

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Teori**

##### **1. Demam Berdarah Dengue**

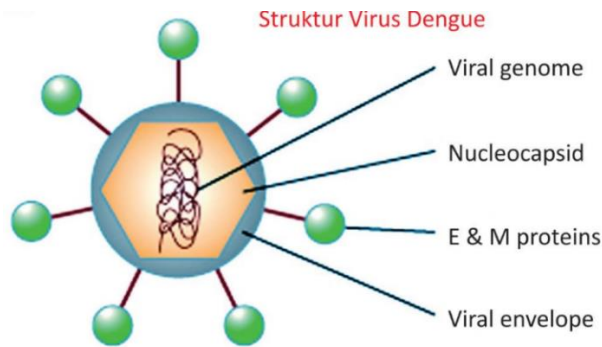
Virus dengue yang menjadi penyebab Demam Berdarah Dengue (DHF) ditularkan oleh nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* sebagai vektor utamanya. Hampir di seluruh kabupaten/kota di Indonesia terdapat dua spesies nyamuk tersebut dan bisa melanda sepanjang tahun. Semua kalangan usia bisa terkena DBD kapan saja dan dimana saja. Gejala yang dirasakan oleh seseorang yang terinfeksi dengue yaitu demam ringan hingga tinggi, nyeri di mata, sakit kepala, otot, dan persendian, sampai pendarahan langsung (Agnesia, 2023).

##### **a. Arbovirus**

Arbovirus (*Arthropod borne virus*) merupakan kelompok virus yang memerlukan serangga atau artropoda untuk menyempurnakan siklus hidupnya. Artropoda bertindak sebagai vektor penular yang banyak diperlukan virus termasuk dalam kelompok Arbovirus yang dapat menginfeksi makhluk hidup terutama manusia sehingga Artropoda sangat berperan dalam penularan penyakit. Kelompok Artropoda yang sering bertindak sebagai vektor penularannya adalah nyamuk atau caplak (ticks). Yang termasuk dalam kelompok Arbovirus yaitu Togavirus, Flavivirus, Bunyavirus, Reovirus, Arenavirus, dan Rhabdovirus (Frida, 2020).

##### **b. Virus Dengue**

Termasuk dalam famili *Flaviviridae*, virus dengue memiliki empat serotipe yang berbeda secara antigenik: DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4. Serotipe-serotipe ini dapat dideteksi melalui uji serologi di laboratorium. Ketika seseorang terinfeksi salah satu serotipe virus dengue, tubuhnya akan membentuk kekebalan jangka panjang terhadap serotipe tersebut. Namun, perlindungan terhadap serotipe yang berbeda hanya bersifat sementara dan tidak sepenuhnya efektif (Kuswiyanto, 2016).



Sumber: Eiyta RI, 2016

Gambar 2. 1 Struktur Virus Dengue.

Virus dengue memiliki genom asam ribonukleat untai tunggal yang dilingkari oleh lapisan nukleokapsid icosahedral dan ditutupi oleh membran lipid. Virion berdiameter sekitar 50 nm sementara genom flavivirus panjangnya sekitar 11 kb (kilobases). Genom flavivirus ini memiliki urutan lengkap digunakan untuk mengisolasi keempat serotipe, serta mengkode protein inti atau nukleokapsid (C), protein yang terkait dengan membran (M), dan protein pembungkus, serta tujuh gen protein nonstruktural (NS) (Kuswiyanto, 2016).

#### c. Vektor

Penyebab penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah virus dengue yang menyebar melalui gigitan nyamuk, seperti *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*, yang menularkan virus lewat air liurnya. Nyamuk *Aedes aegypti* sebagai vektor adalah spesies yang sering mentransmisikan virus dengue. Memiliki ciri-ciri tubuh dan kakinya bergaris-garis hitam putih (belang-belang), ukuran tubuhnya umumnya lebih kecil dari nyamuk pada umumnya, gigitannya gatal dan terasa panas, serta lebih menyukai tempat yang lumayan gelap (Frida, 2020).

Penularan virus dengue terjadi melalui nyamuk sebagai vektor yang menularkan dari satu manusia ke manusia lainnya. Nyamuk *Aedes aegypti* cenderung menggigit lebih dari satu kali. Nyamuk betina, yang menjadi pembawa virus, memerlukan asupan protein dari darah manusia guna mematangkan telurnya. Umumnya, nyamuk ini aktif menggigit, bergantung pada kondisi suhu dan kelembapan, dan memiliki masa hidup antara sepuluh hari hingga tiga bulan. Berbeda dengan betina, jantan hanya menyukai cairan

yang mengandung gula, seperti yang ditemukan pada bunga atau tanaman. Nyamuk jantan memiliki masa hidup yang sebentar, dan akan segera mati setelah melakukan perkawinan serta memiliki umur rata-rata sekitar enam hingga tujuh hari (Frida, 2020).

d. Cara Penularan

Nyamuk sebagai vektor penularan virus dari manusia yang terinfeksi virus ke manusia yang tidak terinfeksi (sehat) sehingga dapat dikatakan bahwa penularan virus dengue tidak terjadi secara langsung antar kontak manusia. Proses penularan dimulai ketika nyamuk betina menggigit individu yang mengandung virus dengue dalam darahnya (viremia). Virus yang masuk bersama darah kemudian berkembang biak di dinding epitel usus tengah nyamuk kemudian bertransmisi ke rongga tubuh nyamuk yang berisi darah untuk masuk ke kelenjar ludah dan akhirnya masuk ke air liur nyamuk. Infeksi terjadi ketika air liur yang mengandung virus masuk ke dalam tubuh manusia sehat (Marvianto, 2023). Setelah masuk ke tubuh manusia, virus memperbanyak diri pada sel-sel target seperti makrofag, monosit, dan sel Kupffer, sebelum akhirnya menginfeksi leukosit dan jaringan limfoid (Kuswiyanto, 2016).

Virus dengue di tubuh manusia memerlukan masa intrinsik dan masa ekstrinsik dalam tubuh nyamuk. Masa intrinsik sekitar empat hingga enam hari sebelum menimbulkan penyakit sedangkan masa ekstrinsik yang dibutuhkan adalah sekitar delapan hingga sepuluh hari. Begitu virus masuk ke dalam tubuh nyamuk dan bereplikasi di sana, maka nyamuk tersebut bisa menularkan virus disepanjang hidup (infektif) (Kuswiyanto, 2016).

e. Patogenesis dan Patofisiologi Infeksi Dengue

Infeksi yang disebabkan karena adanya virus dengue dalam tubuh patogenesisnya belum sepenuhnya dipahami karena gejalanya sangat kompleks. Patofisiologinya melibatkan ekstrasvasasi cairan encer tak berwarna yang merupakan bagian dari darah dan adanya gangguan pada mekanisme alami tubuh untuk menghentikan pendarahan spontan dari pembuluh darah yang rusak atau robek. Infeksi primer terjadi pada infeksi pertama yang disebabkan oleh serotipe antigen. Kebanyakan infeksi primer hanya

menimbulkan demam ringan, tetapi dapat berkembang menjadi demam berdarah. Sementara itu, infeksi sekunder adalah infeksi selanjutnya dengan serotipe yang berbeda, yang dapat menyebabkan manifestasi klinis berat seperti demam berdarah dengue (DBD) atau dengue shock syndrome (DSS) (Halim, 2024).

Berbagai faktor yang saling memperkuat dapat berkontribusi pada timbulnya gejala demam berdarah yang parah pada manusia. Faktor-faktor tersebut berkaitan dengan patogenesis infeksi dengue, baik dari sisi virus maupun respons inang, meliputi antigen NS1, variasi genom virus dengue (DENV), RNA subgenomik, mekanisme antibody-dependent enhancement (ADE), respons sel T memori silang, antibodi terhadap DENV, antibodi NS1, serta komponen autoimun (Halim, 2024).

Banyak teori yang muncul dalam menetapkan patogenesis maupun patofisiologi dari perjalanan penyakit DBD. Salah satunya adalah teori Antibody Dependent Enhancement (ADE). Teori Antibody Dependent Enhancement (ADE) atau yang lebih mudah disebut teori peningkatan ketergantungan antibodi pertama kali dicetuskan pada tahun 1964, ketika kasus dengue yang parah terjadi pada infeksi dengue sekunder. Setelah infeksi pertama (primer) oleh serotipe virus dengue, sistem pertahanan tubuh menghasilkan protein berbentuk Y untuk mengikat dan menetralkan virus sekunder dengan serotipe virus yang sama disebut infeksi virus sekunder monolog. Namun bila terjadi infeksi kedua (sekunder) dengan serotipe virus yang berbeda penyakit dapat menjadi lebih parah atau menjadi lebih berat disebut infeksi sekunder heterolog (Marvianto, 2023).

Pada infeksi virus dengue sekunder, protein berbentuk Y yang ada pada infeksi primer tidak dapat menetralkan virus namun hanya dapat mengikat virus sehingga kompleks virus-antibodi yang terbentuk selanjutnya dapat mengikat sel yang memiliki reseptor Fcγ (monosit, makrofag, dan sel dendritik). Pengikatan tersebut justru memfasilitasi peningkatan replikasi virus dengan sel imun melalui reseptor Fcγ, fenomena tersebut disebut *Antibody-Dependent Enhancement* (ADE). Kompleks virus-antibodi ini meningkatkan replikasi virus. Sel imun yang terinfeksi, sel mast dan sel NK akan melepaskan sitokin

berlebihan yang memicu badai sitokin dan meningkatkan permeabilitas vaskular, berkontribusi pada kebocoran plasma dan penurunan tekanan darah (shock) (Marvianto, 2023).

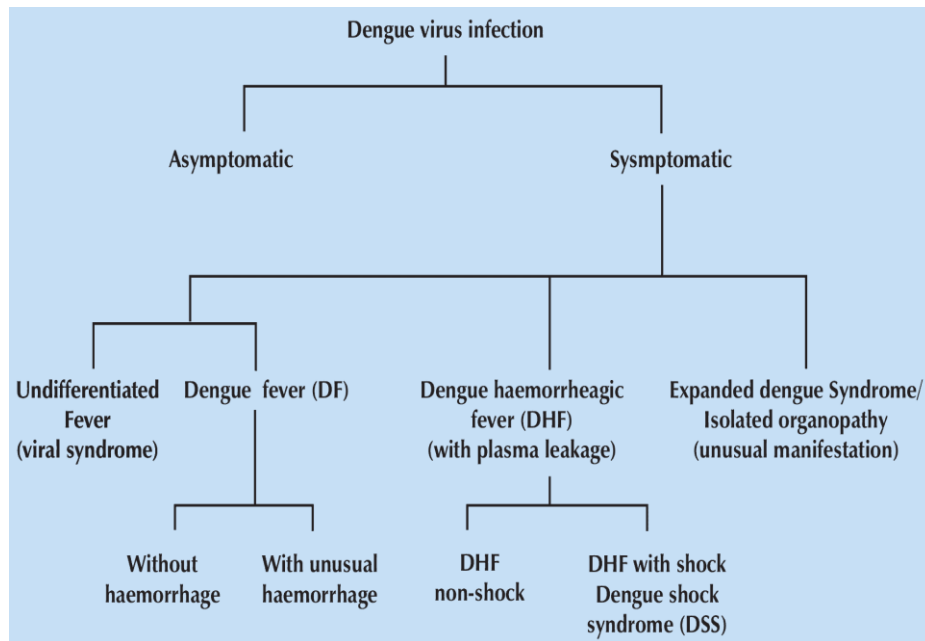
Sel monosit dan sel makrofag memainkan peran dalam proses penelanan virus melalui antibodi opsonisasi. Namun, proses penelanan ini justru dapat meningkatkan replikasi virus dan pengeluaran zat kimiawi yaitu sitokin oleh makrofag. Selain itu, aktivasi komplemen yang dipicu oleh kompleks imun mengakibatkan terbentuknya anafilatoksin C3a dan C5a yang memengaruhi permeabilitas pembuluh darah (Masriadi, 2017).

Selain berperan dalam stimulasi sistem komplemen, kompleks antigen-antibodi juga memicu trombosit untuk berikatan satu sama lain dan menginisiasi sistem koagulasi sebagai akibat dari kerusakan pada sel endotel pembuluh darah. Gabungan dari dua faktor ini menjadi penyebab perdarahan pada pasien demam berdarah. Proses perlekatan trombosit ini terjadi ketika kompleks antigen-antibodi menempel pada membran trombosit dan memicu pelepasan Adenosin Difosfat (ADP), sehingga trombosit dapat saling menempel dan membentuk agregat. Akibatnya trombosit dihancurkan oleh *Reticuloendothelial System* (RES) sehingga menyebabkan terjadinya trombositopenia (Marisa, 2024).

#### f. Manifestasi Klinis Infeksi Dengue

Terdapat faktor-faktor yang dapat memengaruhi sistem kekebalan tubuh dan virulensi virus yang menyebabkan spektrum klinis berbeda-beda. Infeksi virus ini dapat menimbulkan berbagai gejala maupun tidak bergejala. Manifestasi klinis dari infeksi ini bervariasi, mulai dari tanpa gejala, demam ringan yang tidak khas, demam dengue, sampai pada bentuk yang lebih parah seperti Demam Berdarah Dengue (DBD) atau Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) serta Dengue Shock Syndrome (DSS) (Marisa, 2024).

Demam dengue biasanya tidak berakibat fatal dan penderitanya bisa sembuh tanpa gejala sisa. Disisi lain, demam berdarah adalah jangkitan demam akut yang ditandai adanya demam dan gejala perdarahan yang dapat menyebabkan syok dan mungkin kematian (Pamecutan, 2023).



Sumber: WHO, 2011

Gambar 2. 2 Spektrum Manifestasi Klinis Infeksi Dengue.

Syok pada pasien DBD terjadi akibat terbentuknya kompleks imun yang mengaktifkan sistem komplemen. Pelepasan anafilatoksin C3a dan C5a menyebabkan peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah sehingga cairan bocor melewati lapisan endotelium. Pada kasus syok yang parah, volume plasma dapat berkurang lebih dari 30% dalam waktu 24 hingga 48 jam. Jika syok yang terjadi tidak diatasi dengan lekas dan benar, dapat menyebabkan anoreksia jaringan, asidosis metabolik, dan bahkan kematian (Pemecutan, 2023).

Keadaan syok ini dapat dikenali dengan ciri tubuh sangat lemah, sesak napas, perdarahan langsung, penurunan produksi urin, peningkatan detak jantung, penurunan tensi darah, dan penurunan kesadaran (Masriadi, 2017). Berdasarkan gejala klinis yang muncul serta hasil pemeriksaan laboratorium klasifikasi penting untuk menentukan langkah pengobatan yang tepat dan memonitor perkembangan penyakit, mulai dari infeksi ringan hingga bentuk yang lebih berat.

Tabel 2. 1 Derajat Keparahan DBD menurut WHO

Derajat		Tanda dan Gejala	Laboratorium
DBD	I	Demam dan manifestasi perdarahan (tes tourniquet positif) dan bukti kebocoran plasma	Trombositopenia <100.000sel/mm <sup>3</sup> Hematokrit meningkat >20%
DBD	II	Gejala sama seperti derajat I disertai perdarahan spontan	Trombositopenia <100.000sel/mm <sup>3</sup> Hematokrit meningkat >20%
DBD/DSS	III	Gejala sama seperti derajat I atau II disertai kegagalan sirkulasi (Nadi lemah, tekanan nadi menyempit, hipotensi, kegelisahan)	Trombositopenia <100.000sel/mm <sup>3</sup> Hematokrit meningkat >20%
DBD/DSS	IV	Gejala sama seperti derajat III disertai syok berat dengan tekanan darah dan nadi yang tidak terdeteksi	Trombositopenia <100.000sel/mm <sup>3</sup> Hematokrit meningkat >20%

Sumber: (WHO, 2011)

Keterangan:

DBD: Demam Berdarah Dengue

DSS: Dengue Shock Syndrome

## g. Diagnosa Laboratorium

## 1) Pemeriksaan Antigen NS1

Dibutuhkan pemeriksaan laboratorium dalam menegakkan diagnosis dini pada suspek infeksi dengue. Mengetahui keberadaan virus menjadi penting karena pada tahap awal infeksi pada orang yang diduga terinfeksi belum terbentuk IgM maupun antibodi lainnya. Salah satu parameter yang digunakan untuk mendeteksi keberadaan antigen dengue adalah pemeriksaan NS1. Pemeriksaan ini tidak perlu menunggu respon tubuh terhadap infeksi namun langsung dapat mendeteksi bagian tubuh dari virus dengue tersebut. Oleh karena itu, biasanya dilakukan saat suspek mulai mengalami gejala panas muncul yaitu pada hari ke-0 karena pada saat tahap awal infeksi trombosit tidak mengalami penurunan dan antibodi IgM pun belum dapat terdeteksi (Santosa, 2020).

## 2) Pemeriksaan IgM dan IgG Anti Dengue

Tujuan dari pemeriksaan IgM dan IgG anti dengue adalah untuk mendeteksi antibodi spesifik virus dengue baik antibodi IgM maupun antibodi IgG. Dimulai dari hari ke-3 pada pasien dengan infeksi primer, biasanya antibodi IgM akan terdeteksi dalam darah dan pada hari ke-5 berada

dipuncaknya, lalu akan mengalami penurunan dan terakhir akan hilang sesudah enam puluh hingga sembilan puluh hari. Selanjutnya antibodi IgG muncul setelahnya dan akan bertahan di dalam darah pasien. Berbeda dengan infeksi primer, pada infeksi sekunder di hari kedua antibodi IgG akan muncul lebih awal pada sebagian besar 90% kasus (Harianja dalam Bahar, 2023).

Antibodi IgG memberikan hasil positif pada infeksi sekunder, diikuti oleh kemungkinan hasil positif atau negatif dari antibodi IgM. Ketika hasil serologis menunjukkan infeksi sekunder, yang ditandai dengan keberadaan IgG tanpa kehadiran IgM, diagnosis harus diperkuat dengan penilaian temuan klinis dan hasil laboratorium darah lengkap sesuai kriteria standar WHO (Wila, 2020).

## 2. Trombosit

### a. Definisi Trombosit

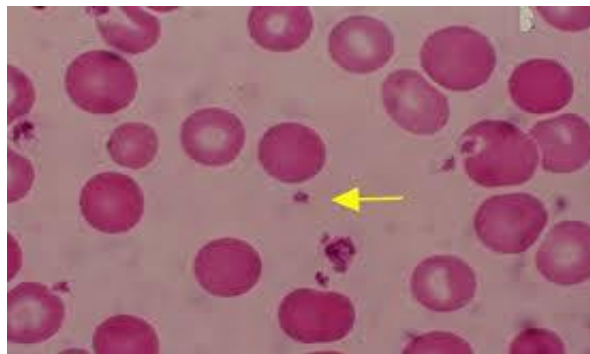
Sel darah yang tidak memiliki inti dan berasal dari pelepasan sitoplasma megakariosit di sumsum tulang disebut trombosit. Hormon trombopeietin (TPO), yang disintesis oleh hati dan ginjal, berperan sebagai pengatur utama dalam produksi trombosit. Dari satu megakariosit dapat menghasilkan trombosit sekitar 4000 trombosit dengan waktu berdiferensiasi selama 10 hari. Trombosit memiliki ukuran yang sangat kecil dibanding sel darah lainnya yaitu sekitar 2-4  $\mu\text{m}$  yang berfungsi dalam sistem hemostasis untuk menghentikan perdarahan (Alviameita, 2019). Pada tiap keping trombosit, bagian pinggirnya berwarna sangat terang dan dinamakan hyalomere, sedangkan bagian tengah yang lebih gelap disebabkan oleh banyaknya granula yang terdapat di sana, yang dikenal sebagai granulomere.

Terdapat zona dalam yang berisi beberapa organel sitoplasmik serta terdapat zona luar yang jernih pada struktur platelet. Trombosit dibagi menjadi 4 zona berdasarkan fungsinya, yaitu (Alviameita, 2019):

- a) Zona yang berperan untuk adhesi dan agregasi disebut zona perifer.
- b) Zona yang digunakan untuk menunjang struktur serta mekanisme kontraksi disebut zona sol gel.
- c) Zona yang berfungsi untuk pengeluaran isi trombosit disebut zona organel.
- d) Zona yang keluar dari isi granula ketika pelepasan disebut zona membran.



Disamping itu, trombosit juga memiliki selubung reseptor glikoprotein pada permukaannya yang berperan penting dalam proses adhesi dan agregasi, yang akhirnya membentuk sumbat hemostasis untuk menutup luka. Adhesi trombosit, agregasi trombosit, dan reaksi pelepasan adalah tahap-tahap dalam pembentukan sumbat hemostatik untuk menutup luka cedera (Aliviameita, 2019). Trombosit tidak menempel pada endotel sehat karena adanya lapisan glikoprotein tersebut di permukaan membrannya, sehingga trombosit hanya melekat pada bagian pembuluh darah yang terluka, khususnya pada endotel yang rusak dan jaringan kolagen yang terekspos.



Sumber: Karabulut, 2022

Gambar 2.3 Morfologi Trombosit pada Mikroskop.

Trombosit beredar ke seluruh tubuh melalui sirkulasi darah pada keadaan normal. Namun, jika terdapat cedera suatu pembuluh vaskuler dalam beberapa waktu bahkan detik trombosit akan tertarik ke daerah cedera sehingga trombosit memiliki peran penting dalam pembekuan darah (Ramadhani, 2022).

#### b. Keterlibatan Trombosit dalam Pembekuan Darah

Ketika pembuluh darah dalam keadaan normal, lapisan pembuluh darah tidak menarik trombosit. Namun, ketika lapisan sel endotel rusak, lapisan kolagen yang terpajan di bawah sel endotel menarik trombosit untuk beragregasi dan memulai koagulasi di dalam tubuh. Di bawah ini adalah sejumlah langkah yang terlibat dalam proses koagulasi dasar:

1. Trombosit akan berubah bentuknya pada daerah pembuluh darah yang rusak dan mulai saling melekat antar trombosit.

2. Pada sitoplasma trombosit berisi granula, ketika trombosit beragregat dan bentuknya berubah, trombosit akan melepaskan granula tersebut ke dalam plasma. Hal ini menyebabkan sumbatan trombosit menjadi lebih stabil dan ikatan antar trombosit menjadi sangat rapat.
3. Trombosit melepaskan senyawa (proaselerin/faktor labil) yang bekerja dengan vitamin K (Leseke dan Elizabeth, 2017).

c. Pemeriksaan Hitung Jumlah Trombosit

Tujuan pemeriksaan hitung jumlah trombosit adalah untuk mengetahui jumlah trombosit dalam darah. Trombosit berperan penting dalam proses pembekuan darah, sehingga pemeriksaan ini dapat membantu mendiagnosis dan memantau berbagai kondisi yang berkaitan dengan perdarahan atau pembekuan yang berlebihan. Pada hitung jumlah trombosit terdapat beberapa metode pemeriksaan yang biasa digunakan, diantaranya yaitu:

1) Metode manual

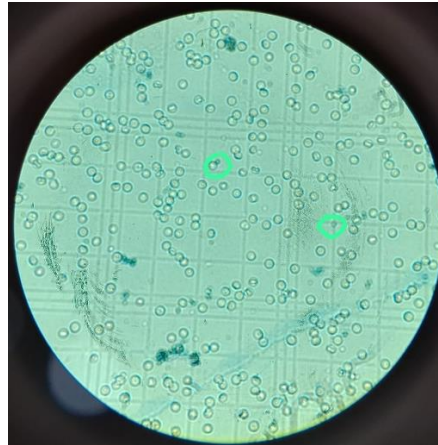
Pada metode manual dibagi menjadi metode langsung dan tidak langsung, yaitu:

a) Metode langsung

Pada metode ini menggunakan kamar hitung Improved Neubauer sebagai alat pemeriksaan, diantaranya adalah:

(1) Rees-Ecker

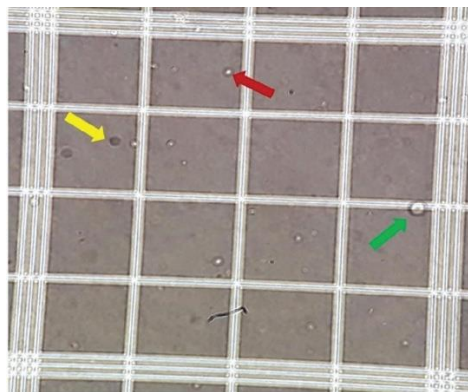
Pada metode ini menggunakan larutan Rees-Ecker yang mengandung Brilliant Cresyl Blue sehingga trombosit yang terlihat di mikroskop tampak refraktil dan mengkilat dengan perbesaran 400 kali, berwarna biru muda/lila. Prinsipnya adalah darah diencerkan dengan larutan Rees-Ecker sehingga eritrosit lisis dan darah menjadi lebih encer sehingga trombosit mudah dihitung di bawah mikroskop pada satu bidang besar di tengah atau dua puluh lima bidang sedang di tengah kamar hitung IN (Ujjani, 2020).



Sumber: Praktikum Hematologi Rutin dan Indikasi, 2023  
Gambar 2.4 Mikroskopis Trombosit Metode Rees-Ecker.

## (2) Amonium Oxalat

Pada metode ini menggunakan larutan Amonium Oxalat 1% sebagai reagen pengenceran. Prinsipnya adalah pengenceran darah 200 kali dengan larutan ammonium oxalat 1% sehingga sel lain selain trombosit lisis dan trombosit mudah dihitung. Jumlah trombosit dihitung di bawah mikroskop dengan lensa objektif 40x dan lensa okuler 10x pada satu bidang besar di tengah kamar hitung IN (Ujiani, 2020).



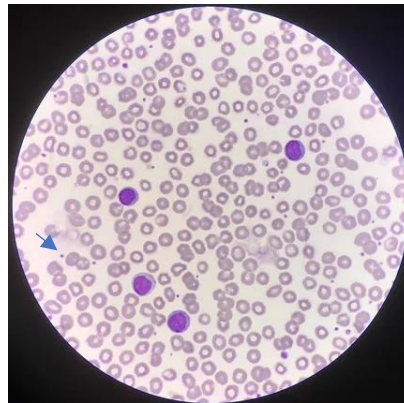
Sumber: Bras, 2020

Gambar 2.5 Mikroskopis Trombosit dengan Metode Amonium Oxalat yang Ditunjukkan dengan Panah Berwarna Merah

## b) Metode tidak langsung

Pada metode ini dilakukan melalui pemeriksaan Sediaan Apus Darah (SAD) disebut metode Fonio dan menggunakan larutan Magnesium Sulfat ( $\text{MgSO}_4$ ) 14%. Prinsipnya adalah pengecatan Giemsa/wright pada sediaan apus darah, trombosit yang terlihat pada mikroskop berwarna ungu muda

karena diberi  $\text{MgSO}_4$  sehingga mudah untuk menghitungnya. Trombosit dihitung dalam 1000 sel eritrosit (Ujiani, 2020).



Sumber: Teklabmed Indonesia, 2020

Gambar 2.6 Mikroskopis Trombosit Metode Fonio

## 2) Metode otomatis

Berbeda dengan cara manual cara otomatis memakai alat hematologi analyzer, cara otomatis tentunya lebih efisien dan hasil pemeriksaan yang didapat lebih sesuai dengan keadaan sebenarnya, tetapi ada pula laboratorium yang tidak mempunyai akses sumber listrik yang memadai serta tidak tersedianya dana untuk pembelian alat canggih ini sehingga pemeriksaan trombosit secara manual masih menjadi rujukan di beberapa laboratorium (Ramadhani, 2022). Prinsip yang digunakan salah satunya adalah flowcytometry. Pengukuran jumlah dan sifat-sifat sel yang dibungkus oleh aliran cairan 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 (Ujiani, 2020). Saat melewati celah itu, setiap sel ditembak dengan cahaya laser. Ukuran sel diukur dengan melihat cahaya yang tersebar ke arah depan ketika sel terkena laser. Cahaya ini disebut Forward Scatter (FSC). Semakin besar selnya, semakin banyak cahaya yang tersebar ke depan sedangkan semakin kecil selnya, semakin sedikit cahaya yang tersebar ke depan. Trombosit merupakan sel darah yang paling kecil dibanding sel darah lainnya (Rodak, 2017).

Trombosit yang bersirkulasi dalam aliran darah normalnya berjumlah 150.000-450.000 sel/ $\mu\text{l}$ . Apabila jumlah trombosit lebih dari 450.000 sel/ $\mu\text{l}$  maka disebut trombositosis sedangkan, jika jumlah trombosit kurang dari

rentang normal maka dikatakan trombositopenia. Lamanya trombosit bersirkulasi di dalam darah yaitu 7-10 hari setelah diproduksi oleh sumsum tulang (Halim, 2024).

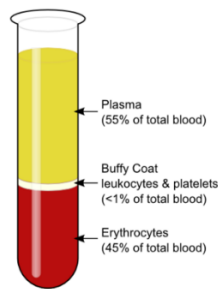
Pada pasien infeksi dengue biasanya terjadi penurunan jumlah trombosit yang disebut trombositopenia. Pada keadaan ini pasien tidak memiliki cukup jumlah trombosit yang beredar untuk membeku dengan efektif. Karena sedikitnya jumlah trombosit yang ada, bekuaan yang terbentuk dalam merespon kerusakan pembuluh darah tidak akan cukup (Leseke dan Elizabeth, 2017).

Mekanisme trombositopenia atau penurunan jumlah trombosit di dalam darah pada penderita DBD bisa disebabkan oleh berbagai hal. Virus dengue dapat secara direct maupun indirect memengaruhi sel prekursor *bone marrow* atau menyebabkan hipoplasia *bone marrow* dengan menghambat fungsi sel prekursor *bone marrow* sehingga menurunkan kemampuan proliferasi sel hematopoietik. Tidak hanya itu, koagulasi intravascular diseminata (DIC) semakin meningkat karena adanya perembesan plasma akibat peningkatan permeabilitas vaskuler dapat mengurangi jumlah trombosit dalam darah. Selain itu, karena keterlibatan sistem komplemen dan antibodi trombosit pada pasien infeksi dengue sehingga mekanisme apaptosis (kematian sel terprogram yang terjadi secara aktif untuk mempertahankan kestabilan jumlah sel) dan lisis juga berkaitan dengan pengurangan jumlah trombosit serta aktifnya sistem koagulasi akibat munculnya kompleks antigen-antibodi antara virus dengan antibodi juga menyebabkan terjadinya trombositopenia (Akrom, 2021).

### 3. Hematokrit

#### a. Definisi Hematokrit

Istilah Hematokrit berasal dari bahasa inggris "*Hemato*" dan yunani "*Krites*". Hematokrit mengukur volume eritrosit relatif terhadap darah utuh disebut juga sebagai volume sel yang dikemas (PCV). Pemeriksaan hematokrit mengacu pada pengukuran volume sel eritrosit dalam satuan mililiter per 100 ml darah yang kemudian ditampilkan dalam bentuk persentase (Mulidiyanti, 2023). Pemeriksaan ini penting dalam mendukung diagnosis beberapa penyakit, seperti demam berdarah, polisitemia, anemia, dan diare berat.



Sumber: Lieseke dan Elizabeth, 2017

Gambar 2.7 Lapisan pada Tabung Hematokrit

#### b. Pemeriksaan Nilai Hematokrit

Pemeriksaan nilai hematokrit memiliki prinsip yaitu dalam kecepatan yang tinggi darah disentrifus sehingga sel-sel darah dan plasma menjadi terpisah. Ruangan yang ditempati sel darah merah dikur dan dinyatakan dalam persen. Terjadinya peningkatan hematokrit dan hemoglobin menunjukkan derajat hemokonsentrasi. Untuk mencegah syok terjadi maka penting untuk menilai kebocoran plasma (Mulidiyanti, 2023). Pemeriksaan hematokrit dibagi menjadi dua metode, yaitu:

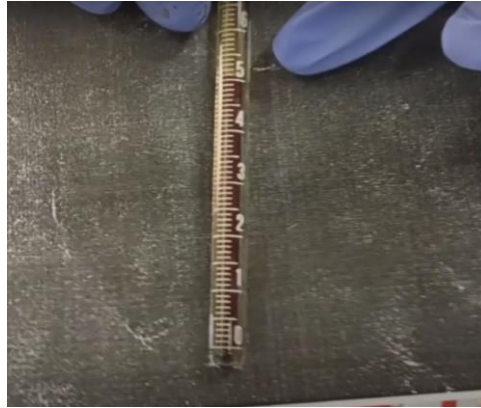
##### 1) Metode manual

Pada pemeriksaan hematokrit metode manual menggunakan tabung wintrobe ataupun tabung kapiler, terdapat lapisan dasar yang tersusun atas sel darah merah atau eritrosit yang dilapisi oleh lapisan yang sangat tipis, yaitu selaput kekuningan, yang mempresentasikan sel darah putih dan trombosit sedangkan lapisan paling atas tersusun oleh plasma. Hal yang harus diperhatikan pada pemeriksaan hematokrit yaitu pada pemeriksaan menggunakan darah yang berisi antikoagulan heparin, jika darah diambil dari kapiler atau menggunakan antikoagulan EDTA, jika darah diambil dari vena. Jika tidak menggunakan antikoagulan maka hasil yang didapatkan akan tidak sesuai atau salah karena darah akan menggumpal pada tabung (Lieseke dan Elizabeth, 2017). Pada metode manual dapat dilakukan dengan metode sebagai berikut:

##### a) Makrohematokrit

Metode ini menggunakan tabung wintrobe dan centrifuge sebagai alat pemeriksaan. Prinsipnya adalah darah dengan antikoagulan isotonic dalam

tabung disentrifuge dengan kecepatan 3000 rpm selama 30 menit sehingga sel darah merah menjadi padat dan membentuk kolom pada bagian bawah tabung. Tingginya kolom sel darah merah mencerminkan nilai hematokrit (Ujiani, 2020).

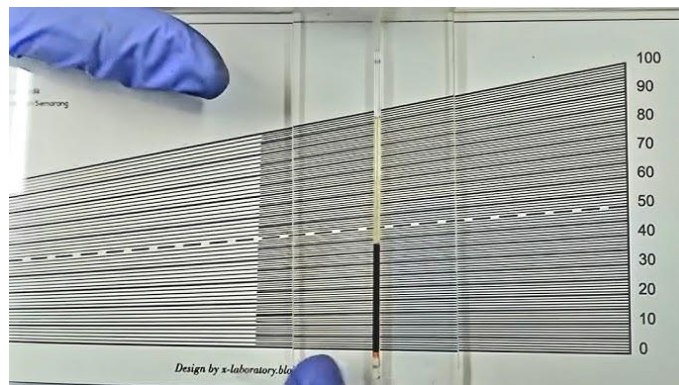


Sumber: Teklabmed Indonesia, 2020

Gambar 2.8 Pemeriksaan Hematokrit Metode Makrohematokrit

#### b) Mikrohematokrit

Metode ini menggunakan tabung kapiler heparinized atau non-heparinized, sentrifuge mikrohematokrit, dan grafik/reading device sebagai alat pemeriksaan. Prinsipnya adalah darah dengan antikoagulan isotonic dalam tabung disentrifuge dengan kecepatan 16.000 rpm selama 5 menit sehingga eritrosit dipadatkan dan membentuk kolom yang mencerminkan nilai hematokrit (Ujiani, 2020).



Sumber: Teklabmed Indonesia, 2020

Gambar 2.9 Pemeriksaan Hematokrit Dengan Metode Mikrohematokrit

#### 2) Metode otomatis

Selain menggunakan metode manual, pada pemeriksaan hematokrit juga bisa menggunakan alat *automatic*, seperti hematology analyzer. Pemeriksaan

yang dilakukan dengan alat hematology analyzer akan menggunakan konsentrasi hemoglobin dan volume rerata korpuskular (MCV) untuk menghitung nilai hematokrit dengan rumus  $\text{Hematokrit (\%)} = (\text{MCV} \times \text{RBC})/10$  (Lieseke dan Elizabeth, 2017).

Kisaran nilai normal hematokrit bervariasi berdasarkan usia maupun jenis kelamin. Sebagai contoh, bayi yang baru lahir memiliki nilai hematokrit yang sangat tinggi. Kisaran nilai normal untuk usia anak-anak pun berbeda dengan dewasa, dimana nilai hematokrit anak-anak lebih rendah dibanding dewasa, tetapi akan merangkak naik ketika sudah beranjak dewasa. Begitu pula berdasarkan jenis kelamin, kisaran normal laki-laki dewasa (45%-52%) lebih tinggi dibandingkan perempuan dewasa (37%-48%) (Lieseke dan Elizabeth, 2017).

Nilai hematokrit dapat meningkat atau terjadi hemokonsentrasi akibat peningkatan jumlah sel darah atau penurunan volume plasma, seperti yang terjadi pada kasus Demam Berdarah Dengue (DBD). Sebaliknya, nilai hematokrit akan menurun atau mengalami hemodilusi jika terjadi penurunan jumlah sel darah atau peningkatan volume plasma, contohnya pada kondisi anemia (Kusdianto, 2020).

Pada pasien infeksi dengue, akibat aktifnya sistem imun seperti makrofag yang secara tidak langsung akan menginduksi mediator peradangan seperti histamin, serotonin maupun anafilaktosin dan adanya aktivasi sel B yang akan memproduksi antibodi sehingga meningkatkan permeabilitas dinding kapiler pembuluh darah (Akrom, 2021). Ketika dinding kapiler pembuluh darah menjadi lebih permeabel, cairan intravaskular keluar dan menyebabkan penurunan volume plasma dalam tubuh, dapat terjadi hipotensi, maupun hipoproteinemia. Lebih dari 20% jumlah volume plasma dalam tubuh akan berkurang yang ditandai dengan peningkatan hematokrit pada kasus DBD yang berat (Akrom, 2021). Nilai hematokrit berbanding lurus dengan jumlah cairan plasma yang keluar. Oleh karena itu, semakin tinggi nilai hematokrit maka kebocoran plasma yang terjadi semakin banyak. Terjadinya syok dapat menjadi tanda puncaknya kebocoran plasma di dalam tubuh (Halim, 2024).



**B. Kerangka Konsep**