Rahardjo., dr., SpAn., KIC., M.Kes Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung, Jl. Mekar sari No 27 Kompleks Istana Mekar wangi Soekarno-Hatta Bandung *Mobile* 081572017196, *Email* theresiarahardjo@gmail.com

Pendahuluan

Darah merupakan suatu larutan heterogen yang terdiri atas 2 komponen, yaitu sel-sel darah dan cairan plasma. Sel-sel darah terdiri atas eritrosit, leukosit, dan trombosit sedangkan cairan plasma mengandung air, protein, molekul-molekul organik, dan ion-ion mineral. Terdapat 7 macam sel dan fragmen sel di dalam plasma. Darah mempunyai 2 fungsi, yaitu yang pertama sebagai media transpor oksigen, dan karbondioksida, nutrisi, elektrolit, hormon, sisa metabolisme, dan panas, fungsi ini dijalankan oleh eritrosit. Fungsi ke dua sebagai sistem pertahanan tubuh melawan infeksi dan material asing dari luar tubuh, dilaksanakan oleh leukosit. Setiap pria dewasa memiliki 5–6 lt darah, sedangkan wanita dewasa sekitar 4–5 lt dengan suhu sekitar 100.4°F. Darah memiliki viskositas 5 kali air dengan pH 7,35–7,45 dan warna merah terang sampai gelap.¹

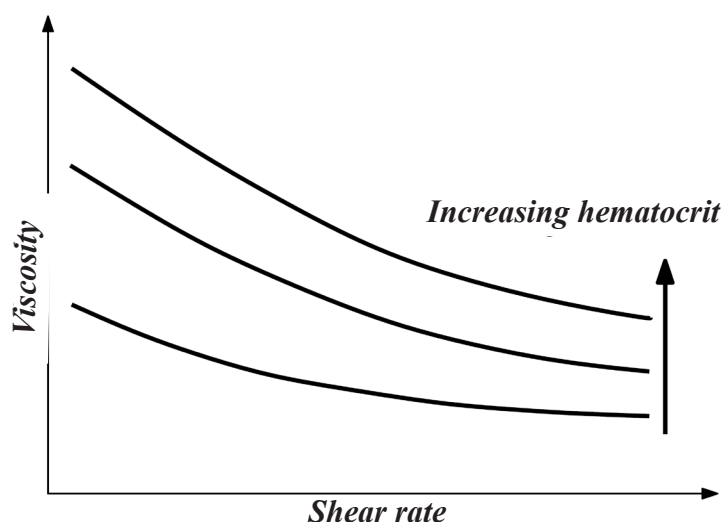
Karakteristik reologi pada darah ditentukan dari sifat-sifat ke 2 komponen darah tersebut, interaksi keduanya dengan satu sama lain pada lingkungan sekitarnya. Reologi darah dipengaruhi oleh faktor fisik eksternal seperti suhu, kepadatan massa, asupan cairan, nutrisi dan obat-obatan. Viskositas darah dipengaruhi oleh viskositas plasma, tingkat hematokrit (Ht), distribusi sel-sel darah dan sifat-

sifat mekanis sel-sel darah. Viskositas darah juga dipengaruhi oleh kekuatan deformasi dan kondisi fisik lingkungan sekitar. Cairan plasma bersifat newtonian sedangkan darah secara keseluruhan bersifat non-Newtonian dan memperlihatkan semua tanda reologi non-Newtonian yaitu tingkat kemampuan deformabilitas/perubahan bentuk (*deformation rate dependency*), viskoelastisitas (*viscoelasticity*), tegangan luluh (*yield stress*) dan tiksotrofi (*thixotropy*). Pada manusia, sel eritrosit merupakan sel darah terbanyak dengan konsentrasi sekitar 45% dari seluruh volume darah. Tingginya jumlah sel eritrosit tersebut menyebabkan sifat-sifat non-Newtonian darah secara keseluruhan sebagian besar ditentukan oleh keberadaan dan kondisi eritrosit.^{1,2}

Komponen Sel Darah

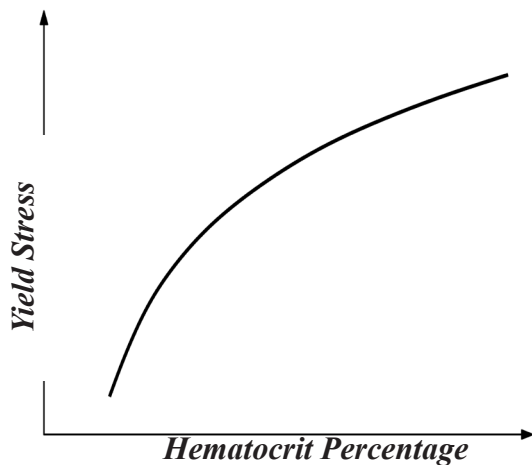
Eritrosit

Eritrosit merupakan sel darah yang dilapisi oleh membran dan berisi hemoglobin (Hb) dan berbagai garam. Viskositas cairan di dalam eritrosit sekitar 5–10 kali dibanding dengan cairan di luar eritrosit. Eritrosit akan membentuk agregat yang disebut *rouleaux* bila berada di dalam cairan plasma yang tidak bergerak. Hemoglobin merupakan komponen protein transpor yang membentuk 95% dari eritrosit. Setiap Hb terdiri

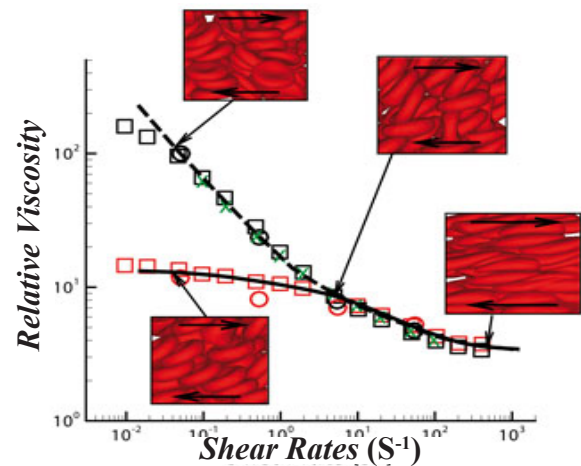


Gambar 1 Viskositas Darah sebagai Fungsi dari Laju Gesek terhadap Konsentrasi Hematokrit

Dikutip dari: Sochi T.¹



Gambar 2 Hubungan Tegangan Luluh (yield stress) dengan Tingkat Hematokrit.
Dikutip dari: Sochi T.¹



Gambar 3 Viskositas relatif non-Newtonian.
Dikutip dari: Inside.³

dari 2 rantai alfa dan 2 rantai beta. Setiap rantai memiliki molekul tunggal hem yang mengandung pigmen besi. Eritrosit diproduksi oleh sel stem dalam sumsum tulang. Eritrosit tidak memiliki inti sel sehingga eritrosit tidak dapat membelah. Masa hidup eritrosit sekitar 120 hari, dan setelah 120 hari membran sel eritrosit akan mengalami penghancuran di hati dan limpa.¹

Hematokrit

Hematokrit (Ht) merupakan persentasi seluruh darah dibagi oleh eritrosit. Nilai Ht pada pria sekitar 46 (40–54) dan pada wanita 42 (37–47). Hematokrit yang rendah dapat mengindikasikan anemia, sedangkan nilai yang tinggi menunjukkan kemungkinan polisitemia.¹

Leukosit

Leukosit merupakan sel darah yang berinti dan berukuran lebih besar dari eritrosit. Leukosit berfungsi menghasilkan antibodi untuk melawan infeksi yang disebabkan bakteri, virus, dan protein-protein asing. Leukosit juga membersihkan toksin, sisa metabolisme dan sel-sel yang rusak atau abnormal. Setiap μL darah mengandung sekitar 6.000–9.000 leukosit atau sekitar sepersen dari seluruh volume darah. Kebanyakan sel leukosit berada di dalam jaringan konektif atau organ sistem limfatik dan bertahan 18–36 jam sebelum dihancurkan. Leukosit

diklasifikasikan berdasarkan granula yang dimilikinya menjadi granulosit yang melindungi tubuh dari infeksi yaitu basofil, eosinofil dan netrofil, serta agranulosit yang merupakan bagian pada sistem imunitas yaitu limfosit dan monosit. Netrofil berjumlah sekitar 60%, limfosit 30%, monosit 6%, eosinofil 3%, dan basofil 1% dari keseluruhan leukosit.¹

Trombosit

Trombosit atau disebut platelet sebenarnya bukan merupakan sel yang sesungguhnya melainkan fragmen sel dengan ukuran 1–4 μm . Trombosit akan berkumpul di lokasi trauma atau luka serta melepaskan dari substansi-substansi kimia yang memulai proses pembekuan darah sehingga perdarahan berhenti dan luka dapat menutup. Masa hidup sekitar 9–12 hari sebelum dihancurkan oleh fagosit limpa. Jumlah normal trombosit, yaitu 350.000 sel/ μL . Trombosit diproduksi di dalam sumsum tulang dari sel berukuran raksasa yang disebut megakariosit.¹

Komponen Plasma

Viskositas plasma ditentukan oleh kandungan air dan komponen makromolekular plasma sehingga viskositas darah dipengaruhi oleh konsentrasi protein plasma dan jenis protein yang terdapat di dalam plasma, seperti fibrinogen dan globulin. Fibrinogen diketahui sebagai reaktan akut yang

meningkat selama reaksi inflamasi dan dapat meningkat sebesar lima kali serta meningkatkan viskositas plasma. Konsentrasi fibrinogen plasma juga merupakan penentu penting dari agregasi eritrosit. Peningkatan konsentrasi imunoglobulin plasma pada diskrasia sel plasma seperti mieloma multipel dapat menyebabkan hiperviskositas dan agregasi eritrosit berat.³⁻⁵

Karakteristik Non-Newtonian

Telah disebutkan dari yang sebelumnya bahwa darah secara keseluruhan bersifat non-Newtonian sehingga menunjukkan semua tanda reologi non-Newtonian, yaitu kemampuan deformabilitas, viskoelastisitas, tegangan luluh dan tiksotrofi. Sifat-sifat tersebut tidak hanya memengaruhi pola aliran dan transportasi cairan darah tetapi juga berefek terhadap stres mekanik pada dinding pembuluh darah dan jaringan sekitarnya terutama pada dinding pembuluh darah yang tidak beraturan seperti pada arteri yang mengalami stenosis.¹

Laju deformabilitas

Deformabilitas eritrosit merupakan kemampuan eritrosit untuk berubah bentuk menyesuaikan dengan lokasi sekitarnya. Deformabilitas eritrosit ditentukan dengan menghitung volume eritrosit yang melewati filter berukuran sekitar 5 µm dalam satu menit (VRBC). Eritrosit akan berbentuk elips dan mensejajarkan aksisnya dengan arah aliran darah ketika darah melewati arteri besar dengan kecepatan tinggi (arteri dengan diameter >3 mm) saat sistol. Kemampuan deformabilitas eritrosit menjadi penting dalam mikrosirkulasi. Diameter eritrosit sekitar 8 µm, sedangkan diameter terkecil lumen pembuluh darah kapiler sekitar 4–9 µm sehingga eritrosit harus menyesuaikan bentuknya supaya dapat melewati pembuluh darah tersebut dan mempertahankan oksigenasi kepada jaringan sekitarnya. Penentu utama deformabilitas eritrosit meliputi bentuk sel dalam hal ini rasio permukaan terhadap volume, sifat mekanis membran sel dan sitoskeletonnya, dan viskositas intraselular yang berhubungan dengan konsentrasi hemoglobin.²

Viskoelastisitas

Darah menjadi semakin cair seiring dengan

peningkatan laju gesekan tinggi (*high shear rate*) dan sebaliknya viskositas darah meningkat dan darah menjadi semakin kental pada laju gesek yang rendah (*low shear rate*). Viskositas darah pada laju gesek rendah (1,0/detik) dapat dikatakan menggambarkan kondisi diastol secara *in vivo*, sedangkan viskositas darah pada laju gesek tinggi 300/detik menggambarkan aliran secara *in vivo* saat sistol. Laju gesek didefinisikan sebagai gradien kecepatan yang memiliki nilai maksimal pada dinding pembuluh darah dan nilai minimal mendekati nol di bagian tengah pembuluh darah. Dapat dikatakan efek viskoelastisitas ditingkatkan oleh aliran darah yang pulsatif.^{1,2}

Suatu penelitian telah menyebutkan bahwa walaupun resistensi aliran dan tegangan gesekan dinding pembuluh darah (*wall shear stress*) meningkat seiring dengan peningkatan ukuran stenosis, sifat non-Newtonian darah berfungsi sebagai faktor-faktor regulasi untuk menurunkan resistensi serta stres sehingga berkontribusi dalam proteksi tubuh. Dalam hal ini, tampaknya tegangan gesek memegang peran utama dalam fasilitasi aliran darah melewati pembuluh darah yang stenotik.^{1,2}

Walaupun hematokrit merupakan salah satu variabel terpenting yang memengaruhi nilai viskositas secara keseluruhan, viskositas pada laju gesek yang rendah ditentukan oleh agregasi eritrosit sedangkan viskositas pada laju gesek tinggi ditentukan oleh deformabilitas eritrosit. Selain itu, viskositas pada laju gesek yang rendah berhubungan dengan konsentrasi fibrinogen dan globulin plasma. Secara umum, viskositas darah ditentukan oleh parameter makroreologi yaitu hematokrit serta protein serum dan parameter mikroreologi yaitu agregasi dan deformabilitas eritrosit.^{1,2}

Tegangan luluh

Darah juga menunjukkan sifat tegangan luluh yang berasal dari agregasi eritrosit pada laju gesek rendah membentuk *rouleaux* yang dapat menghambat aliran darah. Agregasi eritrosit secara *in vivo* terjadi saat aliran darah berhenti sejenak saat diastol terutama pada ruangan di antara katup dan dinding aorta atau pada bifurkasi arteri besar. Dengan kata lain, eritrosit

selalu mengalami proses agregasi dan disagregasi bergantian secara *in vivo* dalam keadaan fisiologi normal.¹

Agregasi sel eritrosit terjadi bila keseimbangan antara kekuatan proses agregasi dan disagregasi mengalami gangguan. Kekuatan agregasi meliputi makromolekul seperti fibrinogen, permukaan sel disebelahnya dan penurunan afinitas pelarut sel. Kekuatan disagregasi meliputi kekuatan gesekan cairan, repulsi elektrostatis antar sel dan energi elastik membran sel.^{1,2}

Tegangan luluh memiliki suatu korelasi positif terutama dengan konsentrasi fibrinogen plasma dan hematokrit, faktor lain adalah konsentrasi mineral. Tegangan luluh akan menghilang bila hematokrit turun dibawah nilai kritis. Tegangan luluh berkontribusi terhadap pembekuan darah dan proses penyembuhan serta pembentukan trombus dan penyumbatan pembuluh darah pada beberapa kondisi patologis seperti stroke.^{1,2}

Tiksotropik

Tiksotropik merupakan sifat yang berhubungan dengan laju gesek. Tiksotropik sangat nyata pada laju gesek rendah dalam jangka waktu lama. Sifat ini sangat sensitif terhadap komposisi darah dan dapat menunjukkan variasi luas antar individu dan antar kondisi biologis.^{1,2}

Reologi Darah dan Kondisi Klinis

Sepsis

Sepsis merupakan suatu kondisi yang ditandai dengan kegagalan pada mikrosirkulasi untuk memenuhi kebutuhan oksigenasi sel-sel tubuh. Pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa reologi darah, dalam hal ini eritrosit, mengalami gangguan pada pasien sepsis. Gangguan reologi eritrosit tersebut meliputi peningkatan agregasi, penurunan deformabilitas dan alterasi bentuk sel eritrosit, yang ikut berperan dalam perubahan mikrosirkulasi yang terjadi pada keadaan sepsis, menyebabkan keterbatasan serta penurunan proses oksigenasi yang akhirnya menimbulkan gagal organ.⁶

Pada suatu penelitian menyebutkan bahwa perubahan reologi sel eritrosit terjadi pada tahap awal terjadinya sepsis. Eritrosit berbentuk lebih spheris serta mengalami penurunan kapasitas

perubahan bentuk pada pasien ICU. Selain itu, eritrosit lebih mudah mengalami agregasi pada pasien sepsis dibanding dengan pasien bukan sepsis ataupun sukarelawan normal. Peningkatan proses agregasi disebabkan oleh adanya gangguan pada membran sel eritrosit. Bentuk bikonkaf sel eritrosit ditentukan oleh sifat statis dan dinamik membran eritrosit, yang berasal dari komposisi kimia, organisasi molekular dan sifat fisik dari komponen utamanya yaitu lipid, protein dan karbohidrat.⁶

Kandungan asam sialik membran sel eritrosit menurun pada pasien sepsis sejak hari pertama sepsis, serupa dengan yang terjadi pada proses penuaan. Penurunan pada asam sialik juga akan mempengaruhi proses eritrofagositosis. Beberapa penelitian mendeskripsikan terjadinya gangguan pada lipid membran eritrosit pada sepsis. Salah satunya menyebutkan pengikatan lipopolisakarida (LPS) ke membran eritrosit pada pasien sepsis.^{7,8} Selain itu terjadi peningkatan pengikatan annexin V pada membran sel eritrosit pasien sepsis yang menimbulkan dugaan terjadinya peningkatan ekspresi fosfatidilserin dari permukaan dalam ke permukaan luar lapisan bi-lipid membran sel eritrosit. Mekanisme fisiopatologis dari hasil ini diduga disebabkan formasi *ceramide* membran yang meningkatkan konsentrasi Ca^{2+} . Hal ini akan menstimulasi lorong K^+-Ca^{2+} yang bersama dengan lorong Cl^- akan mengeluarkan KCl dari dalam sel yang akhirnya menyebabkan dehidrasi selular.⁹ Sebab lain gangguan deformabilitas adalah spesies oksigen radikal (ROS) atau radikal bebas yang dihasilkan lekosit teraktivasi pada membran sel eritrosit. Penurunan deformabilitas eritrosit terjadi apabila lekosit ditambahkan ke eritrosit dan gangguan tersebut akan semakin nyata bila lekosit distimulasi oleh *tumor necrosis factor (TNF)* dan atau *N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (fMLP)*.^{10,11}

Gangguan reologi sel darah tersebut berperan dalam patofisiologi proses tromboembolik pada pasien sepsis. Hal ini menyebabkan peningkatan risiko komplikasi tromboembolik pada pasien sepsis seperti trombus vena dalam, emboli paru, stroke emboli dan iskemia miokardial.¹²

Hipertensi

Hipertensi merupakan faktor risiko penting bagi

infark miokardial dan stroke yang memberikan efek patogenik melalui kondisi protrombotik. Beberapa faktor-faktor hemostatik, termasuk tingkat fibrinogen, viskositas darah keseluruhan, viskositas plasma, gangguan pada deformabilitas eritrosit, dan agregasi trombosit, lebih tinggi pada pasien hipertensi dibanding dengan pasien normal. Selain itu, konsentrasi *hs-C reactive protein* (hs-CRP) juga meningkat pada pasien hipertensi.¹³

Peningkatan tekanan darah yang berlangsung secara tiba-tiba akan menyebabkan vasokonstriksi cepat dan reversibel dari pembuluh darah kecil akibat dari tonus miogenik *inherent*. Bila tekanan darah meningkat dalam jangka waktu yang lama, maka penyempitan lumen pembuluh darah akan dipertahankan melalui adanya perubahan-perubahan mikrosirkulasi yang disebut renovasi eutrofik ke arah dalam (*eutrophic inward remodelling*) dan *rarefaction* arteriolar serta kapilar. Renovasi eutrofik akan menghasilkan perubahan struktur permanen yang ditandai dengan peningkatan rasio dinding dengan lumen, penggantian vasokonstriksi aktif awal dan respon miokardial kembali normal. Peningkatan rasio dinding dengan lumen diikuti oleh gangguan matriks ekstraselular dan peningkatan apoptosis.¹⁴

Angiotensin II berperan penting dengan menstimulasi NAD(P)H oxidase dan produksi ROS, mengaktifkan *nuclear factor-kB* (nf-kB) dan meningkatkan ekspresi mediator-mediator inflamasi dan molekul-molekul adesi.¹⁴

Selain hipertensi, peningkatan dari viskositas plasma akan meningkatkan risiko terjadinya iskemia miokardial sebagai akibat penyempitan aterosklerotik pembuluh darah koroner. Penelitian menunjukkan bahwa penurunan viskositas dengan olah raga dan obat-obatan dapat menurunkan risiko iskemia miokardial akibat penurunan proses sterogenesis. Viskositas merupakan faktor prediktor independen dari penyakit arteri karotis. Penurunan viskositas dapat dicapai melalui penurunan plasma fibrinogen yang merupakan prediktor risiko utama *coronary heart disease* (CHD). Fibrinogen plasma dapat diturunkan dengan tidak merokok, olah raga teratur, dan obat-obatan tertentu.¹⁵

Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu sindroma yang ditandai dengan kelainan metabolisme dan hiperglikemia akibat rendahnya kadar insulin atau resistensi insulin pada sel-sel tubuh. Diabetes melitus merupakan salah satu penyebab tersering kebutaan dan gagal ginjal serta salah satu faktor risiko utama penyakit kardiovaskular. Pasien DM memiliki risiko 5 kali lebih tinggi mengalami iskemia tungkai bawah kronis yang menyebabkan ulserasi kaki dan harus diamputasi.²

Diabetes melitus berhubungan dengan adanya gangguan makrosirkulasi serta mikrosirkulasi. Pasien DM mengalami gangguan reologi darah, terutama peningkatan viskositas dan penurunan deformabilitas eritrosit. Peningkatan agregasi sel eritrosit juga dilaporkan terjadi pada pasien DM yang tidak terkontrol. Hiperglikemia berperan penting dalam abnormalitas reologi darah pada pasien DM.²

Peningkatan kadar glukosa darah terutama akan mempengaruhi eritrosit dan sel-sel endotel vaskular termasuk pada dinding pembuluh darah kapiler. Pada suatu penelitian telah menunjukkan bahwa semakin tinggi kadar glukosa dalam darah maka semakin tinggi insidensi komplikasi yang terjadi. Glukosa abnormal, dapat memengaruhi hemoglobin dan protein membran sel eritrosit, yang berhubungan dengan terjadinya penurunan fluiditas pada membran. Selain itu, tingginya hemoglobin terglisosilasi juga memiliki korelasi dengan penurunan deformabilitas eritrosit.²

Pada DM, terdapat bukti-bukti yang memadai untuk menunjukkan bahwa terjadinya peningkatan viskositas darah merupakan faktor patogenik mikroangiopati diabetik, alterasi mikrosirkulasi yang akan mengakibatkan nutrisi jaringan yang tidak adekuat. Etiologi mikroangiopati diabetik berhubungan dengan gangguan mikrosirkulasi yang pada akhirnya menyebabkan reduksi jangka panjang oksigenasi dan nutrisi jaringan melalui pembuluh darah kapiler. Secara lebih spesifik, terjadinya mikroangiopati diabetik berhubungan dengan adanya kelainan hematokrit, viskositas plasma, dan agregasi eritrosit serta penurunan deformabilitas eritrosit.

Pada DM juga terjadi peningkatan osmolaritas darah akibat tingginya kadar glukosa darah yang menyebabkan permeabilitas kapiler meningkat sehingga terjadi diuresis osmotik. Hal ini akan

menurunkan volume plasma dan meningkatkan hematokrit serta viskositas darah.^{2,16}

Simpulan

Reologi darah memegang peranan yang penting dalam berbagai penyakit yang didasari kelainan deformabilitas sel eritrosit, peningkatan agregasi eritrosit, dan peningkatan pada viskositas darah. Pengetahuan mengenai reologi darah, akan membantu untuk memahami proses patofisiologis penyakit tertentu seperti sepsis, hipertensi, dan DM, serta penyakit lain yang berhubungan dengan komponen darah. Penelitian lebih lanjut sangat dibutuhkan untuk memperbaiki dan melengkapi pemahaman mengenai reologi darah. Pemahaman yang baik akan menuntun kepada diagnosis serta penatalaksanaan yang tepat sehingga tingkat keberhasilan untuk terapi serta kesembuhan akan meningkat.

Daftar Pustaka

1. Sochi T. Non-Newtonian rheology in blood circulation. [document on the internet]. arXiv.org. [diunduh 9 Juni 2014]. Tersedia dari: arxiv.org/abs/1306.2067.
2. Cho YI, Mooney MP, Cho DJ. Hemorheological disorders in diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Tech*. 2008;2(6):1130–8.
3. Fedosov DA, Gompper G. Simulating blood cells and blood flow. [document on the internet]. Inside. Innovatives Supercomputing in Deutschland. [diunduh 9 Juli 2014]. Tersedia dari: http://inside.hlr.de/_old/htm/Edition_02_12/article_08.html.
4. Abdelhalim MA, mady MM. Rheological parameter assessment in serum, plasma and whole blood of rats after administration of gold nanoparticles of different sizes: in vivo. *J Nanomed Nanotechnol*. 2012;3(6):1–5.
5. Simmonds MJ, Meiselman HJ, Baskurt OK. Blood rheology and aging. *JGC*. 2013;10:291–301.
6. Reggiori G, Occhipinti G, De Gasperi A, Vincent JL, Piagnerelli M. Early alterations of red blood cell rheology in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2009;37(12):3041–6.
7. Poschi JM, Leray C, Ruef P, Cazenaf JP, Linder Kamp O. Endotoxin binding to erythrocyte membrane and erythrocyte defromability in human sepsis and in vitro. *Crit Care Med*. 2003;31:924–8.
8. Ensink A, Biondi CS, Marini A, Gracia Borrás S, Racca LL, Cotorruello CM, dkk. Effect of membrane-bound IgG and desialysation in the interaction of monocytes with senescent erythrocytes. *Clin Exp Med*. 2006;6:138–42.
9. Kempe DS, Akel A, Lang PA, Hermle T, Biswas R, Muresano J, dkk. Suicidal erythrocyte death in sepsis. *J of Mol Med*. 2007;85(3):273–81.
10. Baskurt OK, Meiselman HJ. Activated polymorphonuclear leukocytes affect red blood cell aggregability. *J Leukoc Biol*. 1998;63:89–93.
11. Huet O, Obata R, Aubron C, Spraul-David A, Charpentier J, Laplace C, dkk. Plasma-induced endothelial oxidative stress is related to the severity of septic shock. *Crit Care Med*. 2007;35(3):821–6.
12. Muranaka Y, Kunimoto F, Takita J, Sumino H, Nara M, Kuwano H, dkk. Impaired blood rheology in critically ill patients in an intensive care unit. *J Int Med Res*. 2006;34:419–427.
13. Sumino H, Nara H, Seki K, Takahashi T, Kanda T, Ichikawa S, dkk. Effect of antihypertensive therapy on blood rheology in patients with essential hypertension. *J Int Med Res*. 2005;33:170–7.
14. Levy BI, Schiffrin EL, Mourad JJ, Agostini D, Vicaut E. Impaired tissue perfusion. *Circulation*. 2008;118:968–76.
15. Lowe G, Rumley A, Norrie J, Ford I, Shepherd J, Cobbe S, dkk. Blood Rheology, Cardiovascular Risk Factors, and Cardiovascular Disease: The West of Scotland Coronary Prevention Study. *Thromb Haemost*. 2000;84:553–8.
16. Tamariz LJ, Young H, Pankow JS, Yeh HC, Schmidt MI, Astor, dkk. Blood viscosity and hematocrit as risk factor for type 2 diabetes mellitus. *Am J of Epid*. 2008;168(10):1153–60.