

## 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 leukopenia, ruam, limfadenopati, trombositopeni dan diathesis hemoragik, pada DBD terjadi perembesan plasma yang ditandai oleh hemokonsentrasi (peningkatan hematokrit) atau penumpukan cairan di rongga tubuh. Sindrom renjatan dengue atau *dengue shock syndrome* (DSS) adalah demam berdarah dengue yang ditandai oleh renjatan atau syok (Suhendro, Nainggolan, Chen, 2006).

Masa inkubasi virus *dengue* dalam manusia (inkubasi intrinsik) berkisar antara 3 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 diathesis 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 I 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 dan Antigen NS1. 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 Transfusi Darah Penderita DBD

Transfusi darah adalah suatu cara pengobatan berupa penambahan darah atau bagian-bagian darah yang berasal dari donor kepada seorang penderita (resipien). Proses transfusi darah harus memenuhi persyaratan yaitu aman bagi penyumbang darah dan bersifat pengobatan bagi resipien. Transfusi darah

bertujuan memelihara dan mempertahankan kesehatan donor, memelihara keadaan biologis darah atau komponen-komponennya agar tetap bermanfaat, memelihara dan mempertahankan volume darah yang normal pada peredaran darah (stabilitas peredaran darah), mengganti kekurangan komponen seluler atau kimia darah, meningkatkan oksigenasi jaringan, memperbaiki fungsi hemostatis, tindakan terapi kasus tertentu (Setyati,2010).

Tata laksana DBD bersifat suportif yaitu mengatasi kehilangan cairan plasma sebagai akibat peningkatan permeabilitas kapiler dan sebagai akibat perdarahan. Manifestasi perdarahan adalah salah satu komplikasi yang ditakuti dan berhubungan dengan mortalitas yang tinggi pada DBD. Transfusi trombosit dalam tatalaksana DBD belum ada panduan yang jelas, indikasi pasti dan pada situasi transfusi trombosit diberikan masih bervariasi. Keputusan pemberian transfusi trombosit selama ini masih tergantung dari pengalaman para klinisi dan ketersediaan komponen trombosit. Kekhawatiran yang berlebihan terhadap terjadinya syok dan perdarahan pada pasien DBD menyebabkan praktek pemberian transfusi komponen darah sering dilakukan secara berlebihan. Dilaporkan banyak dokter memberikan transfusi demi menghindari kepanikan bukan berdasarkan standar pelayanan medis (Cahyono, 2007), Pasien dengue mendapatkan profilaksis transfusi trombosit yang tidak perlu sebanyak 35% dan 89% dari pasien tersebut mendapat dosis transfusi yang tidak tepat (Kumar, 2000).

Makin majunya teknologi aferesis saat ini maka pelayanan transfusi darah dapat lebih tepat memenuhi kebutuhan komponen darah melalui penggunaan mesin multikomponen dengan menggunakan donor tunggal. Hal ini dilakukan

untuk meminimalisasi resiko transmisi penyakit yang disebabkan oleh transfusi darah. Komponen darah merupakan bagian darah yang dipisahkan dengan cara fisik atau mekanik misalnya dengan cara sentrifugasi (Harlinda, 2006 ).

Macam sediaan komponen transfusi terbagi sesuai komponen darah yaitu seluler dan non seluler. Komponen seluler diantaranya : 1) darah utuh (*whole blood*), 2) sel darah merah pekat (*packed red blood cell*), 3) trombosit konsentrat (*concentrate platelets*) dan 4) granulosit feresis (*granulocytes pheresis*). Non seluler diantaranya 1) plasma segar beku (*fresh frozen plasma*), 2) plasma donor tunggal (*single donor plasma*) dan 3) kriopresipitat faktor anti hemophilia (*cryoprecipitate AHF*)(Harlinda, 2006 ).

#### **2.4 Fresh Frozen Plasma (FFP)**

Fresh Frozen Plasma (FFP) adalah plasma segar yang dibekukan dalam waktu 8 jam dan disimpan pada suhu minimal  $-20^{\circ}\text{C}$  dapat bertahan 1 tahun, yang berisi semua faktor koagulasi kecuali trombosit. FFP diberikan untuk mengatasi kekurangan faktor koagulasi yang masih belum jelas dan defisiensi anti-thrombin III. FFP berisi plasma, semua faktor pembekuan stabil dan labil, komplemen dari protein plasma. Volume sekitar 200 sampai 250 ml. Setiap unit FFP biasanya dapat menaikkan masing-masing kadar faktor pembekuan sebesar 2-3% pada orang dewasa. Dosis inisial adalah 10-15 ml/kg (Harlinda, 2006 ).

Tujuan pemberian FFP pada kebocoran pembuluh darah adalah menambal dinding pembuluh darah yang mengalami perdarahan akut sehingga tidak terjadi perembesan dan penurunan plasma. FFP dipergunakan untuk pasien dengan gangguan proses pembekuan bila tidak tersedia faktor pembekuan pekat atau

kriopresipitat, misalnya defisiensi faktor pembekuan multipel pada penyakit hati, KID, TTP, dan dilusi koagulopati akibat transfusi massif. Setiap unit FFP dapat menaikkan masing-masing kadar faktor pembekuan sebesar 2-3% pada orang dewasa. Dosis inisial adalah 10-15 ml/kg, saat hendak diberikan pada pasien, perlu dihangatkan hingga sama dengan suhu tubuh (Harlinda, 2006).

## 2.5 Trombosit

### 2.5.1 Pengertian dan Morfologi

Trombosit adalah fragmen sitoplasmik tanpa inti, berdiameter 2-4 milimeter yang berasal dari megakariosit. Hitung trombosit normal dalam darah tepi adalah 150.000 – 400.000/ $\mu$ 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 hemopoiesis, 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 mikrofilamen pembentuk sistem skeleton, yaitu protein kontraktil yang bersifat lentur dan berubah bentuk. Sitoplasma mengandung beberapa granula, yaitu: granula densa, granula a, lisosome 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). Perdarahan yang terjadi menyebabkan 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, yaitu 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), dan 3) Aktivitas faktor-faktor pembekuan darah (*protein* yang terlarut dalam *plasma*). Kelainan proses menyebabkan perdarahan ataupun pembekuan berlebihan, dan keduanya bisa berakibat fatal (Hoffbrand, 2005).

### 2.5.2 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 A<sub>2</sub>, heparin, fibrinogen, lisosom (degranulasi). Trombosit membengkak dan melekat satu sama lain atas bantuan ADP dan tromboksan A<sub>2</sub> (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).

### 2.5.3 Trombositopeni Pada DBD

Trombositopeni adalah berkurangnya jumlah trombosit dibawah normal, kurang dari  $150.000/\text{mm}^3$  darah. Trombositopenia pada infeksi dengue terjadi melalui : a) mekanisme supresi sumsum tulang, dan b) destruksi pemendekan dan masa hidup trombosit (Price, 2006). Penurunan jumlah trombosit yang drastis pada pasien DBD bukan prediktor perdarahan, namun ada faktor lain seperti disfungsi trombosit, vaskulopati, dan koagulopati yang memegang peran dalam terjadinya perdarahan (Krisnanto, 2011).

Gambaran sumsum tulang pada fase awal infeksi (<5 hari) menunjukkan keadaan hiposeluler dan supresi megakariosit. Setelah keadaan nadir tercapai akan terjadi peningkatan proses hematopoiesis termasuk megakariopoiesis. Kadar trombopoietin dalam darah saat terjadi trombositopenia justru menunjukkan kenaikan, hal ini menunjukkan terjadinya stimulasi trombositopenia. Destruksi trombosit terjadi melalui pengikatan fragmen C3g, terdapatnya antibodi VD, konsumsi trombosit selama proses koagulopati dan sekuestrasi di perifer. Gangguan fungsi trombosit terjadi melalui mekanisme gangguan pelepasan ADP, peningkatan kadar b-tromboglobulin dan PF4 yang merupakan petanda degranulasi trombosit. Koagulopati terjadi sebagai akibat interaksi virus dengan endotel menyebabkan disfungsi endotel. Berbagai penelitian menunjukkan terjadinya koagulopati konsumtif pada DBD stadium III dan IV. Aktivasi koagulasi pada DBD terjadi melalui aktivasi jalur ekstrinsik (*tissue factor pathway*). Jalur intrinsik juga berperan melalui aktivasi factor Xia namun tidak melalui aktivasi kontak (*kalikrein C1-inhibitor complex*) (Price, Wilson, 2006).

#### 2.5.4 Pemeriksaan Hitung Jumlah Trombosit Secara Langsung

Bahan pemeriksaan jumlah trombosit dapat dilakukan dengan sampel darah lengkap, yang diperoleh dari darah kapiler atau darah vena. Metode pemeriksaan menggunakan cara manual dan otomatis.

1. Metode Rees Ecker

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

2. Metode Brecher Cronkite

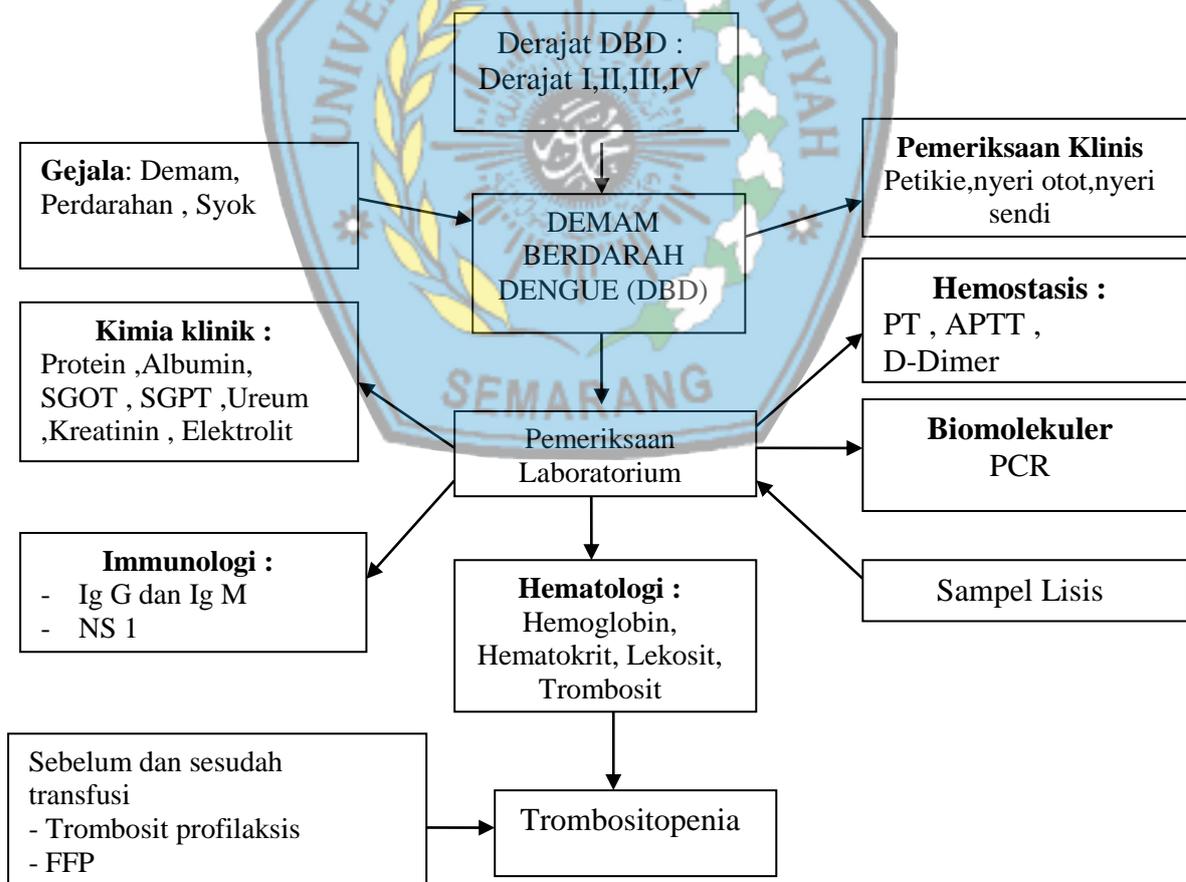
Darah diencerkan dengan larutan amonium oksalat 1% untuk melisiskan eritrosit, trombosit dihitung pada bilik hitung menggunakan mikroskop *fase kontras*. Kemungkinan kesalahan metode ini 8-10% (Gandasoebrata, 2013).

3. Metode *Automatic Cell Counter*

Metode ini 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. Contoh alat yang menggunakan teknik ini adalah *coulter T 540* (Koeswardani., 2001).

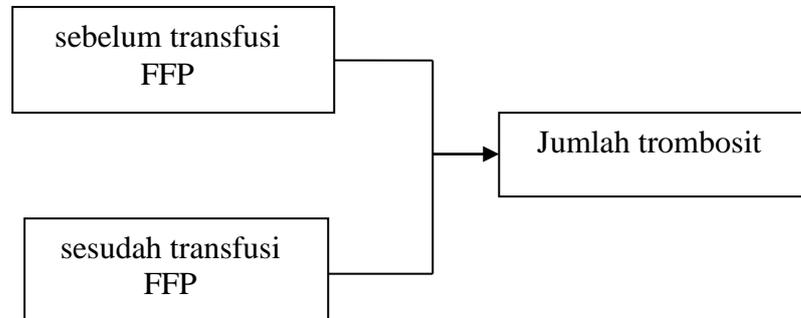
Teknik pendar cahaya akan menghamburkan, memantulkan atau membiaskan cahaya yang berfokus pada sel, oleh karena tiap sel memiliki granula dan indek bias berbeda akan menghasilkan pendar cahaya berbeda dan dapat teridentifikasi. Alat yang menggunakan teknik ini ialah *hematology analyzer cell*, namun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

## 2.6 Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori  
Sumber : Tinjauan Pustaka

## 2.7 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

## 2.8 Hipotesis

Terdapat perbedaan jumlah trombosit sebelum dan sesudah transfusi FFP pada penderita DBD.



