

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Demam Tifoid

Demam tifoid adalah penyakit infeksi sistemik yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi A*, *salmonella paratyphi B*, dan *Salmonella paratyphi C*. Demam tifoid merupakan penyakit yang dapat bermanifestasi klinis berat karena komplikasinya dan mampu menyebabkan karier. Orang yang terinfeksi dapat mengalami demam berkelanjutan hingga 104<sup>0</sup> Fahrenheit (40<sup>0</sup>C), lemah, sakit perut dan sakit kepala (Rosinta, 2015).

Pemeriksaan hitung leukosit total, penderita demam tifoid menunjukkan gambaran leukopenia, limfositosis relatif, monositosis, dan trombositopeni ringan. Leukopenia terjadi akibat depresi sumsum tulang oleh endotoksin dan mediator endogen yang lain. Angka kejadian leukopenia diperkirakan sebesar 25%. Penelitian yang dilakukan di RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2009 menunjukkan kadar leukosit sekitar 35% dalam batas normal dan 65% dalam batas abnormal. Penelitian yang dilakukan ditaiwan dari 24 pasien yang diteliti menunjukkan bahwa 18 pasien dengan kadar leukosit dalam batas normal, 4 pasien menunjukkan leukositosis dan 2% menunjukkan leukopenia (Rosinta, 2015).

## 2.2 Leukopenia

### 2.2.1 Pengertian Leukopenia

Leukopenia adalah suatu keadaan di mana jumlah leukosit kurang dari normal, yaitu kurang dari 3.500/mm<sup>3</sup> atau kurang dari 4.000/mm<sup>3</sup>. Jumlah leukosit normal dalam sirkulasi darah mengandung 4.000 sampai 11.000/mm<sup>3</sup> (Okhimiasih, 2017).

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. *Agranulositosis*, *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

Menurut jenis sel yang berkurang leukosit dapat dibedakan menjadi : neutropenia, limfopenia, monositopenia, eosinopenia dan basopenia (Afida, 2005).

#### 1. Neutropenia

Neutropenia merupakan penurunan jumlah sel neutrofil kurang dari normal, ada yang mengatakan kurang dari  $1500/\text{mm}^3$ , ada pula yang mengatakan kurang dari  $2500/\text{mm}^3$ . Pemeriksaan hitung jenis dengan menggunakan SADT sel neutrofil dibagi menurut tingkat kematangan menjadi neutrofil batang dan neutrofil segmen, penurunan jumlah sel neutrofil batang apabila pada pemeriksaan hitung jenis ditemukan kurang dari 2% dan penurunan jumlah neutrofil segmen apabila pada pemeriksaan hitung jenis ditemukan kurang dari 50%.

Penyebab neutropenia antara lain : infeksi (bakteri, virus, ricketsia, protozoa dll), infeksi yang luas, pasien debil yang rentan sistem imunnya, reaksi zat kimia, fisika dan obat-obatan, faktor hematologi (penurunan fungsi, peningkatan pemakaian atau peningkatan destruksi), keheksia, syok anafilaktik dan penyakit herediter (neutropenia siklik, neutropenia hipoplastik kronik, *agranulosisis genetic infantile*, neutropenia splenik primer).

## 2. Limfopenia

Limfopenia merupakan keadaan jumlah limfosit kurang dari  $1500/\text{mm}^3$  pada orang dewasa atau kurang dari  $3000/\text{mm}^3$  pada anak-anak. Penurunan jumlah sel limfosit pada pemeriksaan hitung jenis dengan menggunakan SADT apabila sel yang ditemukan kurang dari 20%.

## 3. Monositopenia

Monositopenia merupakan penurunan jumlah monosit kurang dari  $200/\text{mm}^3$ . Penurunan jumlah sel monosit pada pemeriksaan hitung jenis dengan menggunakan SADT apabila sel yang ditemukan kurang dari 2%. Selama terapi prednisolon monosit turun pada jam-jam pertama terapi tetapi biasanya kembali normal setelah 12 jam. Selain itu monositopenia juga dapat dijumpai pada leukemia *hairy cell*.

## 4. Eosinopenia

Eosinopenia merupakan penurunan jumlah eosinofil dibawah  $40/\text{mm}^3$ . Penurunan jumlah sel eosinofil pada pemeriksaan hitung jenis dengan menggunakan SADT apabila sel yang ditemukan kurang dari 1%.

Timbul pada keadaan *stress* akut karena pengeluaran hormon glukokortikoid adrenal dan epinefrin. Juga timbul pada inflamasi akut. Penurunan terjadi karena migrasi ke arah inflamasi, hambatan pengeluaran eosinofil dari sumsum tulang atau hambatan produksi sel eosinofil.

## 5. Basopenia

Basopenia merupakan penurunan jumlah basofil dibawah  $10/\text{mm}^3$ . Karena jumlahnya yang sedikit maka penurunan basofil hanya dapat kita ketahui apabila kita mencari jumlah sel basofil dalam jumlah besar. Pemberian glikokortikoid, infeksi akut, stress dan hipertoroid dapat menyebabkan basopenia.

### 2.3 Hitung Jenis Leukosit

Differensial counting merupakan hitung jenis leukosit yang biasanya dilakukan bersama-sama dengan pemeriksaan apus darah tepi. Pada hitung jenis leukosit yang dihitung adalah jenis-jenis leukosit normal sekaligus memperhatikan kemungkinan adanya sel leukosit abnormal dalam darah tepi atau perifer. Sel leukosit normal merupakan sel leukosit yang sudah matur atau dewasa yang beredar pada darah perifer dan terdiri dari basofil, eosinofil, netrofil batang, netrofil segmen, limfosit dan monosit. Sel leukosit abnormal merupakan sel leukosit yang masih muda secara normal ada dalam sumsum tulang dan dalam beberapa kasus dijumpai pada darah perifer (Santosa, 2010).

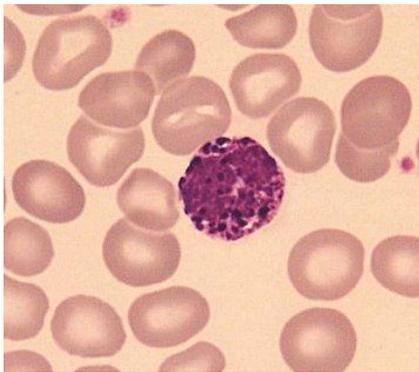
Sediaan apus yang baik distribusi eritrosit tidak bertumpuk, semakin ke arah ekor semakin tipis. Sediaan apus yang terlalu tipis akan membuat distribusi leukosit berada di pinggir atau ekor. Distribusi leukosit yang baik yaitu neutrofil dan monosit 11 lebih banyak di daerah pinggir dan ekor, sedangkan limfosit berada di tengah sediaan apus (Afida, 2005).

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

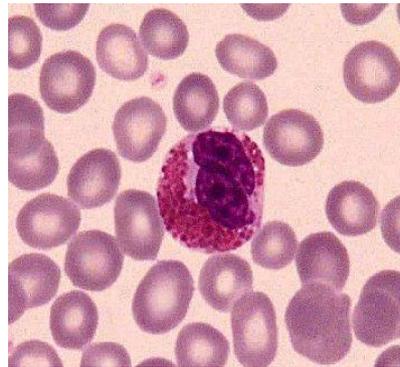
**Tabel 2. Nilai Rujukan Hitung Jenis Leukosit (Afida, 2005).**

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

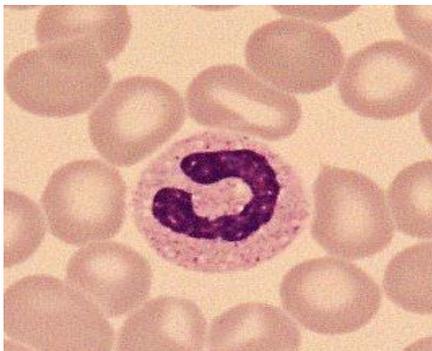
Deskripsi jenis leukosit menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011 yaitu Eosinofil untuk melawan gangguan alergi dan infeksi parasit, basofil untuk melawan penyakit myeloproliferatif dan diskrasia darah, neutrofil sebagai pertahanan terhadap infeksi bakteri dan gangguan radang, limfosit untuk melawan infeksi virus dan infeksi bakteri serta monosit untuk melawan infeksi yang hebat.



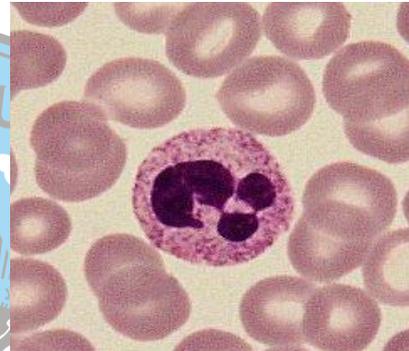
**Gambar 1 Basofil**  
(Santosa, 2010)



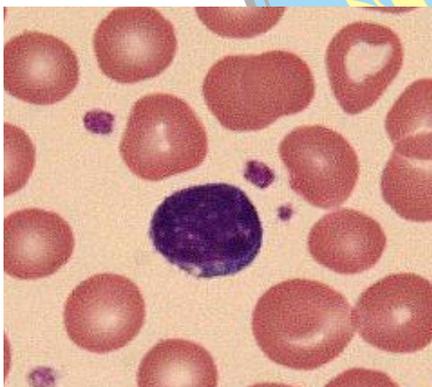
**Gambar 2 Eosinofil**  
(Santosa, 2010)



**Gambar 3**  
**Staf (Neutrofil batang)**  
(Santosa, 2010)



**Gambar 4**  
**Neutrofil segmen**  
(Santosa, 2010)



**Gambar 5**  
**Limfosit**  
(Santosa, 2010)



**Gambar 6**  
**Monosit**  
(Santosa, 2010)

## 2.4 Sediaan Apus Darah Tepi (SADT)

Pemeriksaan apus darah tepi merupakan pemeriksaan rutin terdiri dari hemoglobin (Hb), jumlah sel darah putih (leukosit), Hitung jenis sel darah putih (Differential counting), dan Laju Endap Darah (LED). Selain pemeriksaan rutin juga ada pemeriksaan penyaring (skrining) yang terdiri dari gambaran darah tepi, hematokrit (Ht), indeks eritrosit, retikulosit, trombosit dan lain-lain (Santosa, 2010).

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. Bahan pemeriksaan yang digunakan berasal dari vena atau kapiler, lalu dihapuskan pada *object glass* (Dalimoenthe NZ, 2002).

### 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 Apus 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 (Okhimiasih, 2017).

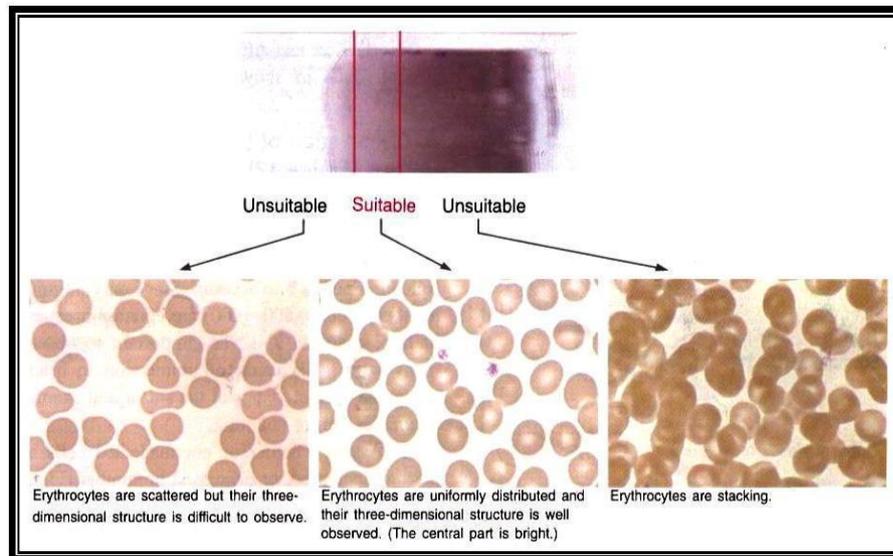
### 2.4.3 Ciri – ciri SADT yang Baik

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 bertumpukkan.
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)**

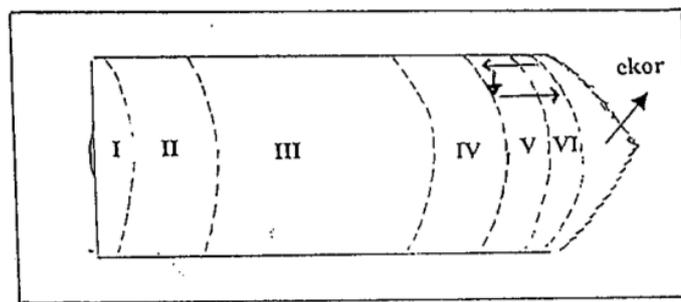
#### 2.4.4 Morfologi SADT

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, 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.

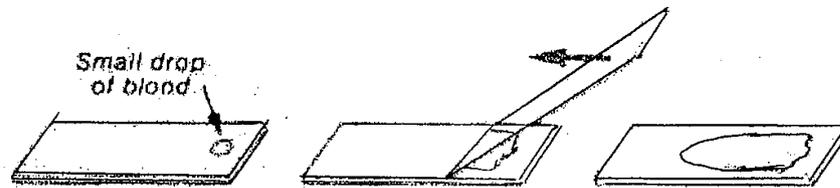


**Gambar 8. Zona pada Sediaan Apus Darah Tepi**  
(Afida, 2005)

#### 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<sup>o</sup>, 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  
(Afida, 2005)**

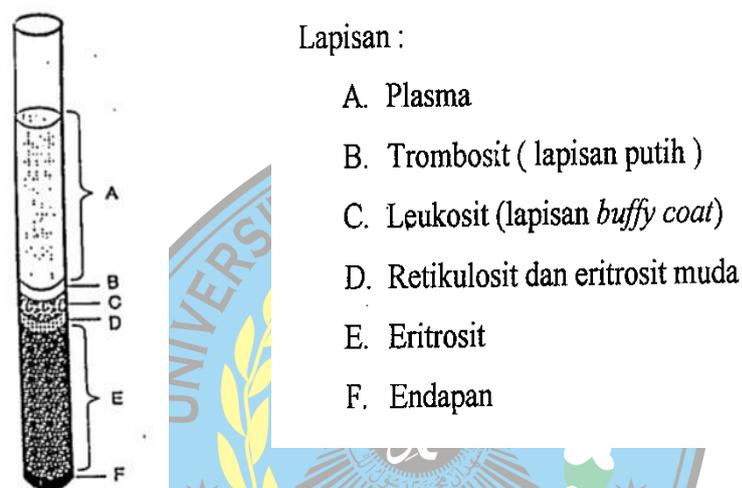
## 2. Memakai Kaca Penutup

Metode ini menggunakan dua buah kaca penutup yang cukup tipis. Cara pembuatannya dengan memegang kaca penutup pada masing-masing tangan kanan dan kiri. Darah diteteskan 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) (Okhimiasih, 2017).



Gambar 10 Lapisan Darah setelah disentrifuge (Afida, 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.

## 2.5.2 Metode Pembuatan SABC

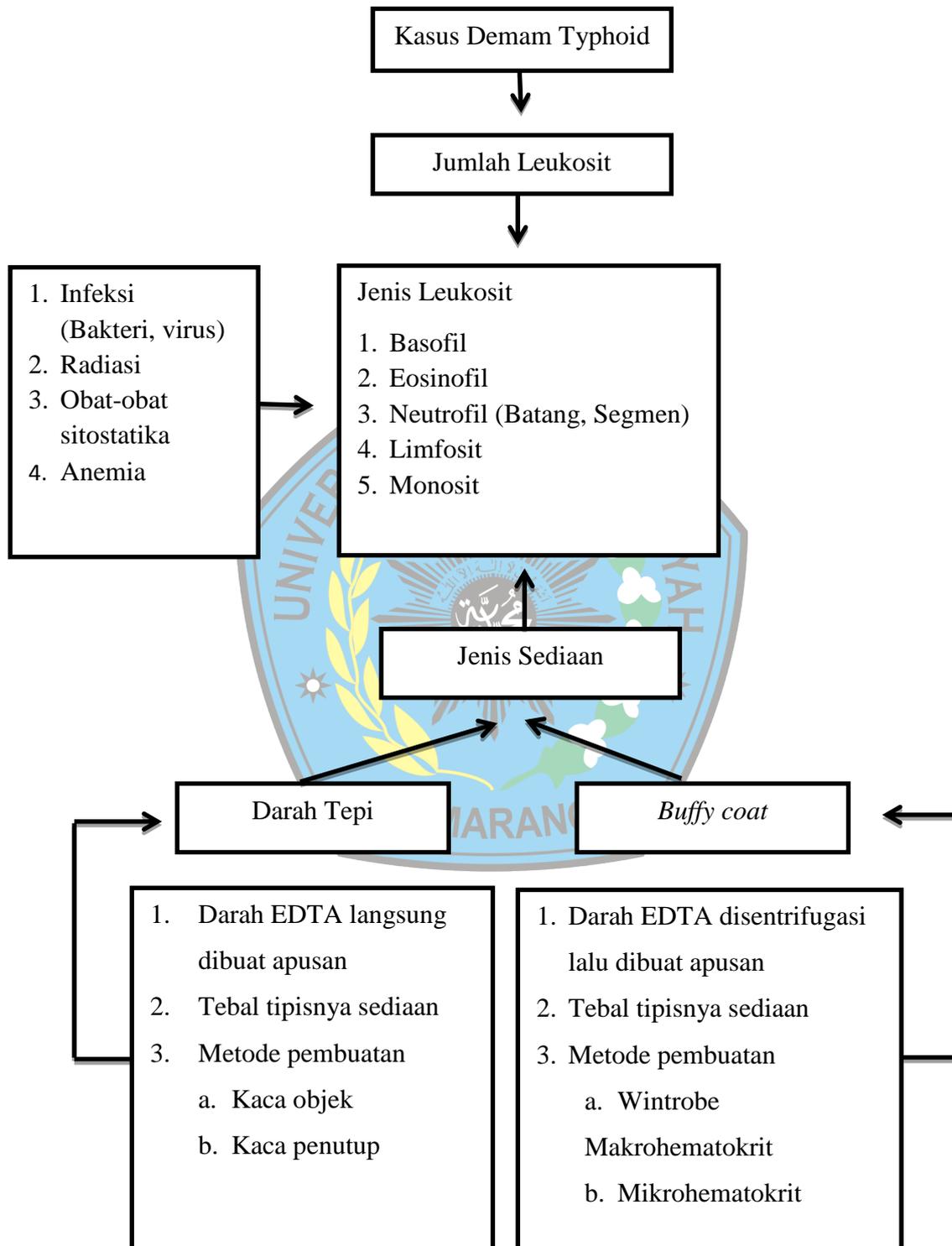
### 1. Metode Wintrobe Makrohematokrit

Metode ini yang digunakan adalah tabung wintrobe. Cara pembuatan SABC dengan metode wintrobe makrohematokrit yang pertama darah EDTA dimasukkan ke dalam tabung wintrobe makrohematokrit lalu disentrifuge, pisahkan bagian plasma dengan bagian *buffy coat*. bagian plasma dipindahkan dari tabung, lalu bagian *buffy coat* diambil dan dibuat apusan di atas *object glass* (Afida MA, 2005).

### 2. Metode Mikrohematokrit

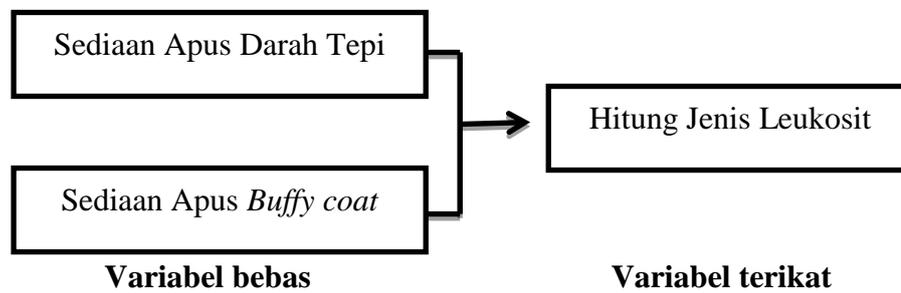
Metode ini yang digunakan adalah tabung mikrohematokrit. Cara pembuatan SABC dengan metode wintrobe mikrohematokrit yaitu darah EDTA dimasukkan ke dalam tabung mikrohematokrit lalu disentrifuge, di bagian bawah lapisan *buffy coat* tabung mikrohematokrit dipatahkan, ditetaskan di atas *object glass*, lalu dibuat apusan (Afida MA, 2005).

## 2.6 Kerangka Teori



Gambar 11. Kerangka Teori

## 2.7 Kerangka Konsep



Gambar 12. Kerangka Konsep

## 2.8 Hipotesis

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

