

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Darah**

##### **2.1.1. Definisi**

Darah merupakan komponen penting dalam penilaian kondisi fisiologis tubuh. Darah terdiri dari plasma dan sel darah. Sel darah meliputi eritrosit, leukosit, dan trombosit. Komponen darah tersebut dapat diamati setelah dilakukan sentrifugasi sehingga membentuk beberapa lapisan. Plasma darah merupakan cairan penyusun darah yang mengandung sejumlah protein yang berperan sangat penting untuk menghasilkan osmotik plasma (Isnaeni, 2006). Darah berfungsi untuk mengedarkan substansi yang masuk ke dalam tubuh maupun yang dihasilkan tubuh dari proses-proses metabolisme (Ihedioha *et al.*, 2016).

##### **2.1.2. Komposisi Darah**

Darah terdiri dari beberapa jenis korpuskula yang membentuk 45% bagian dari darah. Bagian 55% yang lain berupa cairan kekuningan yang membentuk medium cairan darah yang disebut plasma darah. Darah manusia berwarna merah terang ketika terikat pada oksigen. Warna merah pada darah disebabkan oleh hemoglobin, protein pernapasan (*respiratory* protein) yang mengandung besi dalam bentuk heme, yang merupakan tempat terikatnya molekul – molekul oksigen (Mallo dkk, 2012).

##### **2.1.3. Fungsi Darah**

Menurut Pearce (2009) secara umum fungsi darah adalah sebagai berikut:

1. Alat transport makanan.
2. Alat transport oksigen (O<sub>2</sub>) untuk dibawa ke seluruh tubuh
3. Alat transport bahan buangan dari jaringan ke alat-alat ekskresi untuk diteruskan ke empedu dalam saluran cerna sebagai tinja.
4. Alat transport alat jaringan dari bahan-bahan yang diperlukan oleh suatu jaringan yang dibuat oleh jaringan lain.
5. Mempertimbangkan keseimbangan dinamis (homeostatis) dalam tubuh.
6. Mempertahankan tubuh dari agresi benda atau senyawa asing yang umumnya selalu dianggap mempunyai potensi menimbulkan ancaman.

## **2.2. Trombosit**

### **2.2.1. Definisi**

Trombosit adalah sel tak berinti yang diproduksi oleh sumsum tulang, yang berbentuk cakram dengan diameter 2-5 µm. Trombosit dalam darah tersusun atas substansi fosfolipid yang berfungsi sebagai faktor pembeku darah dan hemostasis (menghentikan perdarahan). Jumlahnya dalam darah dalam keadaan normal sekitar 150.000 sampai dengan 400.000/ml darah dan mempunyai masa hidup sekitar 1 sampai 2 minggu atau kira-kira 8 hari (Kee, 2008).

### **2.2.2. Fungsi Trombosit**

Trombosit mempunyai peranan penting dalam pembentukan bekuan darah. Trombosit dalam keadaan normal bersirkulasi ke seluruh tubuh melalui aliran darah. Terjadi kerusakan di suatu pembuluh, trombosit akan menuju ke daerah tersebut sebagai respon terhadap kolagen yang terpajan di lapisan sub

endotel pembuluh. Trombosit melekat pada permukaan yang rusak dan mengeluarkan zat yang menyebabkan terjadinya vasokonstriksi pembuluh. Fungsi lain dari trombosit adalah mengubah bentuk dan kualitas setelah berikatan dengan pembuluh darah yang cedera. Trombosit akan menjadi lengket dan menggumpal bersama membentuk sumbat trombosit yang secara efektif menambal daerah yang luka (Handayani dan Haribowo, 2008).

### **2.2.3. Kelainan Jumlah Trombosit**

1. Trombositosis adalah meningkatnya jumlah trombosit di atas normal pada peredaran darah yaitu lebih dari 400.000/ $\mu$ l darah. Trombositosis dapat bersifat primer atau sekunder.
2. Trombositopenia. Dalam keadaan normal jumlah trombosit berkisar antara 150.000 – 400.000/  $\mu$ l darah. Apabila jumlah trombosit kurang dari normal maka keadaan ini disebut trombositopenia. Trombositopenia dibagi menjadi 4 derajat yaitu derajat 1 bila jumlah trombosit 75.000 – 150.000/ $\mu$ l darah, derajat 2 bila jumlah trombosit 50.000 - < 75.000/ $\mu$ l darah, derajat 3 bila jumlah trombosit 25.000 - > 50.000/ $\mu$ l darah dan derajat 4 bila jumlah trombosit kurang dari 25.000/ $\mu$ l darah (Alvina, 2011).

### **2.2.4. Pemeriksaan Hitung Jumlah Trombosit**

Hitung jumlah trombosit dapat dilakukan dengan metode otomatis dan manual. Cara manual dapat dilakukan dengan metode langsung menggunakan bilik hitung dan tidak langsung pada sediaan apus darah tepi (Kee, 2008). Prinsip reaksi pada alat hemotologi otomatis bervariasi diantaranya adalah impedansi dan *flowcytometri*.

## 1. Metode Impedansi

Prinsip pengukuran impedansi didasarkan pada perubahan hambatan listrik pada celah yang telah diketahui ukurannya (*aperture*) ketika sebuah partikel dalam cairan konduktif melewati celah ini. Sel-sel darah disuspensikan ke dalam sejumlah cairan konduktif secara elektrik. Hitung lekosit dilakukan sebagai sisa sel yang melewati celah. Impedansi listrik digunakan terutama di laboratorium hematologi untuk menghitung sel-sel darah seperti lekosit, eritrosit dan trombosit. Kelemahan metode impedansi adalah kemungkinan dua sel melewati celah secara bersamaan. Selain itu sel yang telah diukur akan kembali ke area pengukuran yang mengakibatkan sel akan dihitung dua kali oleh detektor (McPherson & Pincus, 2017).

## 2. Metode *Flowcytometri*

Adalah metode pengukuran jumlah dan sifat komponen sel dalam medium cairan bergerak. Setiap sel melewati celah satu persatu yang kemudian melalui sinar laser menimbulkan sinyal elektronik yang dicatat oleh instrumen sebagai karakteristik sel yang bersangkutan. Prinsip kerja *flowcytometri* adalah sejumlah sel disuspensikan ke dalam suatu cairan konduktif. Sel-sel tersebut diberi tekanan hidrodinamik sehingga dapat melewati suatu lorong satu demi satu. Ketika sel sampai di suatu titik lorong, sel akan ditembak dengan sinar laser. Kemudian hasil tembakan sinar laser akan dibaca oleh detektor (McPherson & Pincus, 2017). Salah satu kelebihan alat hematologi otomatis adalah efisiensi waktu. Pemeriksaan menggunakan alat otomatis dapat dilakukan dengan cepat.

Selain itu volume sampel yang dibutuhkan lebih sedikit. Kelebihan lainnya adalah ketepatan hasil yang dikeluarkan yang sudah melalui pemantapan mutu internal laboratorium.

### **2.2.5. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Hasil Hitung Jumlah Trombosit**

#### 1. Pra Analitik

Faktor yang mempengaruhi hasil hitung jumlah trombosit pada tahap pra analitik dapat terjadi seperti pada pemilihan sampel darah. Penggunaan darah kapiler akan diperoleh hasil sedikit lebih rendah bila dibandingkan dengan darah vena. Darah yang tidak segera diperiksa atau penundaan pemeriksaan yang terlalu lama juga dapat menyebabkan perubahan jumlah trombosit (Sujud dkk, 2015).

#### 2. Analitik

Tahap analitik adalah proses pengerjaan sampel sampai diperolehnya hasil pemeriksaan. Kesalahan analitik dalam bidang hematologi dapat terjadi berupa kesalahan sistematis atau acak. Kesalahan sistematis dapat diakibatkan oleh kesalahan dalam sistem pengujian dan metode, umumnya disebabkan oleh prosedur kalibrasi yang tidak tepat, kurang optimalnya komponen alat, kerusakan reagensia. Kesalahan acak biasanya diakibatkan tidak stabilnya *instrument*, perubahan suhu dan variasi operator (Sukorini dkk, 2010).

#### 3. Pasca Analitik

Kesalahan pada tahap pasca analitik dapat terjadi bila keliru dalam memasukkan data sampel, salah mencatat dan melaporkan hasil pemeriksaan.

## 2.3. *Dengue Fever*

### 2.3.1. Definisi

*Dengue fever (DF)* adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus *dengue* yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *aedes aedypti* (Susilaningrum dan Rekawati, 2013). *Dengue fever* adalah penyakit demam akut yang dapat menyebabkan kematian dan disebabkan oleh empat eriotipe virus dan genus *Falvivirus*, virus RNA dari keluarga *Falvivoridae* (Soedarto, 2012). DF merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus dengue yang ditularkan dari orang ke orang melalui gigitan nyamuk *aedes (Ae)* yang ditandai dengan demam mendadak 2 sampai 7 hari tanpa penyebab yang jelas, lemah/lesu, gelisah, nyeri ulu hati disertai tanda perdarahan dikulit berupa bintik perdarahan, lebab/ruam. Penyakit ini banyak dijumpai terutama di daerah tropis dan sering menimbulkan Kejadian Luar Biasa (KLB). Beberapa faktor yang mempengaruhi munculnya DF antara lain rendahnya status kekebalan kelompok masyarakat dan kepadatan populasi nyamuk penular karena banyaknya tempat perindukan nyamuk yang biasanya terjadi pada musim penghujan (Kemenkes RI, 2017).

Penyakit *dengue fever* merupakan penyakit yang disebabkan oleh gigitan nyamuk *Aedes* yang terinfeksi salah satu dari empat tipe virus *dengue* dengan berbagai manifestasi klinis seperti demam, nyeri otot dan/atau nyeri sendi yang disertai leukopenia, ruam, limfadenopati, trombositopenia dan diathesis hemoragik. Pada demam berdarah *dengue* terjadi perembesan plasma yang ditandai dengan hemokonsentrasi (peningkatan hematokrit) atau penumpukan cairan di rongga tubuh (Hidayah dkk, 2017).

### 2.3.2. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Derajat Demam *Dengue Fever*

Faktor-faktor yang berhubungan dengan derajat DF menurut Nurjannah (2010):

#### 1. Pengetahuan

Pengetahuan merupakan hasil dari tahu dan ini terjadi setelah orang melakukan penginderaan terhadap suatu objek tertentu, sebagian besar pengetahuan manusia diperoleh dari mata dan telinga. Ilmu harus memberi manfaat untuk manusia, baik secara terbatas maupun secara menyeluruh. Manfaat itu pertama-tama untuk diri sendiri. Pengetahuan berhubungan dengan mengingat kepada bahan yang sudah dipelajari sebelumnya pengetahuan disebut juga real (mengingat kembali), pengetahuan dapat berhubungan dengan hal yang luas seperti sebuah teori dan hal yang sempit seperti fakta, pengetahuan merupakan apa yang diketahui dan hanya sekedar informasi yang dapat diingat saja. Dalam hal kesehatan/ penyakit semakin tinggi tingkat pengetahuan seseorang maka diharapkan dapat meminimalkan Derajat DBD dan tahu apa yang harus dilakukan.

#### 2. Status Gizi

Status gizi yang baik tampaknya juga mempengaruhi hubungan dengan meningkatnya resiko timbulnya renjatan pada DBD. Penyakit ini dilaporkan sangat jarang pada penderita malnutrisi. Seseorang dengan gizi baik mempunyai respon imun pada virus dengue, yang menimbulkan penyakit lebih berat IgG yang tinggi bila pada keadaan gizi buruk tidak menyebabkan renjatan karena susunan asam amino kacau balau sehingga fungsi Fab (antigen binding Fragmen) tidak berperan dengan menimbulkan syok.

### 3. Lama Demam di Rumah

Lama demam menentukan perjalanan penyakit DBD berada pada suatu fase dari tiga fase demam ( hari 1 sampai 3), fase renjatan ( hari ke-4 sampai 7), atau fase penyembuhan ( hari sakit diatas 7 hari). Lama demam di rumah harus diketahui karena mencerminkan fase penyakit saat itu. DBD yang tidak mengalami renjatan cenderung datang berobat lebih awal jika dibandingkan dengan mereka yang mengalami renjatan. Lama demam diatas 4 hari ada hubungannya dengan terjadinya renjatan. Oleh karena pada hari ke-4 terjadi peningkatan kadar IgG yang mencolok, tipe albuminea, Trombositofenia, Penurunan Kadar Fibrin dan Proaktivator C3 dan C5 yang dapat menyebabkan renjatan.

Sudarmono (2005) meneliti 230 anak yang mengalami renjatan mendapatkan 65 (28,3%) anak telah menderita demam selama 3 hari, 69 (27,8%) selama 4 hari, 78 (33,9 %) anak selama 5 hari dan 23 (10%) anak menderita demam selama 6 hari sebelum jatuh pada renjatan. Lama demam 4 hari memiliki probabilitas lebih tinggi sehingga faktor resiko renjatan lebih tinggi dibandingkan dengan lama demam 1-3 hari. Dimana lama demam 4 hari memberikan interpretasi bahwa dalam penelitian ini pada pasien dengan lama demam diatas 3 hari, kejadian renjatan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan lama demam kurang dari 3 hari. Menurut teori, masa kritis pada penyakit ini adalah terjadi pada hari ke 3,4,5 demam dan jika sudah melewati masa kritis ini keadaan penderita akan membaik.

Mengingat penyakit ini dapat menyebabkan kematian dalam jangka waktu beberapa hari sehingga penanggulangan dini sangat mempengaruhi

prognosis dari penyakit ini jika tidak segera ditangani penderita akan memasuki fase renjatan yang bisa berakhir dengan kematian sehingga penderita harus segera diresusitasi dengan cairan. Pentingnya upaya penanggulangan dini yang baik, maka angka morbiditas dan mortalitas akibat DBD dapat diturunkan.

#### 4. Jumlah Trombosit

Pemeriksaan Trombosit dan hematokrit merupakan tes awal sederhana yang bisa membuat kita curiga adanya demam berdarah. Trombosit adalah sejenis sel darah yang diperlukan untuk pembekuan darah. Jika nilainya turun, maka tubuh menjadi mudah berdarah seperti mimisan, gusi berdarah, dan sebagainya. Jumlah trombosit yang normal adalah sekitar 150.000 -200.000/  $\mu$ l. Ingatlah bahwa trombosit yang turun bisa pula terjadi pada penyakit lain seperti campak, demam chikungunya, infeksi bakteri seperti tipes, dan lain-lain. Pada demam berdarah, trombosit baru turun setelah 2-4 hari. Bila demam baru satu hari sedangkan trombosit sudah turun, patut dicurigai apakah laboratoriumnya yang salah, orang tua salah menghitung hari demam, atau penyakit itu bukan DBD. Trombosit merupakan bagian terkecil dari unsur seluler dari sum-sum tulang dan sangat penting peranannya dalam hemostatis dan pembekuan.

Salah satu kriteria lab untuk mendiagnosa penyakit DBD adalah penurunan jumlah trombosit atau biasa disebut dengan trombositopenia. Hal ini dihubungkan dengan meningkatnya megakariosit muda dalam sumsum tulangpendeknya masa hidup trombosit menimbulkan dugaan meningkatnya destruksi trombosit. Selain itu fungsi trombosit juga menurun mungkin disebabkan oleh proses terbentuknya kompleks imun

dalam peredaran darah. Akibat terjadinya trombositopenia ini, maka akan menimbulkan perdarahan pada organ dalam, yang bila tidak ditangani dengan baik akan menyebabkan *shock* (renjatan). Bahkan lebih fatal lagi menyebabkan kematian. Beratnya trombositopenia berhubungan dengan beratnya derajat penyakit. Seorang peneliti mengatakan bahwa makin berat derajat penyakit makin besar kemungkinan terjadinya hemokonsentrasi.

#### 5. Jumlah Hematokrit

Nilai hematokrit adalah volume eritrosit (sel darah merah) yang dipisahkan dari plasma dan didapatkan dengan jalan sentrifugasi dalam waktu tertentu dan pada volume tertentu. Nilai hematokrit dinyatakan dalam bentuk (%). Pada DBD, hematokrit meningkat. Hematokrit meningkat karena terjadi perembesan cairan ke luar dari pembuluh darah sehingga darah menjadi lebih kental. Hematokrit yang meningkat merupakan hal penting karena dapat membedakan DBD dengan infeksi virus yang lain. Nilai hematokrit biasanya 3 x dari nilai Hb, kecuali bila ada kelainan bentuk dan besar sel darah merah. Kriteria lab yang lain dari DBD adalah terjadinya peningkatan nilai hematokrit biasanya >20%, peningkatan yang progresif dari hematokrit merupakan indikator yang peka terhadap timbulnya *shock* (renjatan) akibat penyakit DBD. Hemokonsentrasi dengan peningkatan hematokrit 20% atau lebih mencerminkan peningkatan permeabilitas kapiler dan perembesan plasma serta hubungan dengan beratnya penyakit.

Pemeriksaan Hematokrit dilakukan secara berkala pada penderita DBD dengan tujuan, yaitu : 1). Pada saat pertama kali seseorang dicurigai menderita dengue fever, 2). Pada penderita dengue fever tanpa mengalami

renjatan untuk menentukan perlu atau tidaknya anak itu diberikan cairan intravena, 3). Pada penderita dengue fever yang mengalami renjatan, untuk menentukan perlu atau tidaknya kecepatan tetesan infus dan menentukan saat yang tepat untuk pemberian darah.

### 2.3.3. Diagnosa Laboratorium

Setiap penderita dilakukan pemeriksaan laboratorium yaitu pemeriksaan lengkap darah, sangatlah penting karena pemeriksaan ini berfungsi untuk mengikuti perkembangan dan diagnosa penyakit. Adapun pemeriksaan yang dilakukan menurut Gandasoebrata (2011) antara lain :

#### 1. Pemeriksaan uji *Tourniquet/Rumple leed*

Percobaan ini bermaksud menguji ketahanan kapiler darah pada penderita DF. Uji rumpel leed merupakan salah satu pemeriksaan penyaring untuk mendeteksi kelainan sistem vaskuler dan trombosit. Dinyatakan positif jika terdapat lebih dari 10 ptechiae dalam diameter 2,8 cm di lengan bawah bagian depan termasuk lipatan siku. **Prinsip** : Bila dinding kapiler rusak maka dengan pembendungan akan tampak sebagai bercak merah kecil pada permukaan kulit yang di sebut Ptechiae.

#### 2. Pemeriksaan Hemoglobin

Kasus DF terjadi peningkatan kadar hemoglobin dikarenakan terjadi kebocoran /perembesan pembuluh darah sehingga cairan plasmanya akan keluar dan menyebabkan terjadinya hemokonsentrasi. Kenaikan kadar hemoglobin >14 gr/100 ml. Pemeriksaan kadar hemoglobin dapat dilakukan dengan metode sahli dan fotoelektrik (*cianmeth hemoglobin*), metode yang dilakukan adalah metode fotoelektrik. **Prinsip** : Metode

fotoelektrik (*cyanmeth hemoglobin*) Hemoglobin darah diubah menjadi *cyanmeth hemoglobin* dalam larutan yang berisi kalium ferrisianida dan kalium sianida. Absorbansi larutan diukur pada panjang gelombang 540 nm/filter hijau.

### 3. Pemeriksaan Hematokrit

Peningkatan nilai hematokrit menggambarkan terjadinya hemokonsentrasi, yang merupakan indikator terjadinya perembesan plasma. Nilai peningkatan ini lebih dari 20%. Pemeriksaan kadar hematokrit dapat dilakukan dengan metode makro dan mikro. **Prinsip** : Mikrometode yaitu menghitung volume semua eritrosit dalam 100 ml darah dan disebut dengan % dari volume darah itu.

### 4. Pemeriksaan Trombosit

Pemeriksaan jumlah trombosit ini dilakukan pertama kali pada saat pasien didiagnosa sebagai pasien DF. Pemeriksaan trombosit perlu dilakukan pengulangan sampai terbukti bahwa jumlah trombosit tersebut normal atau menurun. Penurunan jumlah trombosit  $< 100.000 /\mu\text{l}$  atau kurang dari 1-2 trombosit/ lapang pandang dengan rata-rata pemeriksaan 10 lapang pandang pada pemeriksaan hapusan darah tepi. **Prinsip** : Darah diencerkan dengan larutan isotonis (larutan yang melisiskan semua sel kecuali sel trombosit) dimaksudkan dalam bilik hitung dan dihitung dengan menggunakan faktor konversi jumlah trombosit per  $\mu\text{l}$  darah.

### 5. Pemeriksaan Lekosit

Kasus DF ditemukan jumlah bervariasi mulai dari leukositosis ringan sampai leukopenia ringan. **Prinsip** : Darah diencerkan dengan larutan

isotonis (larutan yang melisiskan semua sel kecuali sel lekosit) dimasukkan bilik hitung dengan menggunakan faktor konversi jumlah lekosit per  $\mu$ /l darah.

6. Pemeriksaan *Bleding time (BT)*

Pasien DF pada masa berdarah, masa perdarahan lebih memanjang menutup kebocoran dinding pembuluh darah tersebut, sehingga jumlah trombosit dalam darah berkurang. Berkurangnya jumlah trombosit dalam darah akan menyebabkan terjadinya gangguan hemostatis sehingga waktu perdarahan dan pembekuan menjadi memanjang. **Prinsip** : Waktu perdarahan adalah waktu dimana terjadinya perdarahan setelah dilakukan penusukan pada kulit cuping telinga dan berhentinya perdarahan tersebut secara spontan.

7. Pemeriksaan *Clothing time (CT)*

Pemeriksaan ini juga memanjang dikarenakan terjadinya gangguan hemostatis. **Prinsip** : Sejumlah darah tertentu segera setelah diambil diukur waktunya mulai dari keluarnya darah sampai membeku.

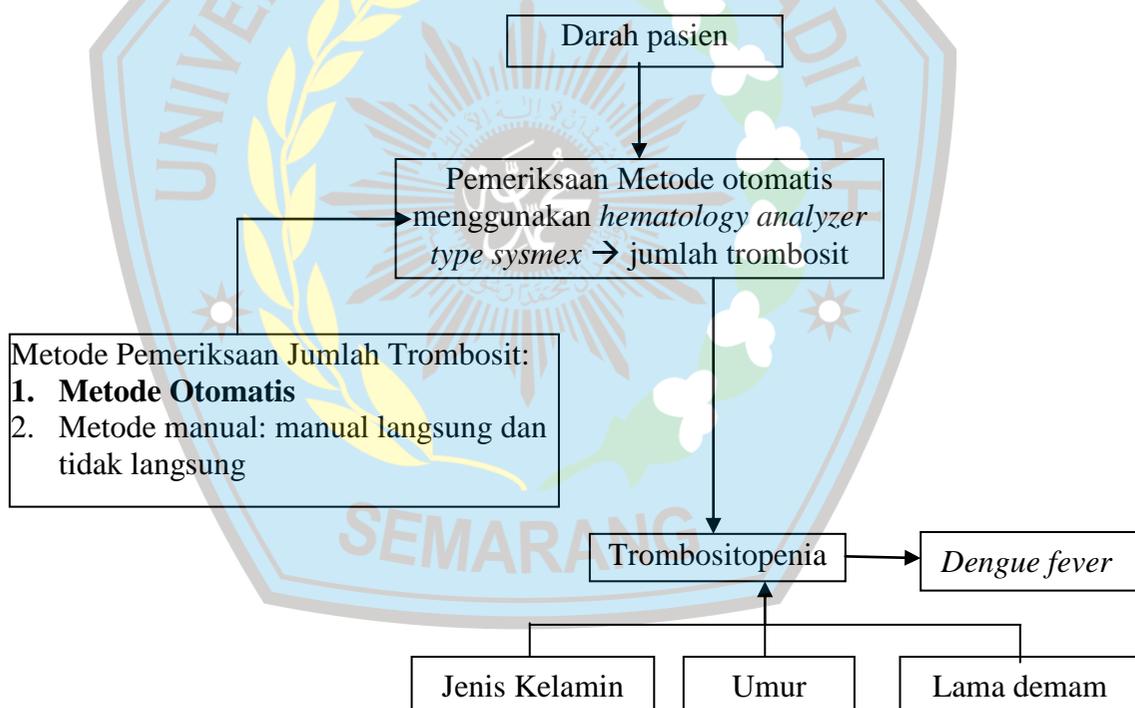
8. Pemeriksaan Limfosit Plasma Biru (LPB)

Pada pemeriksaan darah hapus ditemukan limfosit atipik atau limfosit plasma biru  $\geq 4$  % dengan berbagai macam bentuk : monositoid, plasmositoid dan blastoid. Terdapat limfosit Monositoid mempunyai hubungan dengan DF derajat penyakit II dan IgG positif, dan limfosit non monositoid (plasmositoid dan blastoid) dengan derajat penyakit I dan IgM positif. **Prinsip**: Menghitung jumlah limfosit plasma biru dalam 100 sel jenis-jenis lekosit.

#### 9. Pemeriksaan *Imunoesssei dot-blot*

Hasil positif IgG menandakan adanya infeksi sekunder dengue, dan IgM positif menandakan infeksi primer. Tes ini mempunyai kelemahan karena sensitifitas pada infeksi sekunder lebih tinggi, tetapi pada infeksi primer lebih rendah, dan harganya relatif lebih mahal. **Prinsip** : Antibodi dengue baik IgM atau IgG dalam serum akan diikat oleh anti-human IgM dan IgG yang dilapiskan pada dua garis silang di strip nitroselulosa.

#### 2.4. Kerangka Teori



**Gambar 1.** Kerangka Teori Penelitian