

KEMBAR PENGESAHAN

Judul : Analisis Hubungan Kadar Leukosit dan Kadar Eosinofil dengan Tingkat Keasaman Asam Lambung pada Anak di RSUD Dr. Pangeran Soedono
 Nama : Calvin Berkat Nugraha Husada
 NIM : 20100117

Dosen Pembimbing I

(Dr. David M.T. Samangrissep, M.Kes)

Dosen Pembimbing II

(Dr. Leo Simanjuntak, Sp. OG)

Dosen Pengaji

(Dr. Kevin A. Stanggoung, M. Biomed)

Ketua P5KK

(Dr. Ade P. Simanjuntak, M. Biomed)

Dekan Fakultas Kedokteran
 Universitas HKBP Nommensen

(Dr. Leo Simanjuntak, Sp. OG)

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan sebuah penyakit infeksi yang ditularkan ke manusia melalui nyamuk sebagai vektornya. Nyamuk penyebar atau vektor dari virus penyebab dengue sendiri adalah *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*.¹ Demam Berdarah Dengue termasuk sepuluh besar penyebab perawatan rumah sakit pada anak-anak.² Infeksi virus dengue ini menyebabkan 100 juta kasus demam akut dan 500 ribu kasus berat, yaitu DBD dan SSD (Sindrom *Syok Dengue*) dengan 22.000 kasus kematian, sebagian besar diantaranya anak di bawah 15 tahun.³

Terdapat tiga fase dalam proses terjadinya DBD, yaitu fase demam, kritis dan pemulihan. Fase demam adalah fase dimana terjadi kenaikan suhu tubuh dari penderita secara mendadak biasanya sekitar 40°C dan biasanya terjadi selama seminggu pertama gejala DBD, lalu ada fase kritis, yaitu fase terjadinya penurunan suhu dari 37,5°C -38°C biasanya pada saat menuju hari ketiga hingga ketujuh, dan berikutnya fase pemulihan yang secara bertahap terjadi selama dua hingga tiga hari, dan pada fase ini biasanya pasien mengalami gejala bradikardi.⁴

Indonesia menjadi salah satu negara endemis dari DBD dan penyebarannya sangatlah luas di seluruh wilayah di Indonesia. Orang yang terkena DBD biasanya mengalami gejala-gejala yang khas seperti demam yang mendadak, sakit kepala, rasa nyeri di bola mata, serta juga mengalami mimis dan atau gusi berdarah.¹

Menurut data dari *World Health Organization* (WHO), Terjadi peningkatan kasus DBD pada tahun 2022 yaitu 2,8 juta, dimana peningkatan ini dinilai naik dua kali lipat apabila dibandingkan dengan tahun 2021 yaitu ada 1,2 juta kasus yang terlapor di negara Amerika. Peningkatan kasus pada tahun 2022 dengan total 2.809.818 kasus DBD dan di dalamnya terdapat 1.290 kasus meninggal dengan perbandingan kasus meninggal tiga kali lipat dari tahun 2021 yaitu 1.269.004 kasus dengan 437 kasus meninggal.⁵

Menurut Kemenkes tahun 2021 proporsi penderita DBD per golongan umur dari tahun 2017 sampai dengan tahun 2020 dapat dilihat pada tabel di bawah ini:⁶

Tabel 1.1 Data Pokok DBD per Golongan Umur

Data	TAHUN			
	2017	2018	2019	2020
Proporsi penderita per golongan umur				
◊ < 1 th	2,18 %	1,55 %	2,15 %	3,02 %
◊ 1 – 4 th	12,05 %	8,96 %	9,22 %	14,55 %
◊ 5 – 14 th	38,45 %	41,25 %	41,8 %	33,08 %
◊ 15 – 44 th	34,22 %	38,35 %	37,28 %	37,65 %
◊ > 44 th	13,11 %	9,89 %	9,55 %	11,70 %

Sumber: Kemenkes RI. (2021)⁶

Dari tabel di atas menurut Kemenkes RI (2021) berdasarkan data pokok DBD per golongan umur dari tabel 1.1 di atas menunjukkan bahwa dari tahun 2018 sampai dengan tahun 2020 sebagian besar DBD terjadi pada anak usia 5 sampai dengan 14 tahun.

Menurut Handayani (2022) Demam Berdarah Dengue dapat menyerang seluruh kelompok umur. Mayoritas kasus DBD terjadi pada anak kelompok umur dibawah 15 tahun. Angka kesakitan dan kematian pada anak cenderung meningkat, sehingga perlu lebih diperhatikan gejala klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium.²

Kejadian DBD pada anak usia muda karena faktor daya tahan tubuh yang belum sempurna bila dibandingkan pada dewasa. Anak berisiko lebih tinggi terkena penyakit termasuk yang disebabkan oleh virus dengue. Perbedaan usia yang didapat mungkin karena kebiasaan nyamuk yang aktif menggigit di siang hari, pada jam tersebut anak bermain di luar rumah. Pengaturan transmisi penyakit DBD yang terjadi saat ini didapatkan telah bergeser ke fasilitas umum, seperti sekolah, masjid, gereja, dan tempat bermain anak.³

Menurut data Badan Pusat Statistik (BPS) pada Tahun 2022, tercatat terdapat 2923 kasus DBD di Provinsi Sumatera Utara, dimana kasus tertinggi di tingkat kabupaten terdapat di Kabupaten Deli Serdang dengan jumlah 803 kasus, dan pada tingkat kota, kasus tertinggi DBD terjadi di Kota Medan dengan jumlah 652 kasus.⁷ Menurut Laporan Tahunan Kemenkes RI (2023) Provinsi Sumatera Utara memegang urutan keempat tertinggi kasus DBD sesudah Provinsi Jawa Barat, Jawa Timur dan Jawa Tengah yaitu sebesar 8.541 kasus. Sebagian besar kasus dengue terjadi pada kelompok usia kurang dari 15 tahun (61%).⁸

Morbiditas dan mortalitas anak yang terjangkit DBD cenderung meningkat sehingga diperlukan perhatian lebih, baik pada derajat klinik maupun hasil laboratorium. Pada awal demam, leukopenia menjadi penanda terjadinya suatu infeksi virus. Trombositopenia menggambarkan ada tidaknya disfungsi pembekuan darah, sedangkan jumlah hematokrit menggambarkan permeabilitas vaskular.³

Leukosit atau sel darah putih adalah salah satu komponen darah yang berperan dalam sistem imun tubuh. Leukosit sendiri terbagi atas granulosit (neutrofil, eosinofil, basofil) dan agranulosit (limfosit dan monosit). Nilai normal

leukosit dalam darah adalah 4.000-11.000 sel/ μ L. Apabila nilai leukosit berada dibawah angka normal maka dikatakan dengan leukopenia dan apabila nilainya berada diatas angka normal maka dikatakan dengan leukositosis.⁹

Trombosit atau keping darah adalah komponen darah yang berperan penting pada kaskade koagulasi. Jumlah trombosit yang normal berkisar antara 150.00-400.000 sel/ μ L. Apabila nilai trombosit dalam darah berada dibawah angka normal maka dikatakan dengan trombositopenia dan apabila nilai dari trombosit dalam darah berada diatas normal maka dikatakan dengan trombositosis.¹⁰

Dalam mencegah progresivitas penyakit DBD, beberapa studi telah dilakukan untuk meninjau keparahan penyakit dengan melakukan evaluasi terhadap beberapa parameter laboratorium seperti leukosit. Sebuah studi menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang sangat erat antara keadaan leukopenia ($<4.000/\mu$ L) dengan derajat dari penyakit DBD, dimana memiliki nilai prediktif positif sebesar 85,5%.¹¹ Peneliti lain menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara leukosit dengan tingkat keparahan DBD (Leonard Nainggolan dkk (2020) dan I Kadek Candra dkk (2017), namun penelitian ini tidak sejalan dengan hasil penelitian lain yang menyatakan bahwa tidak adanya hubungan antara leukosit dengan derajat keparahan DBD.^{3,12,13}

Infeksi virus dengue penyebab DBD ditandai dengan adanya kebocoran plasma dan penurunan jumlah trombosit. Kebocoran plasma yang terjadi pada pasien ditandai dengan hemokonsentrasi yaitu peningkatan nilai hematokrit $>20\%$, serta adanya trombositopenia yang berperan untuk memunculkan manifestasi

perdarahan. Adanya kebocoran plasma dan manifestasi perdarahan tersebut pada pasien DBD dapat mengakibatkan perburukan yang jika dibiarkan dapat menimbulkan terjadinya syok. Trombositopenia pada penderita DBD diyakini karena DENV NS1 dan NS2 menginduks imunitas humoral yang menginduksi kerusakan sel endotel dan apoptosis lalu terjadi aktivasi sel mononuklear darah perifer (PBMC) melalui Toll-like receptor 4 (TLR4) yang akan difagositosis oleh makrofag.¹⁴

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Rosdiana dkk (2017), dari hasil korelasi trombosit DBD didapatkan rerata kadar trombosit yang semakin menurun pada setiap peningkatan derajat klinik DBD, penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan badan Litbang Kesehatan di lima RSUD Jakarta yang menyatakan bahwa trombosit berhubungan dengan derajat klinik DBD.³

Survery awal yang dilakukan di RSUD Dr. Pirngadi Medan menunjukkan bahwa terdapat jumlah data pasien DBD anak dengan usia 0-17 tahun periode 2021-2022 sebanyak 164 orang.

Berdasarkan latar belakang diatas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai Analisis Hubungan Kadar Leukosit dan Kadar Trombosit dengan Tingkat Keparahan Kasus DBD pada Anak di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam laporan akhir ini adalah bagaimana analisis hubungan kadar leukosit dan kadar trombosit dengan tingkat keparahan kasus DBD pada anak di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk menganalisis hubungan kadar leukosit dan kadar trombosit dengan tingkat keparahan kasus DBD pada anak di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Untuk menganalisis hubungan kadar leukosit dengan tingkat keparahan kasus DBD pada Anak di RSUD Dr. Pirngadi Medan.
2. Untuk menganalisis hubungan kadar trombosit dengan tingkat keparahan kasus DBD pada Anak di RSUD Dr. Pirngadi Medan

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Untuk menambah ilmu pengetahuan terutama tentang hubungan leukosit dan trombosit terhadap tingkat keparahan kasus DBD pada anak dan sebagai sumber referensi baru bagi peneliti lain yang ingin melakukan penelitian dengan variabel yang sama.

1.4.2 Bagi Institusi

Bagi institusi hasil penelitian yang diperoleh dari penelitian ini dapat dijadikan suatu tolak ukur serta upaya rumah sakit dalam meningkatkan kualitas pelayanan.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Bagi masyarakat manfaat yang dapat diambil adalah sebagai sumber informasi dalam mengetahui tingkat keparahan DBD dan meningkatkan minat masyarakat dalam mencegah DBD.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Berdarah Dengue

2.1.1 Definisi

Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh gigitan nyamuk *Aedes aegypti* atau *Aedes albopictus* yang banyak ditemui di daerah tropis dan subtropis. DBD kini telah menjadi masalah kesehatan yang terjadi di masyarakat, secara khusus di Indonesia dimana DBD telah menyebar secara luas di Indonesia sejak tahun 1968 dan terus berkembang kasusnya hingga saat ini. DBD menjadi salah satu penyakit yang memiliki proses sangat cepat dengan tingkat pengobatan yang lambat sehingga menimbulkan angka kematian yang cukup tinggi. Penyakit DBD terbagi atas tiga, yaitu Demam Dengue (DD), Demam Berdarah Dengue (DBD), dan *Expanded Dengue Syndrome* (EDS). Virus dengue merupakan virus golongan arthropod-borne viruses, genus flavivirus, famili Flaviviridae. Virus dengue memiliki 4 serotipe yaitu (DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4).¹⁵

16

2.1.2 Epidemiologi

Secara global, menurut data dari *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), per 9 maret 2023, *Pan American Health Organization*(PAHO) telah melaporkan kasus sebanyak 339.126 dengan 83 kasus kematian, di

Amerika Serikat, dimana negara terlapor dengan kasus terbanyak adalah Brazil (240.482), Bolivia (31.283), Peru (20.022), Kolombia (15.972), dan Nikaragua (13.187). Di Asia sendiri, data per tahun 2023 yang terdata untuk kasus DBD terjadi di negara Bangladesh 758 kasus dengan sembilan kasus kematian, Kamboja 580 kasus dengan satu kasus kematian, Laos 271 kasus, Malaysia 11.127 kasus dengan enam kasus kematian, Singapura 1.746 kasus, Sri Lanka 12.496 kasus, Vietnam 11.991 kasus.¹⁷

Penyebaran DBD sendiri di Indonesia cukup luas, menurut Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. HK.01.07/MENKES/9845/2020 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Infeksi Dengue Pada Dewasa, bahwa DBD pernah menjadi Kejadian Luar Biasa (KLB) yang dilaporkan pertama kali pada tahun 1968 di Jakarta dan Surabaya. Dalam kurun waktu 50 tahun, angka kematian DBD telah dapat diturunkan hingga dibawah 1%. Pada kurun waktu antara 2008-2017 angka Incidence Rate (IR) Berada dikisaran antara 26,1-78,8 per 100.000 penduduk. Pada tahun 2018, jumlah kasus DBD di Indonesia terdata sebanyak 65.602 kasus, dengan CFR 0,71% yang berarti terjadi 467 kasus kematian pertahun atau 1,3 kasus kematian perhari.¹⁵

Untuk daerah Sumatera Utara sendiri, menurut data Badan Pusat Statistik (BPS) pada Tahun 2022, tercatat terdapat 2923 kasus DBD di provinsi Sumatera Utara, dimana kasus tertinggi ditingkat kabupaten terdapat di kabupaten Deli Serdang dengan jumlah 803 kasus, dan pada tingkat kota, kasus tertinggi DBD terjadi di kota Medan dengan jumlah 652 kasus.¹⁸

2.1.3 Etiologi

DBD adalah sebuah penyakit infeksi virus yang disebabkan oleh gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dengan genus *Flavivirus* dan famili *Flaviridae*. Nyamuk *Aedes aegypti* berperan sebagai host bagi virus dengue dan vektor utama pembawa virus tersebut dalam proses infeksi ke manusia. Nyamuk *Aedes aegypti* yang biasanya membawa virus dengue adalah nyamuk betina yang di dalamnya terdapat virus dengue. Nyamuk *Aedes aegypti* betina memiliki sifat antropofilik atau menghisap darah manusia untuk mematangkan telurnya, pada umumnya siang hari atau pagi hingga petang hari, pada waktu-waktu tersebut nyamuk betina akan lebih sering mengigit dan menyebarkan virus dari manusia ke manusia melalui darah. Nyamuk *Aedes aegypti* banyak hidup di perumahan dan tempat-tempat umum yang memiliki genangan air, baik itu di sebuah wadah seperti plastik bekas, kaleng, ban maupun di daerah gelap yang memiliki genangan air lainnya. Namun begitu, nyamuk *Aedes aegypti* senang meletakkan telurnya pada tempat penampungan air yang bersih. Telur nyamuk *Aedes aegypti* yang bersentuhan dengan air nantinya akan berubah menjadi larva berupa jentik-jentik yang kemudian berubah menjadi pupa dan setelahnya menjadi nyamuk dewasa. Nyamuk lainnya yang dapat berperan sebagai vector pembawa virus dengue adalah *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis*, dan *Aedes scutellaris* walaupun kasusnya sangat jarang terjadi.¹⁹

2.1.4 Patogenesis DBD

Patogenesis dari infeksi virus dengue terutama pada mekanismenya terhadap manifestasi DBD ataupun SSD masih belum dapat dijelaskan secara utuh, hal ini dikarenakan kurangnya model hewan yang tepat membuat pemahaman

tentang patogenesis DBD menjadi terhambat. Data-data dari percobaan dan otopsi telah menunjukkan peran penting dari sistem organ dalam patogenesis DBD ataupun SSD, yaitu sistem imun hati, dan sel endotel vaskular.²⁰

Hal yang melatarbelakangi genetik dari pejamu dapat mempengaruhi respon dari sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi DENV. Inokulasi dari DENV melalui dermis dapat menginfeksi sel langerhans dan juga keratinosit. Virus lalu akan menyebar di dalam darah (viremia primer) dan akan menyerang makrofag dalam jaringan pada beberapa organ. Replikasi dari DENV di dalam sel dendritik, monosit, dan juga makrofag serta replikasi di dalam sel endotel, sel stroma di sumsum tulang dan hepatosit akan menentukan viral load dalam darah. Viral load adalah faktor resiko yang penting dalam perkembangan penyakit yang serius. Infeksi ke makrofag, hepatosit, dan sel endotel dapat mempengaruhi respon hemostatik dan imun terhadap DENV.²⁰

Virus dengue akan terpecah menjadi peptida ketika berada di dalam makrofag yang akan bertindak sebagai sel penyaji antigen (APC). Lalu kompleks histokompatibilitas utama kelas II (MHC) akan berikatan dengan peptida-peptida yang lalu akan terekspos pada permukaan APC sebagai sinyal untuk sel T CD4 dalam proses polarisasi menjadi sel Th1 dan Th2, sel stimulator T CD4+ dan sel T CD8+. Sel Th1 lalu akan mengeluarkan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IFN- γ , IL-2 dan IL-12. Lalu Interleukin-2 akan mengaktifkan T sitotoksik CD8+ yang melisis sel MHC kelas I yang sudah terinfeksi. Setelah itu, sel Th2 akan menghasilkan sitokin anti-inflamasi seperti IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 dan IL-13 yang

akan mengaktifkan sel B-limfosit dan merubahnya menjadi sel plasma dalam pembentukan antibodi.²⁰

Seseorang yang terinfeksi virus dengue, awalnya akan menghasilkan antibodi IgM, yang akan merespon dengan cara menetralkan aktivitas dari DENV yang menular. Antibodi IgM biasanya akan muncul pada hari ketiga setelah munculnya demam dan akan bertahan hingga 2 sampai 3 bulan dan dalam beberapa kejadian dapat bertahan sampai 8 bulan. Antibodi IgG akan meningkat dengan puncak antibodi IgM dan akan terdeteksi dalam darah lebih lama dari antibodi IgM.²⁰

Infeksi dengue sekunder biasanya akan ditandai dengan meningkatnya antibodi IgG yang cepat dibandingkan dengan infeksi primernya. Respon cepat ini dapat disebabkan oleh stimulasi dari sel B memori oleh infeksi primer. Antibodi yang muncul ini berfungsi menetralkan virus dari serotipe homolog lebih baik daripada serotipe heterolog pada infeksi primer. Hematopoiesis yang ditekan bergantung pada derajat infeksi sel stroma di sumsum tulang dan kadar IL-6, IL-8, IL-10 serta IL-18. Viral load yang tinggi di dalam darah akan menginfeksi sel endotel, lalu akan merangsang aktivitas trombosit sehingga terjadi trombositopenia dan menonaktifkan fungsi dari trombosit dan dapat mengakibatkan kerapuhan kapiler yang menyebabkan petechiae, memar, dan perdarahan pada mukosa gastrointestinal yang khas pada DBD.²⁰

Infeksi yang secara bersamaan akan merangsang respon dari sistem imun seluler dan memproduksi antibody spesifik DENV. Antibodi IgM lalu bereaksi menyilang dengan sel endotel, merangsang produksi dari trombosit dan plasmin,

meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan koagulopati. Antibodi IgG lalu akan berikatan dengan virus yang heterolog pada infeksi sekunder, lalu akan meningkatkan infeksi APC dan berkontribusi dalam meningkatnya viral load selama viremia sekunder.²⁰

Viral load yang tinggi dapat menyebabkan stimulasi berlebihan oleh sel T. Sel T lintas-reaktif akan memperlambat viral load yang tinggi menyebabkan stimulasi berlebih pada sel T. Sel T lintas-reaktif akan memperlambat pembersihan virus dan menghasilkan sitokin pro-inflamasi dan mediator lainnya. Sitokin yang melimpah ini menginduksi perubahan sel endotel yang menyebabkan koagulopati dan karakteristik kebocoran plasma dari SSD.²⁰

2.1.5 Manifestasi Klinis DBD

Manifestasi klinis DBD biasanya ditandai dengan empat manifestasi klinis utama yang berupa demam tinggi, fenomena hemoragik, serta tidak jarang terjadi hepatomegali dan kegagalan sirkulasi, karakteristik utama demam akut fase awal DBD adalah suhu $>39^{\circ}\text{C}$ selama kurang lebih 2-7 hari.²¹

2.1.6 Derajat Klinis/Tingkat Keparahan DBD²²

Tabel 2.1 Derajat Klinis dan klasifikasi DBD berdasarkan WHO

DD/DBD	Derajat	Manifestasi Klinis	Hasil Lab
Demam Dengue (DD)		<ul style="list-style-type: none"> • Sakit kepala • Nyeri retro-orbital • Mialgia • Artralgia/Nyeri tulang • Ruam • Manifestasi perdarahan • Tanpa bukti kebocoran plasma 	<ul style="list-style-type: none"> • Leukopenia (≤ 5000 sel/mm³) • Trombositopenia (< 150.000 sel/mm³) • Meningkatnya hematokrit (5%-10%) • Tanpa bukti kebocoran plasma
DBD	I	<ul style="list-style-type: none"> • Demam dengan manifestasi perdarahan (Positif pada tes tourniquet) • Adanya bukti kebocoran plasma 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombositopenia (< 100.000 sel/mm³) • Meningkatnya hematokrit $\geq 20\%$
DBD	II	<ul style="list-style-type: none"> • Seperti grade I dengan perdarahan spontan 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombositopenia (< 100.000 sel/mm³) • Meningkatnya hematokrit $\geq 20\%$
DBD	III	<ul style="list-style-type: none"> • Seperti grade I dan II dengan kegagalan sirkulasi yang berupa nadi yang melemah, nadi yang menyempit dengan tekanan ≤ 20 mmHg, adanya hipotensi, serta gelisah 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombositopenia (< 100.000 sel/mm³) • Meningkatnya hematokrit $\geq 20\%$
DBD	IV	<ul style="list-style-type: none"> • Seperti grade III dengan adanya syok berat dan Tekanan darah dan nadi tidak ditemui. 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombositopenia (< 100.000 sel/mm³) • Meningkatnya hematokrit $\geq 20\%$

2.1.7 Penegakan Diagnosa DBD

2.1.7.1 Pemeriksaan Hematologi

Pada pemeriksaan hematologi, biasanya pada pasien dengan infeksi dengue akan menunjukkan keadaan leukopenia atau penurunan jumlah sel darah putih ($\leq 5000/mm^3$), keadaan trombositopenia atau penurunan jumlah sel darah merah ($\leq 150.000/mm^3$), serta peningkatan hematokrit senilai 5%-10%. Pada pasien dengan demam berdarah dengue akan menunjukkan keadaan trombositopenia ($\leq 100.000/mm^3$), peningkatan hematokrit 5%-10% dengan nilai uji *rumple leed* positif 20 yang berarti adanya petechiae berukuran 2,5 cm² yang biasanya terekspos di volar lengan bawah.²⁰

1) Pemeriksaan Serologi

a) IgG Dan IgM (ELISA)

Deteksi antibodi yang spesifik yaitu Imunoglobulin M dan G dengan menggunakan tes MAC-ELISA paling banyak dilakukan untuk mendiagnosa DBD. Kontrol yang dilakukan juga sederhana dan cepat, hanya membutuhkan sedikit peralatan saja. Uji MAC-ELISA didasari oleh deteksi antibody IgM spesifik dengue yang terdapat dalam serum dan diikat oleh IgM anti-human yang berlapis fase solid. Serum dari pasien yang di dalamnya terdapat IgM spesifik dengue kemudian akan diikat dengan antigen dengue dan akan dideteksi dengan penambahan antibodi anti-dengue yang dilabeli dengan enzim. Substrat yang ditambahkan tersebut akan bereaksi dengan enzim kemudian akan menghasilkan reaksi warna.²⁰

Tes untuk IgG dengan ELISA indirek biasanya juga digunakan untuk membedakan antara infeksi dengue primer dan sekunder. juga dapat digunakan untuk membedakan antara infeksi dengue primer dan sekunder. Tes ini juga sederhana dan mudah untuk dilakukan. Namun tes IgG-ELISA tidak begitu spesifik dengan menunjukkan reaktivitas menyilang multipel diantara flavivirus, sehingga tak dapat digunakan untuk menentukan serotipe virus dengue yang menginfeksi. Tes ini biasanya banyak dilakukan dengan kombinasi untuk dapat mengkonfirmasi diagnosis.²⁰

b) Pemeriksaan NS1

Protein NS1 merupakan suatu glikoprotein yang dapat diproduksi oleh semua flavivirus yang penting bagi replikasi dan juga kelangsungan hidup virus tersebut. Protein ini akan disekresikan oleh sel mamalia yang terinfeksi tetapi tidak dengan serangga. Antigen NS1 akan muncul pada hari pertama setelah timbulnya demam dan akan turun ke tingkat yang tidak terdeteksi setelah 5-6 hari. Tes dengan basis antigen seperti ini dapat digunakan untuk mendiagnosis secara dini.²⁰

c) Pemeriksaan Asam Nukleat

(1) *Nested* RT-PCR

Tes ini dilakukan dengan menggunakan primer dengue universal yang menargetkan wilayah C/PRM genom dari virus sebagai amplifikasi awal dan langkah transkripsi balik yang diikuti dengan amplifikasi PCR yang bersarang pada serotipe secara khusus²⁰

(2) *One Step Multiplex* RT-PCR

Tes ini merupakan tes alternatif untuk nested RT-PCR. Kombinasi dari oligonukleotida primer dengan empat serotipe yang spesifik akan digunakan dalam satu tahapan reaksi dalam identifikasi serotipe. Produk yang dipisahkan dari reaksi tersebut dengan elektroforesis menggunakan gel agarose yang nampak sebagai band dengan berat molekulnya berbeda setelah dilakukan pewarnaan gel menggunakan etidium bromide dan akan dibandingkan dengan penanda dengan berat molekulnya standar. Serotipe dengue dapat diidentifikasi berdasarkan ukuran bandnya.²⁰

(3) *Real Time RT-PCR*

Tes ini dilakukan dengan menggunakan pasangan primer dan probe yang khas untuk setiap serotipe dengue. Dengan menggunakan fluoresen probe dapat memungkinkan deteksi cepat reaksi produk, dengan menggunakan mesin PCR khusus dan tanpa memerlukan elektroforesis. Tes RT-PCR dapat dilakukan dengan singleplex (hanya mendeteksi satu serotipe saja pada satu waktu) atau multiplex (mampu mengidentifikasi keempat serotipe dari satu sampel).²⁰

(4) *Isothermal Amplification Method*

Uji amplifikasi berbasis asam nukleat/*Nucleic acid sequence-based amplification assay* (NASBA) adalah uji amplifikasi isothermal dengan RNA spesifik tanpa perangkat siklus termal. Langkah awalnya adalah transkripsi terbalik dengan target RNA berantai tunggal yang ditranskripsi menjadi molekul DNA berantai ganda yang berfungsi sebagai template untuk transkripsi RNA. Kemudian amplifikasi dari

RNA akan dideteksi oleh *electroluminescence* atau secara waktu nyata menggunakan probe suar berlabel fluoresensi. Sensitivitas dari metode ini berkisar antara 80% hingga 100% untuk isolasi virus dan tergantung pada daerah genom target yang digunakan sebagai primer dan metode yang digunakan untuk amplifikasi atau deteksi produk PCR. Keunggulan dari metode ini adalah sensitivitas dan juga spesifisitas yang tinggi, kemudahan deteksi serotipe dan deteksi dini dari infeksi, namun dalam menjalankan metode ini cukup mahal karena membutuhkan peralatan yang canggih dan SDA yang terampil.²⁰

2.2 Leukosit

Leukosit merupakan sel darah berfungsi utama pada sistem pertahanan tubuh untuk melindungi tubuh dari penyakit. Jumlah leukosit normal dalam darah yaitu 4.000 sampai 11.000/mm³. Jika kadar leukosit lebih rendah pada batas normal maka akan terjadi keadaan leukopenia, dan jika sel darah putih tinggi hingga melewati batas normal maka disebut leukositosis.²³

Leukosit terbagi menjadi 2 golongan yaitu:

1. Granulosit

a. Eosinofil

Eosinofil berjumlah 1-4% dari jumlah total leukosit. Eosinofil akan meningkat jika seseorang terkena alergi atau infeksi parasit (misalnya cacing). Eosinofil akan berusaha membunuh atau menghancurkan cacing dan parasit lainnya.²³

b. Neutrofil

Neutrofil berjumlah 60-70% dari jumlah total leukosit. Neutrofil terbagi menjadi 2 yaitu neutrofil batang atau spike serta neutrofil segment. Neutrofil batang disebut juga sebagai neutrofil tapal kuda dikarenakan mempunyai nukleus berbentuk tapal kuda. Selama tahapan pematangan, bentuk nukleus akan tersegmentasi sehingga terbentuk neutrofil segment. Neutrofil segment disebut juga sebagai neutrofil polimorfonuklear karena memiliki banyak segmen pada nukleusnya yang berbeda serta dikaitkan oleh untaian kromatin.²³

c. Basofil

Basofil berjumlah 0,25-0,5% dari jumlah total leukosit. Sel basofil ini merupakan struktur pada sel mast, yang akan tersebar pada jaringan ikat diseluruh tubuh. Basofil dan sel mast berisi histamin dan juga heparin (antikoagulan) yang tinggi. Basofil dan sel mast dapat menghasilkan histamin saat tubuh sedang merasakan alergi, sementara heparin bisa memberi kecepatan pembuangan partikel lemak pada aliran darah sesudah orang mengkonsumsi makanan berlemak.²³

2. Agranulosit

a. Monosit

Monosit berjumlah 2-6% dari jumlah total leukosit, monosit berfungsi menjadi sel progenitor makrofag yang berfungsi sebagai fagosit sel mononuklear, seperti osteoklas, makrofag, sel pada jaringan ikat dan organ.²³

b. Limfosit

Limfosit berjumlah antara 25-33% dari jumlah total leukosit, limfosit akan mengalami proliferasi, atau limfositosis ketika seorang mengalami leukemia, infeksi virus, reaksi hipersensitivitas, dan juga limfoma. Kadar limfosit yang didapati pada seorang anak biasanya lebih banyak daripada orang dewasa. Limfositosis lebih banyak terjadi pada anak karena berhubungan dengan pertumbuhan dan perkembangan sistem imun yang cepat. Limfosit berfungsi sebagai sel pengatur dan sel efektor pada system imun adaptif, lebih besar dari limfosit kecil yang dikandung butiran kasar azurofilik. Berdasarkan fungsinya, limfosit tersusun atas dua macam yaitu sel B yang menghasilkan antibodi serta sel T yang dapat merusak maupun menguraikan sel yang sudah terinfeksi virus serta sel mutan yang dikaitkan dengan imunitas seluler.²³

2.3 Trombosit

2.3.1 Pengertian Trombosit

Trombosit merupakan sel-sel atau potongan kecil sitoplasma megakariosit. Secara umum trombosit normal berkisar antara 150.000-400.000/ μ L atau sekitar $250 \times 10^9 /L$ ($150- 400 \times 10^9 /L$). Seseorang dapat mengalami trombositopenia, atau kekurangan trombosit apabila jumlah trombositnya kurang dari 150.000 dan sebaliknya, jika lebih dari 400.000 trombosit dalam darah, seseorang akan mengalami trombositosis, atau trombosit yang terlalu banyak. Kadar trombosit dibagi menjadi tiga kategori, jika $<150.000 /\mu$ L disebut rendah, jika 150.000-400.000 / μ L merupakan kadar normal dan jika $> 400.000 /\mu$ L disebut tinggi.²³

Trombosit berperan penting pada proses koagulasi dengan berkumpul di tempat terjadinya cedera, dengan cara menempel pada pembuluh darah yang rusak dan membentuk platform koagulasi. Hasilnya adalah sumbat fibrin yang dapat menutup luka dan mencegah pendarahan. Hitung jumlah trombosit merupakan salah satu cara untuk memperkuat diagnosis, perjalanan penyakit, kemudian untuk memantau hasil terapi, serta penentuan ada tidaknya suatu penyakit. mm^3 atau $\text{sel}/\mu\text{L}$ adalah satuan yang sering digunakan untuk hitung jumlah trombosit.²³

2.3.2 Struktur Trombosit

Ukuran trombosit berkisar antara 1-4 μ , beberapa sel trombosit akan membentuk cakram (piringan) serta tidak bernukleus. Trombosit berdiameter 0,75 - 2,25 μm , meskipun trombosit tidak bernukleus, namun bisa melakukan sintesis protein walaupun terbatas, karena masih memiliki sebagian RNA di dalam sitoplasma. Struktur trombosit tersusun dari membran trombosit yang bersumber dari fosfolipid.²³

2.3.3 Fungsi Trombosit

Trombosit berperan pada proses koagulasi dengan berkumpul di tempat cedera terjadi, dengan cara menempel pada pembuluh darah yang rusak dan membentuk platform koagulasi. Hasilnya adalah sumbat fibrin yang dapat menutup luka dan mencegah pendarahan. Hitung jumlah trombosit merupakan salah satu cara untuk memperkuat diagnosis, perjalanan penyakit, kemudian untuk memantau hasil terapi, serta penentuan ada tidaknya suatu penyakit.²³

2.4 Hubungan Antara Leukosit dan Trombosit terhadap Tingkat Keparahan DBD

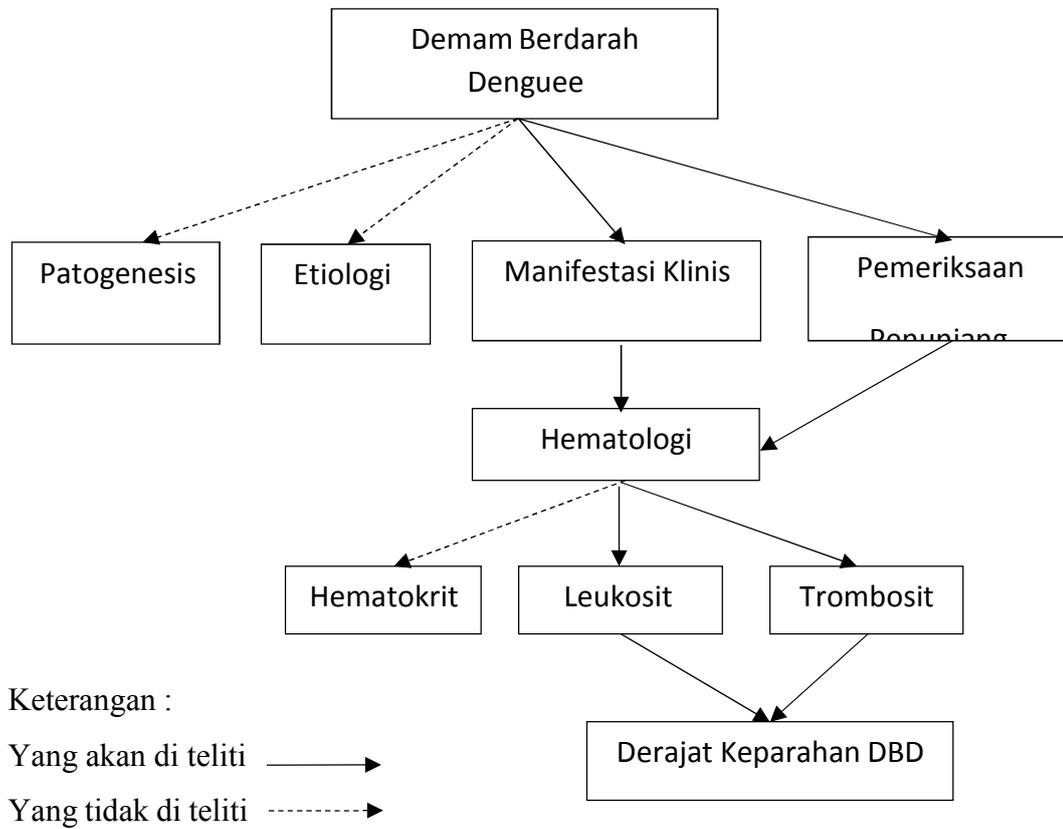
2.4.1 Hubungan Antara Leukosit terhadap Tingkat Keparahan DBD

Pada penderita DBD, dapat terjadi leukopenia ringan hingga leukositosis. Leukopenia pada penderita DBD dapat dideteksi dalam beberapa hari saat demam pertama dan ketiga sekitar 50% pada DBD dengan derajat ringan. Sebagian besar kasus seperti ini terjadi karena disebabkan oleh *polymorphonuclear neutrophilic leukocyte* (PMN) matur yang berdegenerasi serta proses pematangan PMN muda itu sendiri. Pada saat demam mulai turun, maka akan terjadi penurunan jumlah leukosit dan neutrofil yang diikuti dengan limfositosis relatif. Leukopenia akan mencapai puncak klimaks ketika demam berangsur turun dan akan mulai kembali normal pada 2-3 hari setelah turunnya demam. Pada temuan pertama dirumah sakit, tes darah putih terdapat hasil bahwa pasien dengan infeksi dengue ringan jika dibandingkan dengan pasien dengan infeksi dengue lebih tinggi seperti grade II atau lebih, pasien dengan derajat tinggi akan menunjukkan jumlah leukosit lebih tinggi daripada pasien dengan infeksi dengue derajat ringan.²⁴

2.4.2 Hubungan Antara Trombosit terhadap Tingkat Keparahan DBD

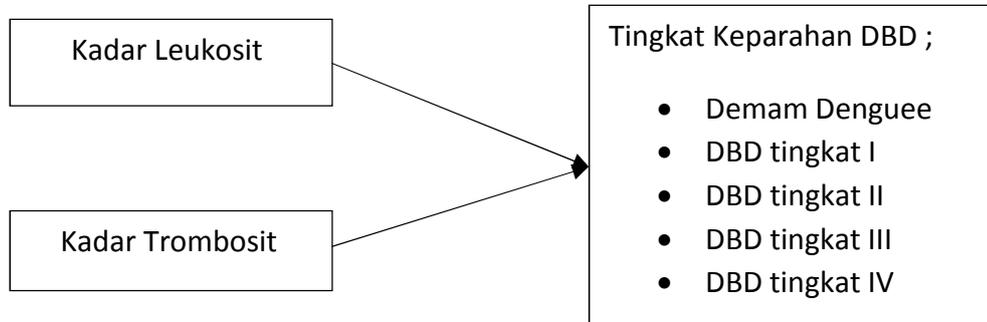
Pada beberapa penelitian, ditemui bahwa penderita DBD menunjukkan adanya hubungan antara Trombosit dengan tingkat keparahan DBD, dimana semakin rendah jumlah, trombosit, maka akan semakin tinggi derajat klinisnya. Hal ini juga tampak perbedaannya pada beberapa pasien dengan DD akan lebih tinggi jumlah trombositnya dibandingkan dengan pasien DBD, pada beberapa penelitian juga ditemui adanya peningkatan derajat DBD dengan kadar trombosit yang relatif menurun.²⁵

2.5 Kerangka Teori



Gambar 2.1 Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2.2 Kerangka Konsep Penelitian

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian dilakukan dengan menggunakan desain penelitian analitik observasional dengan rancangan *cross sectional* dengan tujuan mengetahui hubungan kadar leukosit dan kadar trombosit terhadap tingkat keparahan pada pasien DBD anak di RSUD Dr. Pirngadi Medan. Pengambilan data dilakukan sekali dengan menggunakan data sekunder dari rekam medik pasien.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUD dr. Pirngadi Medan.

3.2.2 Waktu Penelitian

Waktu penelitian dilakukan pada bulan Februari 2024

3.3 Populasi

3.3.1 Populasi Target

Populasi target pada penelitian ini adalah seluruh pasien DBD anak usia 1-17 tahun yang terlapor di RSUD Dr. Pirngadi Medan pada tahun 2021-2022.

3.3.2 Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau dalam penelitian ini adalah seluruh pasien DBD anak berdasarkan yang terdaftar rekam medisnya di RSUD Dr. Pirngadi Medan pada tahun 2021 sampai dengan tahun 2022.

3.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel

3.4.1 Sampel

Pada penelitian ini sampel yang digunakan adalah data Rekam Medik pasien DBD anak di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2021-2022 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.4.2 Cara Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan *purposive sampling* dimana peneliti akan mengidentifikasi seluruh karakteristik populasi yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

3.4.3 Estimasi Besar Sampel

$$n_1 = n_2 = \frac{(Z\alpha\sqrt{2PQ} + Z\beta\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

$$n_1 = n_2 = \frac{(1,96\sqrt{2(0,69)(0,31)} + 0,84\sqrt{(0,37)(0,63) + (0,64)(0,36)})^2}{(0,37 - 0,64)^2}$$

$$n_1 = n_2 = 47,14 = 47$$

Keterangan:

$n_1 = n_2$ = Jumlah sampel minimal

Z_{α} = Nilai standar alpha = 1,96 ($\alpha = 5\%$)

Z_{β} = Nilai standar beta = 0,84 ($\beta = 20\%$)

P_1 = proporsi pada kelompok yang sudah diketahui nilainya = 0,37

P_2 = Proporsi pada kelompok yang sudah diketahui nilainya = 0,64

$Q_1: 1 - P_1 = 1 - 0,37 = 0,63$

$Q_2: 1 - P_2 = 1 - 0,64 = 0,36$

$P = \text{Proporsi total} = \frac{P_1 + P_2}{2} = \frac{0,37 + 0,64}{2} = 0,69$

$Q = 1 - P = 1 - 0,69 = 0,31$

Berdasarkan perhitungan di atas, dibutuhkan 94 pasien anak dengan demam berdarah dengue sebagai ukuran sampel minimal.

3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.5.1 Kriteria Inklusi

- a. Pasien dengan usia 0-17 tahun yang terdaftar terdiagnosa DBD dan tercatat rekam mediknya pada tahun 2021-2022.
- b. Pasien dengan data rekam medik lengkap (usia, jenis kelamin, nama, pemeriksaan serologi, dan pemeriksaan hematologi kadar leukosit dan kadar trombosit tertera) temuan hematologi yang digunakan adalah temuan hematologi ketika pasien ketika rawat inap.

3.5.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien dengan riwayat komorbid seperti keganasan dan gangguan darah seperti hemofilia dan leukemia.

3.6 Prosedur Kerja

Prosedur kerja dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Meminta perizinan melalui surat untuk melakukan survei yang diajukan peneliti pada Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen.
2. Meminta perizinan yang diajukan pada RSUD Dr. Pirngadi Medan untuk menggunakan rekam medis.
3. Melakukan pengumpulan dan pengambilan data sekunder pasien berupa rekam medis pasien DBD anak pada tahun 2021-2022 sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang tertera.
4. Data yang diambil berupa data umur pasien, jumlah leukosit, jumlah trombosit, serta tingkat keparahan DBD pasien.
5. Melakukan pengolahan data sesuai dengan teknik analisis yang sudah ditetapkan.

3.7 Identifikasi Variabel

3.7.1 Variabel Bebas

Variabel Bebas pada penelitian ini adalah kadar trombosit dan kadar leukosit pasien.

3.7.2 Variabel Terikat

Variabel Terikat pada penelitian ini adalah tingkat keparahan DBD pada anak.

3.8 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Defenisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
Demam berdarah dengue	Tingkat keparahan DBD pasien anak yang tercatat di dalam rekam medik	Rekam Medik	Ordinal Kategorik	1. Derajat 1 2. Derajat 2 3. Derajat 3 4. Derajat 4 ¹⁷
Kadar leukosit	Kadar leukosit pasien DBD anak yang tercatat di dalam data rekam medik	Rekam Medik	Ordinal Kategorik	1. Turun < 4.000 μ l 2. Normal 4.000 sampai 11.000 μ l 3. Naik > 11.000 μ l ²¹
Kadar Trombosit	Kadar trombosit pasien DBD anak yang tercatat di dalam data rekam medik	Rekam Medik	Ordinal Kategorik	1. Turun < 150.000 μ L 2. Normal 150.000-400.000/ μ L. ²²

3.9 Analisis Data

3.9.1 Analisis Univariat

Merupakan analisis data yang bertujuan untuk mendistribusikan jenis kelamin, usia, kadar trombosit, kadar leukosit, dan tingkat keparahan DBD dalam bentuk tabel menurut data rekam medik pasien.

3.9.2 Analisis Bivariat

Merupakan analisis data yang bertujuan untuk melihat hubungan antara variabel dependen dan independen, yaitu hubungan antara kadar leukosit dengan tingkat keparahan DBD dan hubungan antara kadar trombosit dengan tingkat keparahan DBD, analisis ini dilakukan dengan menggunakan uji *Chi-square* dengan batas kemaknaan 0,05.

