


E
Judul : KORELASI N
DAN NILAI T
BERDARAH D
Nama : El Yoenay Ivanc
NPM : 20000026

1.1 Latar Belakang

Dosen Pembimbing



dr. Johan Christian
Silaen.M.Ked(ped),S

Dosen Pengu



dr. Prima H. Naingg

(Dr/

1 PENDAHULUAN

B

A

B

Demam berdarah dengue (DBD) dan Demam Dengue adalah salah satu penyakit yang sering ditemukan di daerah tropis dan subtropis di dunia. Penyakit ini ditularkan kepada manusia melalui gigitan nyamuk yang sudah terinfeksi dan yang menjadi vector utama penyebaran Dengue ini yaitu nyamuk jenis *Aedes aegypti*.¹

Menurut WHO (*World Health Organization*) dari 3,5 miliar orang diseluruh dunia yang tinggal di negara endemik dengue dan beresiko tertular demam berdarah, 1,3 miliar tinggal di daerah endemik dengue di 10 negara kawasan Asia Tenggara. Dari tahun 2015 hingga 2019 kasus DBD di wilayah Asia Tenggara meningkat sebesar 46 % sedangkan untuk kematian menurun sebesar 2%.² Peralihan dari musim kemarau ke musim penghujan kasus DBD di Indonesia mengalami peningkatan. Berdasarkan catatan dari Direktorat Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Menular (P2PM) kasus konfirmasi DBD dari Januari 2022 dilaporkan sebanyak 87.501 kasus dan 816 kematian. Kasus paling banyak terjadi pada golongan umur 14-44 tahun sebanyak 38,96 % dan 5-14 tahun sebanyak 35,61 %.³ Untuk Sumatera Utara sendiri kasus DBD menurut Dinas Kesehatan Sumatera Utara mengalami penurunan pada tahun 2020 berjumlah 3.218 kasus dengan jumlah kematian sebanyak 13 orang. Jika dibanding dengan tahun sebelumnya pada tahun 2019, jumlah kasus DBD diketahui sebanyak 7.584 kasus dengan jumlah kematian sebanyak 37 orang. Kasus DBD untuk kabupaten/kota di wilayah Sumatera Utara mengalami kenaikan pada angka kesakitan pada tahun 2020, jumlah kasus tertinggi adalah kabupaten Deli Serdang sebanyak 971 kasus, sedangkan untuk kota Medan di tahun 2020 tercatat 441 kasus DBD.⁴

Sistem klasifikasi WHO 2009 mengelompokkan kasus bergejala menjadi demam berdarah tanpa tanda peringatan, demam berdarah dengan tanda peringatan, dan demam berdarah parah.⁵ Tanda gejala yang sering muncul pada penderita DBD sering dimanifestasikan sebagai demam yang

sering kali diikuti oleh nyeri kepala hebat, nyeri retro-orbital, mual, muntah, merasa lelah, dan biasanya ruam akibat perdarahan minor.⁶ Mediator inflamasi seperti TNF α , IL-1, IL-6, dan PAF (*Plateletactivating Factor*) mengakibatkan pasien dengan renjatan berat terjadi kebocoran plasma ke daerah ekstrasvaskuler, volume plasma dapat menurun lebih dari 30% yang terjadi oleh karena sel endotel mengalami kerusakan, diikuti dengan peningkatan permeabilitas dan hemokonsentrasi sehingga tubuh kehilangan cairan dalam rongga serosa.⁷

Sel yang mengawali inflamasi adalah sel makrofag dan sel monosit. sel tersebut melepaskan sitokin yang akan membuat terjadinya migrasi leukosit ke dalam jaringan yang telah menimbulkan proses inflamasi. Inflamasi ini akan mempengaruhi hati, dengan cara sitokin proinflamasi IL-6, IL-1, dan TNF (*Tumor Necrosis Factor*) α yang memiliki peran lebih sedikit dan lemah yang membuat dan merangsang sel hepar untuk memproduksi C-reactive protein (CRP).⁷ C-reactive Protein adalah protein yang terdapat pada makhluk hidup mulai dari arthropoda hingga manusia. Pada manusia, CRP merupakan protein fase akut utama yang jumlah dan konsentrasinya dapat meningkat lebih dari 1.000 kali lipat pada kondisi inflamasi. Pada infeksi akut seperti respon imun non spesifik pengukuran dan peninjauan nilai CRP digunakan untuk melihat aktivitas penyakit yang menimbulkan inflamasi. C-reactive Protein berada dan mengalir dalam darah 6 sampai 10 jam, dan mencapai puncaknya antara 48 sampai 78 jam.⁸

Penelitian Taufik, dkk pada tahun 2019 menunjukkan dari hasil penelitian 91 pasien demam tidak ada hubungan CRP dengan kadar hemoglobin dan hematokrit serta jumlah leukosit dan trombosit.⁹ Sedangkan pada penelitian Renowati, dkk pada tahun 2020 hasil penelitian kadar CRP rata-rata dalam serum $42,80 \pm 36,03$ SD mg/ L dan jumlah trombosit 62.100 ± 34.176 SD sel / uL, hasil uji korelasi spearman diperoleh $p = 0,042 < 0,05$, yang menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara kadar CRP dan jumlah trombosit pada pasien DBD.⁷ Untuk penelitian yang dilakukan Lenggo, dkk pada tahun 2019 tujuan penelitian untuk melihat sensitifitas

pemeriksaan untuk pasien yang mengalami infeksi. Hasil pemeriksaan Procalcitonin di dapatkan hasil 38,9% di atas normal dan hasil pemeriksaan CRP didapatkan hasil 90,7% di atas normal. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar CRP mempunyai persentase yang lebih tinggi dibandingkan dengan peningkatan kadar PCT.¹⁰

Berdasarkan hal tersebut maka peneliti ingin melihat korelasi nilai CRP terhadap hemokonsentrasi dan nilai trombosit pada anak dengan diagnose Dengue.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah terdapat korelasi nilai CRP terhadap hemokonsentrasi dan nilai trombosit.

1.3 Hipotesis

Ha: Terdapat korelasi nilai CRP terhadap hemokonsentrasi dan nilai trombosit pada anak dengan demam berdarah dengue dan demam dengue di RSIA Stella Maris

H0: Tidak terdapat korelasi nilai CRP terhadap hemokonsentrasi dan nilai trombosit pada anak dengan demam berdarah dengue dan demam dengue di RSIA Stella Maris

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Ada beberapa tujuan dari penelitian ini:

1. Untuk mengetahui hubungan antara nilai CRP dengan hemokonsentrasi terhadap penderita demam berdarah dengue dan demam dengue
2. Untuk mengetahui hubungan antara nilai CRP dengan nilai trombosit terhadap penderita demam berdarah dengue dan demam dengue

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui rerata jenis kelamin pasien demam berdarah dengue dan demam dengue
2. Untuk mengetahui rerata usia pasien demam berdarah dengue dan demam dengue
3. Untuk mengetahui rerata nilai CRP pasien demam berdarah dengue dan demam dengue
4. Untuk mengetahui rerata nilai hematokrit pasien demam berdarah dengue dan demam dengue
5. Untuk mengetahui rerata nilai trombosit pasien demam berdarah dengue dan demam dengue

1.5 Manfaat penelitian

1. Bagi akademis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar pengetahuan ilmiah dan dapat dijadikan sebagai bahan referensi untuk peneliti selanjutnya yang memiliki ketertarikan dalam mencari korelasi nilai CRP dengan hemokonsentrasi dan nilai trombosit pada anak dengan demam berdarah dengue dan demam dengue.

2. Bagi Praktisi

Dapat membantu untuk penegakkan diagnosa dan menjadi salah satu dasar melihat prognosis dari pasien yang mengalami demam berdarah dengue dan demam dengue.

BAB 2 TINJAUAN

PUSTAKA

2.1 Infeksi Dengue

2.1.1 Defenisi Infeksi Dengue

Demam berdarah dengue/ Demam dengue merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus dengue 1-4 yang vektor utamanya adalah nyamuk *A.aegypti*. Nyamuk *A.aegypti* berkembang di dekat pemukiman manusia, dengan cara bertahan hidup dan berkembang biak di tempat-tempat yang biasanya menampung air seperti vas bunga, guci berisi air, dan wadah wadah lain yang bisa menampung air. Tanda dan gejala yang sering muncul pada penderita DBD berupa nyeri kepala, nyeri retroorbital, nyeri punggung disertai mialgia yang parah, dan beberapa jenis ruam muncul ditubuh penderita DBD.¹¹

2.1.2 Epidemiologi Infeksi Dengue

Virus dengue menjadi salah satu virus yang ditularkan dari nyamuk yang menjadikan penyebaran virus bisa sangat cepat dan tercatat sebagai 10 ancaman terbesar bagi kesehatan global pada tahun 2010. Diperkirakan 40% dunia beresiko terkena demam berdarah, berdasarkan kartografi 390 juta kasus DBD dilaporkan setiap tahunnya yang dimana 96 juta di antaranya dimanifestasikan secara klinis.^{12,13} Kejadian skala global meningkat hampir 2 kali lipat dalam 3 dekade terakhir dan diperkirakan terus tumbuh di daerah Asia, Afrika Sub-sahara, dan Amerika latin.¹⁴

Peningkatan kasus DBD masih terjadi di beberapa negara termasuk Indonesia. Kementerian Kesehatan mencatat di tahun 2022 jumlah kasus DBD di Indonesia tercatat sebanyak 45.387 kasus. Temuan *Insidence rate* DBD tertinggi terjadi di 10 provinsi yaitu Kalimantan Utara, Bangka Belitung, Kalimantan Timur, Nusa Tenggara Timur, DKI Jakarta, Jawa Barat, Sulawesi Utara, Nusa Tenggara Barat, dan DI Yogyakarta.³ Kasus DBD yang terjadi di daerah Sumatera Utara pada tahun 2020 berjumlah 3.218 kasus dengan jumlah kematian sebanyak 13 orang. Untuk kota Medan tercatat

sebanyak 441 kasus. Daerah kabupaten/ kota dengan kasus DBD paling rendah yaitu pada kabupaten Mandailing Natal yaitu sebanyak 4 kasus, dan jumlah kasus DBD tertinggi tercatat pada kabupaten Deli Serdang sebanyak 974 kasus.⁴

2.1.3 Faktor Resiko Infeksi Dengue

Resiko terkena DBD lebih tinggi di daerah yang memiliki banyak serotipe yang berbeda karena daerah yang hanya memiliki satu serotipe hanya memberikan sedikit kekebalan terhadap serotipe lain, infeksi berulang dari serotipe yang lain dapat mengakibatkan peningkatan kasus DBD. Untuk penyakit penyerta seperti diabetes, hipertensi, obesitas, gangguan jantung, dan asma yang diakibatkan oleh alergi merupakan faktor resiko yang berhubungan dengan derajat DBD yang parah.¹⁵

2.1.4 Patogenesis Dengue

Patogenesis infeksi virus dengue sangat kompleks dan tidak sepenuhnya dipahami, untuk kebocoran plasma pada DBD sejak lima dekade terakhir mekanisme yang jelas dari manifestasi ini masih belum jelas. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk meneliti peran beberapa faktor yang terlibat dalam patogenesis demam berdarah tetapi masih banyak terdapat kesenjangan antara penelitian tersebut untuk memahami konsep patogenesis penyakit dan manifestasi klinis dari demam berdarah. Empat serotipe virus dengue yaitu DENV 1-4 memiliki homologi urutan nukleotida sebesar 65-70%. Genom virus dengue mengkode tiga protein struktural dan tujuh protein non struktural (NS1, NS2a, NS2B, NS3, NS4a, NS4b, dan NS5). Protein nonstruktural yang paling penting yang telah terlibat dalam patogenesis infeksi virus dengue adalah NS1. Pada fase akut penyakit, kadar s-NS1 sangat tinggi yang berhubungan dengan derajat keparahan penyakit. Antigen DENV NS1 diamati sebagai faktor utama terganggunya integritas monolayer sel endotel karena protein ini aksi langsung pada endotel vaskular,

sehingga memunculkan produksi sitokin inflamasi akibat makrofag dan sel mononuclear darah tepi melalui reseptor *Toll-like receptor 4* (TLR-4).

Ada beberapa penelitian yang mengatakan bahwa patogenesis DBD berhubungan dengan Autoimunitas dan Antibodi Anti-DENV NS1. Pelepasan sitokin yang tidak teratur dianggap memiliki peran utama terhadap patogenesis DBD. Stimulasi Antibodi Anti DENV NS1 menyebabkan teraktivasinya kekebalan pada sel endotel, pengikatan yang terjadi antara Antibodi Anti NS1 dengan protein NS1 mengakibatkan GPI berlabuh pada membran sel menghasilkan aktivasi jalur transduksi sinyal seluler dan fosforilasi tirosin protein seluler. Antibodi DENV NS1 menghasilkan berbagai mediator inflamasi dengan cara bergantung pada NF- κ B, di antaranya termasuk MCP-1, IL-6, dan IL-8. Dalam sebuah penelitian menjelaskan kadar IL-8 lebih relevan dengan patogenesis DBD karena berhubungan dengan trombositopenia dan peningkatan alanin transaminase (ALT). Interleukin-6 lebih berperan pada patogenesis infeksi dengue yang parah bersamaan dengan sitokin lain seperti IL-1, dan TNF α . Kadar IL-8 pada beberapa penelitian ditemukan meningkat pada lebih dari 50% pasien DBD, IL-8 mungkin juga bertanggung jawab sebagian untuk koagulasi intravaskular dan temuan ini menunjukkan peran penting sitokin dalam peningkatan keparahan penyakit dan kematian.⁵

Penelitian lain menunjukkan pasien yang mengalami infeksi sekunder dengan serotipe virus dengue yang heterolog memiliki resiko lebih tinggi untuk berkembang menjadi DBD dan DSS (*Dengue Shock Syndrome*). Antibodi virus Dengue heterolog yang sudah terdapat pada tubuh pasien sebelumnya, kemudian mengenali virus yang menginfeksi dan membentuk kompleks antigen-antibodi yang terikat dan diinternalisasi oleh reseptor immunoglobulin Fc pada membran sel leukosit dan terutama makrofag. Namun karena antibodi bersifat heterolog, virus tidak dapat dinetralkan dan sangat bebas bereplikasi didalam makrofag dan disimpulkan bahwa infeksi sebelumnya melalui sebuah proses yang dikenal sebagai *Antibody-Dependent Enhancement* (ADE) meningkatkan resiko infeksi dan replikasi virus dengue

dalam sel dari garis keturunan sel mononuklear. Hipotesis inilah yang diperkirakan bahwa sel-sel ini memproduksi dan mengeluarkan mediator vasoaktif sebagai respons terhadap infeksi dengue, yang dapat meningkatkan permeabilitas pembuluh darah yang menyebabkan hipovolemia dan syok.¹⁶

2.1.5 Manifestasi Klinis Infeksi Dengue

Manifestasi klinis dari DBD biasanya dimulai dengan demam yang tiba-tiba menggigil, dan nyeri pada kepala, punggung, dan ekstremitas serta gejala lainnya. Tubuh dari pasien dengan demam berdarah akan muncul bercak-bercak merah pada kulit dan kemerahan pada wajah menunjukkan indikator yang spesifik untuk demam berdarah, gejala ini dapat berlangsung sekitar 2-3 hari.¹⁷

Perdarahan yang terjadi pada Pasien DBD sering ditandai dengan tes torniket positif, peteki, epistaksis, perdarahan gusi, serta perdarahan gastrointestinal.¹⁸ Infeksi DENV (DVI) mempunyai masa inkubasi 3-14 hari, pasien biasanya mengalami demam mendadak, nyeri retro-orbital, sakit kepala, nyeri otot, arthralgia, mual, muntah, diare, dan ruam. Kurang dari 5% pasien DVI memiliki manifestasi klinis yang berat dan yang bisa mengancam nyawa, terutama untuk yang terinfeksi dengan serotipe berbeda. DBD memiliki 3 fase berbeda yang terdiri dari demam, kritis, dan pemulihan.¹⁹

- Fase Demam

Pasien yang berada di fase ini biasanya mengalami demam bifasik lebih dari 40°C dengan nyeri retro-orbital dan sakit kepala, berkisar 2-7 hari untuk fase demam.

- Fase Kritis

Ditandai dengan kebocoran plasma dengan atau tanpa perdarahan, dimulai tiba-tiba setelah penurunan suhu dan juga terjadi peningkatan hematokrit akibat peningkatan permeabilitas kapiler. Akumulasi cairan di rongga perut dan dada terdeteksi yang menyebabkan disfungsi organ multiple, asidosis metabolik, koagulasi intravaskular diseminata (DIC), dan perdarahan hebat akibat syok hipovolemik.

- Fase Pemulihan

Berlangsung selama beberapa hari dengan ruam dan kelebihan cairan, mempengaruhi otak sebagai akibat penurunan tingkat kesadaran atau kejang.

2.1.6 Derajat Klinis DBD dan Klasifikasi Infeksi Dengue

Menurut WHO pada tahun 2011, DHF(*Dengue Haemorrhagic Fever*) atau DBD diklasifikasikan :²⁰

Tabel 2. 1Klasifikasi DBD

DD/DBD	Derajat	Gejala	Laboratorium
DD		Demam disertai minimal dengan dua gejala seperti : <ul style="list-style-type: none"> ○ Nyeri kepala ○ Nyeri retro orbital ○ Nyeri otot ○ Nyeri Sendi ○ Ruam kulit makulopapular ○ Manifestasi Perdarahan Tidak ada perembesan plasma	<ul style="list-style-type: none"> - Leukopenia (jumlah leukosit ≤ 4000 sel / mm^3) - Trombositopenia (jumlah trombosit <10.000sel/mm^3) - Peningkatan hematokrit (5%-10%) Tidak ada bukti pembesaran plasma
DBD	I	Demam dan manifestasi perdarahan (uji bending positif) dan tanda perembesan plasma	Trombositopenia (<100.000 /IU) bukti ada kebocoran plasma; HCT meningkat $\geq 20\%$
DBD	II	Gejala diatas ditambah pendarahan spontan	Trombositopenia (<100.000 /IU) bukti ada kebocoran plasma; HCT meningkat $\geq 20\%$

DBD	III	Gejala di atas ditambah kegagalan peredaran darah (nadi lemah, tekanan nadi (≤ 20 mmHg), hipotensi dan kegelisahan).	Trombositopenia ($< 100.000/\text{IU}$) bukti ada kebocoran plasma; HCT meningkat $\geq 20\%$
DBD	IV	Syok berat disertai dengan tekanan darah dan nadi tidak terukur.	Trombositopenia ($< 100.000/\text{IU}$) bukti ada kebocoran plasma; HCT meningkat $\geq 20\%$

2.1.7 Penegakan Diagnosa Infeksi Dengue

1. Anamnesis

Untuk anamnesis dari pasien Dengue, ditemukan beberapa gejala selain demam seperti sakit kepala, myalgia, sakit punggung, ptetia, konjungtivitis. Berbagai gejala hemoragik timbul dan akhirnya menghasilkan reaksi peradangan fokal dan nekrosis dengan leukositosis.²¹

2. Hematologi

Beberapa pemeriksaan hematologi yang diperiksa pada penderita DBD antara lain:

a. Leukosit

- Jumlah leukosit pada umumnya normal dan jumlah neutrofil dominan pada fase awal demam.
- Penurunan jumlah sel leukosit dan neutrofil terjadi pada akhir fase demam.²²

b. Trombosit

- Jumlah trombosit umumnya normal pada fase awal demam, dan terjadi penurunan ringan setelah fase awal.
- Penurunan secara tiba-tiba jumlah trombosit dibawah $100.000 \text{ sel}/\text{mm}^3$ pada fase akhir demam.²²

c. Hematokrit

- Didapatkan dalam batas normal pada awal fase demam.
- Peningkatan hematokrit secara tiba tiba bersamaan setelah penurunan jumlah trombosit.
- Hemokonsetrasi dengan peningkatan hematokrit 20% atau lebih adalah bukti objektif telah terjadinya kebocoran plasma.²²

3. Tes serologi

Pemeriksaan serologi dilakukan untuk mendeteksi virus dengue atau komponennya. Beberapa pemeriksaan serologi yang dilakukan untuk penderita DBD yaitu:

a. Deteksi antigen NS1

NS1 merupakan protein nonstruktural virus dengue yang berfungsi sebagai replikasi virus. Tingginya kadar NS1 di serum, menjadikan uji antigen ini pilihan untuk mendeteksi virus dengue terutama pada fase akut, dapat dilakukan dengan metode ELISA dan Imunonokromatografi.²²

b. Uji serologi IgM/IgG

Pemeriksaan ini dilakukan dengan serum atau plasma fase konvalesen. Pada infeksi primer IgM meningkat dengan cepat, sedangkan IgG meningkat setelah Hari ke-10. Pada infeksi sekunder, kadar IgG akan meningkat dengan cepat dibarengi dengan kadar IgM yang menurun menjadi lebih rendah.²²

c. Uji Hambatan Hemaglutinasi(HH)

Prinsip uji ini adalah antibodi terhadap virus dengue akan berikatan dengan virus dengue sehingga menyebabkan penghambatan kemampuan virus untuk mengaglutinasi sel darah merah.²²

d. Uji Netralisasi

Prinsip dari uji ini adalah dengan mengukur kehadiran antibodi netralisasi yang dapat menghambat kemampuan virus untuk menginfeksi suatu sel.²²

e. Pemeriksaan CRP

Pemeriksaan CRP bertujuan untuk melihat kejadian demam akut pada pasien DBD dan juga membandingkan etiologi penyebab demam apakah diinfeksi oleh bakteri atau pun virus.²³

2.1.8 Tatalaksana Infeksi Dengue

Untuk penatalaksanaan DBD harus berdasarkan evaluasi dari pemeriksaan fisik dan pemeriksaan darah lengkap untuk menentukan fase penyakit. Tanda dan gejala diperhatikan untuk menentukan penatalaksanaan yang tepat tergantung keadaan pasien. Terdapat beberapa klasifikasi untuk penatalaksanaan DBD antara lain²⁴.

A. Grup A

Dalam grup ini pasien-pasien dapat dipulangkan dengan melihat kartu perawatan dirumah sakit untuk demam berdarah. Pasien-pasien ini dapat mentoleransi volume cairan oral yang cukup, buang air kecil setidaknya sekali setiap enam jam dan tidak menunjukkan tanda-tanda kegawat darutan. Ada beberapa hal yang harus dipatuhi pasien seperti :

- Asupan cairan oral yang cukup dapat mengurangi jumlah rawat inap,
- Pemberian parasetamol untuk demam tinggi jika pasien tidak merasa nyaman dan dosis yang disarankan adalah 10 mg/kgbb.
- Pasien harus segera dibawa kerumah sakit jika kondisi pasien memburuk.²⁴

B. Grup B

Kelompok pasien yang harus dirawat di rumah sakit untuk memperhatikan saat mereka mendekati fase kritis. Penggantian cairan yang cepat pada pasien dengan tanda-tanda peringatan untuk mencegah kedalam keadaan syok. Beberapa hal yang dilakukan untuk penanganan pasien Grup B:

- Hematokrit rujukan harus didapatkan sebelum terapi cairan intravena dimulai. Berikan hanya larutan isotonik seperti NaCl 0,9%, Ringer laktat atau larutan Hartman, dengan pemberian dimulai dari 5-7 ml/kg/jam selama 1-2 jam, kemudian dosis dikurangi menjadi 3-

5 ml selam 2-4 jam, dan kemudian kurangi 2-3 ml atau kurangi sesuai dengan respon klinis dari pasien.

- Kaji ulang status klinis dan ulangi pemeriksaan hematokrit.
- Pemberian volume cairan intravena minimum diperlukan untuk mendapatkan perfusi yang baik pengeluaran urin sekita 0,5 ml/kg/jam.²⁴

C. Grup C

Kelompok pasien dengan demam berdarah parah yang harus membutuhkan perawatan darurat dan rujukan segera.²⁴

2.2 C-Reactive Protein

C-Reactive Protein (CRP) merupakan protein pentamer yang diproduksi oleh hati yang dapat meningkat jika terdapat peradangan. Ditemukan pada tahun 1930 oleh Tillet dan Francis dan pertama kali diidentifikasi sebagai zat dalam serum pasien yang sedang mengalami peradangan akut yang memiliki reaksi terhadap antigen karbohidrat dari kapsul pneumokokus. C-reactive Protein adalah protein yang tereaksi sebagai fase akut dan terutama diinduksi oleh IL-6 pada gen yang bertanggung jawab atas transkripsi CRP sema fase akut dari proses inflamasi ataupun infeksi. C-reactive Protein memiliki sifat protektif yang telah terbukti melalui beberapa penelitian yang dilakukan kepada hewan pada jaringan paru paru pada alveolitis diperantarai oleh neutrophil pada alveoli dan kebocoran protein yang masuk kedalam paru-paru.²⁵

Sifat proinflamasi dan anti inflamasi merupakan ciri dari CRP yang berperan sebagai pengenalan dan pembersihan patogen asing dan sel yang mengalami kerusakan dengan cara mengikat fosfokolin, fosfolipid, histon, kromatin, dan fibronectin. CRP dapat mengaktifkan jalur komplemen klasik dan juga mengaktifkan sel fagositik melalui reseptor Fc dengan tujuan mempercepat pembuangan sisa sel-sel yang nekrosis atau apoptosis dan patogen asing.²⁵

Dilakukan perbandingan antara laju endap darah dan CRP yang merupakan tes tidak langsung untuk inflamasi, kadar CRP naik dan turun dengan cepat berbarengan dengan timbulnya dan hilangnya rangsangan inflamasi.²⁵

Ada banyak penyebab peningkatan CRP termasuk kondisi akut dan kronis. Untuk peningkatan CRP secara nyata dikaitkaikan dengan penyebab infeksi contoh pengenalan pola molekuler terkait patogen. Peningkatan yang lebih sederhana dikaitkan dengan etiologi yang lebih luas, mulai dari gangguan tidur hingga penyakit periodontal²⁵.

Beberapa penelitian berusaha untuk mencari sebuah biomarker untuk DBD yang tak memerlukan banyak biaya dan menemukan bahwa CRP memiliki potensi untuk menjadi biomarker dari DBD dikarenakan tingkat CRP lebih tinggi pada DBD yang parah dibandingkan dengan DBD yang tidak parah dengan tingkat batas CRP mencapai 30,1 mg/L. Kadar CRP yang lebih tinggi juga ditemukan pada pasien DBD dibandingkan dengan penyakit virus lainnya.²⁶ Dalam sebuah penelitian dilakukan perbandingan kadar high sensitivity CRP (hs-CRP) antara anak dengan DBD dan kelompok pembanding yang sehat dan juga antara kasus DBD berat dan tidak berat, ditemukan kadar CRP yang lebih tinggi dengan nilai median 46,59 mg/L.

Sedangkan untuk kasus DBD berat dan tidak berat tidak ditemukan perbedaan yang signifikan dengan hasil pemeriksaan high sensitivity CRP.²⁷

Interpretasi dari tingkat CRP beragam tergantung etiologi dari inflamasi dan infeksi, antara lain²⁵:

- Kurang dari 0,3 mg/dl : Normal (tingkat yang terlihat pada Sebagian besar orang dewasa yang sehat)
- 0,3 hingga 1,0 mg/dl : peningkatan normal atau minor (dapat dilihat pada obesitas, kehamilan, depresi, diabetes, flu biasa, radang gusi, periodontitis, gaya hidup tidak aktif, merokok, dan polimorfisme genetic)
- 1,0 hingga 10,0 mg/dl : peningkatan sedang (peradangan sistemik seperti RA, SLE, atau penyakit autoimunitas lainnya, keganasan, Infark miokard, pankreatitis, bronkitis)

- Lebih dari 10,0 mg/dL: Peningkatan yang nyata (Infeksi bakteri akut, infeksi virus, vaskulitis sistemik, trauma berat).
- Lebih dari 50,0 mg/dL: Peningkatan yang parah (Infeksi bakteri akut).

2.3 Hematokrit

Hematokrit merupakan pemeriksaan darah rutin dengan pengukuran dan perbandingan jumlah sel darah merah terhadap volume seluruh darah dengan menggunakan *sentrifuge mikrohematokrit*. Pemeriksaan hematokrit dapat dilakukan dengan dua metode yaitu metode makro dan mikro. Metode makro dilakukan dengan memasukkan darah ke dalam tabung berskala khusus lalu disentrifugasi dengan gaya 2300g untuk bisa mengendapkan eritrosit lalu tinggi endapan eritrosit diukur langsung dengan skala yang terdapat pada tabung. Sedangkan untuk metode mikro, sampel darah dimasukkan ke dalam tabung kapiler dan disentrifugasi pada gaya 3000g lalu tinggi endapan eritrosit diukur dengan menggunakan skala pembaca hematokrit.²⁸ Nilai normal Hematokrit (Hct) pada pria 40-50% dan pada wanita 35-45%, hematokrit menunjukkan persentase sel darah merah terhadap volume darah total.²⁹

Terdapat beberapa kondisi fisiologis dan Patologis yang dapat menunjukkan Hct menyimpang dari nilai normalnya. Bayi baru lahir menunjukkan kadar Hct yang tinggi, dan secara bertahap menunjukkan penurunan selama periode neonatal. Laki-laki dewasa menunjukkan kadar Hct lebih tinggi daripada perempuan dewasa sedangkan pada wanita hamil menunjukkan Hct lebih rendah dikarenakan hemodilusi.³⁰

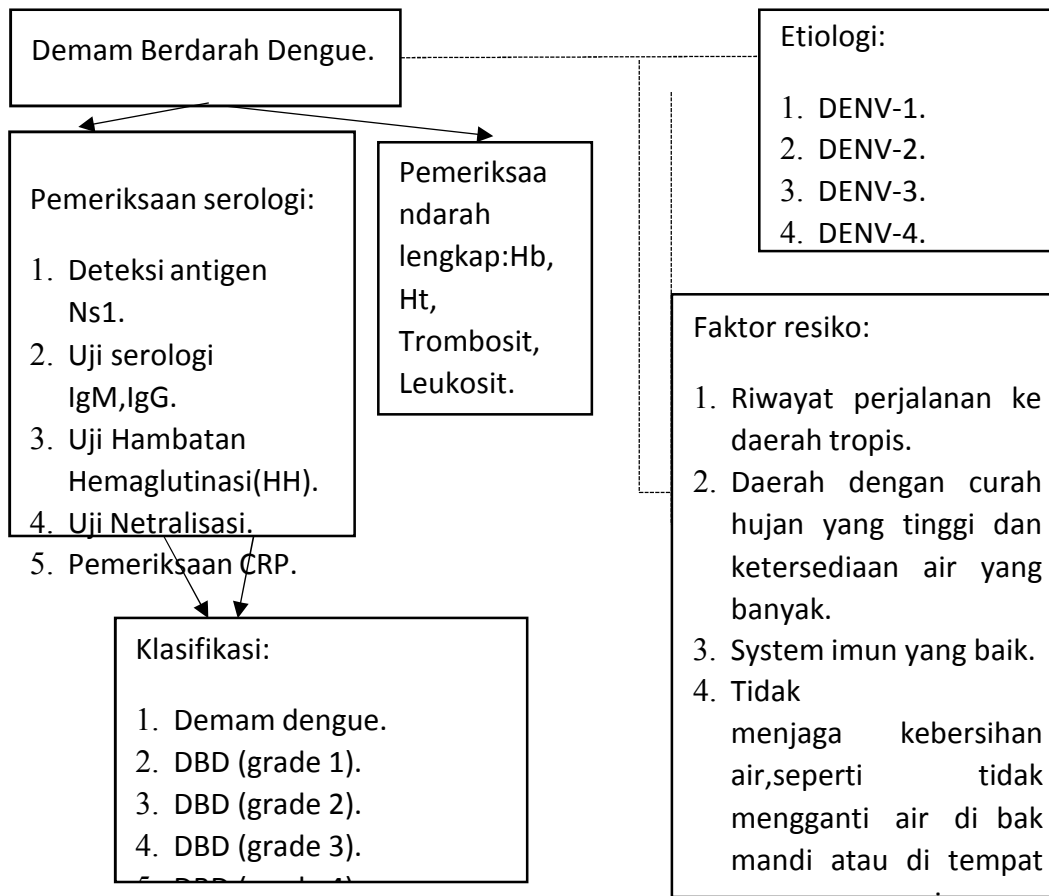
2.4 Trombosit

Trombosit merupakan fragmen atau potongan-potongan kecil dari sitoplasma megakariosit. Pembentukan sumbatan mekanis selama respon haemostasis normal terhadap luka vascular merupakan fungsi utama dari trombosit. Satuan untuk menghitung jumlah trombosit dinyatakan dalam sel/mm³ sel/ μ L, x 10³ sel/ml, x 10⁶ sel/L. Nilai trombosit umumnya terdapat

pada rentang 150.000-400.000/ μ L.³¹ Trombosit menjadi aktif sebagai respon terhadap kolagen, thrombin, ADP, atau senyawa lain yang sudah terpapar. Cedera jaringan yang terjadi memicu kolagen untuk menempel pada permukaan subendotel yang dapat mengikat langsung ke trombosit melalui vWF, vWF berperan sebagai perantara untuk membentuk kompleks kolagen yang menghasilkan adhesi ke permukaan pembuluh darah dan juga kolagen yang telah terikat dengan permukaan pada pembuluh darah dapat mengikat langsung ke trombosit dengan mengikat reseptor GPVI.³²

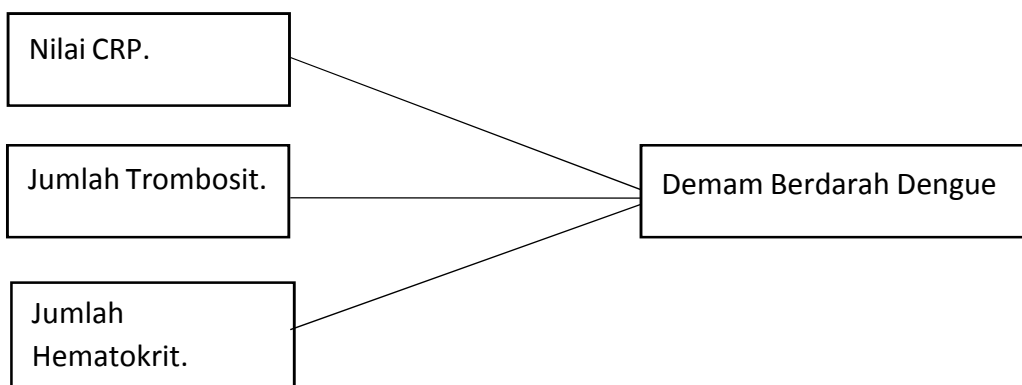
Index trombosit terdiri dari *Mean Platelet Volume* (MPV) dan *Plateletcrit* (PCT). MPV berfungsi untuk mengukur ukuran trombosit yang telah beredar dalam darah perifer, MPV tinggi merupakan indikasi peningkatan produksi trombosit atau mungkin sebagai kompensasi untuk percepatan penghancuran platelet. PCT dapat membantu diagnosis dan tindak lanjut dari sepsis.³³

2.5 Kerangka Teori



Gambar 2. 1 Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2. 2 Kerangka Konsep

BAB 3 METODE

PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian *cross-sectional*, analitik observasional, untuk mengetahui korelasi nilai CRP terhadap hemokonsentrasi dan nilai trombosit pada anak dengan demam berdarah dengue dan demam dengue.

3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSIA Stella Maris kota Medan Jl. Samanhudi No.20, Kec. Medan Maimun, pada bulan Oktober-Desember 2023.

3.3 Populasi Penelitian

3.3.1 Populasi Target

Populasi target dalam penelitian ini adalah pasien anak yang didiagnosis DBD dan demam dengue.

3.3.2 Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau dalam penelitian ini adalah Pasien DBD dan demam dengue anak yang dirawat di RSIA Stella Maris kota Medan tahun 2023.

3.4 Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

Sampel dari penelitian ini adalah Pasien anak yang telah di diagnosis DBD dan demam dengue yang telah dirawat di RSIA Stella Maris kota Medan yang memenuhi Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi. Cara pemilihan sampel dalam penelitian ini dengan menggunakan teknik *consecutive sampling*.

3.5 Besar Sampel

Saya menggunakan penghitungan besar sampel dengan menggunakan rumus analitik korelatif dikarenakan peneliti ingin mencari korelasi antara CRP dengan Hemokonsentrasi dan juga trombosit pada anak dengan DBD dan demam dengue.

$$\begin{aligned} & \left\{ \frac{Za + ZQ}{0,5in[(1+r)/(1-r)]} \right\}^2 + 3 \\ & = \left\{ \frac{1,64 + 1,28}{0,5in(1 - 0,374)} \right\}^2 + 3 \\ & = \frac{2,92^2}{\{0,5in(2,9)\}} + 3 \\ & = \{7,48\}^2 + 3 \\ & = 59 \text{ sampel} \end{aligned}$$

3.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.6.1 Kriteria Inklusi

1. Usia 0-17 tahun.
2. Telah terdiagnosis penyakit DBD atau demam dengue oleh dokter di RSIA Stella Maris Kota Medan dan riwayat pemeriksaan penunjang pasien telah terdata pada rekam medik.
3. Pasien berada pada fase demam akut 2-7 hari.

3.6.2 Kriteria Eksklusi

1. Pasien dengan infeksi sekunder atau riwayat penyakit autoimun yang akan mempengaruhi nilai CRP (Diare, SLE, Vaskulitis sistemik, dsb).
2. Pasien dengan infeksi lain yang akan mempengaruhi jumlah trombosit dan hematokrit (Demam tifoid, malaria, faringitis akut, Chikungunya, campak, dan flu).
3. Data nilai CRP, jumlah trombosit, dan jumlah hematokrit tidak lengkap.

3.7 Prosedur Kerja

1. Peneliti meminta izin permohonan pelaksanaan penelitian yang bertujuan untuk pengambilan data ke institusi Pendidikan Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen.
2. Mengajukan surat izin survey ke RSIA Stella Maris.
3. Setelah memperoleh surat izin survey dari RSIA Stella Maris, peneliti akan melakukan penelitian dibagian rekam medis pada RSIA Stella Maris.
4. Peneliti memilih rekam medis pada pasien yang telah terdiagnosis DBD dan demam dengue sesuai dengan kriteria eksklusi.
5. Pengambilan data meliputi umur, jenis kelamin, diagnosa penyakit, nilai CRP, Jumlah trombosit, kadar hematokrit.
6. Peneliti akan mengumpulkan data dan akan melakukan observasi terhadap data rekam medis yang telah diperoleh.

3.8 Identifikasi Variabel

1. Variabel bebas: Nilai CRP, jumlah trombosit, dan kadar hematokrit yang telah didiagnosis DBD pada anak
2. Variabel terikat: Pasien Demam Berdarah Dengue dan Demam Dengue

3.9 Defenisi Operasional

Tabel 3. 1 Defenisi Operasional

Variabel	Defenisi Operasional	Alat ukur	Hasil Ukur	Skala ukur
Infeksi Dengue	Demam Berdarah Dengue/ Demam Dengue merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus dengue 1-4	Rekam Medis	Data pasien demam berdarah dengue dan demam dengue	Ordinal

yang vector
 utamanya adalah
 nyamuk
A.aegypti.

Nilai CRP	Hasil pemeriksaan pasien anak yang telah di diagnosis DBD dan demam dengue yang menunjukkan hasil nilai CRP pada RSIA Stella Maris yang telah tercatat pada rekam medis	Rekam medis	<ul style="list-style-type: none"> •Kurang dari 0,3 mg/dl: Normal •Kurang dari 1,0 mg/dl : peningkatan normal •Lebih dari 1,0 mg/dl : peningkatan sedang •Lebih dari 10,0 mg/dL: Peningkatan yang nyata •Lebih dari 50,0 mg/dL: Peningkatan yang parah 	Ordinal
------------------	---	----------------	---	---------

Hematokrit	Hasil pemeriksaan pasien anak yang telah di diagnosis DBD dan demam dengue yang menunjukkan kadar hematokrit pada RSIA Stella Maris Medan yang telah tercatat pada rekam medis. Hematokrit merupakan	Rekam medis	Hematokrit rendah < 35% Normal 35 – 47% Hematokrit Tinggi > 47%	Ordinal
-------------------	--	----------------	---	---------

pemeriksaan darah rutin dengan pengukuran dan perbandingan jumlah sel darah merah terhadap volume seluruh darah dengan menggunakan *sentrifuge mikrohematokrit*.

Trombosit	<p>Hasil pemeriksaan pasien anak yang telah di diagnosis DBD dan demam dengue yang menunjukkan jumlah trombosit pada RSIA Stella Maris Medan yang telah tercatat pada rekam medis. Trombosit merupakan fragmen atau potongan-potongan kecil dari sitoplasma megakariosit. Pembentukan sumbatan mekanis</p>	Rekam medis	<p>DBD <100.000 Demam Dengue 100.000 – 150.000</p>	Ordinal
------------------	--	-------------	---	---------

	selama respon haemostasis normal terhadap luka vascular merupakan fungsi utama dari trombosit.			
Usia	Usia pasien DBD dan demam dengue anak yang tercatat dalam data rekam medis RSIA Stella Maris Medan tahun 2023	Rekam medis	0 tahun – 17 tahun	Ordinal
Jenis kelamin	Jenis kelamin pasien DBD dan demam dengue anak yang tercatat dalam data rekam medis RSIA Stella Maris Medan tahun 2023	Rekam medis	Perempuan Laki-laki	Nominal

3.10 Analisis Data

Analisis data pada penelitian ini menggunakan analisis univariat dan bivariat untuk mengetahui apakah terdapat hubungan yang signifikan antara 2 variabel menggunakan metode uji Fisher / *Chi Square* dengan menggunakan bantuan *Software* yaitu SPSS.

