

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Umum Tentang Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

1. Definisi Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

Demam berdarah *dengue* (DBD) adalah penyakit infeksi oleh virus *dengue* yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* (Kementerian kesehatan RI, 2021). Demam berdarah *dengue* (DBD) merupakan salah satu penyakit infeksi tropis yang paling sering menyerang masyarakat di Indonesia. Manifestasi klinisnya meliputi demam parah mendadak yang berlangsung antara dua sampai tujuh hari, nyeri otot dan sendi disertai dengan gejala perdarahan, yang mungkin disertai atau tidak disertai syok. Selain itu, tes laboratorium akan menunjukkan trombositopenia dan peningkatan hematokrit (Yusoff & SpPD- KAI, 2018). Ketika seseorang terinfeksi virus *dengue*, maka akan merasakan gejala klinis yang bervariasi tersebut (Khoiro, dkk., 2019).

Demam berdarah *dengue* (DBD) adalah penyakit yang tersebar luas di seluruh daerah tropis dengan risiko tertular demam berdarah bervariasi secara lokal tergantung pada curah hujan, suhu, dan faktor urbanisasi (Khoiro, dkk., 2019). Demam berdarah *dengue* (DBD), juga dikenal sebagai penyakit yang dapat menyerang anak-anak dan orang dewasa. Di banyak negara tropis, demam berdarah yang dikenal sebagai penyakit penyebab utama kematian (Khoiro, dkk., 2019).

2. Etiologi Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

Virus *dengue* bertanggung jawab atas demam berdarah *dengue*. Virus ini merupakan anggota dari genus *Flavivirus* dan famili *Flaviviridae*. *Flavivirus* memiliki berat molekul 4×10^6 dan diameter 30 nm yang terdiri dari rantai tunggal asam ribonukleat. Demam berdarah dapat disebabkan oleh empat serotipe virus yang berbeda, yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4. Di Indonesia, keempat serotipe ditemukan, dengan DEN-3 yang paling banyak ditemukan di antara keempat serotipe tersebut (Amrizal, 2018).

Virus *dengue* mempengaruhi demam berdarah *dengue* (DBD). Namun, ada dua faktor lain, yaitu faktor inang dan faktor vektor perantara. Diyakini bahwa manusia dan primata lainnya dapat terinfeksi virus *dengue*. Nyamuk *Aedes aegypti* betina dan nyamuk *Aedes albopictus* betina adalah pembawa virus *dengue* yang paling umum di Indonesia. Nyamuk *Aedes aegypti* penyebab penyakit demam berdarah, bertubuh kecil, berwarna hitam dengan bercak putih, hidup di sekitar rumah, meminum darah disiang hari, dan suka hinggap pada pakaian yang digantung di dalam ruangan serta bersarang juga bertelur di kolam air (Yusoff & SpPD-KAI, 2018).

3. Patofisiologi Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

Pasien akan mengalami viremia jika virus *dengue* telah masuk ke dalam tubuhnya. Karena itu, hipotalamus yang bertanggung jawab untuk mengatur suhu tubuh akan bereaksi dengan meningkatkan suhu (akibat pelepasan zat bradikinin, serotonin, trombin, dan histamin). Hal pertama yang terjadi adalah viremia, yang menyebabkan pasien mengalami gejala seperti demam, sakit kepala, mual, nyeri otot dan nyeri di seluruh tubuh, ruam atau bintik merah pada kulit, hiperemia tenggorokan, dan hal-hal lain yang mungkin terjadi. Viremia merupakan langkah awal dalam perjalanan penyakit, seperti pembesaran kelenjar getah bening, hepatomegali, atau pembesaran hati (Murwani, 2018).

Aktivasi C3 dan C5 menghasilkan pelepasan dua peptida yang dikenal sebagai C3a dan C5a. Peptida ini dapat membebaskan histamin dan berfungsi sebagai mediator poten dalam meningkatkan permeabilitas dinding kapiler pembuluh darah, yang pada akhirnya menyebabkan ekspansi plasma ke dalam ruang ekstraseluler. Hemokonsentrasi merupakan tanda atau gambaran kebocoran atau rembesan. Akibatnya, nilai hematokrit sangat penting untuk menetapkan standar pemberian cairan intravena (Murwani, 2018).

Peningkatan jumlah trombosit setelah pemberian cairan intravena menunjukkan resolusi kebocoran plasma. Akibatnya, pemberian cairan intravena harus diperlambat, dan jumlah yang diberikan harus dikurangi untuk mencegah edema paru dan gagal jantung. Penderita akan mengalami

kekurangan cairan, sehingga mengakibatkan kondisi tersebut, jika tidak mengkonsumsi cairan yang cukup. Penderita akan mengalami kekurangan cairan, sehingga mengakibatkan kondisi tersebut, jika tidak mengkonsumsi cairan yang cukup. Misalkan syok atau hipovolemia tidak ditangani dengan tepat. Dalam hal ini dapat mengakibatkan anoksia jaringan, asidosis metabolik, dan pada akhirnya kematian jika dibiarkan dalam waktu yang lama (Murwani, 2018).

4. Patogenesis Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

Nyamuk *Aedes* yang sudah terinfeksi virus *dengue*, akan tetap infeksi sepanjang hidupnya dan terus menularkan kepada individu yang rentan pada saat menggigit dan menghisap darah. Setelah masuk ke dalam tubuh manusia, virus *dengue* akan menuju organ sasaran yaitu sel kuffer hepar, endotel pembuluh darah, nodus limpaticus, sumsum tulang serta paru-paru (Lutfiyah, 2017).

Terdapat dua teori atau hipotesis immunopatogenesis DBD dan DSS yang masih kontroversial yaitu infeksi sekunder (*secondary heterologous infection*) dan *antibody dependent enhancement* (ADE) (Lutfiyah, 2017).

a. Hipotesis Infeksi Sekunder

Dalam teori atau hipotesis infeksi sekunder disebutkan, bila seseorang mendapatkan infeksi sekunder oleh satu serotipe virus dengue, akan terjadi proses kekebalan terhadap infeksi serotipe virus dengue tersebut untuk jangka waktu yang lama. Tetapi jika orang tersebut mendapatkan infeksi sekunder oleh serotipe virus dengue lainnya, maka akan terjadi infeksi yang berat (Lutfiyah, 2017).

b. ADE (*Antibody Dependent Enhancement*)

Pada teori ADE disebutkan, jika terdapat antibodi spesifik terhadap jenis virus tertentu, maka dapat mencegah penyakit yang diakibatkan oleh virus tersebut, tetapi sebaliknya apabila antibodinya tidak dapat menetralisasi virus, justru akan menimbulkan penyakit yang berat (Lutfiyah, 2017).

5. Vektor Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

a. Nyamuk *Aedes Aegypti*

Aedes aegypti membawa virus dengue penyebab penyakit demam berdarah. Penyebarannya sangat luas, hampir semua daerah tropis seluruh dunia. *Aedes aegypti* memiliki tempat perindukan sementara, permanen, dan alamiah. Tempat perindukan sementara terdiri dari berbagai macam tempat penampungan air yang dapat menampung genangan air bersih (Frida, 2020).

b. Morfologi Nyamuk *Aedes aegypti*

Aedes aegypti dewasa berukuran kecil, warna hitam dengan bintik putih berbentuk cincin di kakinya. Bagian tubuh yaitu kepala, torax, dan abdomen. *Aedes aegypti* memiliki gambaran lyreform pada bagian mesonotum, anterior pada kaki bagian femur kaki tengah terdapat strip putih memanjang. Sayap berukuran 2,5-3 mm, bersisik hitam, mempunyai vena yang permukaannya ditumbuhi sisik-sisik sayap (*wing scales*) yang letaknya mengikuti vena. Pada pinggir sayap terdapat sederet rambut yang disebut *fringe* (Frida, 2020).

6. Manifestasi Klinis Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

Penyakit demam berdarah *dengue* (DBD) yang berlangsung antara dua sampai tujuh hari, ditandai dengan adanya dua atau lebih manifestasi klinis berikut :

- a. Demam
- b. Trombositopenia
- c. Hemokonsentrasi
- d. Nyeri dikepala
- e. Ruam pada kulit
- f. Manifestasi yang melibatkan perdarahan
- g. Leucopenia
- h. Pemeriksaan serologi *dengue* positif atau ditemukannya kasus konfirmasi demam berdarah pada lokasi dan waktu yang sama (Abdurrahman & Saranani, 2018).

Menurut SDKI (2017), gejala klinis berikut yang terdapat pada pasien yang didiagnosis dengan demam berdarah *dengue* (DBD) :

1. Keluhan yang berkaitan dengan kondisi nyeri
2. Tampak gelisah
3. Frekuensi denyut nadi meningkat
4. Kesulitan tidur
5. Peningkatan tekanan darah
6. Perubahan nafsu makan (SDKI, 2017).

7. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kejadian Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

Mekanisme terjadinya infeksi *dengue* berat hingga saat ini belum sepenuhnya dapat dipahami. Respon imun, latar belakang genetik individu dan karakteristik virus berkontribusi terhadap kejadian infeksi *dengue* berat serta faktor lain seperti penyakit yang dapat menentukan tingkat keparahan penyakit.

a. Tingkat Keparahan DBD

Terdapat 4 tahapan tingkat keparahan demam berdarah *dengue* (DBD), yaitu derajat I dengan tanda terdapat demam disertai gejala tidak khas dan uji tourniquet, derajat II yaitu derajat I ditambah ada perdarahan spontan di kulit atau perdarahan lain, derajat III yang ditandai adanya kegagalan sirkulasi yaitu nadi cepat dan lemah serta penurunan tekanan nadi (≤ 20 mmHg), hipotensi (sistolik menurun sampai ≤ 80 mmHg), sianosis di sekitar mulut, kulit lembab dan pasien tampak gelisah, serta derajat IV yang ditandai dengan syok berat dan nadi tidak dapat diraba serta tekanan darah tidak terukur (Renowati, 2018).

Berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium tingkat keparahan demam berdarah diklasifikasikan menjadi derajat I (kadar hemoglobin dan kadar hematokrit normal jumlah trombosit <150.00 mm³), derajat II (kadar hemoglobin menurun, kadar hematokrit meningkat, dan jumlah trombosit <100.00 mm³), derajat III dan IV (kadar hemoglobin $<10\%$,

kadar hematokrit meningkat, jumlah trombosit $<100.00 \text{ mm}^3$) dan disertai tanda gejala syok (Tuntun & Ayunani, 2018).

b. Faktor Individu

Faktor individu meliputi usia, jenis kelamin, ras, status gizi, infeksi sekunder, respon inang dan kemungkinan penyakit kronis seperti asma bronkial, anemia sel sabit, hipertensi, diabetes mellitus, dan yang lainnya turut menentukan tingkat keparahan penyakit (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Hal ini juga dapat ditinjau pula dari faktor pengetahuan (kognitif) individu, sikap (afektif) seseorang dan tindakan (konatif) yang dilakukan terkait DBD (Husna, dkk., 2020).

c. Karakteristik Virus *Dengue*

Virus penyebab demam berdarah memiliki karakteristiknya masing-masing. Virus pertama, dikenal dengan nama DEN-1, yang akan sangat mudah menyebar, meskipun pada daerah yang belum pernah terjangkit sebelumnya. Meskipun penyebarannya dinilai cepat, virus DEN-1 tidak menyebabkan pengidapnya sakit parah, meskipun mewabah di suatu daerah. Virus ini paling mudah ditularkan karena sifatnya yang kuat ketika berada dalam tubuh nyamuk maupun manusia (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Selanjutnya adalah, DEN-2 dan DEN-3, yaitu virus demam berdarah yang dinilai paling ganas, karena cenderung menyebabkan pengidapnya sakit parah. Jika terpapar kedua virus tersebut, pengidap akan memiliki tingkat keparahan penyakit yang tinggi. DEN-2 dan DEN-3 akan bermutasi dengan baik pada tubuh manusia, sehingga akan sulit untuk diatasi (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Terakhir adalah DEN-4, yaitu jenis virus yang paling sedikit ditemukan dan tidak bersifat ganas. Virus ini juga paling jarang diteliti, karena paling sedikit jumlah penyebarannya (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

B. Tinjauan Umum Tentang Trombosit

1. Definisi

Trombosit adalah fragmen kecil atau potongan sitoplasma megakariosit. Bentuknya bisa bulat atau lonjong dan ukurannya berkisar antara 2 hingga 4 mikron. Trombosit juga disebut sebagai keping darah atau platelet. Dapat bergerak karena mengandung protein dari rangka sel, yang dapat mendukung transfer cepat trombosit dari keadaan tenang ke keadaan aktif jika pembuluh darah rusak (Nugraha, 2017).

Trombosit menjadi aktif setelah mereka bersentuhan dengan permukaan dinding endotel. Jumlah trombosit pada orang dewasa biasanya berkisar antara 150.000 hingga 400.000 keping per milimeter kubik darah. Trombosit hanya hidup dalam darah selama sekitar lima sampai sembilan hari, sehingga umurnya relatif pendek. Limpa bertanggung jawab untuk menyaring trombosit yang rusak dari aliran darah dan menggantinya dengan trombosit yang baru (Durachim & Dewi, 2018).

2. Morfologi Trombosit

Trombosit, juga dikenal sebagai platelet dewasa berukuran 2-4 μ m. Trombosit adalah cakram bikonveks yang berbentuk bulat dan diameter berkisar dari 0,75-2,25 mikrometer. Volumennya berkisar antara 5-8 fl. Setelah keluar dari sumsum tulang, sekitar 20-30% trombosit mengalami sekuestrasi di limpa (Maharani, 2020).

Trombosit berasal dari megakariosit, yaitu sel besar yang ditemukan di sumsum tulang. Karena itu, trombosit tidak dapat dianggap sebagai sel utuh. Dalam proses pematangannya, megakariosit terfragmentasi menjadi 3.000-40.000 sel yang lebih kecil, yang kemudian disebut sebagai trombosit atau fragmen sel (trombosit). Karena masih ada beberapa RNA dalam sitoplasma, fragmen sel ini memiliki kapasitas dorman untuk sintesis protein, meskipun dangkal. Trombosit masih mengandung mitokondria dan granula glikogen, yang dapat bertindak sebagai sumber energi potensial, apalagi dua jenis butiran yang berbeda disebut sebagai granula-a dan granula yang lebih padat. Trombosit terdiri dari zat fosfolipid yang penting dalam pembekuan darah

dan mempertahankan hemostasis (untuk menghentikan pendarahan) (Maharani, 2020).

3. Fungsi Trombosit

Fungsi utama trombosit adalah untuk berpartisipasi dalam pembekuan darah. Jika terjadi cedera, trombosit akan berkumpul karena stimulasi kolagen yang terpapar. Ini akan mengakibatkan trombosit pergi ke tempat luka, yang kemudian akan menyebabkan pembuluh darah menyempit (yang akan mengakibatkan lebih sedikit darah yang dikeluarkan) dan akan menyebabkan pembentukan benang pembekuan darah yang dikenal sebagai benang fibrin. Benang-benang fibrin pada akhirnya akan menyatu membentuk formasi serupa jaring, yang akan menutupi luka untuk menghentikan pendarahan yang terjadi di dalam luka. Trombosit juga berperan dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi bakteri dan virus yang dibawa ke dalam tubuh (Fatimah, 2021).

Pendarahan akan terjadi jika jumlah trombosit rendah. Reaksi trombosit, seperti adhesi, sekresi, agregasi, dan fusi, serta aktivitas prokoagulannya, penting bagi keberhasilan pelaksanaan fungsi trombosit (Durachim & Dewi, 2018).

4. Klasifikasi Jumlah Trombosit

Menurut Durachim dan Dewi (2018), jumlah trombosit diklasifikasikan menjadi :

Tabel 2.1 Klasifikasi Jumlah Trombosit

Jumlah Trombosit	Keterangan
< 150.000/ mm ³	Rendah
150.000-400.00/ mm ³	Normal
> 400.000/ mm ³	Tinggi

Sumber : (Durachim dan Dewi, 2018)

5. Kelainan Pada Trombosit

a. Trombositosis

Trombositosis adalah suatu kondisi di mana ada jumlah trombosit yang sangat tinggi dalam darah atau jumlah trombosit yang melebihi normal. Trombositosis adalah suatu keadaan ketika jumlah trombosit lebih dari $400.000/\mu\text{L}$. Kondisi ini dapat bersifat primer dan sekunder. Biasanya kondisi ini dapat dijumpai pada kasus infeksi, inflamasi, dan keganasan atau penyakit yang mempengaruhi tulang dan sumsum tulang, serta penyakit lainnya (Durachim & Dewi, 2018).

b. Trombositopenia

Penurunan trombosit di bawah batas minimum disebut sebagai trombositopenia dalam bidang medis. Istilah lain untuk kondisi ini adalah defisiensi trombosit. Jumlah trombosit yang lebih rendah dari nilai referensi ($<150.000/\mu\text{L}$) dianggap sebagai indikasi trombositopenia. Jumlah trombosit normalnya berkisar antara 150.000 dan 400.000 per mikroliter darah pada individu yang sehat. Trombositopenia adalah suatu kondisi yang dapat mempengaruhi anak-anak dan orang dewasa, dan mereka yang memilikinya lebih mungkin mengalami pendarahan daripada orang sehat. Kondisi ini mungkin hadir saat lahir (trombositopenia neonatus). Penurunan produksi trombosit, distribusi trombosit yang abnormal, atau peningkatan laju penghancuran trombosit dapat menyebabkan trombositopenia. Trombositopenia juga dapat disebabkan oleh kondisi lain, termasuk yang disebabkan oleh mekanisme autoimun. Dalam keadaan ini, tubuh memproduksi antibodi terhadap trombosit yang dihasilkannya. Penyebab potensial lain dari trombositopenia adalah penurunan produksi megakariosit oleh sumsum tulang (Durachim & Dewi, 2018).

Trombositopenia merupakan kelainan hematologi yang sering ditemukan pada sebagian besar kasus Demam Berdarah Dengue. Trombosit mulai menurun pada masa demam dan mencapai nilai terendah pada masa syok. Jumlah trombosit secara cepat meningkat pada masa

konvalesen dan nilai normal biasanya tercapai pada 7-10 hari sejak permulaan sakit. Trombositopenia dan gangguan fungsi trombosit dianggap sebagai penyebab utama terjadinya perdarahan pada DBD (Durachim & Dewi, 2018).

6. Metode Pemeriksaan Jumlah Trombosit

Menurut Durachim & Dewi (2018), jumlah trombosit dapat ditentukan dengan menggunakan berbagai metode, antara lain sebagai berikut:

a. Metode Langsung

1) Metode *Rees Ecker*

Ketika reagen *Rees Ecker* ditambahkan ke dalam darah, semua sel dalam darah yang bukan eritrosit atau trombosit akan dilisiskan. Jumlah trombosit ditentukan menggunakan mikroskop dengan pengaturan perbesaran 400 kali di dalam ruang hitung *Neubauer* yang ditingkatkan. Mengalikan faktor perhitungan menghasilkan penentuan jumlah total sel trombosit (Durachim & Dewi, 2018).

2) Metode *Amonium oxalat*

Darah akan dilisiskan setelah penambahan reagen amonium oksalat pada sel darah, selain trombosit sel lain akan lisis. Jumlah trombosit ditentukan menggunakan mikroskop dengan pengaturan perbesaran 400 kali di dalam ruang hitung *Improved Neubauer* yang ditingkatkan. Kemudian mengalikan hasil faktor perhitungan untuk menentukan jumlah total sel trombosit (Durachim & Dewi, 2018).

Metode langsung memiliki beberapa kekurangan, salah satunya adalah kemungkinan terjadinya ketidaksesuaian pada tahap pra-analitik, analitik, dan pasca-analitik, yang semuanya dapat mempengaruhi hasil yang dilaporkan. Pada tahap pra analisis perlu diperhatikan fungsi dan kebersihan alat yang digunakan. Alat harus bersih, kering, dan berfungsi dengan baik. Garis hitung di bilik hitung harus diperiksa untuk memastikan masih berbaris dengan benar untuk memudahkan perhitungan. Reagen yang digunakan tidak boleh melewati tanggal

kedaluwarsa dan tidak boleh mengandung endapan. Saat menghitung trombosit, endapan dalam reagen dapat membuat sulit untuk membedakan trombosit dengan sel lain, yang menyebabkan perhitungan yang tidak akurat (Durachim & Dewi, 2018).

b. Metode Tidak Langsung

Metode ini melibatkan pembuatan apusan darah dengan membandingkan jumlah trombosit yang dihitung dalam 1000 eritrosit pada apusan darah dengan jumlah eritrosit yang ditemukan dalam 1 mm^3 darah. Perlunya memperhatikan kebersihan alat yang digunakan, kualitas pewarnaan, teknik pembuatan preparat, penghitungan sel, dan pelaporan hasil merupakan kelemahan penghitungan jumlah trombosit secara tidak langsung (Durachim & Dewi, 2018).

c. Metode Alat Otomatisasi

1) Metode Impedans

Alat otomatisasi yang melalui metode impedansi untuk menghitung sel darah sesuai kebenarannya. Saat darah diencerkan menggunakan reagen yang sesuai resistivitas listrik sel darah lebih besar dari resistivitas cairan disekitarnya. Berdasarkan hal tersebut yang mana resistivitas dapat dibedakan satu sama lain, sehingga kita dapat melakukan perhitungan jumlah sel (Usman, 2020).

2) Metode *Flow Cytometri*

Ukur jumlah sel dan sifat-sifatnya yang dibungkus oleh aliran fluida yang melewati celah sempit. Sel-sel mengalir melalui celah sedemikian rupa sehingga dapat melewati satu per satu, melewati sinar laser (Mardella, 2020). Sensor optik *flow cytometri* terdiri dari selubung penginderaan kuarsa yang dirancang khusus dengan desain hidro dinamik mengalir melalui celah sedemikian rupa sehingga dapat melewati satu per satu, melewati sinar laser hingga mencapai jalur sel. Aliran sel oleh sensor begitu penting. Darah yang akan dilakukan proses pembacaan adalah hasil pencampuran dengan reagen pengencer kemudian akan masuk ke sensor. Karena fokus

hidro dinamik dan jalur sel tidak diikuti dengan kenaikan turbulensi, sehingga cairan di dalam jalursel melewati aliran laminar (Usman, 2020).

a) *Hematology analyzer*

Memeriksa atau menghitung jumlah trombosit menggunakan *hematology analyzer* dengan metode pengukuran sel atau impedansi volumetrik. Dalam metode impedansi volumetrik, sel darah digabungkan dengan larutan elektrolit dan kemudian dihisap melalui lubang. Prinsip operasi dasar adalah pengukuran dan penyerapan cahaya yang dihasilkan dari interaksi cahaya dengan panjang gelombang tertentu dengan larutan atau sampel yang dilewati cahaya. Perangkat ini berfungsi dengan cara yang analog dengan *flow cytometer*. Teknik yang dikenal sebagai *flow cytometry* melibatkan melewatkan cairan yang sedang diukur (mengalir) melalui saluran yang relatif sempit untuk mengumpulkan data tentang jumlah sel dan karakteristik sel tersebut. Ukuran dan jumlah sel diukur setelah ribuan sel telah melewati celah sehingga setiap sel dapat melewati celah secara individual. Instrumen ini juga dapat memberikan informasi tentang lingkungan intraseluler, termasuk inti sel (Hidayah, 2020).



Gambar 2.1 Hematology Analyzer Merk Sysmex XN-1000
Sumber : Dokumentasi Pribadi (2023)

Hematology analyzer adalah alat yang dapat digunakan untuk memeriksa darah lengkap dengan mengukur dan menghitung

sel darah secara otomatis berdasarkan impedansi arus listrik atau seberkas cahaya terhadap sel yang dilaluinya. Cara ini juga bisa digunakan untuk pemeriksaan komponen darah (Hidayah, 2020).

Penggunaan *Hematology analyzer* memiliki beberapa kelebihan dan kekurangan, sebagai berikut :

1. Kekurangan

Sebelum memeriksa sampel untuk mengukur secara otomatis jumlah trombositnya, harus dilakukan dengan menggunakan bahan kontrol. Pekerjaan yang dilakukan selama tahap pra-analitik analitik, dan pasca-analitik semuanya berdampak signifikan pada alat yang digunakan untuk otomatisasi. Salah satu kelemahan lain alat *hematology analyzer* yaitu tidak dapat menghitung sel-sel abnormal, seperti yang ditemukan pada pemeriksaan jumlah sel, ada kemungkinan nilai hasil hitung leukosit atau trombosit akan rendah. Hal ini dikarenakan beberapa sel tidak dihitung karena bentuk sel yang tidak normal, yang berarti nilai hasil akan lebih rendah (Hidayah, 2020).

2. Kelebihan

Ketika sampel darah yang akan dianalisis relatif kecil, perangkat otomatisasi dapat mengakses beberapa mode dan prosedur untuk pemeriksaan. Mode dan prosedur ini termasuk darah utuh dan prapengenceran. Keuntungan menggunakan *hematology analyzer* adalah tidak memerlukan sampel yang banyak, menghemat waktu atau efisiensi waktu karena proses dilusi, hemolyzing, perhitungan, display dan print out dilakukan secara otomatis yaitu sekitar 2-3 menit. Sehingga, proses pun akan berjalan cepat dan efisien serta dan memberikan hasil pemeriksaan yang akurat dan tepat didukung oleh *quality control intern* laboratorium yang baik (Hidayah, 2020).

3) Metode *Flouresensi Flowsitometri*

Prinsip di balik sitometri aliran *fluoresensi* otomatis sama dengan prinsip di balik *flowcytometri*, satu-satunya perbedaan adalah bahwa untuk menghitung sel tertentu, diperlukan tambahan reagen aliran-respon untuk memperluas penggunaan aliran *cytometry*. Pewarna *fluorescent* berguna untuk membedakan sel-sel trombosit, eritrosit berinti, dan retikulosit (Usman, 2020).

C. Tinjauan Umum Tentang *Clotting Time*

1. Definisi

Clotting time adalah waktu yang berlalu antara saat jejas vaskular terjadi dan saat benang fibrin menempel pada jejas. *Clotting time* adalah waktu pembekuan yang bertujuan untuk menentukan lamanya waktu atau jumlah waktu yang dibutuhkan darah dalam tubuh untuk membeku secara in vitro jika terjadi perdarahan dengan satuan waktu pembekuan yaitu dalam satuan menit (Nugraha, 2017).

Hasil dari tes ini adalah pengukuran aktivitas faktor pembekuan darah, terutama yang berasal dari trombosit dan faktor pembentuk tromboplastin. Ada tiga kelompok faktor pembekuan darah yaitu kelompok fibrinogen, kelompok faktor protein, dan kelompok glikoprotein. Faktor II, faktor VII, faktor IX, dan faktor X merupakan komponen-komponen yang membentuk gugus protrombin (Nugraha, 2017).

2. Metode Pemeriksaan *Clotting Time*

Clotting time juga dikenal sebagai pemeriksaan periode pembekuan darah, digunakan untuk menentukan berapa lama waktu yang dibutuhkan darah setiap individu untuk membeku. Menurut Durachim & Dewi (2018) beberapa metode berikut ini, dapat digunakan untuk menentukan waktu pembekuan, yaitu:

a. Metode *Lee-white*

Metode tabung melibatkan penggunaan empat tabung, masing-masing diisi dengan satu mililiter darah utuh. Setelah tabung diisi, tabung dimiringkan ke depan dan belakang setiap tiga puluh detik untuk

membawa darah bersentuhan dengan dinding tabung sambil secara bersamaan memantau pembentukan gumpalan padat (Durachim & Dewi, 2018).

Kekurangan metode tabung, yaitu waktu pembekuan darah akan jauh lebih lama jika menggunakan metode tabung karena diameter tabung yang digunakan dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan. Ini karena semakin besar diameter tabung, semakin cepat darah akan membeku. Penting untuk diingat untuk tidak mengocok tabung yang tidak diperiksa karena mengocoknya akan mempercepat proses pembekuan darah. Selain itu, tabung yang digunakan harus bersih dan benar-benar kering. Tabung yang tidak bersih dapat mempercepat pembentukan bekuan darah, sedangkan tabung yang basah dapat menyebabkan lisis sampel darah. Silikon harus melapisi tabung yang digunakan agar tidak mempengaruhi aktivitas trombosit (Durachim & Dewi, 2018).

b. Metode Slide

Menghitung waktu pembekuan dimulai dengan pendarahan yang terjadi dari ujung jari setelah ditusuk dan berlanjut hingga muncul benang-benang fibrin pada tetesan darah yang terdapat pada kedua objek glass (Durachim & Dewi, 2018).

Dalam metode ini, dua tetes darah diteteskan ke gelas objek yang kering dan bersih. Darah diangkat dari slide dengan jarum setiap tiga puluh detik, dan prosedur dihentikan pada saat benang fibrin terlihat. Metode slide biasanya membutuhkan waktu antara 2 dan 6 menit untuk diselesaikan (Durachim & Dewi, 2018).

1) Kelebihan

Karena darah akan membuat kontak penuh dengan permukaan kaca objek selama metode slide, maka darah akan membeku lebih cepat daripada selama metode lee white. Selain itu, kaca objek memiliki luas permukaan yang lebih besar, yang juga membantu mempercepat proses pembekuan. Jadi, keuntungan dari

metode slide adalah lebih cepat daripada metode *lee-white* (Durachim & Dewi, 2018).

2) Kekurangan

Kelemahan dari metode ini yaitu membutuhkan perhatian ekstra untuk kebersihan objek, karena kebersihan kaca objek yang digunakan dalam pemeriksaan akan mempengaruhi hasil pemeriksaan (Durachim & Dewi, 2018).

D. Tinjauan Umum Tentang Lama Demam

1. Lama demam

Demam adalah suatu kondisi yang dikenal sebagai demam peningkatan suhu tubuh yang lebih besar dari yang sebenarnya atau melebihi 38⁰C. Lama demam adalah lamanya seseorang mengalami demam atau jumlah waktu berlangsungnya demam (Irawan, dkk., 2021).

2. Fase Demam Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

Fase demam adalah fase penderita mengalami demam setelah terinfeksi virus DBD. Virus dengue dapat menyebabkan infeksi tanpa gejala atau gejala, dengan gejala mulai dari ringan hingga berat. Setelah masa inkubasi, penyakit akan tiba-tiba bermanifestasi, dan kemudian akan berkembang melalui tiga tahap yaitu fase fibris, fase kritis, dan fase penyembuhan. Indikator penyakit dengue yang berbeda bergantung pada ketiga fase penyakit, yang dapat digunakan untuk mendiagnosis dan melacak perkembangan penyakit dengue. Pada umumnya penderita DBD (Demam Berdarah Dengue) akan mengalami fase demam selama 2-7 hari, fase pertama/fase febris (1-3) hari ini penderita akan merasakan demam yang cukup tinggi 40⁰C, kemudian pada fase kedua penderita mengalami fase kritis pada hari ke (4-5), pada fase ini penderita akan mengalami turunnya demam hingga 37⁰C dan penderita akan merasa dapat melakukan aktivitas kembali (merasa sembuh kembali) pada fase ini jika tidak mendapatkan pengobatan yang adekuat dapat terjadi keadaan fatal, akan terjadi penurunan trombosit secara drastis akibat pemecahan pembuluh darah (pendarahan). Di fase ketiga/fase penyembuhan akan terjadi pada hari ke (6-7), penderita akan merasakan demam kembali, fase ini merupakan fase

pemulihan, di fase inilah trombosit akan perlahan naik kembali normal kembali (Kudsiyah, 2020).

E. Hubungan Antara Lama Demam, Jumlah Trombosit Dan *Clotting Time* Pada Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

1. Hubungan Lama Demam Dengan Jumlah Trombosit

Pada demam berdarah *dengue* terjadi demam siklus 2-7 hari yang ditandai dengan demam tinggi. Demam pada hari 1-3 atau disebut fase demam/febris biasanya penderita belum mengalami penurunan trombosit atau umumnya jumlah trombosit penderita masih normal dan diikuti dengan peningkatan hematokrit. Namun pada hari ke 4-5 demam menurun dan disertai dengan penurunan jumlah trombosit secara drastis dan tiba-tiba, dan kadar hematokrit kadang masih normal namun demam naik kembali. Ini biasa di sebut fase kritis yang bisa menyebabkan kebocoran pembuluh darah sehingga merembes ke jaringan sekitarnya dan bisa menurunkan jumlah trombosit dalam waktu singkat. Sedangkan pada lama demam hari ke 6-7 atau fase pemulihan/penyembuhan, panas penderita demam berdarah akan mulai turun fase ini dan keadaan penderita juga mulai membaik serta angka trombosit mulai meningkat diikuti dengan kadar hematokrit normal (Sebayang, dkk., 2018).

2. Hubungan Lama Demam Dengan *Clotting Time*

Lama demam yang dialami penderita demam berdarah akan mempengaruhi hasil pembekuan darah penderita. Waktu pembekuan darah atau *clotting time* penderita akan menjadi berbeda-beda yang disebabkan oleh hubungan faktor pembekuan dengan jumlah trombosit yang dimiliki penderita disetiap lama demamnya. Baik itu pada lama demam 1-3 hari, 4-5 dan 6-7. Pada demam berdarah *dengue* terjadi penurunan jumlah trombosit yang menunjukkan gangguan *clotting time*, gangguan kekuatan bekuan dan penurunan fungsi trombosit pada fase demamnya (Syed Abas, dkk., 2022).

Demam berdarah berjalan melalui fase demam/febris (hari ke 1-3) yang dinamis dan berurutan dengan jumlah trombosit yang masih normal sehingga faktor pembekuan pun masih normal. Pada fase kritis/penurunan

suhu (hari 4-5) atau pada 48 jam setelah fase demam akan terjadi peningkatan permeabilitas kapiler dan kebocoran plasma serta terjadinya syok. Di sini, jumlah trombosit akan menunjukkan penurunan drastis serta kinetika waktu pembekuan atau *clotting time* juga akan meningkat atau memanjang secara signifikan pada fase kritis ini. Kemudian pada fase penyembuhan (hari ke 6-7) jumlah trombosit yang menurun akan berangsur normal sehingga faktor pembekuan atau koagulasi juga akan normal kembali (Syed Abas, dkk., 2022).

3. Korelasi Jumlah Trombosit Dan *Clotting Time*

Trombosit adalah salah satu parameter penting pada DBD. Kombinasi berbagai mekanisme yang terjadi pada DBD dapat bermanifestasi sebagai perdarahan akibat infeksi virus *dengue* sehingga jumlah trombosit akan sangat rendah dan mengakibatkan gangguan koagulasi (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Trombosit berfungsi untuk menghentikan pendarahan. Maka jika terjadi perdarahan pada penderita demam berdarah, *clotting time* akan berguna untuk mengetahui fungsi trombosit yang abnormal karena hasil dari *clotting time* akan menjadi ukuran aktivitas faktor-faktor pembekuan darah dan akan memanjang pada kondisi trombositopenia (Swari, 2022).

Clotting time yang memanjang ini dikarenakan penderita demam berdarah pada masa perdarahan, platelet atau trombositnya akan menutup kebocoran dinding pembuluh darah sehingga jumlah trombosit tersebut berkurang dalam darah yang menyebabkan terjadinya gangguan hemostatis sehingga waktu pembekuan ini menjadi memanjang (Sri Sumarti, 2018).

Oleh karena itu, penurunan trombosit berkorelasi positif dengan pemanjangan waktu pembekuan pada *clotting time* (Syed Abas, dkk., 2022). Dimana ketika jumlah trombosit menurun <100.000 sel/mm³, maka fungsi trombosit pada hemostasis akan terganggu, integritas vaskular berkurang dan menyebabkan kerusakan vaskular sehingga mengakibatkan munculnya manifestasi perdarahan yang mempengaruhi *clotting time* penderita demam berdarah (Sari, dkk., 2020).