

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Umum Tentang Demam *Dengue***

##### **1. Pengertian Demam *Dengue***

*Dengue* adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus *dengue* dan menjadi masalah kesehatan masyarakat di Indonesia karena tingkat kejadian yang tinggi serta penyebarannya yang semakin meluas. Gejala klinis demam *dengue* meliputi nyeri sendi, demam yang berlangsung antara 2 hingga 7 hari, serta disertai dengan leukopenia, ruam, limfadenopati, diatesis hemoragik, dan trombositopenia (Fitrianingsih, 2023).

Virus *dengue* adalah penyakit yang sering terjadi di daerah beriklim tropis, dan risiko infeksi demam *dengue* dapat bervariasi tergantung pada tingkat curah hujan, suhu, serta faktor urbanisasi (Aulia, 2023). Demam *dengue* dapat memengaruhi baik anak-anak maupun orang dewasa. Penyakit ini, yang disebabkan oleh virus, dianggap sebagai salah satu penyebab utama kematian di berbagai negara tropis (Aulia, 2023).

##### **2. Patofisiologi Virus *Dengue***

Virus *dengue* tergolong dalam kelompok virus *arthropod-borne* (*Arboviruses*) dan kini diklasifikasikan dalam *genus Flavi*, yang termasuk dalam keluarga *Flaviviridae*. Ada empat serotipe yang dikenal: DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4. Infeksi oleh satu serotipe menghasilkan antibodi spesifik terhadap serotipe tersebut, namun antibodi terhadap serotipe lainnya jarang terbentuk, sehingga perlindungan terhadap serotipe yang berbeda tidak cukup efektif. Serotipe DEN-3 diperkirakan sebagai serotipe yang paling sering menyebabkan gejala klinis berat dan komplikasi serius (Agnesia, dkk, 2023).

Penderita infeksi virus *dengue* dapat mengalami peningkatan permeabilitas dinding kapiler yang menyebabkan kebocoran plasma. Hal ini mengakibatkan penurunan volume plasma, yang berimbas pada penurunan jumlah trombosit, hipotensi (tekanan darah rendah) akibat kekurangan hemoglobin, hemokonsentrasi (peningkatan hematokrit lebih dari 20%), dan

renjatan (syok). Gejala awal infeksi virus dengue umumnya meliputi demam, sakit kepala, mual, nyeri otot, pegal-pegal di seluruh tubuh, ruam atau bintik merah pada kulit (petekie), sakit tenggorokan, dan dalam beberapa kasus, pembesaran limpa (*splenomegali*) (Subowo, 2018).

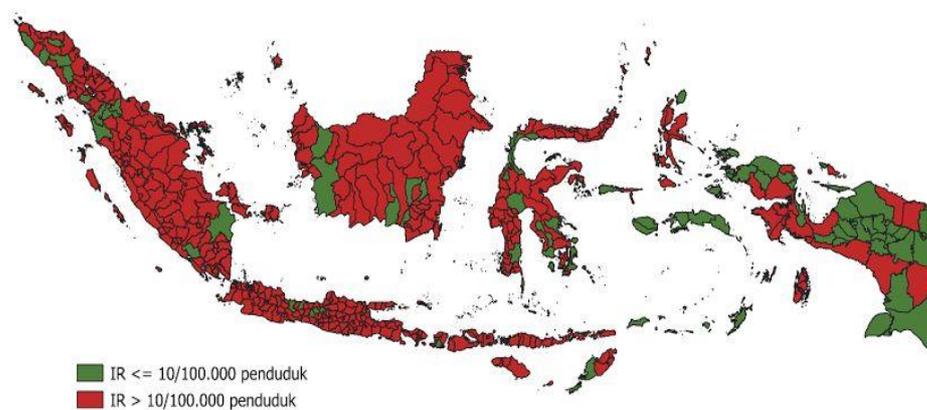
### **3. Patogenesis Virus Dengue**

Patogenesis infeksi demam dengue melibatkan tiga sistem organ utama, yakni sistem kekebalan tubuh, hati, dan sel endotel pembuluh darah. Latar belakang genetik individu yang terinfeksi mempengaruhi respons imun tubuh terhadap infeksi virus dengue (DENV). Virus dengue, setelah diinokulasi ke dalam dermis, terutama menginfeksi sel Langerhans dan keratinosit. Kemudian, virus menyebar melalui darah (viremia primer) dan menginfeksi terutama makrofag jaringan di berbagai organ. Replikasi virus Dengue di sel-sel seperti makrofag, sel dendritik, dan monosit, serta replikasi di sel endotel, sel stroma sumsum tulang, dan sel hati, secara bersama-sama menentukan beban virus dalam darah. Tingkat virus dalam darah ini merupakan faktor risiko utama bagi munculnya penyakit yang lebih parah (Melly, dkk, 2022).

Individu yang terinfeksi virus Dengue pada awalnya akan menghasilkan antibodi tipe IgM yang bertugas untuk menetralkan aktivitas virus Dengue yang masuk ke dalam tubuh. Antibodi IgM pertama kali ada ketika hari ke-3 setelah onset demam dan menetap 2 sampai 3 bulan bahkan terdapat kasus yang menetap hingga 8 bulan lamanya. Antibodi IgG meningkat Ketika antibodi IgM mencapai puncak dan dapat dideteksi dengan jangka waktu yang lama jika dibandingkan antibodi IgM (Melly, dkk, 2022).

#### 4. Epidemiologi Virus *Dengue*

Virus dengue telah menjadi masalah yang meluas di seluruh kota dan kabupaten di Indonesia. Daerah perkotaan menjadi pusat utama penyebarannya akibat tingginya kepadatan penduduk. Sebagian besar wilayah di Indonesia mengalami tingkat endemisitas yang tinggi terhadap dengue. Namun, ada juga wilayah dengan tingkat endemisitas yang lebih rendah, yang ditandai dengan jumlah kasus kurang dari 10 per 100.000 penduduk, jumlahnya sangat terbatas dan tersebar di berbagai wilayah. Meskipun angka kasus yang rendah ini mungkin mencerminkan kondisi sebenarnya di wilayah tersebut, ada kemungkinan bahwa jumlah kasus yang rendah juga disebabkan oleh kesulitan dalam mendeteksi kasus karena keterbatasan fasilitas diagnosis dan sistem surveilans yang lemah, sehingga melaporkan kasus dengue yang sebenarnya terjadi menjadi terhambat (underreporting) (Kemenkes RI, 2022).



**Gambar 1.** Peta *Incidence Rate* (IR) Kasus dengue di Indonesia  
(Sumber : Kemenkes RI, 2022)

Pada akhir tahun 2022, Indonesia mencatat sebanyak 143.000 kasus dengue, dengan Provinsi Jawa Barat, Jawa Timur, dan Jawa Tengah mengalami tingkat kejadian tertinggi. Namun, secara nasional, jumlah kasus demam berdarah (DBD) yang dilaporkan jauh lebih rendah dibandingkan dengan perkiraan jumlah sebenarnya. Jumlah kasus DBD yang bergejala mencapai 7.590.213 kasus, 50 kali lipat lebih tinggi dari jumlah kasus yang dilaporkan pada tahun 2022. Kesalahan diagnosis dan rendahnya tingkat

pelayanan medis menjadi alasan utama dari kesenjangan yang signifikan ini. Sekitar 30% orang dengan gejala demam berdarah yang mencari perawatan medis, namun sebagian besar dari mereka mungkin tidak akan melaporkan jika mereka memilih layanan kesehatan primer swasta. Hambatan operasional, logistik, dan teknis di rumah sakit dan layanan kesehatan juga menjadi faktor yang menyebabkan banyak kasus demam berdarah tidak dilaporkan. Selain itu, perbedaan geografis yang signifikan, termasuk infrastruktur kesehatan yang beragam dan kualifikasi tenaga medis, serta faktor non-kesehatan seperti mobilitas dan iklim, juga turut berkontribusi terhadap kesenjangan yang terjadi (Kemenkes RI, 2022).

## 5. Manifestasi Klinis Virus *Dengue*

Orang yang terjangkit virus *dengue* yang berlangsung antara 2- 7 hari, ditandai dengan adanya dua atau lebih manifestasi klinis :

### a. Trombositopenia

Trombositopenia merupakan kondisi di mana jumlah trombosit dalam darah mengalami penurunan, yaitu kurang dari 140.000/ $\mu$ L. Trombositopenia dapat disebabkan oleh demam dan myelosupresi yang menyebabkan kerusakan trombosit perifer selama fase awal pemulihan penyakit, atau saat penyakit mencapai puncaknya dan menetap pada hari ketiga sakit. Tingkat keparahan perdarahan berkaitan dengan tingkat trombositopenia. Trombositopenia dapat dibagi menjadi beberapa kategori, yaitu trombositopenia ringan (100.000-140.000/ $\mu$ L trombosit), trombositopenia sedang (50.000-100.000/ $\mu$ L trombosit), trombositopenia berat (20.000-50.000/ $\mu$ L trombosit), dan trombositopenia sangat parah (kurang dari 20.000/ $\mu$ L trombosit) (Utomo, dkk, 2023).

Pada pasien dengan demam berdarah dengue (DBD), trombositopenia dapat disebabkan oleh beberapa faktor. Ini meliputi penurunan produksi trombosit karena adanya penekanan pada sumsum tulang, peningkatan penghancuran trombosit yang menyebabkan trombosit memiliki usia yang lebih pendek, serta pemakaian trombosit yang berlebihan, yang memperburuk kondisi trombositopenia. Biasanya,

penurunan jumlah trombosit di bawah 100.000 sel/mm<sup>3</sup> terjadi selama fase demam pada hari ke-3 hingga ke-7, Trombositopenia pada pasien DBD disebabkan oleh gangguan fungsi dan jumlah trombosit akibat pembentukan kompleks imun yang bereaksi terhadap antigen virus dengue. Akibatnya, trombosit mengalami masalah baik dari segi kuantitas maupun kualitas (Tule, 2020).

b. Demam

Demam adalah kondisi di mana suhu tubuh melebihi batas normal. Suhu tubuh manusia yang normal berkisar antara 36-37°C, namun bisa meningkat di atas 37°C saat demam. Demam dapat disebabkan oleh infeksi atau ketidakseimbangan antara produksi dan pengeluaran panas tubuh. Meskipun demikian, demam memiliki peran penting dalam meningkatkan sistem kekebalan tubuh, baik spesifik maupun nonspesifik. Demam membantu proses pemulihan, memperkuat pertahanan terhadap infeksi, dan menandakan adanya masalah kesehatan pada tubuh (Sudiby, dkk, 2020).

c. Hemokonsentrasi

Peningkatan hematokrit (hemokonsentrasi) meningkat terjadi pada demam berdarah dengue karena adanya kebocoran plasma (Meilanie, 2020).

d. Manifestasi yang melibatkan perdarahan (Aulia, 2023).

## 6. Antibodi Yang Terbentuk Pada Infeksi Virus *Dengue*

a. Immunoglobulin M (IgM)

IgM adalah jenis antibodi yang diproduksi sebagai respons awal setelah tubuh terpapar antigen. Antibodi ini biasanya mulai muncul sekitar 4-5 hari setelah infeksi dan dapat bertahan antara 1-3 bulan. Umumnya, IgM ditemukan dalam konsentrasi yang cukup tinggi dalam darah, tetapi tidak ada dalam organ atau jaringan dalam kondisi normal. Setelah terpapar, IgM mulai menurun dan secara perlahan menghilang sekitar 10-11 hari kemudian. IgM memainkan peran penting dalam respons imun awal dan sering digunakan untuk mendiagnosis infeksi

akut oleh patogen atau imunogen. IgM memiliki reaktivitas yang lebih luas dibandingkan dengan jenis antibodi lainnya, sehingga dapat memberikan respons yang cepat terhadap berbagai jenis antigen (Subowo, 2018).

b. Immunoglobulin G (IgG)

IgG adalah antibodi yang sangat penting dalam respons imun sekunder dan berperan krusial dalam melawan virus serta bakteri. Antibodi ini muncul setelah pembentukan IgM, biasanya muncul sekitar 5-7 hari setelah paparan, dan dalam jumlah yang lebih tinggi. IgG menyebar ke seluruh tubuh dan ditemukan dalam jumlah signifikan di darah, sistem limfatik, dan usus. Setelah terdeteksi, IgG beredar dalam aliran darah dan langsung menuju lokasi antigen untuk menghambatnya. IgG memiliki aktivitas antibakteri dan antivirus yang kuat serta dapat menetralkan racun. Selain itu, IgG dapat menembus antar sel-sel dan mengeliminasi mikroorganisme yang masuk ke dalam sel atau jaringan kulit. Karena ukurannya yang kecil dan kemampuannya yang luar biasa, IgG adalah satu-satunya antibodi yang dapat melewati plasenta dari ibu hamil ke janin, memberikan perlindungan terhadap infeksi yang bisa membahayakan bayi sebelum lahir (Subowo, 2018).

c. Metode Pemeriksaan IgG/IgM

Pemeriksaan IgG/IgM dilakukan dengan metode imunokromatografi (*Rapid Diagnostic Test*), yang mengidentifikasi keberadaan antibodi IgG dan IgM dalam sampel serum atau darah (Subowo, 2018).

## **B. Tinjauan Umum Tentang Imunokromatografi**

### **1. Definisi Imunokromatografi**

Imunokromatografi adalah metode untuk mendeteksi antigen atau antibodi spesifik dalam sampel dengan memanfaatkan reaksi imunologis, yaitu interaksi antara antigen dan antibodi. Metode ini serupa dengan ELISA *sandwich*, tetapi reaksi imunologis terjadi di sepanjang membran

kapiler dan bergantung pada pergerakan partikel mikro atau nano di sepanjang membran tersebut, sehingga memungkinkan penerapannya dalam bentuk tes strip. Immunokromatografi biasa digunakan sebagai perangkat pengujian berdasarkan reaksi imunologi (interaksi antigen-antibodi) dan kromatografi (aksi kapiler) dari analit berlabel (nanopartikel emas) melalui beberapa membran, termasuk bantalan sampel, bantalan konjugat, bantalan deteksi dan bantalan penyerap (Adani, 2023).

## **2. Prinsip Immunokromatografi**

Prinsip immunokromatografi didasarkan pada reaksi antigen- antibodi pada membran nitroselulosa yang ditunjukkan oleh perubahan pita warna yang terpasang pada nanopartikel emas. Antibodi akan digabungkan dengan nanopartikel emas melalui proses adsorpsi elektrostatis untuk membentuk konjugat antibodi-nanopartikel emas atau antibodi berlabel emas. Antigen akan disempatkan pada garis uji dan antibodi akan disempatkan pada garis kontrol. Ketika antigen berikatan dengan antibodi, maka garis uji akan menjadi berwarna (Adani, 2023).

## **3. Kelebihan dan Kekurangan Immunokromatografi**

Kelebihan metode pengujian menggunakan immunokromatografi yaitu memberikan hasil dalam waktu yang relatif cepat (15-20 menit), stabil dalam jangka panjang, dan relatif murah untuk diproduksi. Keunggulan tersebut membuat pengujian immunokromatografi cocok diaplikasikan langsung di tempat karena mudah digunakan dan tidak memerlukan bantuan instrumentasi khusus (Kuswadi, 2017). Sedangkan kekurangannya yaitu metode immunokromatografi pada pemeriksaannya bersifat kualitatif dan alat yang digunakan relatif mahal (Wijayanti, 2016).

## **C. Tinjauan Umum Tentang Respon Imunitas Tubuh**

### **1. Respon *Innate***

Imunitas bawaan (*innate immunity*) mampu merespons zat asing meskipun tubuh belum pernah terpapar sebelumnya. Sebagai contoh, salah satu mekanisme pertahanan tubuh terhadap antigen seperti bakteri adalah dengan menghancurkannya secara nonspesifik melalui fagositosis.

Makrofag, neutrofil, dan monosit berperan penting dalam proses ini. Agar proses fagositosis dapat berlangsung, sel-sel fagositik harus berada dekat dengan partikel bakteri, atau Agar partikel dapat menempel pada permukaan fagosit, fagosit harus bergerak menuju targetnya. Proses ini terjadi berkat zat atau mediator yang disebut faktor leukotaktik atau kemotaktik. Mediator ini bisa berasal dari bakteri itu sendiri atau dapat dilepaskan oleh neutrofil, makrofag, atau sistem komplemen yang sudah ada di lokasi infeksi (Suardana, 2017).

## 2. Respon Imun Adaptif

Respon imun adaptif, yang juga dikenal sebagai respon imun spesifik, terjadi sebagai reaksi terhadap antigen tertentu setelah tubuh terpapar antigen tersebut sebelumnya. Proses ini dimulai ketika makrofag atau sel penyaji antigen (APC) memproses antigen sehingga bisa berinteraksi dengan sel-sel imun. Setelah antigen diproses, sel-sel sistem imun mengalami proliferasi dan diferensiasi, yang menghasilkan sel-sel dengan kemampuan imunologis yang spesifik untuk merespons antigen tersebut. Mekanisme efektor dalam respon imun spesifik dapat dibagi menjadi :

### a. Respon Imun Seluler

Mikroorganisme yang hidup dan berkembang di dalam sel, seperti di dalam makrofag, sulit dijangkau oleh antibodi. Untuk melawan mikroorganisme yang berada di dalam sel ini, tubuh memerlukan respons imun seluler yang melibatkan limfosit T. Subpopulasi limfosit T yang disebut sel T penolong (T-helper) dapat mengenali mikroorganisme atau antigen melalui molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II yang ada di permukaan sel makrofag. Pengenalan ini merangsang limfosit T untuk memproduksi berbagai jenis limfokin, termasuk interferon, yang membantu makrofag dalam menghancurkan mikroorganisme tersebut. Di sisi lain, subpopulasi limfosit T yang disebut sel T sitotoksik (T-cytotoxic) secara langsung menghancurkan mikroorganisme intraseluler yang disajikan melalui MHC kelas I dari satu sel ke sel lainnya. Sel T sitotoksik juga menghasilkan gamma

interferon yang mencegah penyebaran mikroorganisme ke sel-sel lain (Suardana, 2017).

b. Respon Imun Humoral

Respons imun humoral dimulai dengan diferensiasi limfosit B menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi spesifik dan melepaskannya ke dalam darah. Selama proses ini, juga terbentuk respons imun primer yang menghasilkan klon sel B memori. Setiap klon limfosit B diprogram untuk menghasilkan satu jenis antibodi yang spesifik terhadap antigen tertentu melalui proses seleksi klonal. Antibodi ini akan mengikat antigen dan membentuk kompleks antigen-antibodi, yang dapat mengaktivasi sistem komplemen dan menghancurkan antigen tersebut. Dalam proses diferensiasi limfosit B dan produksi antibodi, limfosit T penolong (T-helper) memiliki peran penting. Mereka memberikan sinyal melalui MHC serta sinyal tambahan dari makrofag untuk merangsang produksi antibodi. Selain itu, produksi antibodi juga dikendalikan oleh sel T penekan (T-suppressor), yang memastikan bahwa produksi antibodi tetap seimbang dan sesuai dengan kebutuhan tubuh (Suardana, 2017).

## **D. Tinjauan Umum Tentang Trombosit**

### **1. Definisi**

Trombosit, atau keping darah, adalah fragmen sitoplasma tanpa inti dengan diameter 2-4 $\mu$ m dan berbentuk cakram bikonveks yang terbentuk di sumsum tulang. Produksi trombosit dikendalikan oleh zat humoral bernama trombopoietin. Trombosit berasal dari fragmen megakariosit, di mana setiap megakariosit dapat menghasilkan sekitar 3000-4000 trombosit. Setelah matang dan meninggalkan sumsum tulang, sekitar 70% trombosit akan beredar dalam darah, sedangkan sisanya berada di limpa (Rahmawati, 2020). Menurut Durachim dan Dewi (2018), Trombosit menjadi aktif saat bersentuhan dengan permukaan dinding endotel. Jumlah trombosit yang normal pada orang dewasa berkisar antara 150.000-400.000 per mikro-liter darah. Masa hidup trombosit adalah sekitar 5-9 hari dalam darah, dan

trombosit yang sudah tua atau rusak akan dihilangkan dari aliran darah oleh limpa dan digantikan dengan trombosit baru (Rahmawati, 2020).

## 2. Fungsi

Fungsi utama trombosit (keping darah) adalah hemostasis, yaitu proses pembekuan darah. Proses hemostasis melibatkan interaksi kompleks antara trombosit, protein plasma, fosfolipid, dan ion kalsium. Ketika terjadi luka atau kebocoran pada pembuluh darah, tubuh merespons dengan tiga mekanisme utama untuk menghentikan perdarahan :

### a) Vasokonstriksi

Serotonin yang dilepaskan dari jaringan yang terluka memicu vasokonstriksi, yaitu penyempitan pembuluh darah. Proses vasokonstriksi ini mengurangi aliran darah ke area luka, sehingga memperlambat laju kehilangan darah.

### b) Aktivasi trombosit

Trombosit menempel pada kolagen yang terpapar di lokasi luka. Aktivasi trombosit memicu pelepasan faktor-faktor pembekuan dan agregasi trombosit. Agregasi trombosit membentuk gumpalan darah (thrombus) yang menyumbat luka.

### c) Aktivasi sistem pembekuan darah

Faktor-faktor pembekuan darah dalam plasma darah diaktifkan secara berurutan. Aktivasi kaskade pembekuan darah menghasilkan fibrin, protein yang memperkuat gumpalan darah (Rahmawati, 2020).

## 3. Nilai Normal

Rendah :  $< 150.000/ 10^3 \mu l$

Normal :  $150.000-450.00/ 10^3 \mu l$

Tinggi :  $> 450.000/ 10^3 \mu l$

## 4. Kelainan Pada Trombosit

### 1. Trombositosis

Trombositosis adalah kondisi di mana jumlah trombosit dalam darah melebihi  $400.000/ 10^3 \mu l$ . Trombositosis dapat terjadi secara primer (berdiri sendiri) atau sekunder (akibat kondisi lain).

## 2. Trombositopenia

Normalnya, jumlah trombosit dalam darah berkisar antara 150.000 - 400.000/  $10^3 \mu l$ . Jika jumlah trombosit kurang dari 150.000/  $10^3$  , maka disebut trombositopenia.

Trombositopenia dikategorikan menjadi 4 derajat:

Derajat 1: 75.000 - 150.000/  $10^3 \mu l$

Derajat 2: 50.000 - < 75.000/  $10^3 \mu l$

Derajat 3: 25.000 - > 50.000/  $10^3 \mu l$

Derajat 4: < 25.000/  $10^3 \mu l$

### a. Trombositopeni (<100.000/ $10^3 \mu l$ )

Trombositopeni adalah kondisi di mana jumlah trombosit dalam darah kurang dari 100.000/  $10^3 \mu l$ . Jumlah trombosit normal berkisar antara 150.000 - 400.000/  $10^3 \mu l$ .

### b. Hemokonsentrai (kenaikan Ht 20% di bandingkan fase)

Hemokonsentrai adalah kondisi di mana hematokrit (Ht), yaitu persentase volume sel darah merah dalam darah, meningkat 20% dibandingkan fase sebelumnya. Ht normal berkisar antara 38-48% untuk wanita dan 40-54% untuk pria (Wulandhari, 2020).

## 5. Trombositopenia Pada Penderita Demam Dengue

Trombositopenia adalah kondisi di mana jumlah trombosit dalam darah menurun di bawah angka normal, yaitu kurang dari 150.000 per mikro-liter darah. Pada infeksi dengue, trombositopenia disebabkan oleh supresi sumsum tulang, serta kerusakan dan pemendekan masa hidup trombosit. Penurunan jumlah trombosit yang signifikan pada pasien dengue tidak selalu menjadi satu-satunya indikator risiko perdarahan, karena faktor-faktor lain seperti disfungsi trombosit, vaskulopati, dan koagulopati juga turut mempengaruhi kemungkinan terjadinya perdarahan (Hastutik, 2017).

Pada fase awal infeksi (<5 hari), gambaran sumsum tulang menunjukkan hiposelularitas dan supresi megakariosit. Setelah mencapai titik terendah, akan terjadi peningkatan dalam proses hematopoiesis, termasuk megakariopoiesis. Kadar trombopoietin dalam darah meningkat

selama trombositopenia, yang menandakan stimulasi pembentukan trombosit. Kerusakan trombosit dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, termasuk pengikatan fragmen C3g, adanya antibodi terhadap virus dengue (VD), serta konsumsi trombosit akibat koagulopati dan sekuestrasi di perifer, yang dapat menyebabkan gangguan fungsi trombosit. Masalah ini timbul akibat gangguan dalam pelepasan ADP serta peningkatan kadar  $\beta$ -tromboglobulin dan PF4, yang merupakan indikator degranulasi trombosit. Koagulopati berkembang akibat interaksi virus dengan endotel, yang mengakibatkan disfungsi pada lapisan endotel (Hastutik, 2017).

## 6. Pemeriksaan Hitung Jumlah Trombosit

Terdapat Ada dua metode utama untuk mengukur jumlah trombosit, yaitu secara manual dan otomatis. Metode manual dapat dilakukan secara langsung dengan menggunakan bilik hitung atau tidak langsung dengan melihat sediaan apusan darah tepi (Kee, 2008). Sementara itu, metode otomatis mengikuti dua prinsip, yaitu impedansi dan flowcytometry :

### 1. Metode Impedansi

Prinsip dasar pengukuran impedansi melibatkan pengukuran perubahan hambatan listrik pada celah dengan ukuran tertentu (*aperture*) saat partikel-partikel dalam cairan konduktif melewati celah tersebut. Sel-sel darah dilarutkan dalam cairan konduktif dan diproses secara listrik. Kelemahan dari metode ini adalah kemungkinan dua sel melewati celah pada saat yang sama. Selain itu, setelah diukur, sel-sel tersebut mungkin kembali ke area pengukuran, sehingga dapat dihitung dua kali oleh detektor.

### 2. Metode Flowcytometri

Flowcytometri adalah teknik yang digunakan untuk mengukur jumlah dan karakteristik komponen sel dalam medium cair yang bergerak. Prinsip dasar pengukuran impedansi adalah mengukur perubahan hambatan listrik yang terjadi saat partikel-partikel melewati celah dengan ukuran tertentu (*aperture*). ketika partikel dalam cairan konduktif melewati celah tersebut. Sel-sel darah diencerkan dalam cairan

konduktif dan kemudian dialirkan secara Listrik. Kelemahan dari metode ini adalah kemungkinan dua sel melewati celah pada saat yang sama. Selain itu, setelah diukur, sel-sel tersebut mungkin kembali ke area pengukuran, sehingga dapat dihitung dua kali oleh detector. Prinsip dasar kerja flowcytometri adalah dengan mengalirkan sel-sel dalam suspensi cairan konduktif. Salah satu keuntungan utama dari alat hematologi otomatis adalah efisiensi waktu, karena proses pemeriksaan dapat dilakukan dengan cepat. Selain itu, alat ini membutuhkan volume sampel yang lebih kecil. Keunggulan lainnya adalah tingginya akurasi hasil, yang dicapai melalui pengendalian mutu internal laboratorium (Wulandhari, 2020).

## **E. Tinjauan Umum Tentang Eritrosit**

### **1. Definisi**

Eritrosit, atau sel darah merah, adalah sel darah yang berwarna merah dan memiliki bentuk bikonkaf (cekung). Warna merah darah berasal dari pigmen yang ada dalam eritrosit. Setiap eritrosit memuat sekitar 280 molekul hemoglobin, yang masing-masing dapat mengikat hingga empat molekul oksigen. Selain itu, eritrosit juga mengandung enzim karbonik anhidrase, yang berperan dalam membantu transportasi karbondioksida oleh hemoglobin. Sel eritrosit tidak memiliki inti, sehingga tidak dapat bereproduksi secara mandiri (Pranata, 2018).

Eritrosit, atau sel darah merah, jumlahnya sekitar 5 juta per mm<sup>2</sup>. Fungsi utama eritrosit adalah mengirimkan gas oksigen (O<sub>2</sub>) ke seluruh sel dan jaringan tubuh, yang penting untuk mendukung proses metabolisme (Wahyuni, 2022). Eritrosit memainkan peran krusial dalam oksigenasi organ tubuh, sehingga kondisi eritrosit juga secara tidak langsung mencerminkan kesehatan organ tubuh (Astina, 2021).

### **2. Pembentukan Eritrosit**

#### **a. Eritropoiesis**

Eritropoiesis, proses pembentukan sel darah merah, merupakan suatu proses yang kompleks yang dimulai di sumsum tulang dan

menghasilkan eritrosit matang dalam sirkulasi darah. Hormon eritropoietin memegang peran penting dalam mengatur dan merangsang produksi sel darah merah ini. Produksi sel darah merah terjadi secara terus-menerus di sumsum tulang belakang dengan kecepatan yang luar biasa, mencapai sekitar 2 juta sel per detik. Sebelum dan sesudah meninggalkan sumsum tulang belakang, sel darah merah yang sedang dalam tahap perkembangan disebut retikulosit. Retikulosit adalah sel darah merah yang masih muda atau belum matang, yang jumlahnya sekitar 1% dari total sel darah yang beredar. Setelah mencapai kematangan, sel darah merah memiliki masa hidup sekitar 120 hari (Hidayatulloh, 2021).

Perjalanan sel darah merah dalam sumsum tulang melalui beberapa tahap yang melibatkan proses pematangan yang kompleks di sumsum tulang belakang. Dimulai dari tahap sel besar berinti tanpa hemoglobin, kemudian mengalami pemuatan hemoglobin, dan akhirnya kehilangan intinya untuk menjadi sel darah merah matang yang siap beredar. Sel darah merah matang ini berfungsi sebagai pengantar oksigen ke seluruh tubuh. Umumnya, sel darah merah memiliki masa hidup sekitar 120 hari. Setelah masa hidupnya berakhir, sel-sel ini dihancurkan oleh makrofag, jenis sel khusus yang terdapat di limpa dan hati. Hemoglobin, protein yang mengandung oksigen dalam sel darah merah, diuraikan menjadi globin dan zat besi (Fe). Globin dipecah menjadi asam amino, yang kemudian digunakan sebagai bahan pembentukan protein untuk berbagai jaringan tubuh. Sementara itu, zat besi (Fe) dari hemoglobin didaur ulang untuk digunakan kembali dalam pembentukan sel darah merah baru (Hidayatulloh, 2021).

#### **b. Eritroprotein**

Eritropoietin adalah hormon yang dominan diproduksi oleh ginjal dan dalam jumlah yang lebih kecil oleh hati. Fungsinya adalah merangsang sumsum tulang untuk meningkatkan produksi sel darah merah (eritrosit). Saat terjadi penurunan jumlah oksigen atau eritrosit

dalam darah, ginjal mulai memproduksi eritropoietin. Eritropoietin kemudian dikirim ke sumsum tulang, yang merespons dengan meningkatkan produksi eritrosit untuk mengembalikan kadar darah menjadi normal. Setelah kadar oksigen dan eritrosit kembali normal, produksi eritropoietin oleh ginjal akan berhenti (Hidayatulloh, 2021).

### **3. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Jumlah Eritrosit**

#### 1. Jenis kelamin

Pada laki-laki normal biasanya jumlah (konsentrasi) eritrosit lebih tinggi daripada wanita normal.

#### 2. Usia

Konsentrasi pada orang dewasa biasanya lebih tinggi dibandingkan dengan jumlahnya pada anak-anak.

#### 3. Tempat Tinggal

Orang yang tinggal di dataran tinggi biasanya memiliki jumlah eritrosit yang lebih tinggi.

#### 4. Kondisi tubuh seseorang

Kondisi kesehatan tubuh seseorang bisa dipengaruhi oleh gaya hidup, yang pada gilirannya dapat memengaruhi kestabilan jumlah sel darah merah. Misalnya, merokok, mengonsumsi obat penambah energi, atau menggunakan obat hormon tertentu seperti steroid anabolik (misalnya testosteron sintetis) atau erythropoietin dapat berpengaruh pada jumlah sel darah merah (Sari, 2019).

### **4. Nilai Rujukan Pemeriksaan Eritrosit**

Nilai Normal :

4,7-6,1 juta sel/ $\mu$ l .

### **5. Hubungan Eritrosit Dan Demam Dengue**

Sel darah merah (Eritrosit) diproduksi oleh sumsum tulang, pada penderita demam berdarah dengue biasanya mengalami supresi sumsum tulang yang dimana sumsum tulang tidak menghasilkan cukup sel darah sehingga Virus dengue dapat menginfeksi sel-sel di sumsum tulang dan mengganggu produksinya (Hidayatulloh,2021). Penderita DBD dapat

mengalami kehilangan darah melalui perembesan atau kebocoran plasma yang disebabkan oleh meningkatnya permeabilitas dinding kapiler, yang dapat menyebabkan penurunan jumlah sel darah merah (Subowo, 2018).

## **6. Metode Pemeriksaan Eritrosit**

### **a. Menggunakan Metode Manual**

Metode manual digunakan untuk menghitung jumlah eritrosit, hemoglobin, dan hematokrit serta untuk mengidentifikasi jenis sel darah merah secara manual. Metode ini berprinsip pada pengenceran darah menggunakan pipet eritrosit, yang kemudian dimasukkan ke dalam ruang hitung. Jumlah sel darah merah dihitung dalam volume tertentu, dan hasilnya dikalikan dengan faktor konversi untuk menentukan jumlah sel darah merah per  $\mu\text{l}$  darah. Darah dilarutkan dengan larutan pengencer seperti larutan Hayem atau larutan Gowers. Larutan-larutan ini harus disaring terlebih dahulu untuk menghilangkan partikel yang dapat menyebabkan pengamatan di bawah mikroskop menjadi kabur atau tidak jelas, sehingga menyulitkan pemisahan antara sel darah merah dan partikel lain dalam larutan (Wahyuni, 2022).

### **b. Menggunakan Metode Automatik**

Dalam metode otomatis, alat yang sering digunakan adalah *Hematology Analyzer*, yang berfungsi untuk mengukur dan menganalisis sel darah dalam sampel. Pengujian dengan *Hematology Analyzer* memakan waktu sekitar 45 detik, yang jauh lebih cepat dibandingkan metode manual. Alat ini dapat menggunakan sampel darah perifer dengan volume yang lebih kecil. Hasil yang diperoleh dari alat ini biasanya telah melalui kontrol kualitas internal yang dilakukan oleh laboratorium (Wahyuni, 2022).

## **F. Tinjauan Umum Tentang RDW**

### **1. Definisi RDW (*Red cell distribution width*)**

Lebar distribusi sel darah merah (RDW) merupakan parameter yang lengkap Jumlah sel darah (CBC), ukuran kuantitatif variabilitas sel darah merah yang bersirkulasi. RDW juga merupakan prediktor tidak langsung

prognosis pada beberapa penyakit, seperti liver disease, coronary disease, *virus dengue*, heart failure, community-acquired pneumonia, metabolic syndrome, dan *Alzheimer's disease*. RDW dikaitkan dengan risiko kematian pada pasien yang dirawat di unit perawatan intensif. *Erythropoiesis* adalah proses produksi dan pematangan sel darah merah. Peradangan kronis subklinis dapat menyebabkan deformabilitas membran sel darah merah yang abnormal. Pelepasan sitokin proinflamasi dapat menurunkan proliferasi sel progenitor eritroid dan ekspresi reseptor eritropoietin. RDW dapat meningkat karena peradangan sebagai akibat dari ketidakseimbangan metabolisme zat besi dan regulasi respon sumsum tulang terhadap eritropoietin. Stres oksidatif dan penurunan kadar antioksidan serum juga dikaitkan dengan peningkatan nilai RDW (Setiawati, 2023).

## **2. Nilai Rujukan RDW (*Red cell distribution width*)**

RDW adalah parameter hematologi yang menunjukkan variasi ukuran atau volume eritrosit perifer dalam sampel darah (Pusparani, dkk, 2021). Nilai RDW diukur sebagai *RDW-coefficient of variation* (RDW-CV), dengan rentang normal antara 11,5% hingga 14,5%.

## **3. Hubungan RDW dan Demam Dengue**

RDW merupakan suatu pengukuran matematis yang mencerminkan jumlah anisositosis, yaitu variasi ukuran sel. Parameter ini mengindikasikan variabilitas ukuran eritrosit. Gangguan dalam eritropoiesis, yang merupakan proses pembentukan sel darah merah di sumsum tulang, dapat menyebabkan heterogenitas sel darah merah, yang diyakini berhubungan dengan beberapa perubahan patologis pada tingkat individu (Putra, dkk, 2019).

Nilai RDW dapat menunjukkan derajat keparahan pada penyakit yang dapat menjadi indikator prediktif morbiditas dan mortalitas penderita demam dengue. Semakin tinggi nilai RDW, makin besar variasi ukuran sel maka derajat keparahan pada penderita demam dengue pun semakin tinggi (Putra, dkk 2019).

### 3. Metode Pemeriksaan RDW

Pemeriksaan RDW menggunakan metode otomatis alat yang digunakan Hematologi *analyzer* dimana Alat akan memproses sampel selama 2-3 menit (Idris, dkk, 2021).

## G. Tinjauan Umum Tentang *Hematology Analyzer*

### 1. Definisi *Hematology Analyzer*

*Hematology analyzer* adalah alat yang digunakan secara in vitro untuk secara otomatis menganalisis parameter hematologi. Alat ini dirancang untuk melakukan pemeriksaan darah lengkap dengan cepat dan akurat. Penggunaan *hematology analyzer* dapat mengurangi waktu pemeriksaan dari sekitar 30 menit dengan metode manual menjadi hanya 15 detik, serta meminimalkan kemungkinan kesalahan. Cara kerja *hematology analyzer* melibatkan pengukuran perubahan hambatan listrik yang terjadi saat sel darah yang terlarut dalam cairan konduktif melewati saluran khusus di antara elektroda. Perubahan impedansi yang dihasilkan oleh sel darah saat melewati celah ini diukur untuk menentukan volume atau ukuran sel (Utari, 2023).

### 2. Sejarah *Hematology Analyzer*

Perkembangan instrumentasi laboratorium klinik dimulai pada tahun 1950-an. Pada masa ini, pemeriksaan masih dilakukan secara manual. Pada periode yang sama, pemeriksaan manual menggunakan peralatan sederhana seperti mikroskop masih umum dilakukan. Namun, pada tahun yang sama, teknologi hematologi otomatis mulai diperkenalkan dengan prinsip kerja yang dikenal sebagai *Coulter Electrical Impedance*. Pada saat itu hasil pemeriksaan sangat bergantung pada keahlian petugas analisis (Fitrianingsih, 2018).

### 3. Prinsip *Hematology Analyzer*

Prinsip dasar *hematology analyzer* adalah pengukuran dan penyerapan cahaya pada panjang gelombang tertentu saat sampel dianalisis. *Hematology analyzer Arcus Pro* menggunakan prinsip impedansi listrik, yang mengukur perubahan hambatan listrik yang terjadi saat sel-sel darah melewati

mikroapertur (celah mikro). Darah diencerkan dengan larutan pengencer dan kemudian dialirkan melalui mikroapertur yang dilengkapi dengan dua elektroda, yaitu elektroda sekuensial dan konstan. Di mana arus listrik mengalir secara kontinu. Perubahan impedansi yang terjadi pada kedua elektroda sesuai dengan ukuran sel yang melewati arus tersebut kemudian dianalisis oleh sistem elektronik (Andika, 2018).

#### **4. Kelebihan dan Kekurangan *Hematology Analyzer***

Adapun kelebihan dan kekurangan metode Automatik *Hematology Analyzer* adalah sebagai berikut:

- 1) Kekurangan metode otomatis hematology analyzer
  - a) Alat ini tidak dapat menghitung sel-sel abnormal, seperti sel-sel yang belum matang pada leukemia, infeksi bakteri, sepsis, dan kondisi serupa.
  - b) Alat ini tidak dapat menghitung dengan akurat ketika jumlah sel sangat tinggi.
- 2) Kelebihan metode otomatis hematology analyzer
  - a) Efisiensi waktu, volume, sampel
  - b) Ketepatan hasil (Wahyuni, 2022).

#### **5. Spesifikasi *Hematology Analyzer ABX Pentra XL 80***



**Gambar 2.** Dokumentasi Pribadi

Alat *Hematology Analyzer ABX Pentra XL 80* ini memiliki berbagai spesifikasi dan kelebihan sebagai berikut :

- a) dapat melakukan 80 tes per jam
- b) Memiliki kapasitas auto-sampel untuk 100 tabung
- c) Mampu melakukan pemeriksaan menggunakan tabung baik yang tertutup maupun terbuka
- d) Menyediakan 20 parameter pemeriksaan, termasuk 10 untuk CBC dan 10 untuk DIFF
- e) Memerlukan volume sampel yang kecil (30  $\mu$ L untuk Mode CBC dan 53  $\mu$ L untuk Mode CBC+DIFF)
- f) Dilengkapi dengan mode pengenceran otomatis (CDR)
- g) Memiliki fitur pengulangan pemeriksaan otomatis (Re-run).
- h) Menyediakan validasi terintegrasi.

Alat ini melakukan pemeriksaan menggunakan prinsip kerja seperti impedansi, fotometri, interaksi numerik, sistem hidrodinamik sekuensial ganda (DHSS), dan perhitungan. Alat ini dapat menghitung lima parameter diferensiasi (5 DIFF), termasuk jumlah basofil, dengan menggunakan lima bahan: *Diluent*, *Lysebio*, *Clener*, *Eosinofix*, dan *Basolyse II* adalah bahan yang digunakan. Alat ini dilengkapi dengan layar sentuh berwarna yang menampilkan data dari 20 parameter pemeriksaan, seperti diagram, histogram, matriks, dan narasi hasil pemeriksaan, untuk mempermudah penggunaannya. Hematology Analyzer ABX Pentra XL 80 menggunakan bahan kalibrasi ABX Minocal dan bahan kontrol ABX Diftroll, yang diproduksi khusus oleh Horiba Medical untuk memastikan kualitas alat.