

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Darah**

##### **2.1.1 Definisi Darah**

Darah adalah suatu jaringan tubuh yang terdapat di dalam pembuluh darah yang warnanya merah. Warna merah tersebut keadaannya tidak tetap bergantung pada banyaknya oksigen (O<sub>2</sub>) dan karbondioksida (CO<sub>2</sub>) di dalamnya. Apabila darah tersebut mengandung banyak karbondioksida (CO<sub>2</sub>), maka akan berwarna merah tua. Oksigen yang di kandung dalam darah merupakan hasil dari proses inspirasi. Oksigen sangat berguna pada proses metabolisme atau pembakaran di dalam tubuh.

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

Pada umumnya kadar darah pada tubuh seseorang adalah sepertiga berat badannya atau kira-kira 4 sampai 5 liter. Jumlah darah tiap-tiap orang tidak sama karena banyak faktor yang mempengaruhinya misalnya usia, jenis pekerjaan, keadaan jantung atau pembuluh darah. Darah memiliki viskositas atau kekentalan yang lebih daripada air. Hal ini dapat dilihat dari berat jenis darah yaitu 1,041-1,067 dengan temperatur 38°C dan Ph 7,37-7,45 (Syarifuddin, 2006).

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

Darah merupakan jaringan pendukung yang mempunyai banyak fungsi antara lain :

1. Sebagai alat pengangkut, yaitu :

- a. Mengambil zat-zat makanan dari usus halus untuk diedarkan ke seluruh jaringan tubuh.
  - b. Mengambil O<sub>2</sub> atau zat hasil pembakaran dari paru-paru untuk diedarkan ke seluruh jaringan tubuh.
  - c. Karbondioksida (CO<sub>2</sub>) dari seluruh jaringan tubuh ke alat pernafasan yaitu paru-paru.
  - d. Zat-zat sisa metabolisme dari seluruh jaringan tubuh ke sistem ekskresi tubuh.
2. Sebagai benteng pertahanan tubuh dari infeksi berbagai kuman atau bibit penyakit dan racun (fungsi ini di laksanakan oleh zat antibodi, sel-sel darah putih, dan sel pembeku).
  3. Sebagai penjaga stabilitas suhu tubuh dengan memindahkan panas yang di hasilkan oleh alat-alat tubuh yang aktif ke alat-alat tubuh yang tidak aktif.
  4. Sebagai pengantar keseimbangan asam dan basa untuk menghindari kerusakan jaringan tubuh (Prawirohartono, 2005).

#### **2.1.4 Susunan Darah**

Darah terdiri atas dua komponen penting yaitu :

##### **2.1.4.1 Plasma Darah (Cairan Darah)**

Plasma darah manusia tersusun atas 91% air dan 9% zat-zat terlarut. Zat-zat terlarut tersebut, yaitu: air 91%, protein 8,0% (Albumin, Globulin, Protrombin dan Fibrinogen), mineral 0,9% (Natrium, Klorida, Natrium Bikarbonat, Garam dari Kalium, Fosfor, Magnesium, Besi dan Mineral lainnya). Sisanya diisi sejumlah bahan organik yaitu: Glukosa, Lemak, Urea, Asam Urat, Kreatinin,

Kolesterol, dan Asam Amino. Plasma juga berisi gas (oksigen dan karbondioksida), hormon-hormon, enzim dan antigen (Pearce, 2000).

#### **2.1.4.2 Sel-sel Darah**

##### **1. Eritrosit (Sel Darah Merah)**

Eritrosit merupakan sel berbentuk cakram bikonkaf dan tidak mempunyai inti. Sifat lain dari eritrosit adalah bentuknya yang sangat lentur sehingga bentuknya mudah berubah selama beredar. Diameter eritrosit kira-kira berukuran 7,7 unit (0,007 mm) serta tidak dapat bergerak. Jumlah eritrosit kira-kira 5 juta dalam 1 mm<sup>3</sup> (4<sup>1/2</sup> juta). Warnanya kuning kemerah-merahan, karena didalamnya mengandung suatu zat yang disebut hemoglobin. Hemoglobin berfungsi untuk mengikat oksigen dari paru-paru dan diedarkan keseluruh jaringan tubuh untuk dikeluarkan melalui paru-paru. Warna eritrosit dapat bertambah merah apabila kadar oksigen yang dibawa oleh hemoglobin meningkat (Syaifuddin, 2006).

Peningkatan oksigen dan karbondioksida ini dikerjakan oleh hemoglobin yang telah bersenyawa dengan oksigen yang disebut oksihemoglobin (  $Hb + \text{oksigen} \rightarrow 4 Hb\text{-oksigen}$  ). Jadi, oksigen diangkut dari seluruh tubuh sebagai oksihemoglobin yang nantinya setelah tiba di jaringan, akan dilepaskan sebagai oksigen bebas kembali (  $Hb - \text{oksigen} \rightarrow Hb + \text{oksigen}$  ). Hemoglobin yang telah melepas oksigen tersebut selanjutnya akan mengikat karbondioksida yang merupakan produk akhir dari metabolisme yang telah dilakukan oleh jaringan tersebut. Hemoglobin yang bersenyawa dengan karbondoksida disebut sebagai karbondioksida hemoglobin (  $Hb + \text{Karbondioksida} \rightarrow Hb - \text{Karbondioksida}$  ) yang mana karbondioksida tersebut akan di lepas di paru-paru (Guyton, 2005).

Eritrosit dalam tubuh dibentuk di dalam sumsum tulang, limpa dan hati, yang kemudian akan beredar di dalam tubuh selama 14-15 hari, setelah itu akan mati karena diuraikan oleh sistem retikuloendotelial tubuh yaitu hati dan limpa. Hemoglobin yang keluar dari eritrosit yang mati akan terurai menjadi 2 zat yaitu hem dan globin.

Globin akan di pecah oleh seluruh tubuh menjadi asam amino dan disintesis menjadi asam amino yang berguna untuk jaringan tubuh. Hem yang di hasilkan dari penguraian hemoglobin mengandung Fe atau zat besi yang di simpan dan digunakan kembali untuk eritropoesis atau pembentukan eritrosit baru. Sisa dari hem selanjutnya akan diikat oleh albumin dan di bawa ke hepar guna di ubah menjadi bilirubin (pigmen kekuningan) oleh enzim-enzim hepar seperti glukoronidase transferase. Bilirubin ini selanjutnya akan di simpan di dalam kandung empedu dan dibawa ke usus untuk mewarnai feses (Guyton, 2005).

Kadar normal Hb pada orang dewasa kira-kira 11,5-15 gram dalam 100cc darah. Normal Hb wanita 11,5 mg% dn Hb laki-laki adalah 13,0 mg% (Syarifuddin, 2006).

## **2. Leukosit (Sel Darah Putih)**

Leukosit memiliki bentuk khas, nukleus, sitoplasma dan organel, semuanya bersifat mampu bergerak pada keadaan tertentu. Eritrosit bersifat pasif dan melaksanakan fungsinya dalam pembuluh darah, sedangkan leukosit mampu keluar dari pembuluh darah menuju jaringan dalam menjalankan fungsinya. Jumlah seluruh leukosit jauh dibawah eritrosit. Fluktuasi dalam jumlah leukosit pada tiap individu cukup besar pada kondisi tertentu, misalnya : stress, aktivitas fisiologis, gizi, umur dan lain-lain. Jumlah leukosit yang menyimpang dari

keadaan normal mempunyai arti klinik penting untuk evaluasi proses penyakit (Anonim, 2009).

Leukosit adalah sel darah yang mengandung inti, disebut juga sel darah putih. Dilihat dalam mikroskop cahaya maka leukosit mempunyai granula spesifik (granulosit), yang dalam keadaan hidup berupa tetesan setengah cair, dalam sitoplasmanya dan mempunyai bentuk inti yang bervariasi. Yang tidak mempunyai granula, sitoplasmanya homogen dengan inti bentuk bulat atau bentuk ginjal. Granula dianggap spesifik bila secara tetap terdapat dalam jenis leukosit tertentu pada sebagian besar precursor (pra-zatnya).

Leukosit mempunyai peranan dalam pertahanan selular dan humoral organisme terhadap zat-zat asing. Leukosit dapat melakukan gerakan amuboid dan melalui proses diapedesis. Leukosit dapat meninggalkan kapiler dengan menerobos antara sel-sel endotel dan menembus kedalam jaringan penyambung. Bila memeriksa variasi fisiologi dan patologi sel-sel darah tidak hanya persentase tetapi juga jumlah absolut masing-masing jenis per unit volume darah harus diambil (Effendi, 2003).

#### **a. Jenis Leukosit**

Leukosit dapat dibedakan menjadi dua kelompok, yaitu: agranular bila sitoplasmanya tidak bergranular dan granular bila sitoplasmanya bergranular.

#### **1) Leukosit Agranular**

##### **a) Limfosit**

Limfosit memiliki nukleus besar bulat dengan menempati sebagian besar sel limfosit berkembang dalam jaringan limfe. Ukuran bervariasi dari 7 sampai dengan 15 mikron. Banyaknya 20-25% dan fungsinya membunuh dan memakan

bakteri yang masuk kedalam jaringan tubuh. Limfosit ada dua macam, yaitu limfosit T dan limfosit B .

Sistem imun tubuh terdiri atas dua komponen utama, yaitu limfosit B dan limfosit T. sel B bertanggung jawab atas sintesis antibody humoral yang bersirkulasi yang dikenal dengan nama immunoglobulin. Sel T terlibat dalam berbagai proses imunologik yang di perantarai oleh sel. Immunoglobulin plasma merupakan immunoglobulin yang disintesis dalam sel plasma. Sel plasma merupakan sel khusus turunan sel B yang menyintesis dan menyekresikan immunoglobulin kedalam plasma sebagai respon terhadap berbagai macam antigen (Murray, 2013).

#### **b) Monosit**

Monosit memiliki ukuran yang lebih besar dari pada limfosit, protoplasmanya besar, warna biru sedikit abu-abu, serta mempunyai bintik-bintik sedikit kemerahan. Inti sel nya bulat atau panjang. Monosit dibentuk dalam sumsum tulang, masuk kedalam sirkulasi dalam bentuk imatur dan mengalami proses pematangan menjadi makrofag setelah masuk ke jaringan. Fungsinya sebagai fagosit. Jumlahnya 34% dari total komponen yang ada di sel leukosit (Handayani, 2008).

Monosit adalah leukosit terbesar yang berdiameter 15 sampai 20 mikrometer dan berjumlah 3 sampai 9% dari seluruh sel leukosit. Terdapat kesulitan dalam identifikasi monosit dengan adanya bentuk transisi antara imfosit kecil dan besar, karena terdapat kemiripan satu sama lain. Keadaan ini jelas bila mempelajari sediaan ulas darah sapi. Uraian tentang bentuk transisi akan diberikan pada pembahasan tiap spesies yang berbeda (Anonim, 2009).

## **2) Leukosit Granular**

### **a) Neutrofil**

Neutrofil memiliki granula yang tidak berwarna, memiliki inti sel terangkai, kadang terpisah-pisah, protoplasmanya banyak berbintik-bintik halus atau granula, serta banyaknya sekitar 60-70%. Neutrofil merupakan leukosit darah perifer yang paling banyak. Sel ini memiliki masa hidup singkat, sekitar 10 jam dalam sirkulasi. Sekitar 50% neutrofil dalam darah perifer menempel pada dinding pembuluh darah. Neutrofil memasuki jaringan dengan cara bermigrasi sebagai respon terhadap kematolik.

Neutrofil atau polimorfonuklear berdiameter 7-9 jam dan dalam hapusan darah kering 10-12 mikrometer. Dalam darah manusia neutrofil berjumlah lebih banyak dan merupakan 65-75% dari jumlah leukosit. Inti neutrofil dapat memperlihatkan berbagai bentuk. Inti umumnya terdiri atas 3-5 lobus berbentuk lonjong yang tak teratur dan saling berhubungan oleh benang-benang kromatin yang halus. Sitoplasmanya mengandung banyak bintik-bintik halus atau granula-granula (Syaifuddin, 2006).

### **b) Eosinofil**

Eosinofil memiliki granula berwarna merah dengan pewarnaan asam, ukuran dan bentuknya hampir sama dengan neutrofil, tetapi granula dalam sitoplasmanya lebih besar, banyaknya kira-kira 24% (Handayani, 2008). Sel ini sangat penting dalam respon terhadap penyakit parasitik dan alergi. Pelepasan isi granulnya ke pathogen yang lebih besar membantu destrukasinya dan fagositosis berikutnya (Hoffbrand, 2006).

**c) Basofil**

Basofil memiliki granula berwarna biru dengan pewarnaan basa, sel ini lebih kecil daripada eosinofil, tetapi mempunyai inti yang bentuknya teratur, didalam protoplasmanya terdapat granula-granula yang besar, banyaknya kira-kira 0,5% di sumsum (Handayani, 2008).

**b. Fungsi Leukosit**

Fungsi leukosit didalam tubuh dibedakan menjadi dua, yaitu :

1. Sebagai sistem kekebalan tubuh yaitu membunuh dan memakan bibit penyakit atau bakteri yang masuk kedalam jaringan RES (sistem retikuloendotelial), tempat pembiakannya di limpa dan kelenjar limfe.
2. Sebagai pengangkut yaitu mengangkut atau membawa zat lemak dari dinding usus melalui limpa terus ke pembuluh darah. Sel leukosit di samping berada di dalam pembuluh darah juga terdapat di seluruh jaringan tubuh manusia. Pada umumnya penyakit yang di sebabkan karena infeksi oleh kuman atau bakteri yang masuk kedalam tubuh, akan menyebabkan jumlah leukosit yang ada di dalam darah meningkat. Hal ini disebabkan karena sel leukosit yang biasanya tinggal di dalam kelenjar limfe akan keluar beredar didalam darah untuk mempertahankan tubuh dari serangan penyakit (Syaifuddin, 2006).

**c. Harga Normal Leukosit**

Pada keadaan normal terdapat 4.000 – 11.000 sel leukosit per mm<sup>3</sup> darah manusia (Ganong, 2002).

**Tabel 2.1 Harga Normal Jenis Leukosit dalam % dan mm<sup>3</sup>**

No	Jenis Leukosit	Dewasa %	Dewasa mm <sup>3</sup>	Anak/bayi
1	Stab	50 – 70	2.500 – 7.000	BBL :61% Umur 1 tahun : 2%
2	Segmen	50 – 65	2.500 – 6.500	Sama dewasa
3	Eosinofil	1 – 3	100 – 300	Sama dewasa
4	Basofil	0,4 – 1,0	40 – 100	Sama dewasa
5	Monosit	4 – 6	200 – 600	4 – 9%
6	Limfosit	23 – 35	1.700 – 3.500	BBL : 34% 1 tahun : 60% 6 tahun : 42% 12 tahun : 38%

Sumber : (Sutedjo, 2006).

#### **d. Metode Pemeriksaan Hitung Jumlah Leukosit**

Hitung jumlah leukosit dapat dilakukan dengan 2 cara yaitu sebagai berikut :

##### 1) Metode Otomatik Optik

Metode ini mendasarkan pada pengumpulan hambaran cahaya dari sel-sel darah dan mengonversinya kedalam bentuk-bentuk pulsa-pulsa listrik untuk dihitung. Pengukuran dan penyinaran sinar akibat interaksi sinar yang mempunyai panjang gelombang tertentu dengan larutan atau sampel yang dilewatinya. Alat ini bekerja berdasarkan prinsip flow cytometer (Laidy, 2008).

Flow citometer adalah metode pengukuran (metri) jumlah dan sifat sel (cyto) yang dibungkus oleh aliran cairan (flow) melalui celah sempit. Ribuan sel dialirkan melalui celah tersebut sedemikian rupa sehingga sel dapat lewat satu per satu, kemudian dilakukan perhitungan jumlah sel dan ukurannya. Alat ini juga dapat memberikan informasi intraseluler, termasuk inti sel prinsip light scattering adalah metode dimana sel dalam suatu aliran melewati celah dimana berkas cahaya difokuskan kesitu (sensing area). Metode ini lebih canggih dibanding

metode-metode sebelumnya. Metode ini juga diterapkan dalam Hematology Analyzer XT 1800i, alat ini bekerja berdasarkan prinsip flow cytometer.

- a) Impedansi listrik
- b) Light scattering



**Gambar 2.1 : Hematologi Analyzer Sysmex XT 1800i (Laidy, 2008)**

Berdasarkan spesifikasi ukuran sel yang melewati filter dengan memakai tegangan listrik untuk sekali pembacaan bisa diperiksa sekaligus beberapa parameter seperti Hb, Ht, Leukosit, MCH, MCHC, MCV, dan hitung jenis leukosit.

Adapun keuntungan alat ini yaitu : Fleksibel dan mudah berdaptasi (bahkan di diagnosa), kompak namun kuat, dan handal. Sedangkan untuk kerugiannya yaitu : Tidak dapat menghitung sel abnormal (Laidy, 2008).

Pemeriksaan oleh hematology auto analyzer ini tidak selamanya mulus namun pada kenyataannya alat ini juga memiliki kekurangan seperti dalam hal

menghitung sel-sel abnormal, seperti dalam pemeriksaan hitung jumlah sel, bisa saja nilai dari hitung jumlah leukosit dan trombosit rendah karena ada beberapa sel yang tidak terhitung dikarenakan sel tersebut memiliki bentuk yang abnormal (Laidy, 2008).

## 2) Metode manual

Menghitung jumlah leukosit baik secara manual dan otomatis sama-sama mempunyai kelebihan dan kekurangan. Kelebihan menghitung secara manual antara lain : harga alatnya (mikroskop) jauh lebih murah jika dibandingkan menggunakan alat otomatis . sedangkan kekurangannya adalah membutuhkan waktu yang lama untuk menghitung. Apabila mata sudah lelah dapat menghasilkan penghitungan yang tidak akurat.

Untuk menghitung leukosit secara manual, larutan pengencer yang digunakan adalah larutan Turk dan HCL. Isi larutan Turk adalah larutan asam asetat 2% ditambah gentian violet 1%, sehingga warnanya ungu muda. Penambahan gentian violet bertujuan memberi warna pada leukosit. Larutan ini bersifat memecah eritrosit dan trombosit tapi tidak memecah leukosit. Sedangkan apabila menggunakan HCL leukosit tidak terwarnai sehingga sulit untuk melakukan perhitungan, tetapi larutan ini dapat melisiskan eritrosit sehingga yang ada hanya leukosit saja (Gandasoebrata, 2006).

Cara menghitung leukosit dengan metode manual menggunakan kamar hitung, cara menghitung jumlah leukosit didalam kamar hitung dapat dilihat pada gambar 2.2 mulai menghitung dari sudut kiri atas, terus kanan, kemudian turun kebawah dan dari kanan ke kiri, lalu turun kebawah dan mulai lagi dari kiri ke kanan. Cara seperti ini dilakukan pada empat bidang. Sel-sel yang menyinggung

garis batas sebelah kiri atau garis atas haruslah dihitung. Sebaliknya sel-sel yang menyinggung garis batas sebelah kanan atau bawah tidak dihitung.



**Gambar 2.2 :Haemocytometer Neubauer (Arif, 2015)**

Haemocytometer digunakan untuk mengukur jumlah sel ukuran lebih besar atau sama dengan 3 mikrometer (Mahreni, 2011). Haemometer biasa digunakan untuk menghitung jumlah sel, seperti perhitungan sel sperma, sel jamur, sel yeast dan untuk hitung sel yang lainnya secara mikroskopis. Haemocytometer awalnya dirancang untuk menghitung sel darah, namun sekarang banyak digunakan untuk kepentingan mikrobiologi, digunakan untuk menentukan sel persatuan volume. Dengan menggunakan haemocytometer bisa membedakan setiap jenis sel, dan menentukan sel hidup maupun sel mati (Anonim, 2006).

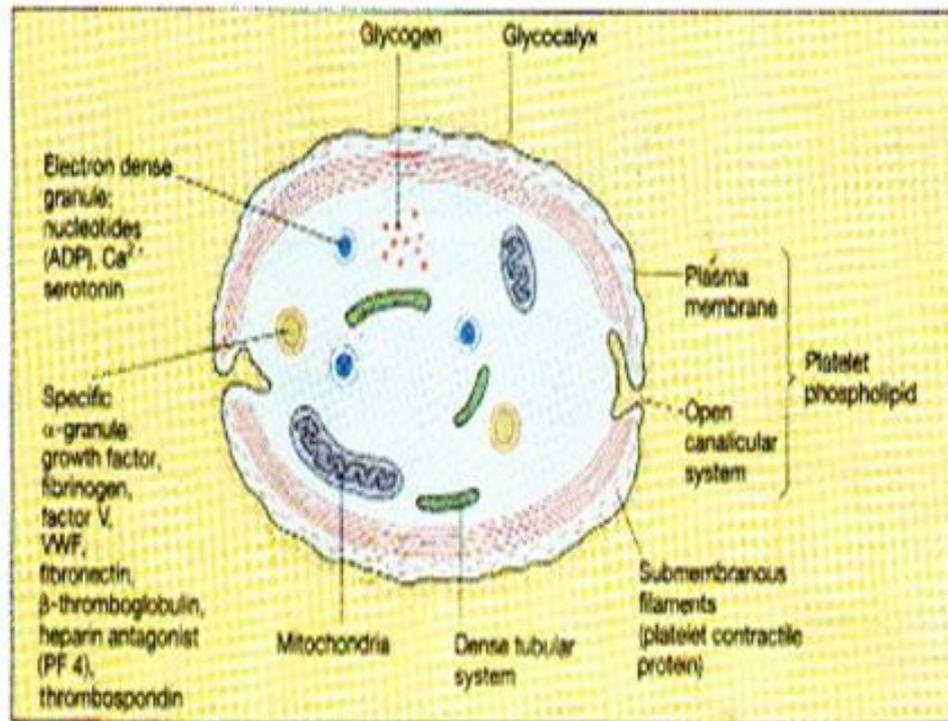
### **3. Trombosit (Sel Darah Pembeku)**

Trombosit berperan besar dalam proses pembekuan darah. Proses ini diawali ketika luka, darah akan keluar dari pembuluh darah. Bila trombosit yang keluar bersama darah menyentuh benda yang permukaannya kasar akan pecah dan mengeluarkan zat trombokinase yang dikandungnya. Trombokinase akan masuk ke plasma darah dan mengubah protrombin menjadi enzim aktif yang disebut

trombin. Protrombin adalah senyawa protein yang larut dalam darah yang mengandung globulin yang merupakan enzim yang belum aktif. Protrombin dibuat dihati dan untuk pembuatannya diperlukan vitamin K.

Selanjutnya trombin yang terbentuk akan mengolah fibrinogen menjadi benang-benang fibrin. Fibrinogen adalah sejenis protein yang larut dalam darah. Terbentuknya benang-benang fibrin menyebabkan luka akan tertutupi sehingga darah tidak akan mengalir (Prawirohartono, 2005).

Jumlah trombosit darah normal dalam populasi umum adalah 150.000 – 450.000/microliter, tetapi 5% populasi normal memiliki hitung trombosit diluar rentang normal (Longo, 2010). Regulator utama produksi trombosit adalah hormon trombopoietin (TPO), yang terutama disintesis dihepar. Trombosit berada dalam sirkulasi dengan rerata masa hidup 7 – 10 hari. Sekitar satu pertiga jumlah trombosit tinggal didalam limpa, dan akan meningkat secara proporsional sesuai ukuran limpa, walaupun jumlah trombosit jarang turun sampai <40.000/microliter pada pembesaran limpa (Sekhon, 2006).



**Gambar 2.3: Struktur Trombosit (Wirawan, 2006)**

Infeksi tertentu dapat berkaitan dengan trombositopenia, karena dapat mempengaruhi baik produksi hormon maupun masa hidupnya. Di seluruh dunia, malaria adalah penyebab trombositopenia yang umum. Pada lokasi geografis yang sesuai Dengue, Hantavirus dan demam hemoragik akibat virus perlu di pertimbangkan sebagai diagnosis banding (Sekhon, 2006).

#### **a. Fungsi Trombosit Secara Umum**

Setelah kerusakan pada endothelium pembuluh darah, terjadi serangkaian peristiwa, termasuk adhesi ke pembuluh darah yang terluka, perubahan bentuk, agregasi dan sekresi. Setiap perubahan struktural dan fungsional disertai dengan serangkaian reaksi biokimia yang terjadi selama proses aktivasi trombosit. Membran plasma trombosit adalah fokus dari interaksi antara lingkungan ekstraseluler dan intraseluler. Salah satu kejadian yang berbeda yang berhubungan dengan aktivitas trombosit dalam menanggapi kerusakan vascular adalah

pemeliharaan secara terus-menerus keutuhan vascular oleh adhesi trombosit yang cepat pada endotel yang rusak. Selain itu, trombosit menyebar menjadi aktif dan membentuk agregat besar dengan terbentuknya plug trombosit.

Adhesi dan agregasi trombosit dilokasi pembuluh darah yang rusak memungkinkan untuk terjadinya pelepasan molekul yang terlibat dalam hemostasis dan penyembuhan luka dan memungkinkan permukaan membran untuk enzim koagulasi yang mengarah ke pembentukan fibrin. Penyembuhan pembuluh darah didukung oleh rangsangan migrasi dan proliferasi sel endotel dan sel otot polos medial melalui reaksi pelepasan.

#### 1) Adhesi Trombosit

Jika pembuluh darah cedera, akan menyikap permukaan endotel dan kolagen yang mendasari. Trombosit mendatangi serat kolagen subendotel, membentuk pseudopodia disepanjang permukaan, dan antara trombosit satu dengan lainnya menyatu membentuk agregat. Adhesi trombosit ke jaringan ikat sub endothelial terutama kolagen, terjadi dalam 1 – 2 menit setelah berdiam di endotel. Epinefrin dan serotonin mendukung vasokonstriksi ADP meningkatkan adhesi trombosit. Peningkatan adhesi trombosit menyebabkan trombosit yang beredar melekat pada kolagen. Hasilnya adalah massa trombosit kohesif yang meningkat dengan cepat mencapai ukuran yang cukup untuk membentuk plug trombosit (Kiswari, 2014).

#### 2) Agregasi Trombosit

Agregasi trombosit adalah tes standar untuk menentukan fungsi trombosit. Agregasi trombosit *in vivo* adalah proses jauh lebih kompleks dan dinamis dibandingkan yang diperkirakan sebelumnya. Selama dekade terakhir, telah

menjadi jelas bahwa agregasi trombosit merupakan proses tahapan adhesi yang melibatkan reseptor berbeda. Berbagai macam agen mampu menghasilkan agregasi trombosit *in vitro*. Agen ini meliputi materi seperti kolagen, enzim proteolitik seperti thrombin, epinifrin, dan serotonin. Diyakini bahwa jembatan yang dibentuk oleh fibrinogen dengan kalsium menghasilkan permukaan yang lengket pada trombosit, ini menyebabkan agregasi.

Jika agregat diperkuat oleh fibrin, disebut sebagai thrombus. Agregasi trombosit setidaknya satu jalur dapat diblokir oleh zat seperti prostaglandin E (PGE), adenosine, dan obat anti-inflamasi nonsteroid, misalnya aspirin. Hal ini secara klinis terdeteksi sebagai waktu perdarahan yang memanjang. Karena kekurangan trombosit dalam mekanisme biosintesis yang diperlukan untuk menyintesis protein baru, terjadi cacat yang disebabkan oleh aspirin selama masa hidupnya (sekitar 10 hari). Oleh karena itu, setelah pengobatan dengan aspirin dihentikan, aktivitas siklooksigenase secara perlahan akan pulih. Hal ini menjelaskan paradoks bagaimana obat dengan waktu paruh 20 menit dalam sirkulasi sistemik dapat sepenuhnya efektif sebagai antitrombosit ketika cukup diberikan sekali sehari (Kiswari, 2014).

## **2.2 Demam Berdarah Dengue/Dengue Hemorrhagic Fever (DBD)**

### **2.2.1 Definisi**

Demam berdarah dengue (DBD) merupakan penyakit yang banyak ditemukan disebagian besar wilayah tropis dan sub tropis, terutama Asia Tenggara, Amerika Tengah dan Karibia. Host alami DBD adalah manusia, agentnya adalah virus dengue yang termasuk kedalam family Flaviridae dan genus Flavivirus, terdiri atas 4 serotipe yaitu Den-1, Den-2, Den-3 dan Den-4 (Kurane, 2007).

Ditularkan kemandusia melalui gigitan nyamuk yang terinfeksi, khususnya *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* (WHO, 2003).

### 2.2.2 Patofisiologi

Setelah serangan virus dengue untuk pertama kali, tubuh akan membentuk kekebalan spesifik untuk dengue, namun tidak bersifat absolut. Artinya masih terdapat kemungkinan untuk diserang kedua kalinya atau lebih. Oleh karena ada lebih dari satu tipe virus dengue, maka seseorang bisa terserang virus dengue lebih dari satu kali.

Apabila tubuh yang sama terserang virus dengue dengan tipe yang berbeda, maka akan muncul penyakit demam berdarah dengue (DBD). Berbeda dengan demam dengue, selain dengan demam khas dengue disertai pula dengan gejala perdarahan dan kemungkinan munculnya syok. Pada infeksi virus demam berdarah dengue, terjadi reaksi imun yang lebih hebat didalam tubuh. Respon tubuh yang sudah pernah diduduki virus dengue sebelumnya akan lebih tinggi sehingga gejala penyakitnya lebih hebat (Nadesul, 2007).

Penularan virus *dengue* terjadi melalui gigitan nyamuk yang termasuk sub genus stegomnya yaitu nyamuk *aedes aegypti* dan *Ae. albopictus* sebagai vektor primer dan *Ae. polynesiensis*, *Ae. scutellaris* serta *Ae (finlaya) niveus* sebagai vektor sekunder, selain itu juga terjadi penularan *transeksual* dari nyamuk jantan ke nyamuk betina melalui perkawinan (WHO, 2009). Masa inkubasi ekstrinsik virus (didalam tubuh nyamuk) berlangsung sekitar 8 – 10 hari, sedangkan inkubasi intrinsik (dalam tubuh manusia) berkisar antara 4 – 6 hari dan diikuti dengan respon imun (Kristina dkk, 2004).

Penderita DBD yang tercatat selama ini, tertinggi adalah pada kelompok umur <15 tahun (95%) dan mengalami pergeseran dengan adanya peningkatan proporsi penderita pada kelompok 15 – 44 tahun, sedangkan proporsi penderita DBD pada kelompok umur >45 tahun sangat rendah seperti yang terjadi di Jawa Timur berkisar 3,64% (Wirahjanto dkk, 2006).

Munculnya kejadian DBD, dikarenakan penyebab majemuk, artinya munculnya kesakitan karena berbagai faktor yang saling berinteraksi, diantaranya tumbuh dan berkembang biaknya nyamuk *Aedes spp* (Kasjono dkk, 2008). Selain itu juga dipengaruhi faktor predisposisi diantaranya kepadatan dan mobilitas penduduk, kualitas perumahan, jarak rumah, pendidikan, pekerjaan, sikap hidup, golongan umur, suku bangsa, kerentanan terhadap penyakit dan lainnya (Sari, 2005).

### **2.2.3 Patogenesis DBD**

Nyamuk *Aedes spp* yang sudah terinfeksi virus *dengue*, akan tetap infeksi sepanjang hidupnya dan terus menularkan kepada individu yang rentan pada saat mengigit dan menghisap darah. Setelah masuk kedalam tubuh manusia, virus *dengue* akan menuju organ sasaran yaitu sel kuffer dan hepar, endotel pembuluh darah, nodus limpaticus, sumsum tulang serta paru-paru. Beberapa penelitian menunjukkan, sel monosit dan makrofag mempunyai peran pada infeksi ini, dimulai dengan menempel dan masuknya genom virus kedalam sel dengan bantuan organel sel dan membentuk komponen perantara dan komponen struktur virus. Setelah komponen struktur dirakit, virus dilepaskan dari dalam sel (Soegijanto, 2006).

Pada infeksi virus *dengue*, viremia terjadi sangat cepat, hanya dalam beberapa hari dapat terjadi infeksi di beberapa tempat tetapi derajat kerusakan jaringan (*tissue destruction*) yang ditimbulkan tidak cukup untuk menyebabkan kematian karena infeksi virus, kematian yang terjadi lebih disebabkan oleh gangguan metabolik.

Patogenesis DBD masih merupakan masalah kontroversial. Dua teori yang banyak digunakan untuk menjelaskan perubahan patogenesis pada DBD yaitu hipotesis infeksi sekunder (*teory secondary heterologous infection*) dan hipotesis *immune enhancement*.

Teori infeksi sekunder menyebutkan bahwa apabila seseorang mendapatkan infeksi primer dengan satu jenis virus, akan terjadi proses kekebalan terhadap virus untuk jangka waktu yang lama, tetapi jika orang tersebut mendapatkan infeksi sekunder dengan jenis serotipe virus yang lain, maka terjadi infeksi yang berat.

Pada teori kedua (*infection enhancing antibody*), menyebutkan bahwa jika terdapat antibodi spesifik terhadap jenis virus tertentu, maka antibodi tersebut dapat mencegah penyakit, tetapi sebaliknya apabila antibodi yang terdapat dalam tubuh merupakan antibodi yang tidak dapat menetralisasi virus, justru dapat menimbulkan penyakit yang berat. Kinetik dari kelas immunoglobulin spesifik terhadap virus *dengue* didalam serum pasien DBD ternyata didominasi oleh IgM, IgG1, dan IgG3. Dikatakan pula bahwa IgA, IgG1 dan IgG4 dapat digunakan sebagai marker dari resiko berkembangnya DBD oleh karenanya pengukuran kadar immunoglobulin tersebut sejak awal pengobatan dapat membantu mengetahui perkembangan penyakit (Soegijanto, 2006).

Pada dasarnya teori tentang *infection enhancing antibody* adalah sebagai berikut :

1. Derajat keparahan pada demam berdarah sangat ditentukan oleh jumlah sel fagosit mononuclear yang terinfeksi virus *dengue*.
2. Antibodi berperan penting dalam menentukan sedikit banyaknya sel fagosit mononuclear yang terinfeksi virus *dengue*. Apabila antibodi neutralizing heterotipik yang muncul dalam serum, maka virus akan dinetralisasi, sehingga infeksi minimal. Namun apabila antibodi neutralizing tidak ada, tetapi hanya dijumpai antibodi monotipik dengan titer rendah maka antibodi ini akan membentuk ikatan kompleks dengan virus (kompleks antigen-antibodi) yang justru akan meningkatkan infeksi sel-sel mononuclear, sehingga memperbaiki infeksi.
3. Sel fagosit mononuclear yang mengandung virus akan berinteraksi dengan sel T, komplemen, dan system humoral lainnya yang akan dihasilkan mediator-mediator yang akan menimbulkan peningkatan permeabilitas kapiler, aktivasi system komplemen dan system koagulasi.
4. Proses selanjutnya dalam makrofag dapat mempengaruhi sel T penolong untuk membuat antibodi neutralizing yang berfungsi mengeliminasi antigen *dengue* dengan menghasilkan interferon yang dapat mencegah proses pelipatgandaan virus *dengue* (Soegijanto, 2006).

#### **2.2.4 Faktor Resiko Penularan DBD**

Salah satu faktor resiko penularan DBD adalah pertumbuhan penduduk perkotaan yang cepat, mobilisasi penduduk karena membaiknya sarana dan prasarana transportasi dan terganggu atau melemahnya pengendalian populasi

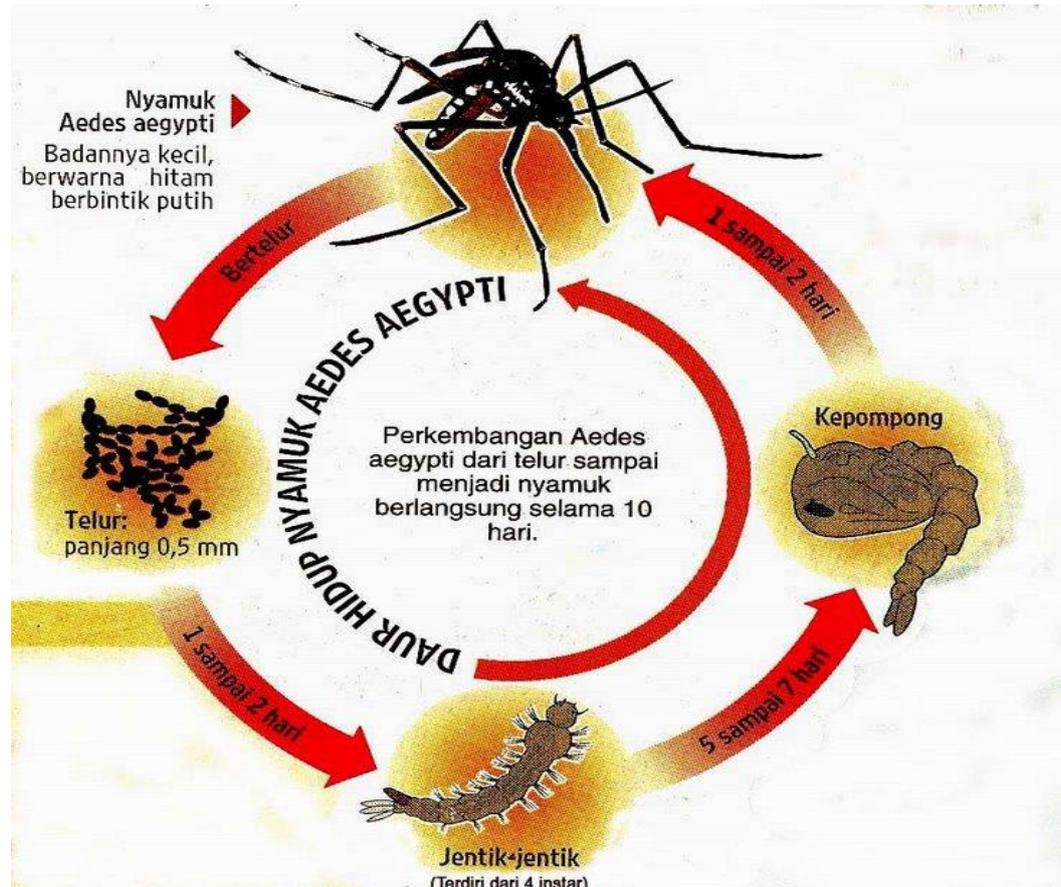
sehingga memungkinkan terjadi KLB. Faktor resiko lainnya adalah kemiskinan yang mengakibatkan orang tidak mempunyai kemampuan untuk menyediakan rumah yang layak dan sehat, pasokan air minum dan pembuangan sampah yang benar (Knowlton dkk, 2009).

Dari penelitian di Pekanbaru Provinsi Riau, diketahui faktor yang berpengaruh terhadap kejadian DBD adalah pendidikan dan pekerjaan masyarakat, jarak antar rumah, keberadaan penampungan air, keberadaan tanaman hias dan pekarangan serta mobilisasi penduduk. Sedangkan tata letak rumah dan keberadaan jentik tidak menjadi faktor resiko (Roose, 2008).

Faktor resiko yang menyebabkan munculnya antibodi IgM anti *dengue* yang merupakan reaksi infeksi primer berdasarkan hasil penelitian diwilayah Amazon Brazil adalah jenis kelamin laki-laki, kemiskinan dan migrasi. Sedangkan faktor resiko terjadinya infeksi sekunder yang menyebabkan DBD adalah jenis kelamin laki-laki, riwayat pernah terkena DBD pada periode sebelumnya serta migrasi ke daerah perkotaan (Silva dkk, 2008).

### **2.2.5 Vektor DBD**

Demam berdarah dengue ditularkan oleh nyamuk *Ae.aegypti* yang menjadi vector utama serta *Ae.albopictus* yang menjadi vector pendamping. Kedua spesies nyamuk tersebut ditemukan diseluruh wilayah indonesi, hidup optimal pada ketinggian 1000 diatas permukaan air laut. Tapi dari beberapa laporan dapat ditemukan pada daerah ketinggian sampai dengan 1.500 meter (Noor R, 2009).



**Gambar 2.4 : Siklus Hidup Nyamuk *Aedes aegypti* (Purnama, 2010)**

Kedua spesies nyamuk tersebut termasuk dalam genus *aedes* dari family *Culicidae*. Secara morfologis keduanya sangat mirip, namun dapat dibedakan dari strip putih yang terdapat pada bagian skutumnya (Depkes RI, 2005). Skutum *Ae. aegypti* berwarna hitam dengan dua strip putih sejajar dibagian dorsal tengah yang diapit oleh dua garis lengkung berwarna putih. Sedangkan skutum *Ae. albopictus* yang juga berwarna hitam hanya berisi satu garis putih tebal pada bagian dorsalnya (Knowlton dkk, 2009).

Nyamuk *Ae. aegypti* mempunyai dua subspecies yaitu *Ae. aegyptiquennslandensis* dan *Ae. aegypti formous*. Subspecies pertama hidup bebas di Afrika, sedangkan subspecies kedua hidup didaerah tropis yang dikenal

efektif menularkan virus DBD. Subspesies kedua lebih berbahaya daripada subspesies pertama (Knowlton dkk, 2009).

### 2.2.6 Diagnosis DBD

Diagnosis DBD ditegakkan berdasarkan kriteria diagnosis menurut WHO yang terdiri atas kriteria klinis dan laboratories. Penggunaan kriteria ini dimaksudkan untuk mengurangi diagnosis yang berlebihan (*overdiagnosis*).

#### 1. Kriteria Klinis

- a. Demam tinggi mendadak, tanpa sebab yang jelas berlangsung terus-menerus selama 2 – 7 hari.
- b. Terdapat manifestasi perdarahan, termasuk uji tourniquet positif, petekiae, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis atau melena.
- c. Pembesaran hati.
- d. Syok, ditandai nadi cepat dan lemah serta penurunan tekanan nadi, hipotensi, kaki dan tangan dingin, kulit lembab dan pasien tampak gelisah.

#### 2. Kriteria Laboratoris

- a. Trombositopenia (kurang dari  $100.000/\text{mm}^3$ ).
- b. Hemokonsentrasi, dapat dilihat dari peningkatan hematokrit 20% atau lebih, menurut standar umur dan jenis kelamin.

Infeksi virus *dengue* sendiri sebenarnya memberikan manifestasi klinis demam spectrum luas dari tanpa gejala klinis, demam ringan tidak spesifik, demam dengue dan DBD dengan kebocoran plasma yang menimbulkan renjatan hipovolemik sampai terjadinya perdarahan yang fatal, dengan kesakitan dan kematian yang tinggi (Soegijanto, 2006).

WHO juga membagi DBD menjadi empat kategori penderita menurut derajat dengan berat-ringannya manifestasi klinis penderita sebagai berikut :

1. Derajat I: adanya demam tanpa perdarahan spontan, manifestasi perdarahan hanya berupa tourniquet tes yang positif.
2. Derajat II : gejala demam diikuti dengan perdarahan spontan, biasanya berupa perdarahan dibawah kulit arau berupa perdarahan lainnya.
3. Derajat III : adanya kegagalan sirkulasi berupa nadi yang cepat dan lemah, penyempitan tekanan nadi ( $<20$  mmHg), atau hipotensi, dengan disertai akral yang dingin dan gelisah.
4. Derajat IV : adanya syok berat dengan nadi tak teraba dan tekanan darah yang tidak terukur.

### **2.2.7 Trombositopenia dan Perdarahan Pada DBD**

Pada penderita DBD trombositopenia diduga terjadi akibat peningkatan destruksi trombosit di RES, agregasi trombosit akibat endotel vascular yang rusak serta penurunan produksi trombosit oleh sumsum tulang. Penyebab utama trombositopenia adalah peniingkatan pemakaian dan destruksi trombosit perifer.

Destruksi trombosit diperani oleh aktivasi komplemen seperti ikatan antara trombosit dan fragmen C3g dan ikatan antara trombosit dan antigen virus *dengue*. Ditemukannya kompleks imun dipermukaan trombosit diduga sebagai penyebab terjadinya agregasi trombosit yang kemudian akan dimusnahkan oleh system retikuloendotelial, terutama dalam limpa dan hati (Soegijanto, 2006).

Autoantibody anti-trombosit dari kelas atau serotipe IgM terdeteksi dalam level yang tinggi didalam sera dari pasien DBD selama fase akut. Autoantibody tersebut masih dapat dideteksi setelah fase konvalesen (1 – 3 minggu setelah fase

akut) dan bahkan sampai 8 sampai 9 bulan setelah sakit. Autoantibodi semacam ini tidak terdeteksi pada pasien-pasien yang terinfeksi virus selain virus *dengue*. Investigasi selanjutnya membuktikan bahwa autoantibody dalam sera dapat mendapatkan terjadinya lisis dari trombosit jika terdapat komplemen.

Wang dkk membuktikan bahwa dapat terjadi ikatan antara virus *dengue* tipe 2 dengan trombosit manusia, jika terdapat antibodi spesifik terhadap virus tersebut. Trombositopenia pada DBD disebabkan karena terjadinya *immune-mediated clearance of platelet*. Derajat ikatan trombosit virus yang diperantarai antibodi (*antibody-enhanced binding of virus of platelet*) tergantung pada kelas antibodi IgG, bukan subkelas IgG.

Funahara membuktikan bahwa antigen virus *dengue* dapat menyerang trombosit secara langsung tanpa melalui respon imun. Sementara itu Abbas mengemukakan bahwa respon imun individu akibat teraktivasi virus *dengue* dapat memberikan dampak positif berupa penghancuran virus atau sebaliknya justru memberikan dampak negatif yang berakhir dengan jejas dan kematian endotel melalui peran sitokin. Jenis sitokin yang memegang Peran penting dalam perjalanan penyakit akibat infeksi virus *dengue* adalah TNF- $\alpha$ , IL 1B, IL6 dan INF- $\gamma$ . Dalam kaitannya dengan apoptosis, jenis sitokin yang memegang peran penting adalah TNF- $\alpha$  yang berfungsi sebagai ligam yang berinteraksi dengan *death domain* (Soegijanto, 2006).

Dalam keadaan normal, trombosit dalam sirkulasi tidak melekat pada sel-sel endotel resting, akan tetapi jika terjadi lisis (*injury*) vascular trombosit akan melekat dan menstimuli ke sel-sel endotel, dan peristiwa tersebut berperan dalam terjadinya thrombosis dan hemostasis. Pada penelitian *in vitro* menggunakan

kultur primer sel endotel vena umbilical manusia (*HUVEC=human umbilical vein endothelial cells*) yang dikultur bersama trombosit dengan penambahan virus *dengue 2* atau distimulasi dengan LPS, membuktikan bahwa HUVEC yang diinfeksi dengan virus *dengue 2* akan mengekspresikan lebih banyak E-selectin. Disimpulkan bahwa terjadinya trombositopenia disebabkan karena banyaknya trombosit yang melekat pada sel-sel endothelial yang terinfeksi virus *dengue*.

Berbagai temuan penelitian menunjukkan bahwa jejas endotel menyebabkan munculnya berbagai molekul adesif yang berasal dari sel endotel itu sendiri dan dari bagian subendotel yang kemudian memicu agregasi trombosit. Artinya proses apoptosis yang terjadi pada sel endotel TNF- $\alpha$  sebagai fase ligand menyebabkan sel endotel lepas dari ikatan dengan subendotel dimana didapatkan molekul vWF yang muncul pada permukaan dan bermuara pada agregasi trombosit. Agregat tersebut kemudian melekat pada dinding vaskular.

Nawroth menemukan bahwa jejas endotel diikuti oleh peningkatan aktivitas prokoagulan, sementara Holvet dan Collen menemukan bahwa jejas endotel diikuti oleh penurunan aktivitas antikoagulan. Disamping itu Fajardo menemukan bahwa jejas endotel yang diikuti oleh peningkatan sintesis dan sekresi PGI<sub>2</sub> yang selanjutnya berperan dalam mencegah aktivasi dan agregasi trombosit, namun jejas berat terhadap endotel akan diikuti oleh penurunan sekresi PGI<sub>2</sub> yang bermuara pada agregasi trombosit (Soegijanto, 2006).

Pada permukaan sumsum tulang penderita DBD pada awal demam terdapat hipoplasia sumsum tulang dengan hambatan pematangan dari semua sistem hemopoiesis, terutama megakariosit. Setelah hari ke-5 sampai ke-8 perjalanan penyakit, terjadi peningkatan cepat eritropoesis dan megakariosit

muda. Pada fase konvalesen sumsum tulang terjadi hiperseluler dan terutama diisi oleh eritropoiesis dengan pembentukan trombosit yang sangat aktif.

Morgue dkk dalam penelitiannya mengemukakan bahwa menurunnya trombopoiesis disebabkan karena virus *dengue* dapat menyebabkan kerusakan pada progenitor pertumbuhan sel. Hal ini dibuktikan dengan menggunakan kultur primer dari *normal cord blood mononuclear cells* yang diinfeksi dengan isolate berasal dari pasien demam dengue dan DBD. Hambatan pembentukan koloni terjadi pada hari ke-8 kultur yang diinfeksi dengan isolate berasal dari pasien DBD.

Terbentuknya kompleks antigen-antibodi antara antigen virus *dengue* dengan antibodi selain menyebabkan proses terjadinya trombositopenia juga akan mengaktifkan system koagulasi. Proses ini dimulai dari aktivasi faktor XII (*Hegmen*) menjadi bentuk XIIa yang aktif, selanjutnya faktor XIIa akan mengaktifkan faktor koagulasi lainnya secara berurutan mengikuti suatu kaskade sehingga terbentuk fibrin.

Disamping itu aktivasi faktor XII akan mengaktifkan system kinin yang berperan meningkatkan permeabilitas kapiler. Faktor XIIa juga akan mengaktifkan system fibrinolisis melalui proses enzimatik sehingga terjadi perubahan plasminogen menjadi plasmin, dimana plasmin mempunyai sifat proteolitik dengan sasaran khusus adalah fibrin. Aktivasi system koagulasi dan fibrinolisis yang berkepanjangan berakibat menurunnya berbagai faktor koagulasi seperti fibrinogen II, V, VII, IX, dan X serta plasminogen (Soegijanto, 2006).

Keadaan ini menyebabkan dan memperhebat perdarahan pada pasien DBD, ditambah lagi dengan adanya trombositopenia. Secara klinis dapat dijumpai

gejala perdarahan hebat sebagai akibat trombositopenia berat, masa perdarahan dan masa protrombin yang memanjang, penurunan kadar faktor pembekuan II, V, VII, VIII, IX dan X bersama dengan hipofibrinogenemia dan peningkatan produk pemecahan fibrin (FDP) (Soegijanto, 2006).