

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Definisi Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD)**

Penyakit DBD ialah penyakit yang disebabkan oleh virus dengue yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Kedua jenis nyamuk ini terdapat hampir di seluruh pelosok Indonesia, kecuali di tempat-tempat ketinggian lebih dari 1000 meter di atas permukaan air laut (Kristina et al, 2004).

Demam berdarah dengue (dengue haemorrhagic fever, selanjutnya disingkat DHF), ialah penyakit yang terdapat pada anak-anak dan dewasa dengan gejala utama demam, nyeri otot dan sendi, yang biasanya memburuk setelah dua hari pertama. Uji tourniquet akan positif dengan/tanpa ruam disertai beberapa atau semua gejala perdarahan seperti petekie spontan yang timbul serentak, purpura, ekimosis, epitaksis, hematemesis, melena, trombositopeni, masa perdarahan dan masa protombin memanjang, hematokrit meningkat, dan gangguan maturasi megakariosit. (Aru W. Sudoyo et all, 2007)

Penyakit DBD adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus dengue dan ditularkan oleh nyamuk *Aedes aegypti*, yang ditandai dengan demam mendadak 2 sampai 7 hari tanpa penyebab yang jelas, lemah/lesu, gelisah, nyeri ulu hati disertai tanda perdarahan dikulit berupa bintik perdarahan, lebam/ruam. Kadang-kadang mimisan, berak darah, muntah darah, kesadaran menurun atau shock (Depkes RI, 2005).

Jadi dapat disimpulkan bahwa DBD merupakan Demam berdarah dengue (dengue haemorrhagic fever, selanjutnya disingkat DHF), yaitu penyakit yang terdapat pada anak-anak dan dewasa dengan gejala utama demam, nyeri otot dan sendi, yang biasanya memburuk setelah dua hari pertama yang ditandai dengan demam mendadak 2 sampai 7 hari tanpa penyebab yang jelas, lemah/lesu, gelisah, nyeri ulu hati disertai tanda perdarahan dikulit berupa bintik perdarahan, lebam/ruam. Kadang-kadang mimisan, berak darah, muntah darah, kesadaran menurun atau shock

## **B. Etiologi DBD**

Penyakit Demam Dengue (DD) dan Demam Berdarah Dengue (DBD) disebabkan virus dengue yang termasuk kelompok B Arthropod Borne Virus (Arboviroses) yang sekarang dikenal sebagai genus Flavivirus, famili Flaviviricae, dan mempunyai 4 jenis serotipe yaitu : DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4. Infeksi salah satu serotipe akan menimbulkan antibodi terhadap serotipe yang bersangkutan, sedangkan antibodi yang terbentuk terhadap serotipe lain sangat kurang, sehingga tidak dapat memberikan perlindungan yang memadai terhadap serotipe lain. Serotipe DEN-3 merupakan serotipe yang dominan dan diasumsikan banyak yang menunjukkan manifestasi klinik yang berat (Hadinegoro et al, 2001).

### **C. Vektor Penular Penyakit DBD**

Vektor penyakit DBD adalah nyamuk jenis *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* terutama bagi Negara Asia, Filipina dan Jepang, sedangkan nyamuk jenis *Aedes polynesiensis*, *Aedes scutellaris* dan *Aedes pseudoscutellaris* merupakan vektor di negara-negara kepulauan Pasifik dan New Guinea. Vektor DBD di Indonesia adalah nyamuk *Aedes (Stegomyia) aegypti* dan *albopictus* (Djunaedi, 2006).

### **D. Tanda dan Gejala Penyakit DBD**

Diagnosa penyakit DBD dapat dilihat berdasarkan kriteria diagnosa klinis dan laboratoris. Berikut ini tanda dan gejala penyakit DBD yang dapat dilihat dari penderita kasus DBD dengan diagnosa klinis dan laboratoris :

#### **1. Diagnosa Klinis**

- a. Demam tinggi mendadak 2 sampai 7 hari ( $38 - 40^{\circ} C$ ).
- b. Manifestasi perdarahan dengan bentuk: uji Tourniquet positif , Petekie (bintik merah pada kulit), purpura (pendarahan kecil di dalam kulit), ekimosis, perdarahan konjungtiva (pendarahan pada mata), epistaksis (pendarahan hidung), perdarahan gusi, hematemesis (muntah darah), melena (BAB darah) dan hematuri (adanya darah dalam urin).
- c. Perdarahan pada hidung dan gusi.
- d. Rasa sakit pada otot dan persendian, timbul bintik-bintik merah pada kulit akibat pecahnya pembuluh darah.
- e. Pembesaran hati (hepatomegali).

- f. Renjatan (syok), tekanan nadi menurun menjadi 20 mmHg atau kurang, tekanan sistolik sampai 80 mmHg atau lebih rendah.
- g. Gejala klinik lainnya yang sering menyertai yaitu anoreksia (hilangnya selera makan), lemah, mual, muntah, sakit perut, diare dan sakit kepala.

## 2. Diagnosa Laboratoris

- a. Trombositopeni pada hari ke-3 sampai ke-7 ditemukan penurunan trombosit mencapai kurang dari 100.000 /ul.
- b. Hemokonsentrasi, meningkatnya hematokrit sebanyak 20% atau lebih (Depkes RI, 2005).

## **E. Patofisiologi penyakit DBD**

Terjadinya peninggian permeabilitas dinding pembuluh darah yang mendadak dengan akibat terjadinya pembesaran plasma dan elektrolit melalui endotel dinding pembuluh darah dan masuk ke dalam ruang intestinal, sehingga menyebabkan hipotensi, hemokonsentrasi, hiponatremia, dan efusi cairan ke rongga serosa serta trombositopenia (Depkes RI, 2005).

## **F. Penularan Penyakit DBD**

Penularan penyakit DBD memiliki tiga faktor yang memegang peranan pada penularan infeksi virus, yaitu manusia, virus dan vektor perantara (Hadinegoro dkk 2001). Lebih jelasnya Depkes RI, (2005) menjelaskan mekanisme penularan penyakit DBD dan tempat potensial penularannya.

1. Mekanisme Penularan DBD Seseorang yang di dalam darahnya mengandung virus dengue merupakan sumber penular DBD. Virus dengue berada dalam darah selama 4-7 hari mulai 1-2 hari sebelum demam. Bila penderita DBD digigit nyamuk penular, maka virus dalam darah akan ikut terhisap masuk ke dalam lambung nyamuk. Selanjutnya virus akan memperbanyak diri dan tersebar di berbagai jaringan tubuh nyamuk, termasuk di dalam kelenjar liurnya. Kira-kira 1 minggu setelah menghisap darah penderita, nyamuk tersebut siap untuk menularkan kepada orang lain (masa inkubasi ekstrinsik). Virus ini akan berada dalam tubuh nyamuk sepanjang hidupnya. Oleh karena itu, nyamuk *Aedes aegypti* yang telah menghisap virus dengue menjadi penular sepanjang hidupnya. Penularan ini terjadi karena setiap kali nyamuk menusuk (menggigit), sebelumnya menghisap darah akan mengeluarkan air liur melalui alat tusuknya (proboscis), agar darah yang dihisap tidak membeku. Bersamaan air liur tersebut virus dengue dipindahkan dari nyamuk ke orang lain

2. Tempat potensial bagi penularan DBD

Penularan DBD dapat terjadi di semua tempat yang terdapat nyamuk penularnya. Oleh karena itu tempat yang potensial untuk terjadi penularan DBD adalah:

- a. Wilayah yang banyak kasus DBD (rawan/endemis).
- b. Tempat-tempat umum yang menjadi tempat berkumpulnya orang-orang yang datang dari berbagai wilayah sehingga

kemungkinan terjadinya pertukaran beberapa tipe virus dengue yang cukup besar seperti: sekolah, RS/Puskesmas dan sarana pelayanan kesehatan lainnya, tempat umum lainnya (hotel, pertokoan, pasar, restoran, tempat ibadah dan lain-lain).

- c. Pemukiman baru di pinggir kota, penduduk pada lokasi ini umumnya berasal dari berbagai wilayah maka ada kemungkinan diantaranya terdapat penderita yang membawa tipe virus dengue yang berbeda dari masing-masing lokasi.

### **G. Epidemiologi Penyakit DBD**

Timbulnya suatu penyakit dapat diterangkan melalui konsep segitiga epidemiologik, yaitu adanya agen (agen), host dan lingkungan (environmen).

1. Agen (virus dengue)
2. Agen penyebab penyakit DBD berupa virus dengue dari Genus Flavivirus (Arbovirus Grup B) salah satu Genus Familia Togaviradae. Dikenal ada empat serotipe virus dengue yaitu Den-1, Den-2, Den-3 dan Den-4. Virus dengue ini memiliki masa inkubasi yang tidak terlalu lama yaitu antara 3-7 hari, virus akan terdapat di dalam tubuh manusia. Dalam masa tersebut penderita merupakan sumber penular penyakit DBD.
3. Host

Host adalah manusia yang peka terhadap infeksi virus dengue.

Beberapa faktor yang mempengaruhi manusia adalah:

a. Umur

Umur adalah salah satu faktor yang mempengaruhi kepekaan terhadap infeksi virus dengue. Semua golongan umur dapat terserang virus dengue, meskipun baru berumur beberapa hari setelah lahir. Saat pertama kali terjadi epidemi dengue di Gorontalo kebanyakan anakanak berumur 1-5 tahun. Di Indonesia, Filipina dan Malaysia pada awal tahun terjadi epidemi DBD penyakit yang disebabkan oleh virus dengue tersebut menyerang terutama pada anak-anak berumur antara 5-9 tahun, dan selama tahun 1968-1973 kurang lebih 95% kasus DBD menyerang anak-anak di bawah 15 tahun.

b. Jenis kelamin

Sejauh ini tidak ditemukan perbedaan kerentanan terhadap serangan DBD dikaitkan dengan perbedaan jenis kelamin (gender). Di Filipina dilaporkan bahwa rasio antar jenis kelamin adalah 1:1. Di Thailand tidak ditemukan perbedaan kerentanan terhadap serangan DBD antara laki-laki dan perempuan, meskipun ditemukan angka kematian yang lebih tinggi pada anak perempuan namun perbedaan angka tersebut tidak signifikan. Singapura menyatakan bahwa insiden DBD pada anak laki-laki lebih besar dari pada anak perempuan.

c. Nutrisi

Teori nutrisi mempengaruhi derajat berat ringan penyakit dan ada

hubungannya dengan teori imunologi, bahwa pada gizi yang baik mempengaruhi peningkatan antibodi dan karena ada reaksi antigen dan antibodi yang cukup baik, maka terjadi infeksi virus dengue yang berat.

d. Populasi

Kepadatan penduduk yang tinggi akan mempermudah terjadinya infeksi virus dengue, karena daerah yang berpenduduk padat akan meningkatkan jumlah insiden kasus DBD tersebut.

e. Mobilitas penduduk

Mobilitas penduduk memegang peranan penting pada transmisi penularan infeksi virus dengue. Salah satu faktor yang mempengaruhi penyebaran epidemi dari Queensland ke New South Wales pada tahun 1942 adalah perpindahan personil militer dan angkatan udara, karena jalur transportasi yang dilewati merupakan jalur penyebaran virus dengue (Sutaryo, 2005).

4. Lingkungan (environment)

Lingkungan yang mempengaruhi timbulnya penyakit dengue adalah:

a. Letak geografis

Penyakit akibat infeksi virus dengue ditemukan tersebar luas di berbagai negara terutama di negara tropik dan subtropik yang terletak antara 30° Lintang Utara dan 40° Lintang Selatan seperti Asia Tenggara, Pasifik Barat dan Caribbean dengan tingkat



kejadian sekitar 50-100 juta kasus setiap tahunnya (Djunaedi, 2006).

Infeksi virus dengue di Indonesia telah ada sejak abad ke-18 seperti yang dilaporkan oleh David Bylon seorang dokter berkebangsaan Belanda. Pada saat itu virus dengue menimbulkan penyakit yang disebut penyakit demam lima hari (*vijfdaagse koorts*) kadang-kadang disebut demam sendi (*knokkel koorts*). Disebut demikian karena demam yang terjadi menghilang dalam lima hari, disertai nyeri otot, nyeri pada sendi dan nyeri kepala. Sehingga sampai saat ini penyakit tersebut masih merupakan problem kesehatan masyarakat dan dapat muncul secara endemik maupun epidemik yang menyebar dari suatu daerah ke daerah lain atau dari suatu negara ke negara lain (Hadinegoro dan Satari, 2002).

#### b. Musim

Negara dengan 4 musim, epidemi DBD berlangsung pada musim panas, meskipun ditemukan kasus DBD sporadis pada musim dingin. Di Asia Tenggara epidemi DBD terjadi pada musim hujan, seperti di Indonesia, Thailand, Malaysia dan Filipina epidemi DBD terjadi beberapa minggu setelah musim hujan. Periode epidemi yang terutama berlangsung selama musim hujan dan erat kaitannya dengan kelembaban pada musim hujan. Hal tersebut menyebabkan

peningkatan aktivitas vektor dalam menggigit karena didukung oleh lingkungan yang baik untuk masa inkubasi.

## **H. Hemopoiesis (Pembentukan Sel Darah)**

Hemopoiesis atau hematopoiesis adalah proses pembentukan darah. Pada manusia, lokasi di mana hemopoiesis berlangsung mengalami perubahan sejalan dengan penambahan usia atau tingkat perkembangan. Kantung yolk (yolk sac), hati, limpa dan sumsum tulang adalah organ-organ yang terlibat dalam produksi sel darah pada manusia (Bakta, 2007). Beberapa minggu pertama periode gestasi, kantung yolk adalah tempat utama terjadinya hemopoiesis, tetapi sejak usia enam minggu sampai bulan ke 6 - 7 masa janin, hati dan limpa mengambil alih peran kantung yolk sebagai organ utama yang berperan dan terus memproduksi sel darah sampai sekitar umur 2 minggu neonatus. Sumsum tulang adalah tempat yang paling penting sejak usia 6-7 bulan kehidupan janin dan menjadi satu-satunya sumber sel darah baru selama masa anak dan dewasa yang normal (Hoffbrand dkk, 2005).

Sel-sel yang sedang berkembang terletak di luar sinus sumsum tulang dan sel yang matang dilepaskan ke dalam rongga sinus, mikrosirkulasi sumsum tulang dan dengan demikian ke dalam sirkulasi umum. Pada masa bayi seluruh sumsum tulang bersifat hemopoietik tetapi selama masa kanak-kanak terjadi penggantian sumsum tulang oleh lemak yang sifatnya progresif disepanjang tulang panjang sehingga pada masa dewasa, sumsum tulang

hemopoietik terbatas pada tulang rangka sentral serta ujung-ujung proksimal os femur dan humerus.

Bahkan pada daerah hemopoietik tersebut, sekitar 50% sumsum tulang terdiri dari lemak. Sumsum berlemak biasanya dapat berubah kembali untuk hemopoiesis, dan pada banyak penyakit juga terjadi perluasan hemopoiesis pada tulang panjang. Hati dan limpa dapat kembali berperan hemopoietik seperti pada masa janin (hemopoiesis ekstramedular) (Hoffbrand dkk, 2005).

Menurut Bakta (2007), bahan-bahan utama yang diperlukan untuk pembentukan darah adalah:

- a. Asam folat dan vitamin B12, merupakan bahan pokok pembentuk inti sel.
- b. Besi: sangat diperlukan dalam pembentukan hemoglobin.
- c. Kobalt, magnesium, Cu, Zn.
- d. Asam amino.
- e. Vitamin lain: vitamin C, B kompleks, dan lain-lain.

#### a. Komponen Darah

Darah terdiri atas sel-sel darah dan cairan atau plasma darah (kira-kira 5,5 L pada seorang pria dewasa) yang terdapat dalam sistem sirkulasi tertutup, yang mengalir secara teratur dalam satu arah, didorong terutama oleh kontraksi jantung yang berirama. Sel-sel darah terdiri dari eritrosit (sel darah merah), leukosit (sel darah putih) dan trombosit (Junqueira, dkk,1998).

Darah berfungsi dalam metabolisme tubuh, antara lain sebagai alat pengangkut (pengedar), pengatur suhu tubuh dan pertahanan tubuh dan peredaran oksigen pada tubuh (Kawthalkar, 2006).

- a. Oksigen diedarkan ke seluruh tubuh oleh sel darah merah.
- b. Darah yang dipompa dari bilik kanan jantung menuju paru-paru melepaskan CO<sub>2</sub> dan mengambil O<sub>2</sub> dibawa menuju serambi kiri.
- c. O<sub>2</sub> dari serambi kiri disalurkan ke bilik kiri.
- d. Dari bilik kiri O<sub>2</sub> dibawa ke seluruh tubuh oleh sel darah merah untuk pembakaran (oksidasi)
- e. Peredaran darah besar yaitu peredaran darah yang berasal dari jantung membawa oksigen dan sari makanan ke seluruh tubuh dan kembali ke jantung membawa karbondioksida.
- f. Peredaran darah kecil yaitu peredaran darah dari jantung membawa karbondioksida menuju paru-paru untuk dilepas dan mengambil oksigen dibawa ke jantung.

#### b. Hemostasis

Faal hemostasis adalah suatu fungsi tubuh yang bertujuan untuk mempertahankan keenceran darah sehingga darah tetap mengalir dalam pembuluh darah dan menutup kerusakan dinding pembuluh darah sehingga mengurangi kehilangan darah pada saat terjadinya kerusakan pembuluh darah. Faal hemostasis melibatkan sistem vaskuler, sistem trombosit, sistem

koagulasi dan sistem fibrinolysis (Bakta, 2007). Untuk mendapatkan faal hemostasis yang baik maka keempat sistem tersebut harus bekerja sama dalam suatu proses yang berkeimbangan dan saling mengontrol.

Kelebihan atau kekurangan suatu komponen akan menyebabkan kelainan. Kelebihan fungsi hemostasis akan menyebabkan thrombosis, sedangkan kekurangan faal hemostasis akan menyebabkan perdarahan (hemorrhagic diathesis) (Bakta, 2007). Faal hemostasis untuk dapat berjalan normal memerlukan tiga langkah. Langkah I, hemostasis primer, yaitu pembentukan primary platelet plug, Langkah II, hemostasis sekunder yaitu pembentukan stable hemostatic plug (platelet + fibrinplug). Langkah III, fibrinolisis yang menyebabkan lisis dari fibrin setelah dinding vaskuler mengalami reparasi sempurna sehingga pembuluh darah kembali paten (Bakta, 2007).

a. Respon hemostasis

Respon hemostasis normal terhadap desakan vaskuler bergantung pada interaksi yang terkait erat antara dinding pembuluh darah, trombosit yang bersirkulasi, dan faktor pembekuan trombosit (Hoffbrand dkk, 2005).

b. Vasokonstriksi

Vasokonstriksi segera pada pembuluh darah yang terluka dan konstriksi refleks pada arteri kecil dan arteriol di sekitarnya menyebabkan perlambatan awal aliran darah ke daerah perlukaan, jika terdapat kerusakan yang luas, reaksi vaskuler ini mencegah keluarnya darah. Aliran darah yang

berkurang memungkinkan aktivasi kontak pada trombosit dan faktor koagulasi. Zat amine vasoaktif dan tromboksan A<sub>2</sub> yang dilepaskan dari trombosit serta fibrinopeptida yang dilepaskan selama pembentukan fibrin, juga mempunyai aktifitas vasokonstriksi.

c. Reaksi trombosit dan pembentukan sumbat hemostasis primer.

Setelah timbul kerusakan pada lapisan endotel, terjadi perlekatan awal trombosit pada jaringan ikat terpajan, yang diperkuat oleh VWF. Kolagen yang terpajan dan trombin yang dihasilkan pada lokasi cedera menyebabkan trombosit melepaskan isi granulanya dan juga mengaktifkan sintesis prostaglandin yang menyebabkan pembentukan tromboksan A<sub>2</sub>.

d. Stabilitas sumbat trombosit oleh fibrin

Hemostasis definitif tercapai apabila fibrin yang dibentuk oleh koagulasi darah ditambahkan pada masa trombosit tersebut serta oleh retraksi atau pepadatan bekuan yang diinduksi oleh trombosit. Setelah cedera vaskuler, aktivasi faktor jaringan mengaktifkan faktor VII untuk mengawali kaskade koagulasi. Agregasi trombosit dan reaksi pelepasan mempercepat proses koagulasi dengan cara menyediakan fosfolipid membrane yang berlimpah. Trombin yang dihasilkan pada daerah cedera, mengubah fibrinogen plasma yang terlarut menjadi fibrin, memperkuat agregasi dan sekresi trombosit, dan juga mengaktifkan faktor XI dan XII serta kofaktor V dan VIII. Komponen fibrin pada sumbat hemostasis bertambah sejalan dengan autolisis trombosit yang sudah berfusi dan

setelah beberapa jam, seluruh sumbat hemostasis tersebut berubah menjadi massa padat fibrin yang berikatan silang.

e. Pemeriksaan fungsi hemostasis

Pemeriksaan fungsi hemostasis adalah suatu pemeriksaan yang bertujuan untuk mengetahui faal hemostasis serta kelainan yang terjadi. Pemeriksaan faal hemostasis sangat penting dalam mendiagnosa diatesis hemoragik (Bakta, 2007). Gangguan hemostasis dengan perdarahan abnormal dapat terjadi akibat kelainan vaskular, trombositopenia (gangguan fungsi trombosit), atau gangguan pembekuan darah.

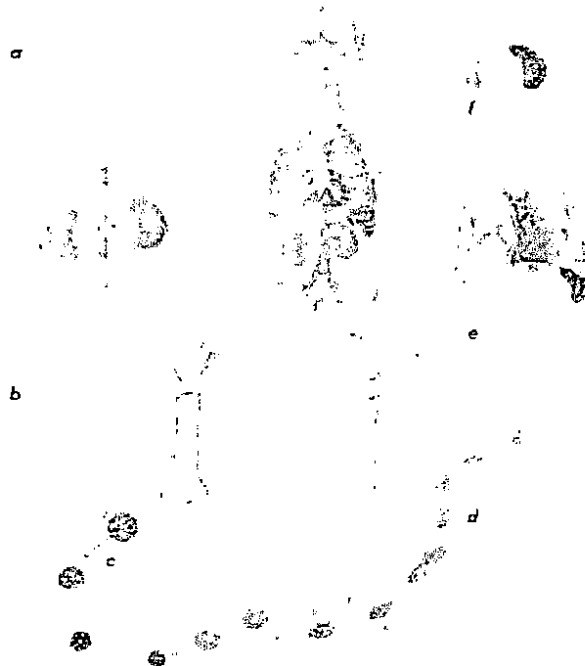
Menurut Bakta (2007), pemeriksaan faal hemostasis terdiri atas:

- a. Anamnesis dan pemeriksaan fisik bertujuan untuk mencari riwayat perdarahan abnormal, mencari kelainan yang mengganggu faal hemostasis, riwayat perdarahan dalam keluarga, riwayat pemakaian obat.
- b. Tes penyaring, terdiri dari: tes untuk menilai pembentukan hemostatic plug (hitung trombosit, apusan darah tepi, bleeding time, tes torniquet), tes untuk menilai pembentukan trombin (activating plasma thromboplastin time/APTT, plasma protrombin time/PPT), tes untuk menilai reaksi trombin-fibrinogen terdiri dari thrombin time, stabilitas bekuan dalam salin fisiologik dan 5M urea, tes parakoagulasi.
- c. Tes khusus terdiri dari: tes faal trombosit, tes ristocetin, pengukuran faktor spesifik (faktor pembekuan), pengukuran alpha-2 antiplasmin.

## I. Trombosit

### a. Produksi trombosit

Trombosit dihasilkan dalam sumsum tulang melalui fragmentasi sitoplasma megakariosit. Prekursor megakariosit - megakarioblast muncul melalui proses diferensiasi dari sel induk hemopoietik. Megakariosit mengalami pematangan dengan replikasi inti endomitotik yang sinkron, memperbesar volume sitoplasma sejalan dengan penambahan lobus inti menjadi kelipatan duanya (Pietrnynzak dkk, 2004; Hoffbrand dkk, 2005).



Gambar 01. Proses pembentukan sel darah trombosit

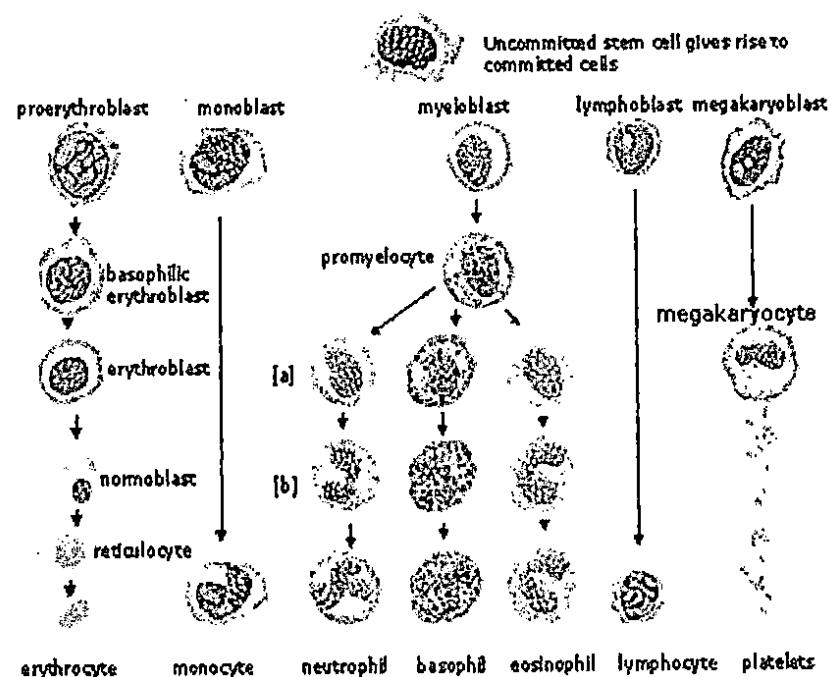
Produksi trombosit mengikuti pembentukan mikrovesikel dalam sitoplasma sel yang menyatu membentuk membran pembatas trombosit. Tiap megakariosit bertanggung jawab untuk menghasilkan sekitar 4000 trombosit. Interval waktu semenjak diferensiasi sel induk manusia sampai produksi trombosit adalah 10 hari. Jumlah trombosit normal adalah sekitar  $250 \times 10^9/l$



(rentang 150-400 x 109/l) dan lama hidup trombosit yang normal adalah 7-10 hari. Hingga sepertiga dari trombosit keluaran sumsum tulang dapat terperangkap dalam limpa yang normal, tetapi jumlah ini meningkat menjadi 90% pada kasus splenomegali berat (Hoffbrand dkk, 2005).

#### a. Struktur trombosit

Glikoprotein permukaan sangat penting dalam reaksi dan agregasi trombosit yang merupakan kejadian awal yang mengarah pada pembentukan sumbat trombosit selama hemostasis. Di bagian dalam trombosit terdapat kalsium, nukleotida (terutama adenosin difosfat (ADP) dan adenosin trifosfat (ATP), dan serotonin yang terkandung dalam granula padat elektron.



Gambar 02. Differentiation of the hematopoietic stem cell lines

Granula  $\alpha$ spesifik (lebih sering dijumpai) mengandung antagonis heparin, faktor pertumbuhan yang berasal dari trombosit (platelet derived

growth factor, PDGF),  $\beta$ tromboglobulin, fibrinogen, VWF dan faktor pembekuan lain (Hoffbrand, dkk, 2005).

#### b. Antigen trombosit

Beberapa protein permukaan trombosit telah terbukti merupakan antigen penting dalam autoimunitas yang spesifik terhadap trombosit dan disebut sebagai antigen trombosit manusia (human platelet antigen, HPA). Trombosit juga mengekspresikan antigen ABO dan antigen leukosit manusia (human leucocyte antigen, HLA) klas I, tetapi tidak mengekspresikan HLA klas II (Hoffbrand dkk, 2005).

#### c. Fungsi trombosit

Fungsi utama trombosit adalah pembentukan sumbat mekanik selama respons hemostasis normal terhadap cedera vaskular. Tanpa trombosit, dapat terjadi kebocoran darah spontan melalui pembuluh darah kecil. Reaksi trombosit berupa adhesi, sekresi, agregasi, dan fusi serta aktifitas prokoagulannya sangat penting untuk fungsinya (Hoffbrand dkk, 2005). Fungsi trombosit yang normal yaitu berperan dalam haemostasis, pembekuan darah, phagositosis, dan lain-lain (Keele, 2004).

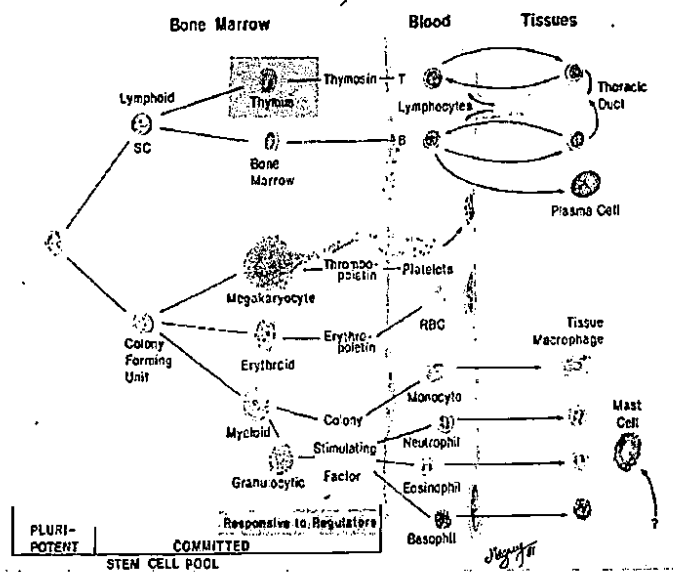


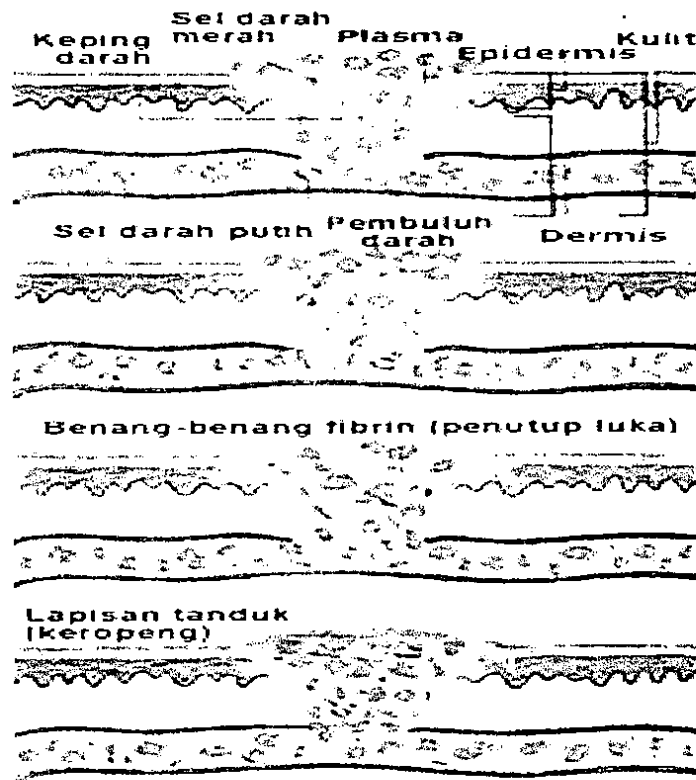
Figure 17. Differentiation of the hematopoietic stem cell lines.

### Gambar 03. Differentiation of the hematopoetic stem cell lines

Reaksi pelepasan trombosit Pemajanan kolagen atau kerja trombin menyebabkan sekresi isi granula trombosit, yang meliputi ADP, serotonin, fibrinogen, enzim lisosom,  $\beta$ -tromboglobulin, dan faktor penetral heparin. Kolagen dan trombin mengaktifkan sintesis prostaglandin trombosit. Terjadi pelepasan diasilgliserol (yang mengaktifkan fosforilasi protein melalui protein kinase C) dan inositol trifosfat (yang menyebabkan pelepasan ion kalsium intrasel) dari membran yang menyebabkan pembentukan suatu senyawa yang labil yaitu tromboksan A<sub>2</sub> yang menurunkan kadar adenosine monofosfat siklik (cAMP) dalam trombosit serta mencetuskan reaksi pelepasan (Hoffbrand dkk, 2005).

#### d. Uji fungsi trombosit

Pemeriksaan yang paling berguna adalah agrometri trombosit yang mengukur penurunan serapan cahaya dalam plasma kaya trombosit sejalan dengan agregasi trombosit.



Gambar 04. Cara Kerja Bekuan darah

Ketika luka mulai mengeluarkan darah pada tubuh kita, suatu enzim yang disebut tromboplastin yang dikeluarkan dari sel-sel jaringan yang rusak bergabung dengan kalsium dan protrombin dalam darah. Akibat reaksi kimia, jaringan yang dihasilkan membentuk lapisan pelindung, yang akhirnya mengeras, lapisan sel-sel yang paling atas akhirnya mati, menumpuk, sehingga membentuk keropeng. Di bawah keropeng ini ada lapisan baru yang terbentuk sebagai pelindung. Ketika sel-sel yang rusak telah selesai diperbaharui maka keropeng tersebut akan mengelupas.

Agregasi awal (primer) disebabkan oleh suatu zat eksternal, agregasi sekunder adalah respon terhadap zat penyebab agregasi yang dilepaskan dari trombosit sendiri. Lima zat penyebab agregasi eksternal yang paling banyak dipakai adalah ADP, kolagen, ristosetin, asam arakidonat, dan adrenalin. Pola respon terhadap tiap zat membantu dalam menegakkan diagnosis (Hoffbrand dkk, 2005).

#### e. Masa perdarahan

Masa perdarahan adalah pemeriksaan yang berguna untuk fungsi trombosit yang abnormal termasuk diagnosis defisiensi VWF. Masa perdarahan abnormal yang disebabkan oleh sebab vaskular. Pemeriksaan ini meliputi pemasangan dan pemompaan manset tekanan darah pada lengan atas, setelah itu dibuat insisi kecil pada permukaan fleksor kulit lengan bawah. Perdarahan normalnya berhenti dalam 3 - 8 menit (Hoffbrand dkk, 2005).

#### f. Thrombopoietin

Istilah thrombopoietin (TPO) digunakan pertama sekali oleh Kelemen pada tahun 1958, untuk menggambarkan substansi humoral yang bertanggungjawab untuk meningkatkan produksi trombosit setelah terjadi trombositopenia. Thrombopoietin juga berhubungan dengan c-Mpl ligand, mpl ligand, megapoietin dan pertumbuhan megakariosit serta faktor pertumbuhan. Thrombopoietin merupakan cytokin yang potensial secara fisiologis dalam memproduksi trombosit (Pavitrans, 2002). Thrombopoietin merupakan hormon glikoprotein yang diproduksi khususnya didalam hati dan ginjal,

yang berfungsi meregulasi produksi trombosit oleh sumsum tulang dan diferensiasi megakariosit, sehingga sel sumsum tulang akan membentuk trombosit yang banyak. Sebagian kecil trombopoietin diproduksi oleh otak dan testes. Trombopoietin disintesis dan secara cepat dilepaskan seperti layaknya erythropoiesis. Mengikuti turunnya jumlah trombosit maka level trombopoietin meningkat secara maksimal dalam waktu 8 jam dan mencapai puncaknya dalam 24 jam (Pavitrans, 2002; Wolber dan Jelkman, 2002). Pada faktor pertumbuhan hemopoietic, trombopoietin memiliki waktu hidup yang lebih panjang kira-kira 30 jam. PE Gylasi dari trombopoietin lebih lanjut meningkatkan waktu hidup plasma menjadi 10 kali lipat. Mengikuti sistem ini jumlah trombosit mulai meningkat setelah 3-5 hari, hal ini dikarenakan trombopoietin dipengaruhi oleh stimulasi produksi dan maturasi dari megakariosit (Pavitrans, 2002).

## **J. Trombositopenia**

Trombositopenia adalah suatu kekurangan trombosit, yang merupakan bagian dari pembekuan darah. Darah biasanya mengandung sekitar 150.000 - 400.000 trombosit/ul. Jika jumlah trombosit berkurang 30.000/ul bisa terjadi perdarahan abnormal meskipun biasanya gangguan baru timbul jika jumlah trombosit berkurang mulai dari 10.000/ul.

Penyebab trombositopenia:

1. Sumsum tulang menghasilkan sedikit trombosit
  - a. Leukemia
  - b. Anemia aplastic

- c. Hemoglobinuria nokturnal paroksismal
  - d. Pemakaian alkohol yang berlebihan
  - e. Anemia megaloblastik
  - f. Kelainan sumsum tulang
2. Trombosit terperangkap di dalam limpa yang membesar
- a. Sirosis disertai splenomegali kongestif
  - b. Mielofibrosis
  - c. Penyakit Gaucher
3. Trombosit menjadi terlarut
- a. Penggantian darah yang masif atau transfusi ganti (karena platelet tidak dapat bertahan di dalam darah yang ditransfusikan)
  - b. Pembedahan bypass kardiopulmoner
4. Meningkatnya penggunaan atau penghancuran trombosit
- a. Purpura trombositopenik idiopatik (ITP)
  - b. Infeksi HIV
  - c. Purpura setelah transfusi darah
  - d. Obat-obatan, misalnya kuinidin, kuinin, antibiotik yang mengandung sulfa, beberapa obat diabetes per-oral, garam emas, rifampin
  - e. Leukemia kronik pada bayi baru lahir
  - f. Limfoma
  - g. Lupus eritematosus sistemik

- h. Keadaan-keadaan yang melibatkan pembekuan dalam pembuluh darah, misalnya komplikasi kebidanan, kanker, keracunan darah (septikemia) akibat bakteri gram negatif, kerusakan otak traumatik
- i. Purpura trombositopenik trombotik
- j. Sindroma hemolitik-uremik
- k. Sindroma gawat pernafasan dewasa
- l. Infeksi berat disertai septikemia.

Perdarahan kulit bisa merupakan pertanda awal dari jumlah trombosit yang kurang. Bintik-bintik keunguan seringkali muncul di tungkai bawah dan cedera ringan bisa menyebabkan memar yang menyebar. Bisa terjadi perdarahan gusi dan darah juga bisa ditemukan pada tinja atau air kemih. Pada penderita wanita, darah menstruasinya sangat banyak. Perdarahan mungkin sukar berhenti sehingga pembedahan dan kecelakaan bisa berakibat fatal. Jika jumlah trombosit semakin menurun, maka perdarahan akan semakin memburuk. Jumlah trombosit kurang dari 5.000-10.000/uL bisa menyebabkan hilangnya sejumlah besar darah melalui saluran pencernaan atau terjadi perdarahan otak (meskipun otaknya sendiri tidak mengalami cedera) yang bisa berakibat fatal (Hoffbrand, 2005)..

Trombositopenia merupakan penyebab lazim dari perdarahan abnormal, sehingga pasien dengan kecurigaan kelainan darah awalnya harus diperiksa hitung darahnya, termasuk hitung trombosit dan pemeriksaan sediaan hapus darah (Hoffbrand, 2005).



a. Alat dan Cara Pemeriksaan Trombosit

Peralatan-peralatan yang diperlukan untuk pemeriksaan hematologi antara lain:

1. Lanset darah

Lanset darah disposable (sekali buang) diperlukan untuk mendapatkan darah kapiler.

2. Lanset yang baik adalah sekali berujung tajam dan melebar.

3. Jarum, semprit dan botol

Jarum dan semprit disposable digunakan untuk memperoleh darah vena dan arteri. Jarum hendaknya cukup besar, berujung runcing, tajam dan lurus. Lebih baik lagi jika digunakan jarum dan tabung hampa udara steril (venoject) yang membuat darah terhisap ke dalam tabung dan benar-benar tak tercemar. Botol kecil steril digunakan untuk menampung darah setelah diambil ke dalam semprit.

4. Hemositometer

Hemositometer digunakan untuk menghitung eritrosit, leukosit dan trombosit. Alat ini terdiri atas kamar hitung, kaca penutup dan pipet.

a. Kamar hitung

Kamar hitung yang banyak digunakan adalah improved Neubauer.

b. Kaca penutup

Kaca penutup dibuat benar-benar datar, agak lebih tebal dari kaca obyek.

c. Pipet

Pipet yang digunakan adalah pipet Thoma untuk mengencerkan eritrosit, terdiri atas pipa kapiler yang bergaris bagi dan membesar pada salah satu ujung membentuk bola. Di dalam bola terdapat sebutir kaca merah. Pipet Thoma untuk mengencerkan leukosit sama dengan pipet eritrosit, namun di dalam bola terdapat sebutir kaca putih.

b. Penghitungan trombosit

Ada 2 cara penghitungan trombosit yaitu cara langsung dan cara tak langsung.

Metode langsung (Rees Ecker) Hitung trombosit secara langsung menggunakan kamar hitung yaitu dengan mikroskop cahaya. Pada hitung trombosit cara Rees-Ecker, darah diencerkan ke dalam larutan yang mengandung Brilliant Cresyl Blue sehingga trombosit tercat biru muda. Sel trombosit dihitung dengan menggunakan kamar hitung standar dan mikroskop (hemositometer). Secara mikroskopik trombosit tampak refraktil dan mengkilat berwarna biru muda/lila lebih kecil dari eritrosit serta berbentuk bulat, lonjong atau koma tersebar atau bergerombol.

Untuk menghitung trombosit secara langsung, darah diencerkan dalam pipet eritrosit lalu dimasukkan ke dalam kamar hitung. Pengencer

yang digunakan adalah larutan Rees Ecker. Langkah-langkah pemeriksaan yang diterapkan adalah:

1. Hisap cairan Rees Ecker sampai tanda "1" dan buang lagi cairan tersebut
2. Hisap darah sampai tanda 0,5 dan cairan Rees Ecker sampai tanda 101 lalu kocok selama 3 menit
4. Tutup ujung pipet dengan ujung jari lalu lepaskan karet penghisap
5. Kocok selama 15-30 detik
6. Letakkan kamar hitung dengan penutup terpasang secara horisontal di atas meja
7. Kocok pipet selama 3 menit, jaga agar cairan tak terbang dari pipet
8. Buang semua cairan di batang kapiler (3-4 tetes) dan cepat sentuhkan ujung pipet ke kamar hitung dengan menyinggung pinggir kaca penutup dengan sudut 30°. Biarkan kamar hitung terisi cairan dengan daya kapilaritas
9. Biarkan kamar hitung selama 10 menit dalam posisi horisontal supaya trombosit mengendap
10. Hitunglah trombosit dalam seluruh bidang besar tengah dengan lensa obyektif besar
11. Jumlah trombosit per  $\mu\text{L}$  darah adalah: jumlah trombosit x 2000.

Metode hitung trombosit secara tidak langsung yaitu dengan menghitung jumlah trombosit pada sediaan apus darah yang telah

diwarnai. Cara ini cukup sederhana, mudah dikerjakan, murah dan praktis. Keunggulan cara ini adalah dalam mengungkapkan ukuran dan morfologi trombosit, tetapi kekurangannya adalah bahwa perlekatan ke kaca obyek atau distribusi yang tidak merata di dalam apusan dapat menyebabkan perbedaan yang mencolok dalam perhitungan konsentrasi trombosit. Sebagai petunjuk praktis adalah bahwa hitung trombosit adekuat apabila apusan mengandung satu trombosit per duapuluh eritrosit, atau dua sampai tiga trombosit per lapang pandang besar (minyak imersi). Pemeriksaan apusan harus selalu dilakukan apabila hitung trombosit rendah karena penggumpalan trombosit dapat menyebabkan hitung trombosit rendah palsu. Cara ini menggunakan sediaan apus darah yang diwarnai dengan pewarna Wright, Giemsa atau May Grunwald. Sel trombosit dihitung pada bagian sediaan dimana eritrosit tersebar secara merata dan tidak saling tumpang tindih.

Metode hitung trombosit tak langsung adalah metode Fonio yaitu jumlah trombosit dibandingkan dengan jumlah eritrosit, sedangkan jumlah eritrosit itulah yang sebenarnya dihitung. Cara ini sekarang tidak digunakan lagi karena tidak praktis, dimana selain menghitung jumlah trombosit, juga harus dilakukan hitung eritrosit. Penghitungan trombosit secara tidak langsung yang menggunakan sediaan apus dilakukan dalam 10 lpmi x 2000 atau 20 lpmi x 1000 memiliki sensitifitas dan spesifisitas yang baik untuk populasi trombosit normal dan tinggi (trombositosis). Korelasinya dengan metode otomatis dan bilik hitung cukup erat.

Sedangkan untuk populasi trombosit rendah (trombositopenia) di bawah 100.000 per mmk, penghitungan trombosit dianjurkan dalam 10 lpmi x 2000 karena memiliki sensitifitas dan spesifisitas yang baik. Korelasi dengan metode lain cukup erat.

#### **K. Defenisi Buah Kurma**

Pohon kurma bernama latin *Phoenix dactylifera* termasuk family *Palmae* dan sering disebut *Date Palm*. Mempunyai nama khas disetiap Negara Perancis, Jerman, Itali, Belanda, Portugis dan di Timur tengah. Tamr (kurma kering) atau ruthab (kurma basah), pohon kurma dikembangkan terutama untuk diambil buahnya dan telah ditanam 8000 tahun yang lalu, terutama di Babilonia.



Gambar 05. Pohon buah kurma

Banyak ditemukan di padang pasir (kering) dan bisa mencapai tinggi 30-35 meter, mulai berbunga setelah umur 6-16 tahun, ada dua jenis jantan

dan betina dengan bentuk bunga lebih besar untuk yang berjenis jantan. Buah kurma berbentuk lonjong dengan ukuran 2-7.5 cm dengan warna yang bermacam-macam antara coklat gelap, kemerahan, kuning muda dan berbiji. (Rakhmawan, 2007)

#### 1. Khasiat Buah Kurma

Khasiat buah kurma antara lain untuk mempercepat pemulihan kondisi saat sakit demam berdarah. Meski belum ada penelitian ilmiah tentang khasiat buah itu untuk menyembuhkan DBD, berbagai pengakuan empiris yang bermunculan menyebutkan, kurma yang telah diolah menjadi jus mampu meningkatkan kadar trombosit secara signifikan. Karena itu, banyak orang yang keluarganya terkena DBD tergerak untuk mencari jus kurma. Menurut Morton (1987), setiap 100 gram kurma mengandung kalsium 52 mg, iron 1,2 mg, magnesium 50 mg, fosfor 60 mg, potasium 667 mg, sodium 13 mg, klorida 271 mg, sulfur 14,7 mg, manganese 4,9 mg, copper 2,4 mg, zinc 1,2 mg, dan cobalt 1,9 mg. Juga vitamin A 90 IU, thiamin B1 93 mg, riboflavin B2 144 mg, biotin 4,4 mkg, asam folio 5,4 mkg, niacin 2,0 mg, asam askorbat 6,1 mg, glukosa 38,5 gr, fruktosa 35,5 gr, gula jenis lain 3,4 gr, protein 2,35 gr, lemak 0,43 gr, dan energi 323.



Gambar 06. Buah kurma

Kandungan gulanya sebagian besar merupakan gula monosakarida, sehingga mudah dicerna tubuh, antara lain glukosa dan fruktosa. Pada varietas kurma tertentu, juga terdapat gula sukrosa. Kandungan gula pada kurma sangat tinggi, sekitar 70 persen, yaitu 70-73 gram per 100 gram. Penyerapan gula kurma di dalam tubuh cukup cepat, sekitar 45-60 menit, dibandingkan dengan penyerapan pati pada nasi yang memerlukan waktu berjam-jam. Kurma merupakan makanan yang sangat baik untuk berbuka puasa karena dapat menyuplai asupan energi secara cepat. Serat pangan yang terkandung dalam kurma cukup besar, sekitar 2,2 gram per 100 gram. Serat bermanfaat menurunkan kadar kolesterol dalam darah dengan menghambat penyerapan lemak atau kolesterol di dalam usus besar, sehingga kolesterol dalam darah tidak meningkat. Kehadiran serat ini baik untuk mengatasi sembelit. Tekstur serat kurma yang cukup halus aman untuk lambung yang sensitif atau penderita radang usus., kurma tidak mengandung kolesterol. Kurma mengandung lemak baik yang bermanfaat bagi kesehatan. Lemak dalam

kurma bermanfaat bagi penyerapan vitamin A, D, E, dan K,. Pembuatan jus kurma, cukup menyediakan buah kurma kurang lebih 200 gram atau sesuai selera. Blender kurma dengan air sampai halus. Sebaiknya pilih kurma yang lunak agar mudah diblender (Handita, 2010).

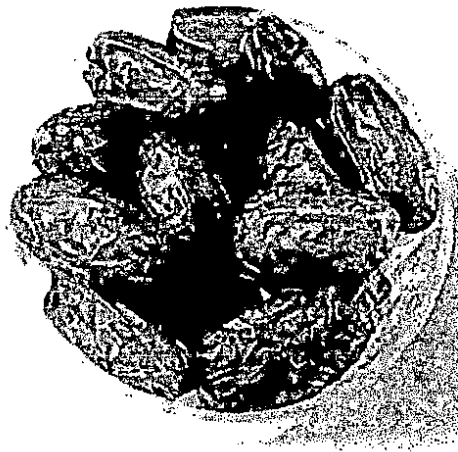
Menurut Handita (2010), Buah kurma mengandung zat gizi yang nyaris lengkap dengan komposisi yang seimbang, meskipun dalam jumlah yang serba sedikit. Kurma Segar mengandung kadar air dan vitamin yang lebih banyak tetapi rendah kandungan energi siap pakainya. Kandungan gula pada kurma ini mudah dicerna oleh tubuh. Banyak manfaat kurma basah, antara lain; dapat mengontrol laju gerak rahim, menambah masa systole (kontraksi jantung ketika darah dipompa ke pembuluh nadi), mencegah terjadi pendarahan pada perempuan ketika melahirkan serta mempercepat proses pengembalian posisi rahim seperti sedia kala sebelum waktu hamil yang berikutnya. Hal ini karena dalam kurma segar terkandung hormon yang menyerupai hormon oxytocine yang dapat membantu proses kelahiran. Kurma Kering Kurma yang tidak segar (kering) tinggi akan kandungan energi siap pakai namun kandungan air dan beberapa vitamin lebih rendah, bahkan kandungan vitamin C-nya hilang. Kurma Kering berfungsi untuk menguatkan sel-sel usus dan dapat membantu melancarkan saluran kencing karena mengandung serabut-serabut yang bertugas mengontrol laju gerak usus dan menguatkan rahim terutama ketika melahirkan.



## 2. Kandungan Kurma

Cahyo (2010) menyatakan Kurma mengandung nutrisi yang berguna bagi tubuh dan kandungan glukosanya lebih besar dari buah buahan lainnya. Kandungan zat besinya yang tinggi membantu pembentukan haemoglobin yang dapat membantu mengangkut oksigen lebih besar sehingga membantu mempercepat metabolisme dalam sel. Peningkatan metabolisme ini akan meningkatkan produksi energi yang berguna untuk memperhankan sel agar tidak rusak dan membangun kembali sel yang rusak.

Menurut Rakhmawan (2007), umumnya buah Kurma mengandung zat-zat berikut Gula (campuran glukosa, sukrosa, dan fruktosa), protein, lemak, serat, vitamin A, B1, B2, B12, C, potasium, kalsium, besi, klorin, tembaga, magnesium, sulfur, fosfor, dan beberapa enzim.



Gambar 07. Buah Kurma

Menurut Kartasapoetra (2008), vitamin B1, B2, B12, C, niasin, besi, berperan penting dalam pembentukan hormon, enzim dan antibodi terutama

pembentukan sel-sel darah trombosit, metabolisme karbohidrat lemak dan protein dalam tubuh.

Tabel 2.1 Kandungan Nutrisi kurma

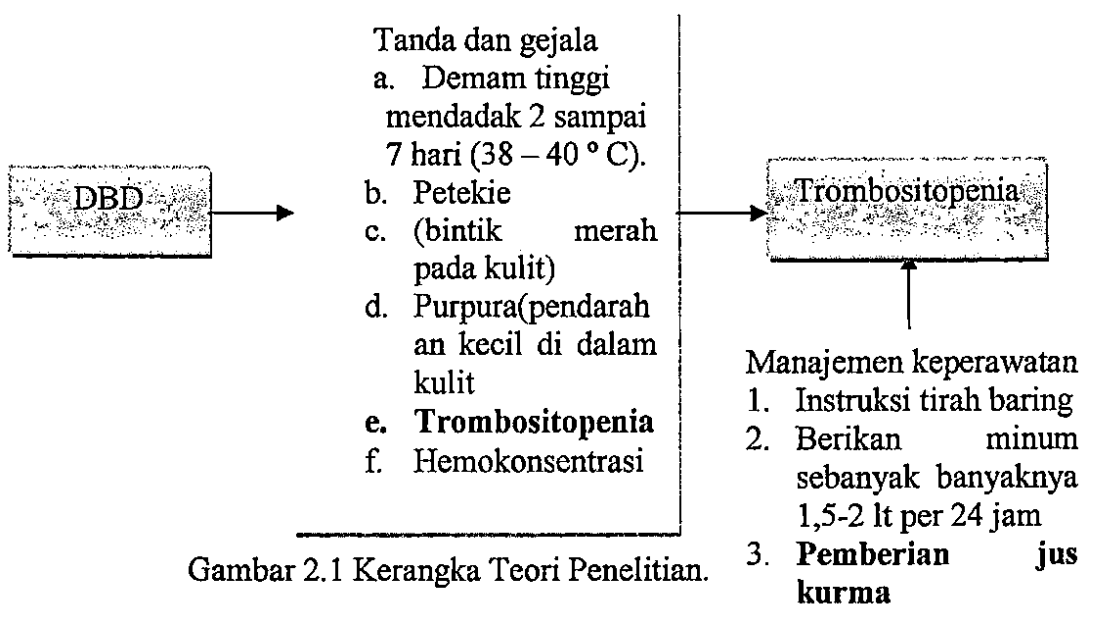
Unsur	Kadar	Unsur	Kadar
Kalsium	52 mg	Protein	2,35 gms
Lemak	0,43 gms	Karbohidrat	75 g
Fiber/serat	2,4 g	Vitamin A	90 UI
Thiamin (Vitamin B1)	93 mg	Riboflavine (Vitamin B2)	144 mg
Asam Nikotinat	2,2 mg	Vitamin C	22 mg
Magnesium	50 mg	Besi	1,2 mg
Copper/tembaga	2,4 mg	Biotin	4,4 mg
Zinc	1,2 mg	Asam folic	5,4 mg
Sulfur	14,7 mg	Vitamin B12	6,1 mg
Sodium	13 mg	Niasin	2 mg
Khlorida	271 mg	Kobalt	1,9 mg
Glukosa	38,5 gms	Fruktosa	35,5 gms
Fosfor	63 mg	Unsur gula lain	3,4 gms
Energi	323 kal	Kalium (potassium)	667 mg

## L. Cara Pembuatan Jus Kurma Bagi penderita DBD

Pasien dengan positif DBD, salah satunya dapat diobati dengan membuat Jus Kurma. Caranya : Buah kurma tanpa biji berjumlah 600 gram (24 biji) yang di campur dengan air 800 cc (4 gelas belimbing) sehingga menjadi berbentuk cair dengan menggunakan blender. minumkan pada penderita setiap jam, satu gelas sampai habis. dengan diberikan 3 x dalam sehari setelah makan, selama 3 hari berturut-turut, Sehingga diharapkan dengan nutrisi yang dikandung pada jus kurma dapat membantu meningkatkan trombosit pada pasien dengan DBD yang hasilnya dapat dilihat pada pemeriksaan laboratorium tiap harinya pada pemeriksaan darah rutin, dengan istilah pemeriksaan Hb, Ht, Trombo serial.

## M. Kerangka Teori

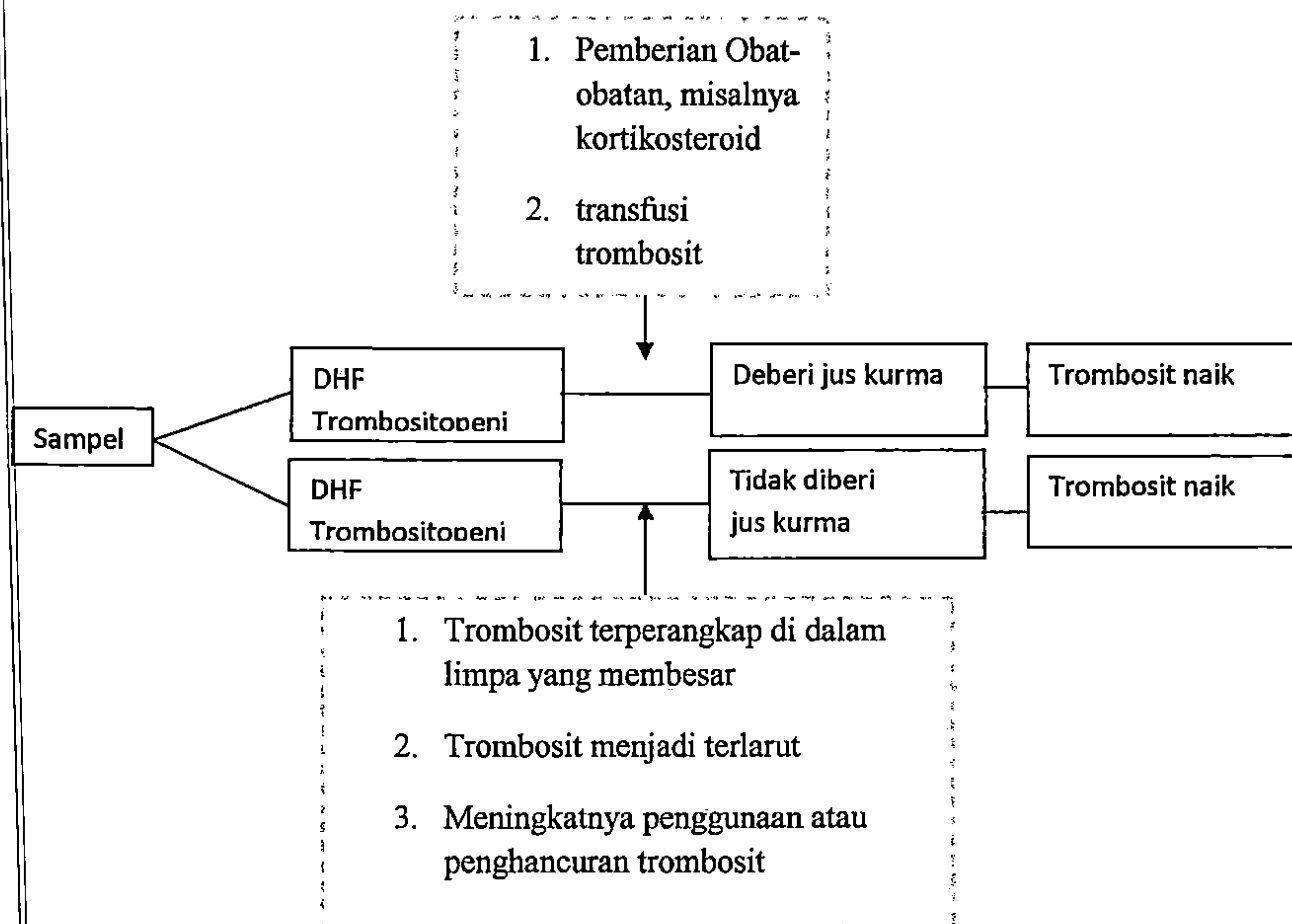
Berdasarkan tinjauan teori di atas maka dibentuk kerangka teori penelitian berdasarkan pendapat ( Hoffbrand dkk, 2005 ) yang dapat dijelaskan melalui gambar/ bagan sebagai berikut :



Gambar 2.1 Kerangka Teori Penelitian.

## N. Kerangka Konsep

Berdasarkan kerangka teori di atas maka dibentuk kerangka konsep penelitian yang dapat dijelaskan melalui gambar/bagan sebagai berikut :



Gambar 2.2 Kerangka Konsep Penelitian

Keterangan :

Diteliti : \_\_\_\_\_

Tidak diteliti : - - - - -

## **O. Hipotesis Penelitian**

Dari uraian diatas, maka peneliti mengajukan hipotesis yang merupakan jawaban sementara dari pengujian masalah. Adapun Hipotesis yang ingin diujikan adalah:

Ha : Pemberian jus kurma efektif dalam meningkatkan trombosit pada pasien demam berdarah dengue (DBD) di RSUD Bunda Purwokerto.

Ho : pemberian jus kurma tidak efektif dalam meningkatkan trombosit pada pasien demam berdarah dengue (DBD) di RSUD Bunda Purwokerto