

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Tinjauan Teori

#### 1. Demam Berdarah Dengue (DBD)

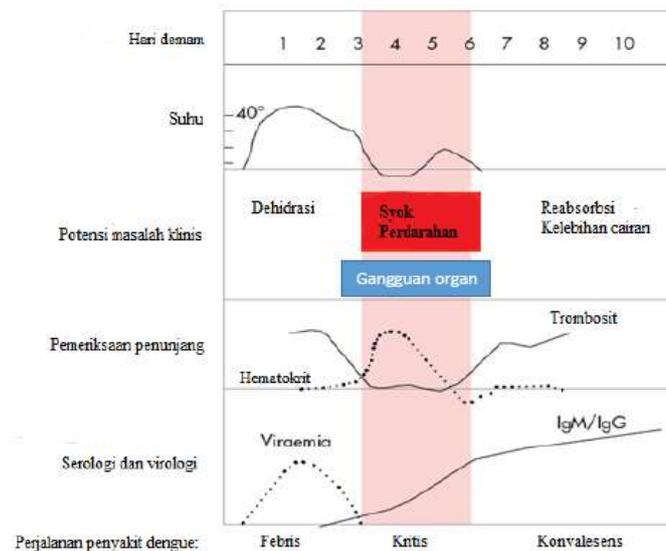
##### a. Pengertian Infeksi Demam Berdarah Dengue (Kemenkes RI, 2020)

Infeksi demam berdarah adalah penyakit yang disebabkan oleh virus dengue. Virus ini termasuk dalam kelompok arbovirus (infeksi yang ditularkan oleh golongan *Arthropoda* atau serangga), varietas *Flavivirus*, dan famili *Flaviviridae*. Infeksi dengue mempunyai empat serotipe, Infeksi dengue 1, 2, 3, dan 4 (DENV-1, DENV-2, DENV-3 dan DENV-4). Mulai sekitar tahun 1970, seluruh serotipe infeksi ini telah terlacak di Indonesia. Infeksi demam berdarah telah menjadi kekhawatiran kesehatan umum yang signifikan di dunia dan menurut Asosiasi Kesehatan Dunia (WHO) 2,5 miliar lebih orang berisiko tertular infeksi demam berdarah dengue. Kebanyakan ahli sepakat bahwa aktivasi sel endotel tipis berperan penting dalam patogenesis demam berdarah mengakibatkan kebocoran plasma. Identifikasi dini kebocoran plasma dan pengobatan yang tepat sangat penting untuk mencegah kematian. Kebocoran plasma dapat menyebabkan hilangnya cairan intravaskular, gangguan sirkulasi darah, syok, dan kematian. Etiologi dan Patogenesis DBD (Kemenkes RI, 2020).

##### b. Patofisiologi Infeksi Demam Berdarah Dengue (Kemenkes RI, 2020)

Demam berdarah dengue menular ke manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti*, khususnya *Aedes aegypti*, yang terinfeksi virus dengue. Gigitan nyamuk dapat menularkan semua serotipe demam berdarah dengue, termasuk *Aedes aegypti*, *Aedes aegypti*, dan *Aedes aegypti*. Setiap spesies nyamuk memiliki ciri, perilaku, dan sebaran geografis yang spesifik. *Aedes aegypti* tidak dapat bertahan hidup di udara segar sehingga biasanya tidak ditemukan di ketinggian 1.000 meter di atas permukaan laut. Masa inkubasi penularan demam berdarah *dengue* adalah 4 hingga 10 hari. Infeksi demam berdarah dapat

memberikan kekebalan yang kuat terhadap infeksi dengan serotipe serupa, namun kekebalan terhadap serotipe berbeda dapat bertahan hingga 2-3 bulan. Faktor risiko individu juga menentukan tingkat keparahan penyakit. Ini juga termasuk infeksi sekunder, usia, ras, berat badan, usia lanjut, wanita hamil dan kemungkinan infeksi persisten seperti asma, defisiensi besi sel sabit, hipertensi, diabetes manis, tukak lambung, hemolisis, penyakit kardiovaskular intrinsik, penyakit ginjal kronis, kegagalan, sirosis, pengobatan dengan kortikosteroid atau NSAID (obat antiinflamasi nonsteroid), dll.



Sumber: Kemenkes RI, 2020

Gambar 2.1 Perjalanan Penyakit Dengue

Sampai saat ini belum ada hipotesis tunggal yang dapat memahami secara pasti patogenesis infeksi demam berdarah dengue. Hal ini terjadi karena belum ada model hewan yang dapat secara lengkap menunjukkan respons dan efek samping seperti yang dilakukan manusia ketika terinfeksi virus demam berdarah. Spekulasi yang berbeda seperti teori virulensi, beban virus, perbaikan *antibody dependent enhancement* (ADE), resistensi alami, intervensi limfosit, apoptosis, gelombang sitokin, sistem kekebalan tubuh, dan kualitas keturunan telah dikemukakan oleh para spesialis untuk memahami siklus yang terjadi

pada demam berdarah. Spekulasi ini mengungkapkan bahwa “zona perang” utama penyakit demam berdarah dengue adalah lapisan endotelium vena yang halus.

Endotel memiliki fungsi penting yaitu menjaga tonus pembuluh darah, mencegah penggumpalan darah dan relokasi trombosit, melepaskan *chemoattractant*, dan menjaga permeabilitas vena. Kemampuan ini penting agar organ tubuh tetap memiliki suplai darah yang terjaga. Agar dapat bekerja dengan baik, sel endotel harus tetap stabil. Kekuatan sel endotel vena didukung oleh koneksi antar sel yang terbuat dari atom protein. Hubungan utama antar sel endotel adalah perpotongan rapat dan perpotongan melekat. Struktur penghubung antar sel endotel sangat tipis antar lubang endotel (jalur paraseluler) dan harus dilalui oleh partikel-partikel kecil dengan lebar <2 nm seperti air, urea, glukosa, elektrolit, dan lain sebagainya. Namun, dengan asumsi lubangnya membesar, lubang di antara endotel dapat memungkinkan partikel dan trombosit yang lebih besar untuk lewat (kebocoran plasma).

c. Gangguan Hemostasis (Kemenkes RI, 2020)

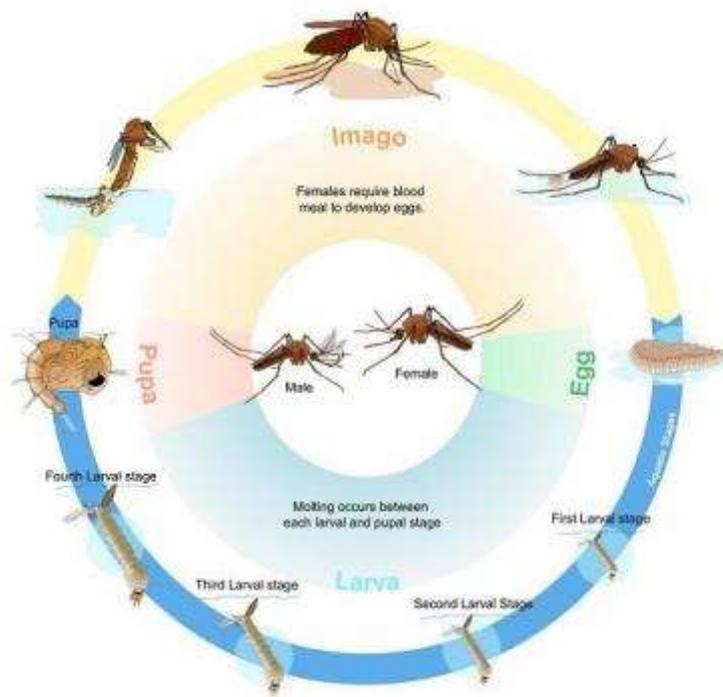
Infeksi demam berdarah dengue menyebabkan kebocoran plasma. Selama infeksi, pelepasan interleukin (IL)-1, IL6, faktor pertumbuhan alfa (TNF- $\alpha$ ), reseptor, bradikinin, anafilatoksin C3a dan C5a, faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), dan bahan pembantu teraktivasi menginduksi trombin dan Antibodi dapat menyebabkan pengaktifan. Kontraksi aktin dalam filamen sel endotel kapiler. Ketika kontraksi terjadi, protein penghubung antara sel endotel masuk ke dalam sel, dan pori-pori antar sel membesar dan bocor keluar. Leukosit juga diduga mempengaruhi produksi plasma. Akibatnya, sel endotel yang diinduksi berkomunikasi dengan molekul adhesi sel seperti butiran adhesi antar sel 1 (ICAM-1), molekul adhesi sel vaskular 1 (VCAM-1), E-selectin, P-selectin, dan PECAM-1. migrasi leukosit dan endotel berbentuk batang. Peningkatan pengikatan partikel menyebabkan lebih banyak leukosit yang menempel pada endotel, sehingga mengakibatkan kerusakan lingkungan, kerusakan sel endotel, dan peningkatan ekstravasasi plasma.

Migrasi leukosit menyebabkan leukopenia dan kemungkinan ekstrasvasasi plasma.

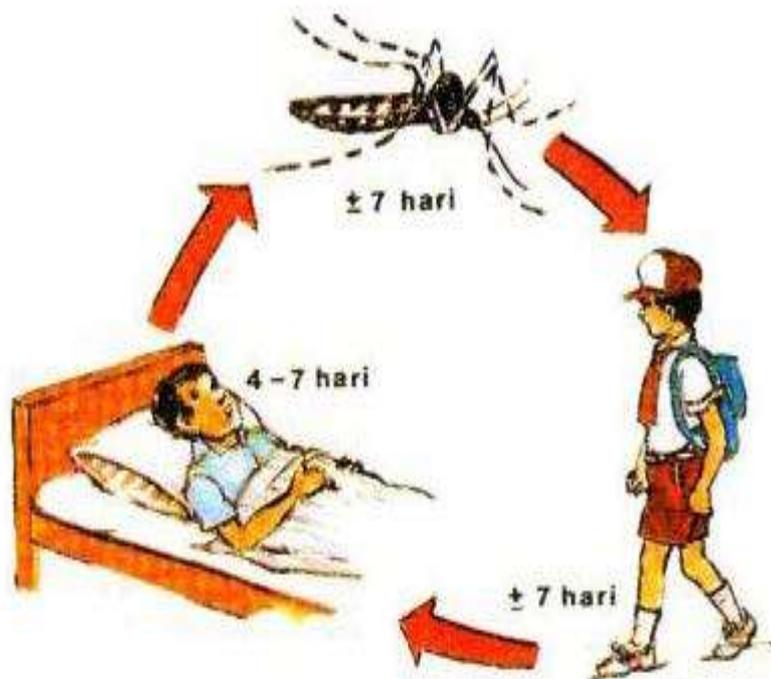
Trombosit adalah salah satu batasan terpenting pada demam berdarah dengue. Penurunan jumlah trombosit terjadi karena virus tetap tidak aktif di sumsum tulang, trombosit hilang di perifer, dan trombosit digunakan oleh pembuluh darah. Trombosit yang rusak melepaskan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), yang mengaktifkan endotel dan memperburuk kebocoran plasma.

Kombinasi berbagai sistem yang terjadi pada demam berdarah dengue dapat muncul sebagai perdarahan. Petekie terjadi akibat terganggunya integritas pembuluh darah sehingga mengakibatkan rangsangan sitokin inflamasi, masalah koagulasi, trombositopenia, dan infeksi virus pada sel endotel. Petekie pada tahap awal penyakit disebabkan oleh infeksi virus *dengue* pada sel endotel sempit (angiopati), sedangkan petekie pada tahap akhir penyakit disebabkan oleh peningkatan jumlah trombosit, jumlah darah yang sangat rendah, dan masalah pembekuan darah. Petekie dini pada infeksi demam berdarah dengue membuat pembuluh darah lebih rentan bocor.

Mekanisme terjadinya infeksi demam berdarah parah saat ini belum sepenuhnya dipahami. Resistensi obat, faktor genetik individu, dan sifat infeksi berkontribusi terhadap infeksi demam berdarah dengue yang parah. Infeksi sekunder, usia, ras, dan kemungkinan penyakit persisten seperti asma bronkial, anemia sel sabit, hipertensi, dan diabetes juga merupakan faktor risiko individu yang menentukan tingkat keparahan penyakit. Ekstrasvasasi plasma merupakan indikator utama keparahan demam berdarah dengue. Bila terjadi kebocoran plasma, dapat menyebabkan hemokonsentrasi, penurunan kadar protein dan natrium, serta penimbunan cairan pada pleura, perikardium, peritoneum, dan dinding kandung empedu, yang jika tidak ditangani dan ditangani dengan tepat, dapat mengakibatkan syok atau kematian.



Sumber: Mariana Ruiz Villareal, 2016  
 Gambar 2.2 Siklus Hidup Nyamuk *Aedes aegypti*



Sumber : Diskes, 2016  
 Gambar 2.3 Cara Penularan Virus DBD

d. Gejala DBD (Kemenkes RI, 2020)

Demam berdarah *dengue* digambarkan dengan demam tinggi yang tiba-tiba disertai gejala dan efek samping seperti periode di demam *dengue* yang intens. Manifestasi perdarahan juga bisa terjadi. Tanda-tanda dehidrasi dapat berupa tes puntir atau tes tourniquet yang positif (ada  $\geq 10$  petekie/inci persegi), petekie, pembengkakan sederhana, atau berpotensi dalam kasus yang parah kematian gastrointestinal. Terjadinya dehidrasi pada demam berdarah dengue disebabkan oleh beberapa faktor seperti penyakit pembuluh darah, kekurangan dan kerusakan trombosit, serta ketidaksempurnaan pembekuan darah. Trombositopenia dan peningkatan hematokrit (konsentrasi darah) merupakan gejala umum demam berdarah dan biasanya terjadi saat demam mulai mereda (masa penurunan suhu tubuh). Trombosit yang mengalami penurunan dan peningkatan destruksi trombosit dapat menyebabkan trombositopenia pada pasien demam berdarah dengue. Sehingga manifestasi perdarahan makin memburuk akibat penurunan jumlah dan fungsi trombosit.

Perkembangan syok hipovolemik (sindrom syok dengue) akibat kebocoran plasma terjadi terutama pada fase primer. Adanya tanda peringatan seperti muntah terus-menerus atau menolak minum, sakit perut parah, mengantuk atau cemas, kematian, mabuk atau lemas, wajah pucat, kedinginan, lembab, lembab, atau oliguria bisa melebihi. Penting untuk diketahui, sebelum gejala terjadi. Hemostasis abnormal dan kebocoran plasma berperan penting dalam patofisiologi Demam Berdarah Dengue.

e. Diagnosis DBD (Kemenkes RI, 2020)

Berdasarkan kriteria WHO tahun 2011, diagnosis demam berdarah ditegakkan jika memenuhi seluruh kondisi berikut.:

- 1) Demam akut tinggi selama 2-7 hari;
- 2) Tes *Rumple leed* positif, *petekie* ekimosis atau purpura, atau perdarahan dari selaput lendir, saluran pencernaan, tempat suntikan atau perdarahan dari tempat lain;
- 3) Trombosit kurang dari atau sama dengan  $100.000 \text{ sel/mm}^3$ ; dan

- 4) Minimal terdapat satu tanda kebocoran plasma sebagai berikut:
  - a) Hematokrit meningkat  $\geq 20\%$  dibandingkan standar umur dan jenis kelamin;
  - b) Hematokrit menurun  $>20\%$  setelah terapi cairan dibandingkan nilai hematokrit sebelumnya; dan/atau
  - c) Efusi pleura, asites atau hipoproteinemia/hipoalbuminemia.

f. Diagnosis DBD (Kemenkes RI, 2020)

1) Deteksi antigen NS1

NS1 merupakan protein nonstruktural infeksi dengue, NS1 dilacak pada lapisan dalam dan luar sel kotor dan dikirim ke luar sel. Karena adanya peningkatan kadar NS1 dalam serum, tes antigen ini digunakan sebagai alat bantu pengambilan keputusan untuk mendeteksi infeksi demam berdarah, terutama pada fase akut. Deteksi antigen NS1 dapat dilakukan dengan menggunakan ELISA dan strategi imunokromatografi. Beberapa paket praktis penentuan antigen NS1, yang disebut tes cepat (RDT), saat ini tersedia dan dapat digunakan dalam lingkungan pandang yang permisif.

2) Uji serologi IgM/IgG

Tes antibodi cepat digunakan untuk mendeteksi antibodi, juga dikenal sebagai imunoglobulin (Ig). Ada lima jenis antibodi yang bisa diproduksi sistem imun saat tubuh terserang penyakit. Antibodi tersebut adalah imunoglobulin A (IgA), imunoglobulin D (IgD), imunoglobulin E (IgE), imunoglobulin G (IgG), imunoglobulin M (IgM). Di antara kelima antibodi tersebut, tes antibodi cepat biasanya membedakan antara imunoglobulin G (IgG) dan imunoglobulin M (IgM) karena kedua jenis antibodi ini sering ditemukan di dalam darah ketika tubuh terserang infeksi. Pemeriksaan ini dilakukan dengan menggunakan serum atau plasma selama masa pemulihan. Alat tes IgM/IgG demam berdarah tersedia dengan ELISA atau RTD menggunakan imunokromatografi. Teknik ELISA yang paling umum digunakan adalah IgM catch ELISA (Macintosh ELISA). Setelah 5 hari, jumlah infeksi dan antigen NS1 dalam darah menurun, dan kadar antibodi meningkat.

Pada infeksi pertama, IgM meningkat dengan cepat, dan IgG meningkat setelah hari ke 10, sehingga hasilnya IgM positif dan IgG negatif. Ketika penyakit sekunder terjadi, konsentrasi IgG segera meningkat, diikuti dengan penurunan konsentrasi IgM. Oleh karena itu, jika terjadi kontaminasi lebih lanjut, akan diperoleh hasil IgG positif terlepas dari IgMnya. Antibodi terhadap virus dengue terdeteksi pada separuh pasien demam berdarah pada hari ketiga hingga kelima demam, meningkat hingga 80% pada hari kelima dan mencapai hampir 100% pada hari ke-10. IgM bisa bertahan hingga 2-3 bulan. Sebaliknya, IgG dapat dipantau dalam jangka waktu lama, bahkan permanen.

Oleh karena itu, mungkin terdapat hasil negatif yang palsu atau positif yang palsu pada penilaian IgM/IgG jika dilakukan pada sampel tunggal. Hasil negatif yang menyesatkan dapat terjadi dengan berasumsi bahwa tes telah selesai ketika antibodi belum terbentuk. Untuk memastikannya, tes mungkin diulang beberapa minggu setelah kejadian. Peningkatan hasil palsu bisa terjadi jika diasumsikan masih terdapat IgM/IgG yang terbentuk pada episode demam berdarah sebelumnya. Infeksi demam berdarah dengue bisa terjadi tanpa gejala, sehingga pengalaman yang dialami pasien tidak menunjukkan dirinya terjangkit demam berdarah. Demikian pula, IgM positif palsu dapat terjadi akibat kontaminasi silang dengan infeksi lain dalam keluarga *Flaviviridae*

### 3) Uji Hambatan Hemaglutinasi (HH)

Tes ini didasarkan pada prinsip bahwa antibodi demam berdarah akan mengikat infeksi demam berdarah dengue dan menghalangi kemampuan virus untuk mengaglutinasi sel darah merah. Sebelum melakukan uji penghambatan hemaglutinasi, titer antigen/infeksius diperkirakan dengan uji hemaglutinasi untuk memungkinkan standarisasi. Kemampuan antibodi dalam mencegah aglutinasi sel darah merah, titer respon imun, dan sifat penyakit tidak sepenuhnya ditentukan oleh tes HH. Tes ini biasanya mudah karena tidak memerlukan peralatan khusus dan dapat diandalkan. Pengujian HH dilakukan dengan menggunakan beberapa tes, terutama serum akut (atau saat pasien dibawa ke IGD) dan

serum konvalesen (kira-kira beberapa minggu setelah pengumpulan sampel awal). Pada penyakit lain, antibodi HH meningkat dengan cepat hingga 1: 1280 atau lebih tinggi. Berdasarkan hasilnya, Anda dapat menentukan apakah Anda mengalami infeksi primer atau sekunder. Dalam kebanyakan kasus, serotipe virus atau infeksi flavivirus lainnya tidak dapat ditentukan (*Japanese Encephalitis, West Nile Infection*). Selain itu, dengan asumsi jangka waktunya kurang lebih 7 minggu dan titernya tidak meningkat, maka dapat dipastikan pasien tidak tertular Demam Berdarah Dengue

#### 4) Uji Netralisasi

Prinsip tes ini adalah mengukur keberadaan antibodi pembunuh yang menghambat kemampuan infeksi untuk mengkontaminasi sel dalam tabung reaksi. Kemampuan menghambat infeksi dinilai dengan uji plak (*plaque assay*) atau uji konsentrasi (*Concentration assay*). Dalam uji plak, DENV terkontaminasi secara in vitro dalam sel monolayer, dan ketika ditambahkan metilselulosa, DENV mampu melisis sel di sekitarnya dan sel yang terkontaminasi, sehingga terbentuk plak setelah beberapa hari. Saat diwarnai, sel-sel hidup terwarnai sedangkan plak tidak ternoda sehingga dapat dilihat dan dihitung. Dalam uji netralisasi reduksi plak (*plaque reduction neutralization test/PRNT*), serum yang dilemahkan secara berurutan dicampur dengan virus sebelum infeksi. Dengan asumsi terdapat antibodi anti-dengue, virus akan dimusnahkan untuk mencegah penyakit dan pembentukan plak.

Jenis uji keseimbangan lainnya adalah *focus reduction neutralization test* (FRNT) atau uji mikroneutralisasi, dimana sel yang terkontaminasi diwarnai setelah 1 hingga 2 hari dan diikuti dengan pewarnaan imunohistokimia. Pewarnaan fluoresensi atau imunofluoresensi dilakukan dengan menggunakan antibodi spesifik, lalu dievaluasi di bawah mikroskop.

Uji netralisasi digunakan untuk menentukan seroprevalensi demam berdarah secara lokal dan untuk menentukan kecukupan antibodi pada

tahap awal klinis. Uji netralisasi juga dipilih untuk pengujian pra-klinis vaksin pada hewan coba.

5) Biakan Virus Dengue

Virus, yang merupakan mikroorganisme obligat intraseluler, harus berkembang biak di dalam sel hidup. Beberapa lini sel yang diketahui dapat digunakan untuk membiakkan virus dengue antara lain sel C6/36 (berasal dari sel nyamuk *Aedes albopictus*), sel AP61 (berasal dari sel nyamuk *Aedes albopictus*), sel mamalia BHK21, LLCMK2 dan Vero.I am. Virus diisolasi dalam bentuk serum, plasma, atau jaringan selama tahap viremik (hari ke-1 hingga ke-6), paling baik diisolasi pada hari ke-3. Setelah demam mereda, penyebaran virus seringkali sulit dikendalikan. Sampel harus dikumpulkan dan disimpan pada suhu 4-8 °C dan diinkubasi dalam waktu 24 jam. Jika sampel ingin disimpan lebih dari 48 jam, sampel harus disimpan pada suhu -70°C. Serum yang terkandung dalam sampel harus dipisahkan dari darah. Teknik isolasi virus: Pertama, sel yang telah disiapkan diinokulasi dengan sampel. Sel kemudian diamati selama 5 hingga 7 hari tambahan. Efek sitopatogenik tidak terjadi secara acak dan mungkin luput dari perhatian. Untuk memastikan dan membedakan virus, kumpulkan kultur sel yang terkontaminasi dan lakukan reaksi berantai transkriptase polimerase balik (RTPCR), atau perbaiki sel yang terinfeksi dan lakukan imunohistokimia menggunakan antibodi spesifik, atau lakukan pewarnaan imunofluoresensi.

6) Deteksi RNA virus dengan uji amplifikasi asam nukleat

DENV (virus Dengue) adalah virus RNA. Teknik yang umum digunakan saat ini untuk membedakan RNA virus adalah reaksi berantai transkriptase polimerase balik (RT-PCR konvensional) dan reaksi berantai transkriptase polimerase balik waktu nyata (qRT-PCR). Secara umum, ada dua strategi qRT-PCR. basis probe dan SYBR Green, yang mengenali elemen PCR sebagai DNA beruntai ganda.

EDTA merupakan antikoagulan terbaik untuk sampel plasma, namun heparin dapat menurunkan efisiensi PCR. Sampel dapat berupa

serum/plasma atau jaringan fase akut. Sampel harus diserahkan dalam kondisi baru. Darah tidak menggumpal. Jika sampel tidak segera diuji, serum/plasma harus dipisahkan dari sel darah dan disimpan pada suhu  $-70^{\circ}\text{C}$ . Hemoglobin dan laktoferin dapat menghambat PCR sehingga terhindar dari hemolisis. Langkah evaluasi ini dimulai dengan mengeluarkan RNA dari sampel. RNA kemudian ditranskripsi terbalik menggunakan senyawa transkriptase terbalik untuk mendapatkan DNA. DNA target kemudian diamplifikasi menggunakan beberapa oligonukleotida yang disebut primer dan enzim DNA polimerase dengan kekuatan tertentu. Bahan penyusun untai DNA baru mengalami denaturasi pada suhu tinggi. Reaksi pengikatan primer dan penempatan untai DNA baru diulangi hingga membentuk fragmen DNA PCR berikutnya. Pada RT-PCR konvensional, hasil PCR divisualisasikan melalui elektroforesis pada pelat agarosa, dan hasil PCR ditampilkan pada ukuran yang diharapkan. Sebaliknya, dalam qRT-PCR, elemen PCR dibaca langkah demi langkah oleh komputer.

Hasil negatif palsu pada evaluasi PCR dapat terjadi antara lain karena waktu pengumpulan dan pengelolaan sampel yang tidak tepat. Kehadiran inhibitor protein polimerase dan pemilihan metode isolasi RNA. RNA lebih mudah rusak dibandingkan DNA. Di sisi lain, kontaminasi antar sampel atau dari item PCR dapat menyebabkan hasil positif palsu. Untuk mencegah kontaminasi, sangat penting untuk mengatur alur kerja dari area “bersih” ke “kotor” dan menggunakan APD dan peralatan yang berbeda di setiap ruangan.

## 2. Sel Trombosit

Trombosit adalah sel yang sangat kecil, berkeping-keping dengan lebar sekitar 2 hingga  $4\ \mu\text{m}$ . Trombosit terbentuk dari pelepasan tonjolan sitoplasma megakariosit, sel poliploid besar di sumsum tulang merah yang dapat menghasilkan sekitar 2.000 hingga 3.000 pembelahan sel. Setiap fraksi sel kemudian memasuki aliran sebagai trombosit dengan ketebalan berkisar antara 150.000 hingga 400.000 keping per  $\mu\text{L}$  ( $\text{mm}^3$ ) darah. Trombosit mempunyai banyak vesikel tetapi tidak mempunyai

inti. Umur trombosit yang tersedia cukup singkat, sekitar 5–9 hari sebelum difagositosis oleh makrofag di hati dan limpa (Tortora dan Derrickson, 2012). Trombosit baru dilepaskan dari sumsum tulang merah untuk menggantikan trombosit yang lama, mati, atau rusak. Trombopoietin (TPO) yang diproduksi hati berperan penting dalam pembentukan megakariosit dan trombosit baru. (Sherwood,2010).

Trombosit memiliki banyak kualitas yang berguna bagi sel, meskipun tidak memiliki inti dan tidak dapat menyelesaikan proses pembentukan sel. Sitoplasma trombosit mengandung berbagai atom penting, misalnya:

- a. Atom aktin dan miosin adalah protein kontraktile, seperti protein yang ditemukan di sel otot
- b. Trombostenin juga merupakan protein kontraktile yang menyebabkan trombosit berkontraksi
- c. Sisa badan golgi dan retikulum endoplasma masih dapat mencampur senyawa dan menyimpan banyak butiran kalsium
- d. Sistem mitokondria dan enzimatis melakukan respirasi aerobik dan menghasilkan ATP dan ADP
- e. Sistem enzim yang mampu mengatur prostaglandin sebagai hormon lokal yang menimbulkan reaksi pada pembuluh darah dan jaringan lain di sekitar trombosit
- f. Protein faktor penstabil fibrin berperan dalam pembekuan darah
- g. Faktor pertumbuhan (*Platelet-Derived Growth Factor*/PDGF) mendorong sel endotel vena, miosit vena, dan fibroblas untuk bereproduksi dan tumbuh guna memperbaiki jaringan/vena yang terluka (Guyton & Hall, 2006).

Trombosit berperan penting dalam siklus pembekuan dan perbaikan pembuluh darah yang rusak ringan, sehingga mencegah kehilangan darah dari pembuluh darah. Ketika darah menyebar, trombosit sering ditemukan menyatu. Setiap fragmen trombosit mempunyai warna yang sangat terang pada bagian tepinya yang disebut hyalomer, dan warna lebih gelap pada bagian tengahnya karena

banyaknya butiran yang disebut granomer. Pada hyalomer terdapat dua sistem saluran membran, yaitu sistem saluran terbuka dan sistem tubular. Sistem saluran terbuka yang terhubung langsung dengan vesikel memfasilitasi masuknya lapisan plasma trombosit untuk menyerap zat dari plasma, sedangkan sistem tubular yang terhubung dengan retikulum endoplasma berfungsi sebagai tempat penyimpanan zat-zat tersebut. butiran kalsium. Sistem stasiun dua lapis ini juga memastikan eksositosis (degradasi) protein secara cepat dari trombosit ke plasma melalui proses pengikatan kolagen atau zat lain di luar endotel pembuluh darah. Di dalam lapisan trombosit terdapat pola mirip glikokaliks yang memudahkan proses adhesi selama siklus pembekuan darah. Segmen butiran mengandung banyak butiran berbeda dengan beberapa butiran, seperti butiran delta dan butiran alfa, selain butiran mitokondria dan glikogen. Butiran delta mengandung ADP, ATP, dan serotonin dari plasma, sedangkan butiran alfa mengandung PDGF (faktor pertumbuhan turunan trombosit) dan beberapa protein spesifik trombosit lainnya. Butiran ini terlibat dalam pembekuan darah dan pengaturan sumbat trombosit (Mescher, 2015).

### 3. Masa Pendarahan (*Bleeding Time*)

Terjadinya perdarahan berkepanjangan setelah trauma superfisial terkontrol merupakan tanda defisiensi trombosit. Waktu perdarahan memanjang pada kasus trombositopenia (kurang dari  $100.000/\text{mm}^3$  ada yang mengatakan kurang dari  $75.000/\text{mm}^3$ ), penyakit von Willebrand, sebagian besar disfungsi trombosit, dan setelah penggunaan aspirin. Kapiler yang tertusuk akan mengeluarkan darah hingga luka tersumbat oleh trombosit yang menggumpal. Jika darah mengalir keluar dan menutupi luka, akan terjadi pembekuan dan fibrin yang terbentuk akan mencegah pendarahan lebih lanjut. Pada tes ini, pendarahan harus dikeluarkan secara perlahan agar tidak merusak trombosit. Ketika trombosit menumpuk di luka, jumlah pendarahan berkurang dan tetesan darah secara bertahap berkurang seiring waktu.

Ada 2 cara untuk memeriksa masa pendarahan: metode Duke dan metode Ivy. Sensitivitas metode Ivy lebih baik, dengan nilai referensi 1 hingga 7 menit, dan metode Duke dengan nilai referensi 1 hingga 3 menit.

#### 4. Masa Pembekuan (*Clotting Time*)

Darah dan bagian-bagiannya akan tetap dalam keadaan cair selama berada di dalam pembuluh darah. Jika terjadi kebocoran vena dan menyebabkan darah mengalir keluar dari vena, maka darah akan menggumpal menjadi gel. Darah dalam tahap gel ini bila disentrifugasi akan menghasilkan cairan yang terpisah dari gel yang disebut serum. Serum adalah plasma tanpa protein pembekuan. Sedangkan gel adalah bekuan darah yang mengandung sel dan bagian darah lain yang terperangkap dalam struktur protein antikoagulan berupa serat fibrin. Serat fibrin membentuk jaring atau jaring yang dapat menjebak sel darah merah dan trombosit lainnya di zona koagulasi, sehingga massa gel hasil koagulasi berwarna merah karena banyaknya sel darah merah yang ditangkap. Proses pembentukan gel disebut koagulasi. Ini merupakan rangkaian reaksi zat yang menghasilkan rantai fibrin dari protein fibrinogen serta berbagai protein dan varian yang terdegradasi di dalam plasma. Adanya bekuan darah dapat meningkatkan perkembangan obstruksi trombosit dan mendorong penutupan pembuluh darah yang rusak (Rosita, L., dkk, 2019).

Pembekuan darah merupakan bagian paling mengesankan dari proses hemostasis dan dapat menghentikan hampir semua perdarahan dalam tubuh kecuali perdarahan besar atau kecil yang tidak memerlukan sistem koagulasi (Sherwood, 2010). Pembekuan darah melibatkan zat yang disebut faktor pembekuan. Faktor pembekuan ini termasuk butiran kalsium, enzim tidak aktif yang diatur oleh hati dan bersirkulasi dalam darah, dan beberapa butiran lain yang berhubungan dengan trombosit dan jaringan yang rusak. Faktor koagulasi ditulis dengan angka Romawi yang menunjukkan urutan deteksi setiap faktor. Sebagian besar faktor pembekuan ini ditemukan dalam plasma dalam keadaan tidak aktif dan

akan diaktifkan oleh serangkaian reaksi enzim pembekuan (Rosita, L., dkk, 2019).

Pembekuan darah adalah reaksi enzimatik yang kompleks dan bertingkat. Setiap faktor koagulasi mengaktifkan beberapa butiran yang digunakan untuk merespons lebih lanjut terhadap protein koagulasi besar dalam bentuk rantai fibrin. Proses pembekuan darah dibagi menjadi 3 tahap sebagai berikut:

- a. Inisiasi dua jalur yaitu jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik menandai dimulainya pembentukan protrombinase. Setelah protrombinase terbentuk, langkah selanjutnya dalam pembekuan darah untuk kedua jalur adalah sama dan disebut jalur umum.
- b. Protrombinase merupakan senyawa yang dapat mengubah protrombin menjadi enzim trombin. Biasanya, trombin tidak ditemukan bebas dalam plasma karena menyebabkan terbentuknya gumpalan besar. Trombin berada dalam bentuk tidak aktif, khususnya protrombin, dan memerlukan aktivator yang disebut protrombinase. Protrombin merupakan protein yang dapat dipantau dalam plasma dan disintesis oleh hati
- c. Kehadiran trombin dapat mengubah fibrinogen yang larut (protein plasma) menjadi fibrin yang tidak larut. Fibrin akan membentuk serat fibrin yang akan menjadi perangkap sel darah dan membentuk gel. Serat woven fibrin bersifat longgar dan tidak padat, namun karena berikatan dengan faktor pembekuan darah, terutama faktor VIII yang menstabilkan fibrin, maka serat woven fibrin mempunyai daerah yang kuat dan stabil (Sherwood, 2010).

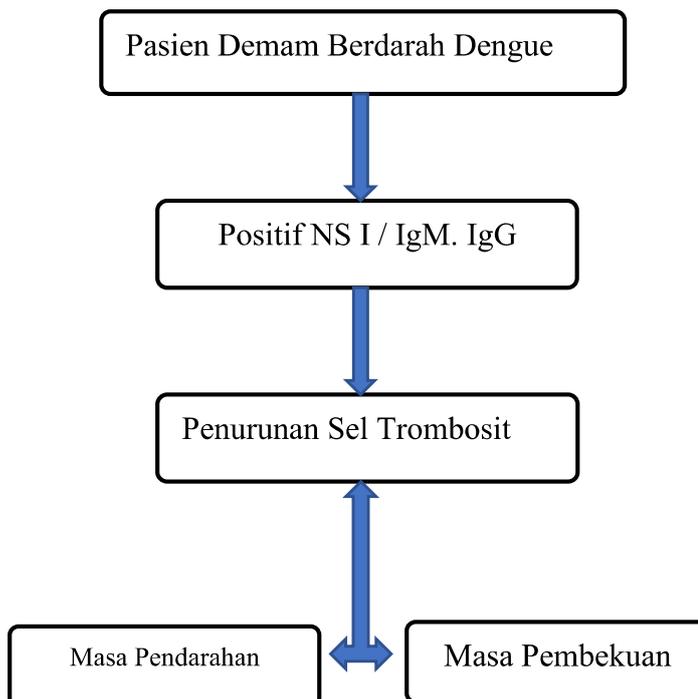
Tabel 2.1 Faktor-faktor yang terlibat dalam pembekuan darah

Nomor Faktor	Nama Faktor	Sumber	Jalur pengaktifan
I	Fibrinogen	Hepar	Common
II	<i>Prothrombin</i>	Hepar	Common
III	<i>Tissue factor (thromboplastin)</i>	Jaringan yang rusak dan trombosit yang teraktifkan	Ekstrinsik
IV	Ion kalsium ( $Ca^{2+}$ )	Makanan, tulang, trombosit	Semua jalur
V	<i>Proaccelerin / labile factor / accelerator globulin (AcG)</i>	Hepar dan trombosit	Ekstrinsik dan intrinsik
VII	<i>Serum prothrombin conversion accelerator (SPCA) / stable factor / proconvertin</i>	Hepar	Ekstrinsik
VIII	<i>Antihemophilic factor (AHF) / antihemophilic factor A</i>	Hepar	Intrinsik
IX	<i>Christmas factor / plasma thromboplastin component / antihemophilic factor B</i>	Hepar	Intrinsik
X	<i>Thrombokinae / Stuart factor / Prower factor</i>	Hepar	Ekstrinsik dan Intrinsik
XI	<i>Plasma thromboplastin antecedent (PTA) / antihemophilic factor C</i>	Hepar	Intrinsik
XII	<i>Hageman factor / glass factor / contact factor / antihemophilic factor D</i>	Hepar	Intrinsik
XIII	<i>Fibrin stabilizing factor (FSF)</i>	Hepar dan trombosit	Common

\*tidak ada faktor VI, protrombinase (faktor yang mengaktifkan protrombin merupakan gabungan faktor V dan X.

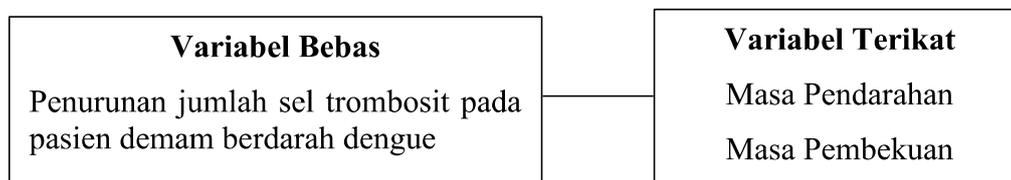
Sumber: Tortora & Derrickson, 2012

## B. Kerangka Teori



Gambar 2.4 Kerangka Teori.

## C. Kerangka Konsep



## D. Hipotesis

Ada Korelasi Penurunan Jumlah Trombosit Terhadap Masa Perdarahan dan Masa Pembekuan Pada Pasien Demam Berdarah Dengue.