

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Demam Berdarah Dengue (DBD)

Demam berdarah dengue/DBD (*dengue hemorrhagic fever*, DHF) merupakan penyakit akut dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi di banyak daerah. Leukopenia dan trombositopenia merupakan hasil pemeriksaan laboratorium yang sering ditemukan pada perjalanan penyakit DBD (Masihor J, dkk, 2013).

Penderita DBD dapat mengalami leukopenia ringan yang akan muncul antara demam hari ke-1 dan ke-3. Leukopenia ini disebabkan karena adanya degenerasi sel polimorfonuklear (PMN) yang matur dan pembentukan sel PMN. Konsentrasi granulosit menurun antara hari ke-3 dan ke-8 (Agilatun F, 2007).

Mendekati fase akhir penyakit akan terjadi penurunan jumlah total leukosit bersamaan dengan penurunan sel PMN (Purwanto, 2002).

2.2. Leukopenia

2.2.1. Pengertian Leukopenia

Leukopenia adalah suatu keadaan di mana jumlah leukosit kurang dari normal, yaitu kurang dari $3.500/\text{mm}^3$ atau kurang dari $4.000/\text{mm}^3$ (Hoffbrand, 2005). Jumlah leukosit normal dalam sirkulasi darah mengandung 4.000 sampai $11.000/\text{mm}^3$ (Sacher & McPherson, 2004). Jenis sel leukosit yang mengalami penurunan dapat berupa eosinopenia, basopenia, neutropenia, limfopenia, dan monositopenia (Afida MA, 2005).

Faktor yang menyebabkan leukopenia (Kosasih EN, Kosasih AS, 2008):

1. Infeksi
2. Bakteri : typhus abdominalis, paratyphus, brucellosis
- a. Virus : influenza, campak, rubella, hepatitis, dengue
- b. Protozoa : malaria (serangan akut)
- c. *Rickettsia* : typhus, scrub typhus
- d. Infeksi akut : TBC *milier*, *osteomyelitis* berat, *septicemia*
3. Radiasi
4. *Agranulositois*, *neutropenia* karena obat
5. Obat-obat sitostatika: myleran, mercaptopurin
6. Keracunan oleh zat benzene, urethane, Au
7. Depresi sumsum tulang pada anemia aplastik, osteosklerosis, mielofibrosis, infiltrasi neoplasma
8. Defisiensi: anemia defisiensi besi, anemia megaloblastik, hipoadrenalisme, hipopituitarisme
9. Benda imun lain: PAP (*Primary Atypical Pneumonia*), mononukleosis infeksiosa, sindrom felty

2.2.2. Klasifikasi Leukopenia

1. Eosinopenia

Eosinopenia adalah hitung jumlah eosinofil yang mengalami penurunan di bawah 1%. Penyebab terjadinya eosinopenia yaitu *Cushing Syndrom*, stress,

emosi, operasi, trauma, dingin, dan pemberian hormon/obat (kortikosteroid, insulin, efedrin, adrenalin) (Arif M, 2015).

2. Basopenia

Basopenia adalah hitung jumlah basofil yang mengalami penurunan di bawah 0,4%. Penyebab terjadinya basopenia yaitu hipertiroidisme, infark miokard, alergi, sindrom Cushing, terapi kortikosteroid (Arif M, 2015). Penyebab lain karena penyinaran sinar X, *tirotoksikosis*, *urtikaria*, obat busulfan (Kosasih EN, Kosasih AS, 2008).

3. Neutropenia

Neutropenia adalah hitung jumlah neutrofil yang mengalami penurunan. Neutrofil batang mengalami penurunan di bawah 2%, sedangkan neutrofil segmen mengalami penurunan di bawah 50%.

Penyebab terjadinya neutropenia (Hoffbrand AV, dkk 2005) :

- a. Konstitusional (pada populasi orang berkulit hitam normal).
- b. Defisiensi produksi
 - 1) Konstitusional: neutropenia siklik, *neutropenia benigna familial*, *agranulositosis genetic infantile*.
 - 2) Didapat: leukemia, anemia aplastik, defisiensi gizi (vitamin B₁₂, asam folat, tembaga), obat sitotoksik (imunosupresi, kemoterapi kanker), respon infeksi (hepatitis, tifoid, tuberkulosis, *mononucleosis infecsiosa*).

c. Reaksi obat (kloramfenikol, karbamazepin, fenotiazin, fenitoin, fenilbutazon, propiltiourasil)

d. Destruksi berlebihan

1) Diperantarai sistem imun: granulositotoksitas akut atau leukoaglutinasi, berkaitan dengan transfusi darah, granulositopenia autoimun neonates, neutropenia autoimun, antibodi anti-obat.

2) Nonimun: gangguan mikrosirkulasi paru, splenomegali (leukemia, limfoma, arthritis rematoid, hipertensi porta), sirkulasi ekstrakorporeal (mesin jantung-paru, dialisis ginjal)

3) Kelainan Distribusi: *margination shifts, splenomegaly*.

4) Neutropenia Siklik

4. Limfopenia

Limfopenia merupakan hitung jumlah limfosit yang mengalami penurunan, apabila ditemukan sel limfosit kurang dari 20% (Budiwiyono I, 1995). Penyebab terjadinya limfopenia yaitu terapi kortikosteroid dan imunosupresif lain, pada penyakit Hodgkin, terjadi kegagalan sumsum tulang yang berat, dan sindrom defisiensi imun (Hoffbrand dkk, 2005). Penyebab lain yaitu hiperfungsi adrenokortikal, agranulositosis, anemia aplastik, sklerosis multipel, gagal ginjal, sindrom nefrotik, dan SLE (Kee JL, 2007).

5. Monositopenia

Monositopenia merupakan hitung jumlah monosit yang mengalami penurunan kurang dari 2%. Penyebab terjadinya monositopenia yaitu stress, immunosupresan, penggunaan obat glukokortikoid, dan mielotoksis (Kemenkes RI, 2011). Penyebab lain yaitu leukemia limfosit dan anemia aplastik (Kee JL, 2007).

2.3. Hitung Jenis Leukosit

Hitung jenis leukosit terdiri dari eosinofil, basofil, neutrofil, limfosit, dan monosit serta dinyatakan dalam mm^3 (μl) dan persen dari jumlah leukosit total. Hitung jenis leukosit berguna untuk memberikan informasi yang berhubungan dengan infeksi dan proses penyakit (Sacher RA & McPherson RA, 2004).

Pemeriksaan hitung jenis leukosit digunakan untuk mengetahui jumlah dari berbagai jenis leukosit (Freud M, dkk, 2012). Jenis leukosit yang dihitung yaitu jenis-jenis leukosit normal dan memperhatikan adanya leukosit abnormal dalam darah tepi. Sel leukosit normal merupakan sel dewasa yang terdiri dari eosinofil, basofil, neutrofil, limfosit, monosit dan beredar di darah tepi, sedangkan sel leukosit abnormal merupakan sel leukosit muda yang dalam keadaan normal berada di sumsum tulang namun dalam kasus tertentu berada di darah tepi (Santosa B, 2010).

Sediaan apus yang baik distribusi eritrosit tidak bertumpuk, semakin ke arah ekor semakin tipis. Sediaan apus yang terlalu tipis akan membuat distribusi leukosit berada di pinggir atau ekor. Distribusi leukosit yang baik yaitu neutrofil dan monosit

lebih banyak di daerah pinggir dan ekor, sedangkan limfosit berada di tengah sediaan apus (Afida MA, 2005).

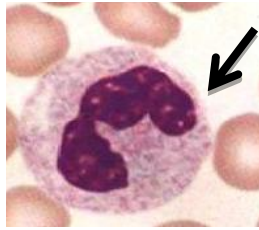
Nilai rujukan hitung jenis leukosit berdasarkan jenis sel pada dewasa dan anak-anak adalah sebagai berikut

Tabel 2 Nilai Rujukan Hitung Jenis Leukosit

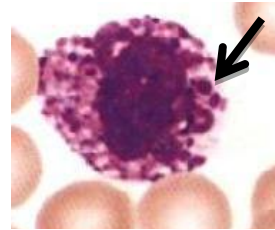
Tipe Leukosit	Dewasa		Anak sama dengan dewasa kecuali
	%	μ l	
Eosinofil	1 – 3	100 – 300	bayi baru lahir : 61% ; 1th : 32%
Basofil	0,4 – 1	40 – 100	
Neutrofil			
Segmen	50 – 70	2.500 – 6.500	Bayi baru lahir : 34%, 1 th : 60%; 6 th: 42%; 12 th: 38% 1 sampai 12 th : 4% - 9%
Batang	2 – 6	200 – 500	
Limfosit	20 – 40	1.700 – 3.500	
Monosit	2 – 8	200 – 600	

Deskripsi jenis leukosit menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011 :

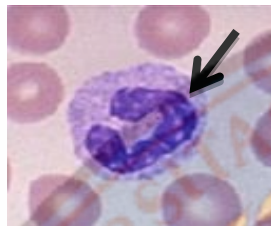
1. Eosinofil untuk melawan gangguan alergi dan infeksi parasit.
2. Basofil untuk melawan penyakit myeloproliferatif dan diskrasia darah.
3. Neutrofil sebagai pertahanan terhadap infeksi bakteri dan gangguan radang.
4. Limfosit untuk melawan infeksi virus dan infeksi bakteri.
5. Monosit untuk melawan infeksi yang hebat.



Gambar 1 Eosinofil
(Arif M, 2015)



Gambar 2 Basofil
(Arif M, 2015)



Gambar 3 Neutrofil Batang
(Arif M, 2015)



Gambar 4 Neutrofil Segmen
(Arif M, 2015)



Gambar 5 Limfosit
(Arif M, 2015)



Gambar 6 Monosit
(Arif M, 2015)

2.4. Sediaan Apus Darah Tepi (SADT)

Pemeriksaan SADT diperlukan untuk menunjang diagnosis penyakit hematologis, penyakit non-hematologis, memantau efek terapi, dan untuk mengetahui ada tidaknya efek samping dari terapi. Informasi yang didapat dari pemeriksaan SADT tergantung pada kualitas pembuatan apusan, pewarnaan, dan pembacaan yang sistematis (Dalimoenthe NZ, 2002).

Bahan pemeriksaan yang digunakan berasal dari vena atau kapiler, lalu dihapuskan pada *object glass* (Wahid AA, 2015).

2.4.1. Kegunaan SADT

1. Menghitung jenis leukosit, estimasi jumlah leukosit dan morfologi seri leukosit.
2. Menilai seri eritrosit, berupa ukuran, bentuk, warna, dan benda-benda inklusi.
3. Estimasi jumlah dan morfologi trombosit.
4. Menilai adanya parasit, sel asing, atau sel ganas (Chairlan, Lestari E, 2003).

2.4.2. Jenis Apusan Darah Tepi

1. Sediaan Darah Tipis

Sediaan apus darah tipis lebih sedikit membutuhkan darah untuk pemeriksaan dibandingkan dengan sediaan apus darah tebal, perubahan eritrosit lebih jelas dan morfologinya lebih jelas.

2. Sediaan Darah Tebal

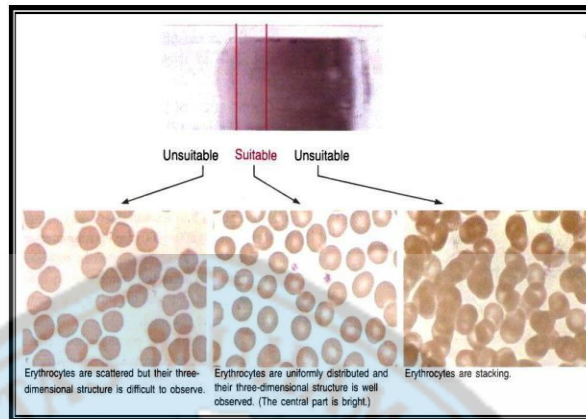
Sediaan apus darah tebal lebih banyak membutuhkan darah untuk pemeriksaan dibandingkan dengan sediaan apus darah tipis, jumlah sel dalam satu lapang pandang lebih banyak, bentuk tidak sama dalam sediaan apus darah tipis. Sediaan darah tebal digunakan untuk pemeriksaan malaria atau parasit (Budiwiyono I, 1995).

2.4.3. Ciri-ciri SADT yang Baik

Pemeriksaan SADT yang digunakan untuk menghitung jenis leukosit harus dibuat dan dipulas dengan baik agar hasil pemeriksaan yang didapat baik.

Kriteria sediaan apus yang baik menurut Arif M, 2015 adalah

1. lebar dan panjang apusan tidak memenuhi seluruh *object glass* (2/3 dari panjang *object glass*).
2. ada bagian yang cukup tipis untuk diperiksa, letak eritrosit berdekatan tetapi tidak bertumpukan.
3. rata, tidak bergaris-garis dan tidak berlubang-lubang.
4. terdapat penyebaran leukosit yang baik, tidak berada di pinggir atau ujung sediaan.
5. mempunyai bagian kepala dengan keadaan eritrosit saling bertumpukan, bagian badan eritrosit terdistribusi secara merata dan struktur tiga dimensi mudah untuk diamati, sedangkan bagian ekor eritrosit tersebar tetapi struktur tiga dimensi sulit untuk diamati.



Gambar 7 Ciri-ciri Sediaan Apus yang Baik
(Arif M, 2015)

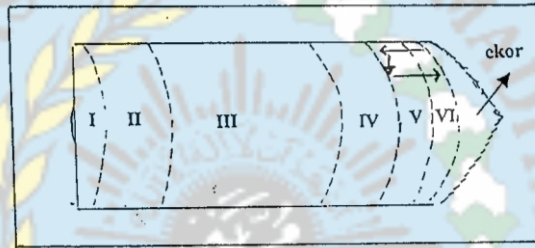
2.4.4. Morfologi SADT

Morfologi sediaan apus darah tepi dibagi menjadi kepala, badan, dan ekor. Bagian badan terdapat enam zona (daerah baca), yaitu zona I ada di dekat kepala sampai zona VI di dekat ekor (Santosa B, 2010).

Pembagian zona pada sediaan apus darah tepi berdasarkan susunan populasi sel darah merah (Afida MA, 2005) :

1. zona I disebut zona ireguler, menempati 3% dari seluruh badan SADT, distribusi sel darah merah tidak teratur dan kadang padat bergerombol.
2. zona II disebut zona tipis, menempati 14% dari seluruh badan SADT, distribusi sel darah merah tidak teratur, saling berdesakan dan bertumpuk.
3. zona III disebut zona tebal, menempati 45% dari seluruh badan SADT, distribusi sel darah merah bergerombol rapat dan padat.

4. zona IV disebut zona tipis, menempati 18% dari seluruh badan SADT, kondisi sama dengan zona II tetapi lebih tipis.
5. zona V atau zona regular, menempati 11% dari seluruh badan SADT, sel-sel tersebar merata, bentuk masih asli, dan tidak saling bertumpuk.
6. zona VI atau zona tipis, menempati 9% dari seluruh badan SADT, sel-sel tersusun lebih longgar dan berderet.

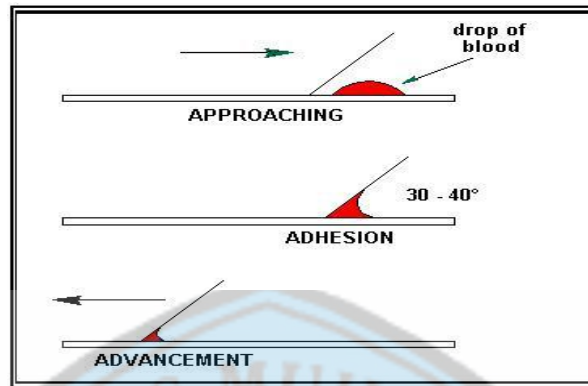


**Gambar 8 Zona-zona pada Sediaan Apus Darah Tepi
(Budiwiyono I, 1995)**

2.4.5. Metode Pembuatan SADT

1. Memakai Kaca Objek

Metode ini menggunakan dua buah kaca objek. Cara pembuatannya dengan meletakkan setetes darah kecil, sekitar 2 cm dari salah satu ujung dan di bagian tengah kaca objek. Kaca objek lain diletakkan sebagai penggeser dengan sudut 45°C , didorong ke belakang hingga menyentuh tetesan darah tadi dan menyebar. Setelah itu dibuat apusan dengan cepat dan halus. Panjang apusan sekitar 3 – 4 cm (Gandasoebrata R, 2011).



Gambar 9 Metode Pembuatan SADT memakai Kaca Objek
(Arif M, 2015)

2. Memakai Kaca Penutup

Metode ini menggunakan dua buah kaca penutup yang cukup tipis. Cara pembuatannya dengan memegang kaca penutup pada masing-masing tangan kanan dan kiri. Darah ditetaskan pada kaca penutup ditangan kiri dan ditutup dengan kaca penutup yang ada di tangan kanan, sehingga membentuk bintang bersudut 8 dan melebar. Sebelum darah berhenti menyebar, pisahkan kedua kaca penutup dengan menarik kaca penutup yang ada di sebelah atas secara horizontal (Gandasoebrata R, 2011).

2.5. Sediaan Apus *Buffy Coat* (SABC)

Sampel dengan jumlah leukosit rendah sering ditemukan dalam pemeriksaan, sehingga hampir mustahil dapat menghitung jenis leukosit menggunakan sediaan apus darah tepi. SABC dapat digunakan karena konsentrasi leukosit dalam *buffy coat* memungkinkan didapat jumlah leukosit yang memadai, sehingga hitung jenis leukosit dapat akurat dan sel abnormal juga dapat diidentifikasi (Turgeon ML, 2004).

Buffy coat adalah lapisan darah yang tipis dan berada di tengah setelah disentrifugasi. Lapisan tipis ini berwarna putih abu-abu serta mengandung leukosit dan eritrosit. *Buffy coat* berada di antara lapisan plasma yang ringan (bagian atas) dan lapisan eritrosit yang lebih berat (bagian bawah) (Richmond et al., 2002).



Keterangan lapisan :

- A. Plasma
- B. Trombosit (lapisan putih)
- C. Leukosit (lapisan *buffy coat*)
- D. Retikulosit dan eritrosit muda
- E. Eritrosit
- F. Endapan

Gambar 10 Lapisan Darah setelah disentrifuge (Afid MA, 2005)

2.5.1. Kegunaan SABC

1. Pemeriksaan hitung jenis leukosit, bila jumlah leukosit saat pemeriksaan hitung jenis tidak mencapai 100 sel.
2. Pemeriksaan hitung jumlah trombosit.
3. Deteksi adanya sel abnormal atau imatur.
4. Deteksi adanya sel tumor dalam sirkulasi darah.
5. Metastasis kanker ke tulang.
6. Deteksi awal lupus erythematosus (LE).
7. Deteksi awal bakterimia.

8. Deteksi adanya parasit dan tripanosoma (Turgeon ML, 2004, Nugrahani dkk, 2005, Levin E dkk, 2005).

2.5.2. Metode Pembuatan SABC

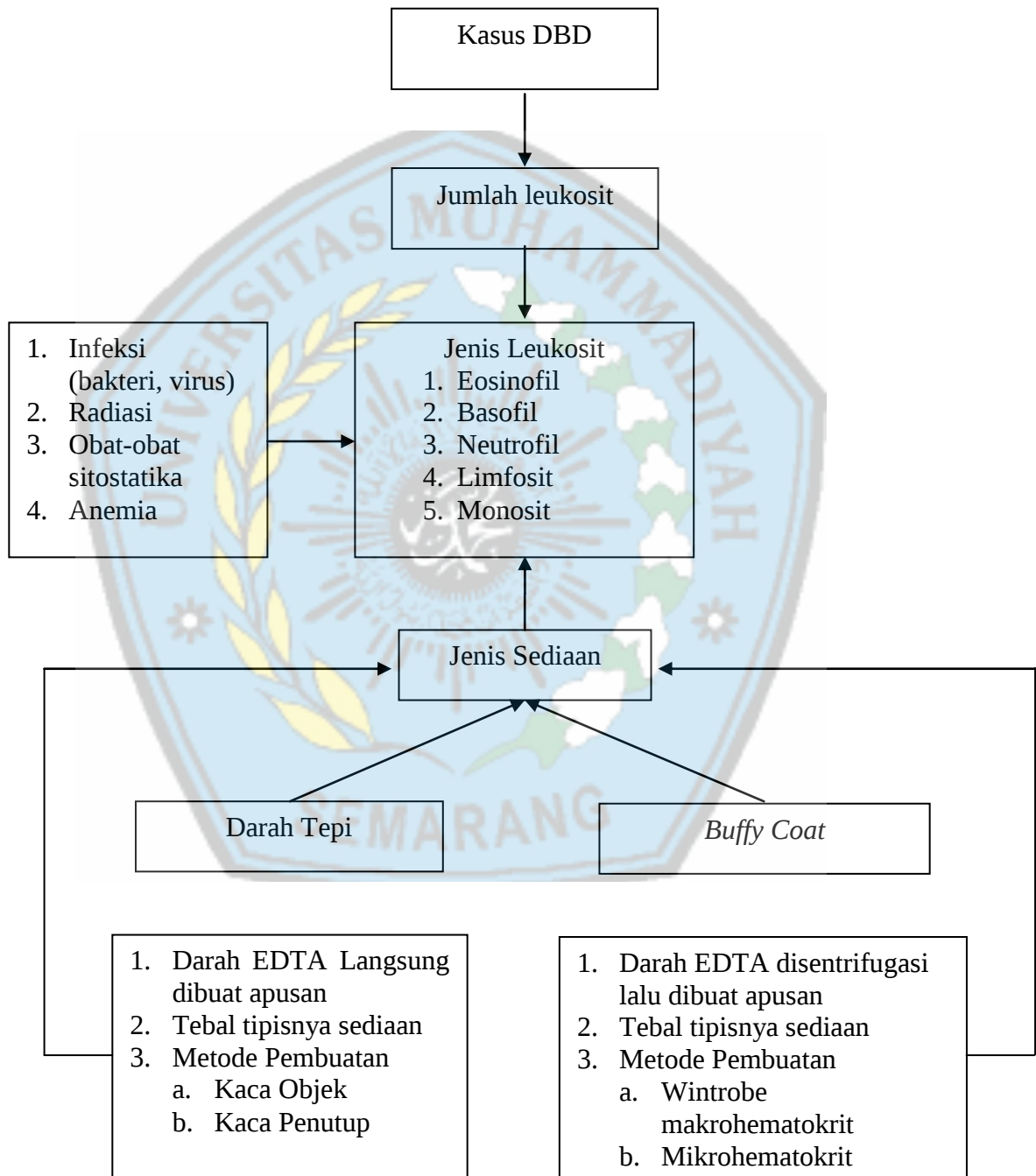
1. Metode Wintrobe Makrohematokrit

Metode ini menggunakan tabung wintrobe makrohematokrit. Cara pembuatannya yaitu darah EDTA dimasukkan ke dalam tabung wintrobe makrohematokrit lalu disentrifuge, bagian plasma dipindahkan dari tabung, lalu bagian *buffy coat* diambil dan dibuat apusan di atas *object glass* (Afida MA, 2005).

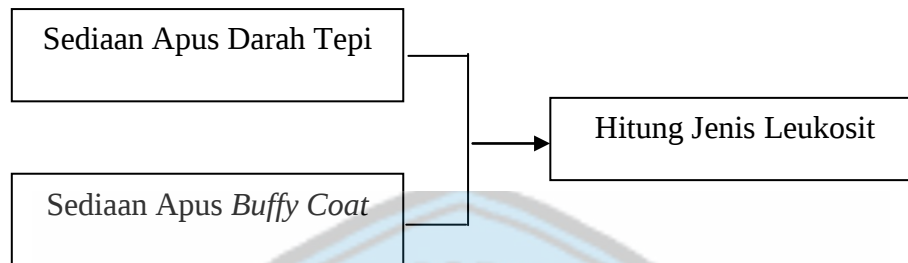
2. Metode Mikrohematokrit

Metode ini menggunakan tabung mikrohematokrit. Cara pembuatannya yaitu darah EDTA dimasukkan ke dalam tabung mikrohematokrit lalu disentrifuge, di bagian bawah lapisan *buffy coat* tabung mikrohematokrit dipatahkan, ditetaskan di atas *object glass*, lalu dibuat apusan (Afida MA, 2005).

2.6. Kerangka Teori



2.7. Kerangka Konsep



2.8. Hipotesis

Ada perbedaan hitung jenis leukosit menggunakan sediaan apus darah tepi dan sediaan apus *buffy coat* pada leukopenia penderita demam berdarah dengue.