

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Berdarah Dengue (DBD)

Demam dengue atau *dengue fever* (DF) dan demam berdarah dengue (DBD) atau *dengue haemorrhagic fever* (DHF) adalah penyakit infeksi yang disebabkan virus dengue dengan manifestasi klinis demam, nyeri otot dan atau nyeri sendi disertai lekopenia, ruam, limfadenopati, trombositopeni dan diathesis hemoragik. Perembesan plasma pada DBD ditandai oleh hemokonsentrasi (peningkatan hematokrit) atau penumpukan cairan di rongga tubuh. (Suhendro, Nainggolan, Chen, 2006).

Masa inkubasi virus *dengue* dalam manusia (inkubasi intrinsik) berkisar antara 3 hari sampai 14 hari sebelum gejala muncul. Gejala klinis rata-rata muncul hari keempat sampai hari ketujuh, sedangkan masa inkubasi ekstrinsik (di dalam tubuh nyamuk) berlangsung sekitar 8-10 hari (Kurane, 2007). Manifestasi klinis mulai dari infeksi tanpa gejala demam, DD dan DBD ditandai dengan demam tinggi terus menerus selama 2-7 hari, pendarahan diatesis seperti uji tourniquet positif, trombositopeni dengan jumlah trombosit $\leq 100 \times 10^9/L$ dan kebocoran plasma akibat peningkatan permeabilitas pembuluh (WHO, 2003).

Tiga tahap presentasi klinis diklasifikasikan sebagai demam, beracun dan pemulihan. Tahap beracun, yang berlangsung 24-48 jam, adalah masa paling kritis, dengan kebocoran plasma cepat yang mengarah ke gangguan peredaran darah. Terdapat empat tahapan derajat keparahan

DBD, yaitu derajat I ditandai dengan demam disertai gejala tidak khas dan uji tourniquet positif, derajat II yaitu derajat II ditambah perdarahan spontan di kulit atau perdarahan lain, derajat III ditandai adanya kegagalan sirkulasi yaitu nadi cepat dan lemah serta penurunan tekanan nadi (<20 mmHg), hipotensi (sistolik menurun sampai <80 mmHg), sianosis di sekitar mulut, akral dingin, kulit lembab dan pasien tampak gelisah, serta derajat IV yang ditandai dengan syok berat (*profound shock*) yaitu nadi tidak dapat diraba dan tekanan darah tidak terukur (Hadinegoro, 2001).

2.2 Pemeriksaan Laboratorium Tersangka DBD

Pemeriksaan darah yang dilakukan untuk menapis pasien tersangka demam dengue adalah melalui pemeriksaan kadar hemoglobin, hematokrit, jumlah trombosit dan hapusan darah tepi untuk melihat adanya limfositosis relatif disertai gambaran limfosit plasma biru. Diagnosis pasti didapatkan dari hasil isolasi virus dengue (*cell culture*) ataupun deteksi antigen virus RNA dengue dengan teknik RT-PCR (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*), namun karena teknik yang lebih rumit, saat ini tes serologis yang mendeteksi adanya antibodi spesifik terhadap dengue berupa antibodi total, IgM maupun IgG. Parameter laboratoris yang dapat diperiksa antara lain :

- a. Lekosit : dapat normal atau menurun. Mulai hari ke-3 dapat ditemui limfositosis relatif ($>45\%$ dari total lekosit) disertai adanya limfosit plasma biru (LPB) $> 15\%$ dari jumlah total lekosit, pada fase syok akan meningkat.
- b. Trombosit: umumnya terdapat trombositopenia pada hari ke 3-8.
- c. Hematokrit: kebocoran plasma dibuktikan dengan ditemukannya peningkatan hematokrit $\geq 20\%$ dari hematokrit awal, umumnya dimulai hari ke-3 demam.

- d. Hemostasis: dilakukan pemeriksaan PT, APTT, Fibrinogen, D-Dimer, atau FDP pada keadaan yang dicurigai terjadi perdarahan atau kelainan pembekuan darah.
- e. Protein atau albumin: dapat terjadi hipoproteinemia akibat kebocoran plasma.
- f. SGOT/SGPT (serum alanin aminotransferase): dapat meningkat.
- g. Ureum dan kreatinin: bila didapatkan gangguan fungsi ginjal.
- h. Elektrolit: sebagai parameter pemantauan pemberian cairan.
- i. Golongan darah dan *crossmatch* (uji cocok serasi), bila akan diberikan transfusi darah atau komponen darah.
- j. Imunoserologi dilakukan pemeriksaan IgM dan IgG terhadap dengue.
IgM terdeteksi mulai hari ke 3-5, meningkat sampai minggu ke-3, menghilang setelah 60-90 hari. IgG pada infeksi primer mulai terdeteksi pada hari ke-14, dan pada infeksi sekunder IgG mulai terdeteksi hari ke-2.
- k. Uji III: dilakukan pengambilan bahan pada hari pertama serta saat pulang dari perawatan, uji ini digunakan untuk kepentingan surveilans (WHO, 2006)

2.3 Trombosit

2.3.1 Pengertian dan Morfologi

Trombosit adalah fragmen sitoplasmik tanpa inti berdiameter 2-4 mikrometer yang berasal dari megakariosit. Hitung trombosit normal dalam darah tepi adalah 150.000 – 400.000/ μ l dengan proses pematangan selama 7-10 hari di dalam sumsum tulang. Trombosit dihasilkan oleh sumsum tulang (*stem cell*) yang berdiferensiasi menjadi megakariosit. Megakariosit melakukan replikasi inti endomitotiknya kemudian volume sitoplasma membesar seiring dengan

penambahan lobus inti menjadi kelipatannya, kemudian sitoplasma menjadi granula dan trombosit dilepaskan dalam bentuk platelet atau keping-keping (Hadinegoro, 2006).

Enzim pengatur utama produksi trombosit adalah trombopoetin yang dihasilkan di hati dan ginjal, dengan reseptor C-MPL serta suatu reseptor lain, yaitu interleukin-11. Trombosit berperan penting dalam hemopoesis, penghentian perdarahan dari cedera pembuluh darah. Trombosit sangat penting untuk menjaga hemostasis tubuh. Adanya abnormalitas pada vaskuler, trombosit, koagulasi, atau fibrinolisis akan mengganggu hemostasis sistem vaskuler yang mengakibatkan perdarahan abnormal/gangguan perdarahan (Hadinegoro, 2006).

Trombosit memiliki zona luar yang jernih dan zona dalam yang berisi organel-organel sitoplasmik. Permukaan diselubungi reseptor glikoprotein yang digunakan untuk reaksi adhesi dan agregasi yang mengawali pembentukan sumbat hemostasis. Membran plasma dilapisi fosfolipid yang dapat mengalami invaginasi membentuk sistem kanalikuler (Hadinegoro, 2006).

Membran plasma memberikan permukaan reaktif luas sehingga protein koagulasi dapat diabsorpsi secara selektif. Area submembran, suatu mikrofiliamen pembentuk sistem skeleton, yaitu protein kontraktile yang bersifat lentur dan berubah bentuk. Sitoplasma mengandung beberapa granula, yaitu: granula densa, granula α, lisosom yang berperan selama reaksi pelepasan yang kemudian isi granula disekresikan melalui sistem kanalikuler. Energi yang diperoleh trombosit untuk kelangsungan hidupnya berasal dari fosforilasi oksidatif (dalam mitokondria) dan glikolisis anaerob (Hoffbrand, 2005).

Kelainan perdarahan ditandai kecenderungan mudah mengalami perdarahan, dapat terjadi akibat kelainan pada pembuluh darah maupun kelainan pada darah. Kelainan dapat ditemukan pada faktor pembekuan darah atau trombosit. Dalam keadaan normal, darah terdapat di dalam pembuluh darah (arteri, kapiler dan vena). Jika terjadi perdarahan, darah keluar dari

pembuluh darah tersebut, baik ke dalam maupun ke luar tubuh. Tubuh mencegah atau mengendalikan perdarahan melalui beberapa cara diantaranya homeostatis, yaitu cara tubuh menghentikan perdarahan pada pembuluh darah yang mengalami cedera. Hal ini melibatkan tiga proses utama:

1. *Konstriksi* (pengkerutan) pembuluh darah.
2. Aktivitas trombosit (partikel berbentuk seperti sel yang tidak teratur, yang terdapat di dalam darah dan ikut serta dalam proses pembekuan).
3. Aktivitas faktor-faktor pembekuan darah (protein yang terlarut dalam plasma). Kelainan proses menyebabkan perdarahan ataupun pembekuan yang berlebihan, dan keduanya bisa berakibat fatal (Hoffbrand, 2005).

2.3.2 Fungsi Trombosit

Trombosit memiliki banyak fungsi, khususnya dalam mekanisme hemostasis, yaitu mencegah kebocoran darah spontan pada pembuluh darah kecil dengan cara adhesi, sekresi, agregasi, dan fusi (hemostasis). Sitotoksik sebagai sel efektor penyembuhan jaringan (Hoffbrand, 2005).

Cara kerja trombosit dalam hemostasis: adanya pembuluh darah yang mengalami trauma akan menyebabkan sel endotelnya rusak dan terpaparnya jaringan ikat kolagen (subendotel). Secara alamiah, pembuluh darah yang mengalami trauma akan mengerut (vasokonstriksi), kemudian trombosit melekat pada jaringan ikat subendotel yang terbuka atas peranan faktor von Willebrand dan reseptor glikoprotein Ib/IX (proses adhesi). Setelah itu terjadilah pelepasan isi granula trombosit mencakup ADP, serotonin, tromboksan A₂, heparin, fibrinogen, lisosom (degranulasi). Trombosit membengkak dan melekat satu sama lain atas bantuan ADP dan tromboksan A₂ (proses agregasi), kemudian dilanjutkan pembentukan

kompleks protein pembekuan (prokoagulan). Sampai tahap ini terbentuklah hemostasis yang permanen, suatu saat bekuan ini akan dilisiskan jika jaringan yang rusak telah mengalami perbaikan oleh jaringan yang baru (Hadinegoro, 2006).

2.3.3 Kelainan Kuantitas Trombosit

1. Trombositopeni

Trombositopeni adalah berkurangnya jumlah trombosit dibawah normal, yaitu kurang dari $150.000/\text{mm}^3$ darah. Trombositopeni dapat terjadi disebabkan :

- a. Penurunan produksi (*megakariositopeni*), terjadi bila fungsi sumsum tulang terganggu.
- b. Meningkatnya destruksi (*megakariositosis*), terjadi akibat trombosit yang beredar berhubungan dengan mekanisme imun.
- c. Akibat pemakaian yang berlebihan (*megakariositosis*), misalnya pada DIC (*Disseminated Intravascular Coagulation*), kebakaran dan trauma.
- d. Pengenceran trombosit pada transfusi, dimana pemberian transfusi cepat dengan memakai darah simpanan berakibat kegagalan hemostatik pada resipien (Purwanto, 2001).

2. Trombositosis

Trombositosis adalah meningkatnya jumlah trombosit pada peredaran darah diatas normal, yaitu lebih dari $450.000/\text{mm}^3$ darah. Trombositosis karena perdarahan akut, pembedahan, melahirkan ditiadakan maka jumlah trombosit kembali normal (Purwanto, 2001).

3. Trombositemi

Trombositemi yaitu peningkatan jumlah trombosit karena proses yang ganas, misalnya pada *leukemia mielositik kronik*. Jumlah trombosit pada trombositemi dapat melebihi $1.000 \times 10^9/\text{L}$ (Purwanto, 2001).

2.3.4 Pemeriksaan Hitung Trombosit Secara Langsung

1. Metode Rees Ecker

Darah diencerkan dengan larutan BCB (*Brilliant Cresyl Blue*), sehingga trombosit akan tercatat terang kebiruan. Trombosit dihitung dengan bilik hitung di bawah mikroskop, kemungkinan kesalahan metode *Rees Ecker* 16-25% (Gandasoebrata,2013).

2. Metode Brecher Cronkite

Darah diencerkan dengan larutan amonium oksalat 1% untuk melisiskan sel darah merah, trombosit dihitung pada bilik hitung menggunakan mikroskop *fase kontras*. Kemungkinan kesalahan *Brecher Cronkite* 8-10% .

3. Metode *Automatic Cell Counter*

Metode otomatis menggunakan prinsip *flow cytometri*. Prinsip tersebut memungkinkan sel-sel masuk *flow chamber* untuk dicampur dengan *diluent* kemudian dialirkan melalui *apertura* yang berukuran kecil yang memungkinkan sel lewat satu per satu. Aliran yang keluar dilewatkan medan listrik untuk kemudian sel dipisah-pisahkan sesuai muatannya.

Teknik dasar pengukuran sel dalam *flow cytometri* ialah impedansi listrik (*electrical impedance*) dan pendar cahaya (*light scattering*). Teknik impedansi berdasar pengukuran besarnya resistensi elektronik antara dua elektroda (Koeswardani., 2001).

Teknik pendar cahaya akan menghamburkan, memantulkan atau membiaskan cahaya yang berfokus pada sel, oleh karena tiap sel memiliki granula dan indek bias berbeda maka akan menghasilkan pendar cahaya berbeda dan dapat teridentifikasi. Alat yang menggunakan teknik ini ialah *hematology analyzer cell*, namun *automatic cell counter* masih terdapat kelemahan yaitu apabila ada trombosit yang bergerombol, trombosit besar (*giant*) serta adanya kotoran, pecahan eritrosit, pecahan leukosit sehingga *cross check* menggunakan sediaan apus darah tepi sangat berarti (Koeswardani., 2001).



2.4 Spesimen

Bahan pemeriksaan adalah darah lengkap, yang dapat diperoleh dari pembuluh darah kapiler dan pembuluh darah vena.

2.4.1 Darah Kapiler

Pembuluh darah kapiler merupakan satu sel pembuluh yang menghubungkan arteriola dan venula, membentuk jembatan antara sirkulasi arteri dan vena. Darah di pembuluh darah kapiler adalah campuran dari darah vena dan darah arteri. Dalam sirkulasi sistemik, darah arteri memberikan oksigen dan nutrisi ke darah kapiler. Dinding pembuluh darah kapiler yang tipis memungkinkan pertukaran oksigen untuk karbondioksida dan limbah antar sel dan darah, kemudian karbondioksida dan limbah terbawa dalam darah vena. Dalam sirkulasi paru, karbon dioksida dikirim ke darah kapiler di paru-paru dan ditukar dengan oksigen (Tankersley, 2012:162).

Pembuluh darah kapiler berfungsi a) Sebagai penghubung antara pembuluh darah arteri dan vena. b) Tempat terjadinya pertukaran zat antara darah dan cairan jaringan. c) Mengambil hasil dari kelenjar. d) Menyerap zat makanan yang terdapat dalam usus. e) Menyaring darah pada ginjal (Syarifuddin, 2009).

Struktur pembuluh darah kapiler adalah pembuluh darah yang sangat kecil tempat arteri berakhir. Makin kecil arteriol makin menghilang ketigalapis dindingnya sehingga ketika sampai pada kapiler sehalus rambut, dinding itu tinggal satu lapis saja, yaitu lapisan endotelium (tunica intima). Lapisan yang sangat tipis memungkinkan limfe merembes keluar membentuk cairan jaringan dan membawa air, mineral dan zat makanan untuk sel, menyediakan oksigen dan menyingkirkan bahan buangan termasuk karbondioksida. (Pearce, 2009).

Pengambilan darah kapiler untuk orang dewasa dilakukan pada ujung jari tangan ketiga dan keempat serta pada anak daun telinga, sedangkan pada bayi dan anak-anak biasanya diambil dari tumit atau ibu jari kaki. Pengambilan darah kapiler dapat dilakukan bila jumlah darah yang dibutuhkan sedikit saja, atau dalam keadaan *emergency*. Volume darah yang diambil sedikit sehingga jika terjadi kesalahan dalam pemeriksaan akan sulit untuk melakukan pengulangan pemeriksaan (Gandasoebrata, 2013).

Kesalahan yang sering dilakukan dalam pengambilan darah kapiler biasanya terjadi karena :

- a. Penusukan kurang dalam.
- b. Pengambilan darah dari tempat yang menyatakan adanya gangguan peredaran seperti vasokonstriksi (pucat), vasodilatasi (radang, trauma).
- c. Kulit yang ditusuk masih basah alkohol.
- d. Tetes darah pertama dipakai untuk pemeriksaan.
- e. Terjadi bekuan dalam tetes darah karena terlalu lambat bekerja.

Usaha melancarkan pengeluaran darah dengan memijat akansia-sia karena darah yang keluar tercampur dengan cairan jaringan sehingga hasil pemeriksaan menunjukkan hasil lebih rendah dari yang sebenarnya (Gandasoebrata, 2013).

2.4.2 Darah Vena

Pembuluh darah vena adalah pembuluh darah yang membawa darah rendah oksigen (teroksigenasi atau miskin oksigen) kecuali untuk vena paru, yang membawa darah beroksigen dari paru-paru kembali ke jantung. Pembuluh darah vena berfungsi membawa darah kembali ke jantung. Katup pada vena terdapat di sepanjang pembuluh darah. Katup tersebut berfungsi untuk mencegah darah tidak kembali lagi ke sel atau jaringan. (Syiaifuddin,2009).

Pengambilan darah vena untuk orang dewasa dilakukan pada *vena difossa cubiti*, sedangkan pada anak-anak atau bayi bila perlu, darah diambil dari *vena jugularis eksterna*, *vena femoralis* bahkan dapat diambil dari *sinus sagittalis superior*. Pengambilan darah vena perlu dilakukan dengan hati-hati dan seksama, karena bahaya yang dapat terjadi jauh lebih besar daripada pengambilan darah kapiler. Dalam pengambilan sampel darah vena perlu diperhatikan, tempat yang akan digunakan untuk pengambilan harus diperiksa dengan seksama antara lain letak dan ukuran vena (Gandasoebrata, 2013).

Kesalahan dalam pengambilan darah vena antara lain :

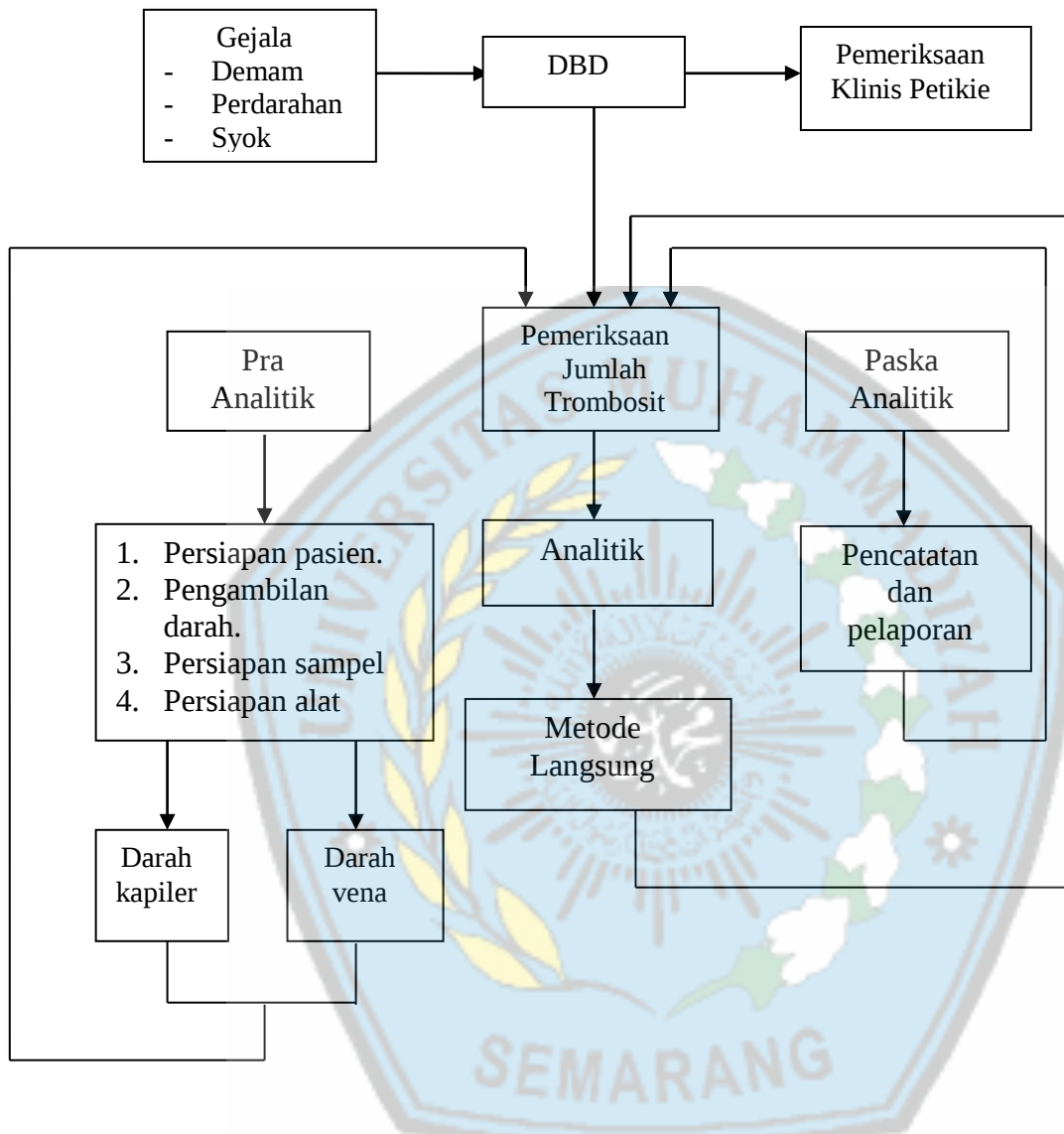
- a. Menggunakan spuit dan jarum yang basah.
- b. Mengenakan ikatan pembendung terlalu lama atau terlalu keras, dapat mengakibatkan hemokonsentrasi.
- c. Terjadinya bekuan dalam spuit karena lambatnya bekerja.
- d. Terjadinya bekuan dalam botol karena darah tidak tercampur merata dengan antikoagulan (Gandasoebrata, 2013).

2.4.3 Perbedaan Trombosit Darah Kapiler dan Darah Vena

Darah kapiler dan vena mempunyai susunan darah berbeda. Spesimen darah kapiler adalah campuran dari darah arteri dan darah vena. Darah kapiler bersama dengan cairan interstisial (cairan diruang-ruang jaringan antara sel) dan cairan intraseluler (cairan dalam sel) ke jaringan sekitarnya. Packed Cell Volume (PCV) atau hematokrit, hitung jumlah eritrosit dan hemoglobin pada darah kapiler memiliki nilai sedikit lebih besar daripada darah vena. Jumlah trombosit lebih tinggi pada darah vena dibanding darah kapiler, perbedaannya sekitar 9% atau 32% pada keadaan tertentu. yang terjadi berkaitan dengan adhesi trombosit pada tempat kebocoran kulit (Dacie and Lewis, 2010).

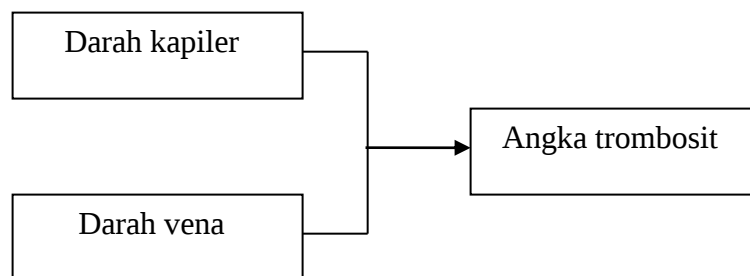


2.5 Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori
Sumber : Tinjauan Pustaka

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis

Terdapat perbedaan jumlah trombosit pada darah kapiler dan darah vena.

