

SKRIPSI

**HUBUNGAN PROFIL LEUKOSIT : FOKUS PADA NEUTROFIL, LIMFOSIT, DAN
MONOSIT DENGAN DERAJAT KLINIS DEMAM BERDARAH DENGUE (DBD)
PADA PASIEN DEWASA DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH (RSUD) LABUANG
BAJI SULSEL TAHUN 2022-2023**



Nathalia Syarena Putri

C011211057

Pembimbing:

dr. Isra Wahid, Ph.D.

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
TAHUN 2024**

**HUBUNGAN PROFIL LEUKOSIT : FOKUS PADA NEUTROFIL, LIMFOSIT,
DAN MONOSIT DENGAN DERAJAT KLINIS DEMAM BERDARAH DENGUE (DBD)
PADA PASIEN DEWASA DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH (RSUD) LABUANG
BAJI SULSEL TAHUN 2022-2023**

NATHALIA SYARENA PUTRI
C011211057

Skripsi

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana

Program Studi Pendidikan Dokter

Pada

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
DEPARTEMEN PARASITOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

SKRIPSI

**HUBUNGAN PROFIL LEUKOSIT : FOKUS PADA NEUTROFIL, LIMFOSIT, DAN
MONOSIT DENGAN DERAJAT KLINIS DBD PADA PASIEN DEWASA
DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH (RSUD) LABUANG BAJI TAHUN 2022-2023**

NATHALIA SYARENA PUTRI

C011211057

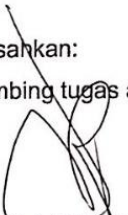
Skripsi,

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Sarjana Kedokteran pada 20 November 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan


Pada

Program Studi Pendidikan Dokter
Departemen Parasitologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:
Pembimbing tugas akhir,


dr. Isra Wahid Ph.D.
NIP. 19681227 199802 1 001

Mengetahui:
Ketua Program Studi


dr. Ririn Nislawati, M.Kes., Sp.M.
NIP. 19810118 200912 2 003



**PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, skripsi berjudul “Hubungan Profil Leukosit : Fokus pada Neutrofil, Limfosit, dan Monosit dengan Derajat Klinis DBD pada Pasien Dewasa di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Labuang Baji tahun 2022-2023” adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing (dr. Isra wahid Ph.D). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka skripsi ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa skripsi ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 10 Desember 2024



NATHALIA SYARENA PUTRI

C011211057

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kita panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas karunia dan kasih-Nya, penulis dapat menyelesaikan penelitian yang berjudul ” Hubungan Profil Leukosit : Fokus pada Neutrofil, Limfosit, dan Monosit dengan Derajat Klinis DBD pada Pasien Dewasa di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Labuang Baji tahun 2022-2023” dapat diselesaikan dengan baik. Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Pada kesempatan kali ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. dr. Isra Wahid Ph.D selaku pembimbing skripsi sekaligus pembimbing akademik yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk memberikan bimbingan, motivasi, petunjuk, dan saran kepada penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik dan berjalan dengan lancar.
2. Dr. Rizalinda Sjahril, M.Sc. Ph.D dan Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes selaku penguji skripsi I dan II yang telah memberikan kritik dan saran yang membangun dalam penyusunan skripsi ini.
3. Kedua orang tua penulis, Bapak I Wayan Suka Arsana dan Ibu Irene Edith Rieuwpassa serta kakak saya Kezia Febiola Putri Dewi yang selalu memberikan dorongan, motivasi, semangat, dan mendoakan penulis.
4. Segenap keluarga besar yang senantiasa memberi dukungan dan motivasi bagi penulis.
5. Untuk teman-teman seperjuangan Seki, Cieci, Diva, Dhani, Dimas, Tia, dan Marda. Terima kasih atas hiburan dan motivasi yang diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
6. Untuk Dinda, Fahmi, Liza, Nida, Kice, Ela, Joice, dan Wulan sebagai sahabat penulis yang selalu memberikan bantuan dan semangat kepada penulis.
7. Teman-teman AT21UM yang telah berjuang Bersama-sama di Fakultas Kedokteran hingga berada pada tahap ini.

8. Pihak-pihak lain yang tidak dapat disebutkan secara satu per satu yang terlibat dalam memberikan dukungan dan doanya kepada penulis.

Makassar, 10 Desember 2024

Nathalia Syarena Putri

ABSTRAK

NATHALIA SYARENA PUTRI. **Hubungan Profil Leukosit : Fokus pada Neutrofil, Limfosit, dan Monosit dengan Derajat Klinis DBD pada Pasien Dewasa di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Labuang Baji tahun 2022-2023** (dibimbing oleh dr. Isra Wahid Ph.D)

Latar Belakang: Demam berdarah dengue (DBD) adalah infeksi virus yang ditularkan ke manusia melalui gigitan nyamuk dengan vektor utama yaitu, nyamuk *Aedes aegypti*. Di Indonesia kasus DBD mengalami peningkatan setiap tahunnya. Derajat demam berdarah mempunyai hubungan yang signifikan dengan inflamasi berlebihan akibat respon imun berlebihan. Diagnostik yang tepat dan sedini mungkin serta penilaian yang akurat terhadap stadium dan kondisi pasien merupakan hal yang sangat penting untuk diperhatikan dalam penanganan. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara jumlah neutrofil, limfosit, dan monosit dengan derajat klinis demam berdarah dengue (DBD) pada pasien dewasa di RSUD Labuang Baji tahun 2022-2023. **Metode Penelitian:** Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien. Teknik pengambilan sampel menggunakan total sampling. Analisis data menggunakan analisis regresi linear. **Hasil:** Berdasarkan analisis regresi linear dari sampel pasien dewasa RSUD. Labuang Baji tahun 2023-2024 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan perubahan jumlah neutrofil dan limfosit dengan derajat klinis demam berdarah dengue menunjukkan hubungan positif sedangkan perubahan jumlah monosit serta rasio N/L dan rasio N/M dengan derajat klinis demam berdarah dengue menunjukkan hubungan negatif. **Kesimpulan:** Ditemukan hubungan antara neutrofil, limfosit, dan monosit dengan derajat klinis pasien DBD.

Kata Kunci : Derajat Klinis DBD; Neutrofil; Limfosit; Monosit;

ABSTRACT

NATHALIA SYARENA PUTRI. **Correlation of Leukocyte Profile: Focus on Neutrophils, Lymphocytes, and Monocytes with Clinical Grade of DHF in Adult Patients at Labuang Baji Regional General Hospital (RSUD) in 2022-2023** (supervised by dr. Isra Wahid Ph.D)

Background: Dengue hemorrhagic fever (DHF) is a viral infection transmitted to humans through mosquito bites with the main vector being the *Aedes aegypti* mosquito. In Indonesia, cases of DHF have increased every year. The degree of dengue fever has a significant relationship with excessive inflammation due to an excessive immune response. Precise and early diagnosis and accurate assessment of the patient's stage and condition are very important things to consider in treatment. **Objective:** This study aims to determine the correlation between the number of neutrophils, lymphocytes, and monocytes with the clinical grade of dengue fever (DHF) in adult patients at Labuang Baji Hospital in 2022-2023. **Research Methods:** This study is an observational analytical study using secondary data in the form of patient medical records. The sampling technique used total sampling. Data analysis used linear regression analysis. **Results:** Based on linear regression analysis of adult patient samples at the Labuang Baji Hospital in 2023-2024 that met the inclusion and exclusion criteria, it was found that changes in the number of neutrophils and lymphocytes with the clinical degree of dengue fever showed a positive correlation, while changes in the number of monocytes and the N/L ratio and N/M ratio with the clinical grade of dengue fever showed a negative correlation. **Conclusion:** A correlation was found between neutrophils, lymphocytes, and monocytes with the clinical degree of DHF patients.

Keywords: Clinical Degree of DHF; Neutrophils; Lymphocytes; Monocytes;

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
PERNYATAAN PENGAJUAN	ii
PERNYATAAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACK.....	viii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR GRAFIK	xiv
DAFTAR DIAGRAM	xv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2 Manfaat Praktis.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Demam Berdarah Dengue.....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Epidemiologi	7
2.1.3 Etiologi	8
2.1.4 Patogenesis	9
2.1.5 Kriteria Diagnosis	12
2.1.6 Derajat.....	13
2.1.7 Penatalaksanaan.....	14
2.2 Leukosit	15
2.2.1 Definisi.....	15

2.2.2 Klasifikasi	16
2.1.1 Fungsi	17
2.1.2 Neutrofil	18
2.1.3 Limfosit	18
2.1.4 Monosit.....	19
2.3 Hubungan Leukosit dengan DBD	20
2.3.1 Neutrofil	20
2.3.2 Limfosit	21
2.3.3 Monosit.....	23
BAB 3 KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEPTUAL.....	25
3.1 Kerangka Teori	25
3.2 Kerangka Konsep	25
3.3 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	26
3.4 Hipotesis.....	27
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	28
4.1 Desain Penelitian.....	28
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	28
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	28
4.3.1 Populasi Target	28
4.3.2 Populasi Terjangkau.....	28
4.3.3 Sampel	28
4.3.4 Teknik Pengambilan Sampel	29
4.4 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi	29
4.4.1 Kriteria Inklusi.....	29
4.4.2 Kriteria Eksklusi	29
4.5 Jenis Data dan Instrumen Penelitian	29
4.5.1 Jenis Data.....	29
4.5.2 Instrumen Penelitian.....	29
4.6 Manajemen Penelitian	30
4.6.1 Pengumpulan Data.....	30
4.6.2 Pengolahan dan Analisis Data	30
4.7 Etika Penelitian	30
4.8 Alur Pelaksanaan Penelitian.....	31

BAB 5 HASIL PENELITIAN.....	32
5.1 Data Profil Pasien Infeksi Virus Dengue	33
5.2 Hubungan Jumlah Neutrofil, Limfosit, dan Monosit dengan Derajat Klinis	39
BAB 6 PEMBAHASAN	41
6.1 Karakteristik Pasien Dengue	41
6.1.1 Profil Jenis Kelamin.....	41
6.1.2 Karakter Usia	41
6.1.3 Lama Inap dan Lama Sakit	42
6.1.4 Imunologi dan Serologi.....	42
6.1.5 Komplikasi	44
6.1.6 Alamat	45
6.1.7 Keadaan Keluar	45
6.2 Hubungan Jumlah Neutrofil, Limfosit, dan Monosit dengan Derajat Klinis	46
6.2.1 Neutrofil	46
6.2.2 Limfosit	47
6.2.3 Monosit.....	49
6.3 Hubungan NLCR dan NMCR dengan Derajat Klinis	50
6.3.1 NLCR	50
6.3.2 NMCR	52
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	54
DAFTAR PUSTAKA	56
LAMPIRAN	66

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Nilai Rujukan Leukosit (Kemenkes, 2011).....	17
Tabel 5. 1 Profil Pasien	33
Tabel 5. 2 Alamat Makassar berdasarkan Kecamatan	36
Tabel 5. 3 Nilai Neutrofi, Limfosit, Monosit	38
Tabel 5. 4 Hubungan Neutrofil, Limfosit, Monosit dengan Derajat Klinis	39

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Patogenesis DBD.....	11
Gambar 6. 1 Immunologi dan Serologi Dengue	43

DAFTAR GRAFIK

Grafik 5. 1 Distribusi Pasien DBD Berdasarkan Jenis Kelamin	35
Grafik 5. 2 Immunologi Dengue	35
Grafik 5. 3 Serologi Dengue	36
Grafik 5. 4 Alamat Pasien Makassar dan Luar Makassar	36
Grafik 5. 5 Keadaan Keluar	36
Grafik 5. 6 Hubungan Neutrofil, Limfosit, Monosit dengan Derajat Klinis.....	39

DAFTAR DIAGRAM

Diagram 4. 1 Alur Penelitian	31
Diagram 5. 1 Alur Pengambilan Sampel.....	32

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Demam berdarah dengue (DBD) atau Dengue *Hemorrhagic Fever* (DHF) adalah infeksi virus yang ditularkan ke manusia melalui gigitan nyamuk yang terinfeksi. Vektor utama yang menularkan penyakit ini yaitu nyamuk *Aedes aegypti* dan, pada tingkat lebih rendah, *Aedes albopictus*. Virus yang penyebab demam berdarah disebut virus dengue (DENV) dengan empat *serotype* yang berbeda (DENV 1-4) dari virus RNA beruntai tunggal dari genus *Flavivirus* (WHO, 2022).

Demam berdarah dengue adalah penyakit virus yang ditularkan oleh nyamuk dengan penyebaran tercepat secara global, mempengaruhi lebih dari 100 juta manusia setiap tahun. Epideminya terjadi setiap tahun di Amerika, Asia, Afrika, dan Australia lima juta kasus dan lebih dari 5000 kematian terkait demam berdarah yang dilaporkan di lebih dari 80 negara/wilayah dan lima wilayah WHO: Kawasan Afrika, Amerika, Asia Tenggara, Pasifik Barat, dan Mediterania Timur secara global (WHO, 2023).

Jumlah kasus DBD yang dilaporkan ke WHO meningkat lebih dari 10 kali lipat dalam dua dekade terakhir, dari 505.430 kasus pada tahun 2000, menjadi lebih dari 2,4 juta pada tahun 2010, dan 5,2 juta pada tahun 2019. Jumlah kematian yang dilaporkan meningkat dari 960 menjadi 4.032 antara tahun 2000 dan 2015, sebagian besar mempengaruhi kelompok usia yang lebih muda. Tahun 2019 menandai puncak yang belum pernah terjadi sebelumnya, dengan kasus-kasus yang dilaporkan menyebar di 129 negara. Setelah terjadi sedikit penurunan kasus antara tahun 2020-2022 akibat pandemi COVID-19 dan tingkat pelaporan yang lebih rendah, pada tahun 2023, terjadi peningkatan kasus demam berdarah secara global, yang ditandai dengan peningkatan signifikan dalam jumlah, skala, dan peningkatan kasus secara simultan (WHO, 2023).

Sejak ditemukan pertama kali di Indonesia pada tahun 1968, angka kejadian dengue terus meningkat. Sekalipun berbagai intervensi pencegahan dan penanggulangan dengue telah dilakukan pemerintah, namun upaya demi upaya tersebut belum mampu memperlambat laju penyakit ini secara nasional. Sejak tahun 2005 hingga saat ini, kejadian dengue terus meningkat hingga mencapai puncaknya pada tahun 2016. Dengan jumlah penduduk yang terus bertambah, artinya jumlah kasus dengue meningkat. Urbanisasi, perubahan iklim, mobilitas penduduk yang semakin tinggi merupakan faktor yang turut berpengaruh pada situasi ini. Data Kementerian Kesehatan (Kemenkes) mencatat Kasus DBD di Indonesia pada tahun 2021 sebanyak 73.518 kasus dengan angka kematian 705 orang. Tahun 2022 sebanyak 131.265 kasus dengan angka kematian 1.183 orang. Pada periode Januari–Juli 2023, sebanyak 42.690 orang terinfeksi DBD dan 317 orang meninggal (Kemenkes, 2022).

Kota Makassar merupakan salah satu kota endemik DBD di Provinsi Sulawesi Selatan. Pada tahun 2022, Makassar mencatat 457 kasus DBD sepanjang tahun dengan 29 kasus meninggal dunia. Jumlah ini naik tajam dari 84 kasus dan satu kematian pada tahun 2021. Jumlah kasus pada 2022 juga akan menjadi yang tertinggi dalam delapan tahun. Pada tahun 2020 ada 197 kasus tanpa kasus meninggal dunia. Tahun 2019 ada 185 kasus dengan satu kasus meninggal dunia (Dinkes, 2024).

World Health Organization (WHO) telah mengklasifikasikan derajat DBD ke dalam 4 kelompok berdasarkan gejala dan hasil pemeriksaan fisik. Diagnostik yang tepat dan sedini mungkin serta penilaian yang akurat terhadap stadium dan kondisi pasien merupakan hal yang sangat penting untuk diperhatikan dalam penanganan. Pasien dengan gejala awal yang ringan dapat jatuh pada kondisi yang buruk hingga berujung kematian apabila tidak ditangani dengan baik. Oleh karena itu, suatu penanda klinis yang praktis sangat dibutuhkan sebagai pemeriksaan awal dan untuk melihat progresivitas kondisi pasien selama terapi.

Penyakit DBD memiliki dua perubahan patologi utama, yakni peningkatan permeabilitas kapiler dan gangguan hemostasis. Gangguan hemostasis ini menyebabkan manifestasi klinis perdarahan (Dewi, 2019). Perubahan leukosit (≤ 5000 sel/mm³) dan rasio neutrofil terhadap limfosit (neutrofil < limfosit) berguna untuk memprediksi periode kritis dari kebocoran plasma. Temuan ini mendahului temuan trombositopenia atau peningkatan hematokrit (Kepmenkes, 2020).

Respon imun pada infeksi dengue melibatkan berbagai komponen bawaan dan adaptif di mana sel yang paling banyak terlibat adalah leukosit, pada fase awal infeksi dengue dapat terjadi penurunan jumlah leukosit. Leukopenia disebabkan oleh penekanan sel progenitor myeloid di sumsum tulang dan apoptosis sel imun. Akan terjadi penurunan neutrofil yang dipicu oleh apoptosis neutrofil akibat infeksi dengue serta penekanan fungsi sumsum tulang dengan korelasi positif tingkat keparahan penyakit terkait dengan fungsi protektif neutrofil pada saat terjadi infeksi virus. Peningkatan monosit pada beberapa hari pertama demam adalah bahwa monosit dan makrofag merupakan bagian dari imun primer yang melakukan fagositosis mikroorganisme dan menyajikan antigen yang dibawa ke sel T helper (Chaloemwong J, 2018).

Derajat demam berdarah mempunyai hubungan yang signifikan dengan inflamasi berlebihan yang terjadi akibat respon imun berlebihan. Adanya nilai yang tetap dari pemeriksaan darah lengkap bagi setiap derajat klinik DBD diharapkan sangat membantu tenaga medis dalam mendiagnosis dan menentukan prognosis. Berdasarkan hal tersebut maka penelitian ini dilakukan untuk mencoba mencari hubungan antara hasil pemeriksaan darah yang terdiri dari jumlah neutrofil, limfosit, dan monosit dengan derajat klinik infeksi dengue pada pasien.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis berniat untuk melakukan penelitian berjudul **“Hubungan Profil Leukosit : Fokus pada Neutrofil, Limfosit, dan Monosit dengan Derajat Klinik DBD pada Pasien Dewasa di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Labuang Baji”**

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah: Bagaimana hubungan antara neutrofil, limfosit, dan monosit dengan derajat klinis demam berdarah dengue (DBD) pada pasien dewasa di RSUD Labuang Baji tahun 2022-2023?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara jumlah neutrofil, limfosit, dan monosit dengan derajat klinis demam berdarah dengue (DBD) pada pasien dewasa di RSUD Labuang Baji tahun 2022-2023.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui hubungan jumlah neutrofil dengan derajat klinis demam berdarah dengue (DBD) pada pasien dewasa di RSUD Labuang Baji tahun 2022-2023.
2. Mengetahui hubungan jumlah limfosit dengan derajat klinis demam berdarah dengue (DBD) pada pasien dewasa di RSUP RSUD Labuang Baji tahun 2022-2023.
3. Mengetahui hubungan jumlah monosit dengan derajat klinis demam berdarah dengue (DBD) pada pasien dewasa di RSUP RSUD Labuang Baji tahun 2022-2023.
4. Mengetahui hubungan rasio neutrofil-limfosit dengan derajat klinis demam berdarah dengue (DBD) pada pasien dewasa di RSUD Labuang Baji tahun 2022-2023.
5. Mengetahui hubungan rasio neutrofil-monosit dengan derajat klinis demam berdarah dengue (DBD) pada pasien dewasa di RSUD Labuang Baji tahun 2022-202

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi mengenai hubungan jumlah neutrofil, limfosit, dan monosit dengan derajat klinis demam berdarah dengue (DBD) pada pasien dewasa di RSUD Labuang Baji tahun 2022-2023.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan referensi untuk membantu pelayanan kesehatan dalam upaya mengenali infeksi dan memprediksi tingkat keparahan akibat virus dengue melalui jumlah neutrofil, limfosit, dan monosit.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Berdarah Dengue

2.1.1 Definisi

Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah penyakit akibat infeksi oleh virus dengue yang ditularkan oleh nyamuk *Aedes* sp. terutama *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*, dimana nyamuk dengan perkembangan tercepat di dunia ini, menginfeksi sekitar 390 juta orang setiap tahunnya (Kemenkes RI, 2018). Virus dengue merupakan kelompok arbovirus (arthropod-borne virus), dengan empat serotype yaitu virus dengue 1, 2, 3, dan 4 (DENV-1, DENV-2, DENV-3 dan DENV-4). Semua serotype virus tersebut telah ada di Indonesia sejak tahun 1970 (Kepmenkes RI, 2020).

Penyakit DBD adalah penyakit infeksi virus akut dengan manifestasi klinis demam 2–7 hari disertai dengan manifestasi perdarahan, penurunan trombosit (trombositopenia), dan hemokonsentrasi yang ditandai ekstrasvasi plasma (peningkatan hematokrit, asites, efusi pleura, hipoalbuminemia). Banyak ahli sepakat bahwa ekstrasvasi plasma terjadi akibat aktivasi sel endotel kapiler berperan utama dalam patogenesis infeksi dengue. Ekstrasvasi plasma dapat menyebabkan hilangnya cairan intravaskular, insufisiensi sirkulasi darah, syok, dan kematian. Deteksi dini kebocoran plasma dan penanganan yang adekuat sangat penting dilakukan untuk mencegah kematian (Kepmenkes RI, 2020).

2.1.2 Epidemiologi

Demam berdarah dengue adalah penyakit virus yang ditularkan oleh nyamuk dengan penyebaran tercepat secara global, mempengaruhi lebih dari 100 juta manusia setiap tahun. Epidemi terjadi setiap tahun di Amerika, Asia, Afrika, dan Australia lima juta kasus dan lebih dari 5000 kematian terkait demam berdarah yang dilaporkan di lebih dari 80 negara/wilayah dan lima wilayah WHO: Kawasan Afrika, Amerika, Asia Tenggara, Pasifik Barat, dan Mediterania Timur secara global (WHO, 2023).

Jumlah kasus DBD yang dilaporkan ke WHO meningkat lebih dari 10 kali lipat dalam dua dekade terakhir, dari 505.430 kasus pada tahun 2000, menjadi lebih dari 2,4 juta pada tahun 2010, dan 5,2 juta pada tahun 2019. Jumlah kematian yang dilaporkan meningkat dari 960 menjadi 4.032 antara tahun 2000 dan 2015, sebagian besar mempengaruhi kelompok usia yang lebih muda. Tahun 2019 menandai puncak yang belum pernah terjadi sebelumnya, dengan kasus-kasus yang dilaporkan menyebar di 129 negara. Setelah terjadi sedikit penurunan kasus antara tahun 2020-2022 akibat pandemi COVID-19 dan tingkat pelaporan yang lebih rendah, pada tahun 2023, terjadi peningkatan kasus demam berdarah secara global, yang ditandai dengan peningkatan signifikan dalam jumlah, skala, dan peningkatan kasus secara simultan (WHO, 2023).

Sejak ditemukan pertama kali di Indonesia pada tahun 1968, angka kejadian dengue terus meningkat. Sekalipun berbagai intervensi pencegahan dan penanggulangan dengue telah dilakukan pemerintah, namun upaya demi upaya tersebut belum mampu memperlambat laju penyakit ini secara nasional. Dengan jumlah penduduk yang terus bertambah, artinya jumlah kasus dengue meningkat. Urbanisasi, perubahan iklim, mobilitas penduduk yang semakin tinggi merupakan faktor yang turut berpengaruh pada situasi ini. Data Kementerian

Kesehatan (Kemenkes) mencatat Kasus DBD di Indonesia pada tahun 2021 sebanyak 73.518 kasus dengan angka kematian 705 orang. Tahun 2022 sebanyak 131.265 kasus dengan angka kematian 1.183 orang. Pada periode Januari – Juli 2023, sebanyak 42.690 orang terinfeksi DBD dan 317 orang meninggal (Kemenkes, 2022).

Kota Makassar merupakan salah satu kota endemik DBD di Provinsi Sulawesi Selatan. Pada tahun 2022, Makassar mencatat 457 kasus DBD sepanjang tahun dengan 29 kasus meninggal dunia. Jumlah ini naik tajam dari 84 kasus dan satu kematian pada tahun 2021. Jumlah kasus pada 2022 juga akan menjadi yang tertinggi dalam delapan tahun. Pada tahun 2020 ada 197 kasus tanpa kasus meninggal dunia. Tahun 2019 ada 185 kasus dengan satu kasus meninggal dunia (Dinkes, 2024).

2.1.3 Etiologi

Virus dengue penyebab DBD adalah virus RNA beruntai tunggal yang termasuk dalam genus *Flavivirus*, Famili *Flaviviridae*. Virionnya terdiri dari nukleokapsid simetris kubik dilapisi amplop lipoprotein. Genom virus dengue adalah 11.644 nukleotida dan mengandung tiga protein struktural yang mengkodekan nukleokapsid yaitu, protein terkait membran (M), protein amplop (E), dan tujuh protein non struktural (NS) gen. Empat serotipe virus dengue yang telah diidentifikasi, yaitu DENV-1, DENV-2, DENV- 3, dan DENV-4 (Marugesan, 2020).

Infeksi dengan *serotype* apa pun memberikan kekebalan seumur hidup terhadap *serotype* virus tersebut. Masalahnya adalah bahwa masing-masing *serotype* ini memiliki rangkaian genotipe yang beragam. Pada wabah DKI Jakarta tahun 2004, dari empat *serotype* virus dengue yang terkonfirmasi, DENV-3 merupakan *serotype* yang paling banyak ditemukan, diikuti oleh DENV-4, DENV-2, dan DENV-1. Hal ini menjelaskan bagaimana sirkulasi beberapa serotype virus menyebabkan proporsi pasien DBD yang dirawat di rumah sakit relatif tinggi (Suwandono, 2019).

Vektor primer penular virus dengue adalah nyamuk *Aedes aegypti*, sementara *Ae. albopictus* adalah vektor sekunder. Ukuran *Ae. aegypti* dewasa lebih kecil jika dibandingkan dengan nyamuk rumah (*Culex quinquefasciatus*) dan mempunyai warna dasar hitam dengan bintik-bintik putih pada bagian badannya terutama pada kakinya *Ae. aegypti* memiliki morfologi yang khas yaitu mempunyai gambaran lira (*lire-form*) yang putih pada punggungnya (mesonotum) (Pereira TN, 2020).

Variasi suhu dan kelembaban mempengaruhi aktivitas reproduksi dan kelangsungan hidup nyamuk. Nyamuk *Aedes aegypti* bertelur pada suhu antara 25–30°C. Hal ini karena suhu diatas 30°C dan kelembapan relatif sebesar 60% menurunkan produksi telur nyamuk (Ria NM, 2019). Ketika kelembaban relatif kurang dari 60%, *Ae. aegypti* memendek dan virus tidak memiliki cukup waktu untuk berpindah dari perut ke kelenjar ludah sehingga tidak dapat menjadi vektor. Sebaliknya, pada kelembapan nisbi lebih dari 60%, umur nyamuk menjadi lebih panjang dan berpotensi menjadi infeksius dalam menularkan dengue (Reinhold, 2018).

Manusia adalah inang utama yang memperkuat virus. Virus dengue yang beredar dalam darah manusia *viraemic* tertelan oleh nyamuk betina selama makan. Virus kemudian menginfeksi usus tengah nyamuk dan kemudian menyebar secara sistemik selama 8-12 hari. Setelah masa inkubasi ekstrinsik ini, virus dapat ditularkan ke manusia lain selama *probing* atau makan berikutnya. Masa inkubasi ekstrinsik sebagian dipengaruhi oleh kondisi lingkungan, terutama suhu sekitar. Setelah itu nyamuk tetap infeksius selama sisa hidupnya (WHO, 2022).

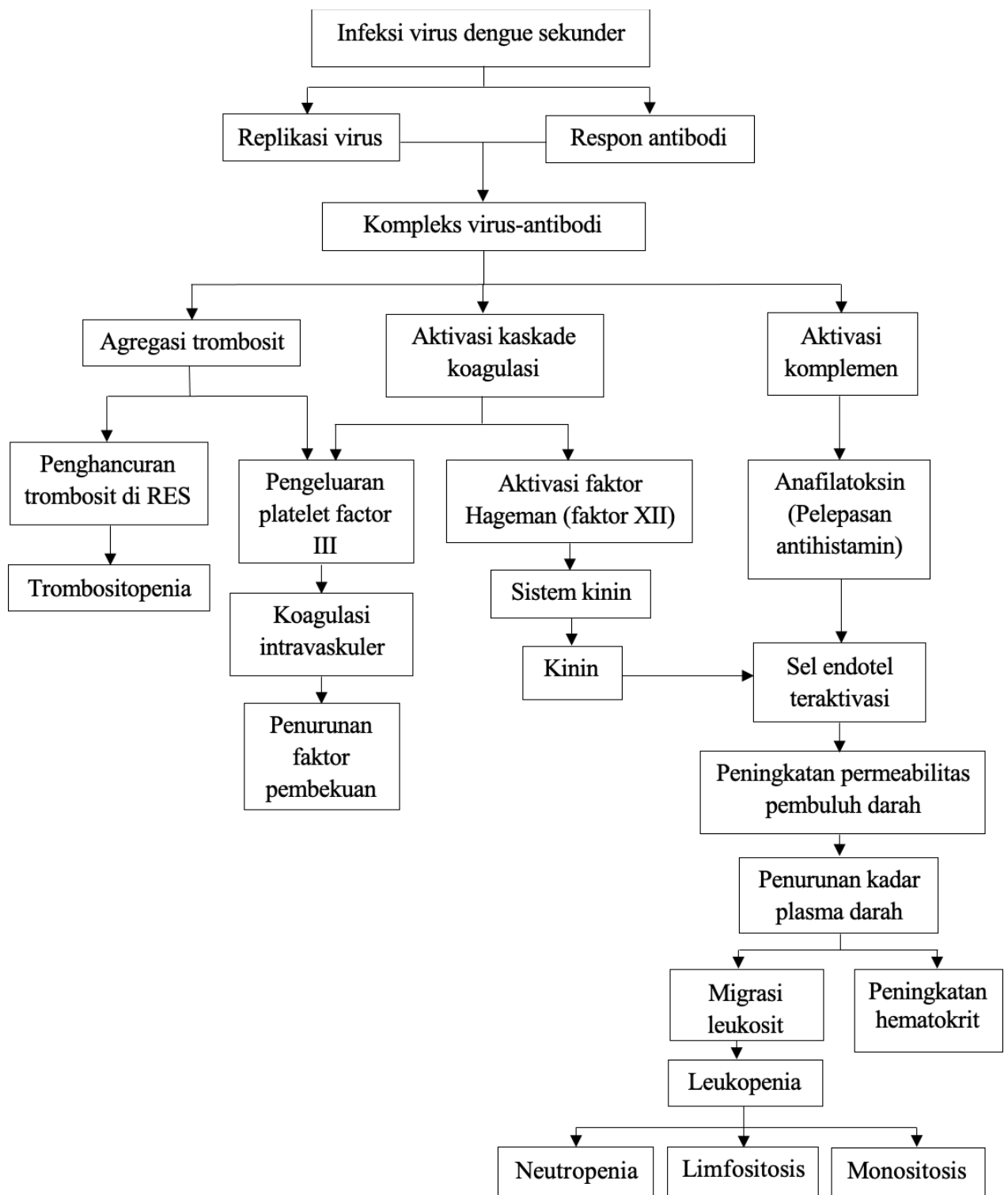
2.1.4 Patogenesis

Patogenesis DBD masih menjadi masalah yang kontroversial. Pada tahun 1969, Halstead et al mengajukan hipotesis infeksi sekunder bahwa penderita dengan infeksi sekunder serotype heterolog akan beresiko lebih tinggi mengalami infeksi berat. Antibodi heterolog yang sudah ada sebelumnya berikatan dengan heteroserotipe virus dengue

membentuk kompleks virus – antibodi. Kompleks ini berikatan dengan reseptor Fc gamma pada makrofag melalui Fc antibodi. Kompleks kemudian melapisi dan menginfeksi makrofag yang bersirkulasi. Makrofag yang terinfeksi akan mengaktifkan limfosit T, *T helper* (CD4) dan akan memproduksi IL-1, IL-6, histamin, TNF *alpha*, dan PAF (*Platelet Activating Factor*). TNF *alpha* yang teraktivasi akan merusak sel endotel vaskular, menyebabkan kebocoran dinding pembuluh darah dan ekstrasvasi cairan plasma.

Karena antibodi bersifat heterolog, maka tidak dapat menetralkan virus dan dapat bereplikasi secara bebas dalam makrofag, virus kemudian membentuk kompleks virus–antibodi baru dan menyebabkan hal-hal berikut :

- a. Merangsang aktivasi komplemen yang membentuk C3a dan C5a selanjutnya meningkatkan permeabilitas kapiler, mendorong pelepasan cairan plasma sehingga timbul syok hipovolemi, hemokonsentrasi, efusi pleura atau asites.
- b. Aktivasi kaskade koagulasi dan fibrinolitik yang akan mengaktifkan faktor hageman (Faktor XII) menyebabkan aktivasi sistem kinin yang akan meningkatkan permeabilitas kapiler dan mempercepat syok hipovolemik.
- c. Menimbulkan agregasi trombosit akan memicu pelepasan platelet factor III yang selanjutnya mengakibatkan koagulasi intravaskular dan mengurangi faktor pembekuan sehingga menimbulkan trombositopenia dan perdarahan masif (Suhendro, 2017).



Gambar 2.1 Patogenesis DBD (Suhendro,N et al. 2017)

2.1.5 Kriteria Diagnosis

Untuk menegakkan diagnosis DBD penderita harus mengalami minimal dua kriteria klinis ditambah satu dari kriteria laboratorium.

a. Kriteria Klinis

Berdasarkan kriteria WHO 2011, diagnosis DBD ditegakkan bila semua hal di bawah ini terpenuhi:

1. Demam akut selama 2-7 hari
2. Terdapat manifestasi perdarahan ditandai dengan:
 - a. Uji turniket positif
 - b. Petekie, ekimosis, purpura
 - c. Perdarahan mukosa, epistaksis, perdarahan gusi
 - d. Hematemesis dan atau melena
3. Trombosit ≤ 100.000 sel/mm³; dan
4. Terdapat minimal satu tanda-tanda plasma leakage (kebocoran plasma) sebagai berikut:
 - a. Peningkatan hematokrit/hemokonsentrasi $\geq 20\%$ dibandingkan standar sesuai dengan umur dan jenis kelamin;
 - b. Penurunan hematokrit $>20\%$ setelah mendapat terapi cairan, dibandingkan dengan nilai hematokrit sebelumnya; dan/atau
 - c. Tanda kebocoran plasma seperti efusi pleura, asites atau hipoproteinemia/hipoalbuminemia (WHO, 2011).

b. Kriteria Laboratorium

Menurut Kriteria WHO (2011) pemeriksaan laboratorium demam berdarah dengue adalah sebagai berikut:

1. Jumlah sel darah putih bisa normal atau didominasi oleh neutrofil pada fase awal demam. Kemudian, jumlah sel darah putih dan neutrofil akan turun, hingga mencapai titik terendah di akhir fase demam.
2. Perubahan pada jumlah total sel darah putih (<5000 sel/mm³) dan rasio neutrofil-limfosit (neutrofil<limfosit) berguna untuk

memprediksi periode kritis kebocoran plasma. Hal ini mengawali terjadinya trombositopenia atau naiknya hematokrit.

3. Limfositosis relatif dengan limfosit atipikal meningkat biasa ditemukan pada akhir fase demam hingga fase pemulihan.
4. Jumlah platelet normal selama fase awal demam. Penurunan ringan dapat terjadi selanjutnya. Penurunan jumlah platelet secara tiba-tiba hingga di bawah 100.000 terjadi di akhir fase demam sebelum onset syok ataupun demam surut. Jumlah platelet berkorelasi dengan keparahan DBD. Selain itu, terdapat kerusakan pada fungsi platelet. Perubahan ini terjadi secara singkat dan kembali normal selama fase pemulihan.
5. Hematokrit normal pada fase awal demam. Peningkatan kecil dapat terjadi karena demam tinggi, anoreksia, dan muntah. Peningkatan hematokrit secara tiba-tiba terlihat setelah jumlah platelet berkurang.
6. Hemokonsentrasi atau naiknya hematokrit sebesar 20% dari batas normal, seperti hematokrit $35\% \geq 42\%$ merupakan bukti obyektif adanya kebocoran plasma.
7. Trombositopenia dan hemokonsentrasi merupakan salah satu pemeriksaan tetap dari DBD. Jumlah platelet di bawah 100.000 sel/mm³ biasanya terjadi pada hari ketiga-sepuluh. Peningkatan hematokrit terjadi pada semua kasus DBD, khususnya kasus syok. Hemokonsentrasi dengan peningkatan hematokrit sebesar 20% atau lebih merupakan bukti adanya kebocoran plasma. Harus dicatat level hematokrit dapat dipengaruhi oleh penggantian volume yang terlalu dini atau perdarahan (WHO, 2011).

2.1.6 Derajat

Derajat klinis DBD berdasarkan klasifikasi WHO 2011 sebagai berikut:

1. Derajat I
 - a. Demam
 - b. Uji turniket positif

- c. Trombositopenia $<100.000 \text{ sel/mm}^3$; peningkatan hematokrit $\geq 20\%$
- 2. Derajat II
 - a. Seperti derajat I, ditambah perdarahan spontan
 - b. Trombositopenia $<100.000 \text{ sel/mm}^3$; peningkatan hematokrit $\geq 20\%$
- 3. Derajat III
 - a. Seperti derajat I atau II, ditambah kegagalan sirkulasi (nadi lemah, tekanan nadi $\leq 20 \text{ mmHg}$, hipotensi, gelisah, diuresis menurun)
 - b. Trombositopenia $<100.000 \text{ sel/mm}^3$; peningkatan hematokrit $\geq 20\%$
- 4. Derajat IV
 - a. Syok hebat dengan tekanan darah dan nadi yang tidak terdeteksi
 - b. Trombositopenia $<100.000 \text{ sel/mm}^3$; peningkatan hematokrit $\geq 20\%$

2.1.7 Penatalaksanaan

1. Penatalaksanaan DBD Non Syok

Secara umum, tunjangan cairan (oral + IV) adalah tentang pemeliharaan (untuk satu hari) + 5% defisit (oral dan cairan IV bersama-sama), untuk diberikan selama 48 jam. Pemeliharaannya adalah 1500 ml untuk satu hari. Jadi, total M + 5% adalah 2500 ml. Volume ini harus diberikan selama 48 jam pada pasien non-*shock*. Tingkat penggantian IV harus disesuaikan dengan tingkat kehilangan plasma, dipandu oleh kondisi klinis, tanda-tanda vital, produksi urin, dan kadar hematokrit (WHO, 2011).

Pada hari 3 - 5 demam dianjurkan rawat inap. Pemantauan tanda vital dilakukan setiap 1 - 2 jam selama fase kritis. Pemeriksaan kadar hematokrit berkala setiap 4 - 6 jam. Selain itu perlu dilakukan pencatatan tanda vital, hasil hemoglobin, hematokrit, *intake output*

dan pemeriksaan fisik. Selanjutnya pemberian cairan isotonik seperti ringer laktat, ringer asetat dan sebagainya (Basir, 2020).

2. Penatalaksanaan DBD Syok

DSS adalah syok hipovolemik yang disebabkan oleh kebocoran plasma dan ditandai dengan peningkatan resistensi vaskuler sistemik, yang dimanifestasikan dengan penyempitan tekanan nadi (tekanan sistolik dipertahankan dengan peningkatan tekanan diastolik, misalnya 100/90 mmHg). Ketika terjadi hipotensi, seseorang harus menduga bahwa perdarahan hebat, dan sering kali perdarahan gastrointestinal tersembunyi, mungkin terjadi selain kebocoran plasma (WHO, 2011).

Perlu dicatat bahwa resusitasi cairan pada DSS berbeda dengan syok jenis lain seperti syok septik. Sebagian besar kasus DSS akan merespons 300-500 ml pada orang dewasa selama satu jam atau dengan bolus, jika perlu. Pemberian terapi oksigen pada pasien DSS. Penggantian awal cairan IV dengan larutan kristaloid 20 ml/Kg BB dengan tetesan secepatnya (bolus selama 10 menit). Resusitasi diganti dengan koloid 10-20 ml/kgBB selama 10 menit bila DSS belum teratasi. Setelah terjadi perbaikan, maka resusitasi kembali menggunakan kristaloid. Pemeriksaan laboratorium dilakukan pada pasien DBD dengan komplikasi, misalnya analisis gas darah, fungsi hati, fungsi ginjal dan sebagainya (Basir, 2020).

2.2 Leukosit

2.2.1 Definisi

Sel darah putih atau leukosit (Yunani; leuko = putih dan sit = sel), adalah bagian dari sistem kekebalan yang berpartisipasi dalam respon imun bawaan dan humoral. Leukosit bersirkulasi dalam darah dan meningkatkan respons inflamasi dan seluler terhadap cedera atau patogen (Tigner, 2021).

Leukosit merupakan sel darah putih terbentuk di sumsum tulang (*myelogenous*), disimpan dalam jaringan limfatik (limfa, timus, dan tonsil) dan diangkut oleh darah ke organ dan jaringan, berfungsi dalam sistem pertahanan tubuh terhadap infeksi. Meskipun leukosit merupakan sel darah, tapi fungsi leukosit lebih banyak dilakukan di dalam jaringan. Leukosit hanya bersifat sementara mengikuti aliran darah ke seluruh tubuh. Apabila terjadi peradangan pada jaringan tubuh leukosit akan pindah menuju jaringan yang mengalami radang dengan cara menembus dinding kapiler (Boes, 2017).

2.2.2 Klasifikasi

Leukosit dapat diklasifikasikan sebagai sel myeloid dan sel limfoid. Berdasarkan ada tidaknya granula mikroskopis dalam sitoplasmanya ketika diwarnai dengan pewarnaan *Giemsa* atau *Leishman* sel myeloid meliputi granulosit (leukosit PMN) dan sel limfoid meliputi agranulosit.

1. Granulosit : terdiri dari neutrofil (50-70%), basofil, dan eosinofil (1-4%). Sel-sel ini memiliki butiran azurofilik (lisosom) dan butiran spesifik yang mengandung zat unik untuk fungsi setiap sel. Secara histologis, granulosit dapat dibedakan satu sama lain dengan morfologi nukleusnya, ukurannya, dan bagaimana butirannya bernoda.
2. Agranulosit : terdiri dari limfosit terdiri dari limfosit B (sel B), limfosit T (sel T) (20-40%) dan monosit (2-8%), dan meskipun tidak memiliki butiran spesifik, mereka mengandung butiran azurofilik (Tigner, 2021).

Semua sel ini akan memperkuat respon imun dalam jaringan setelah migrasi ekstravaskular, seperti makrofag (berasal dari monosit) dan sel mast (dihubungkan dengan basofil). Semua sel ini bekerja sama memberikan perlindungan tubuh yang kuat terhadap tumor, dan infeksi virus, bakteri, dan parasit (Guyton A. C, 2021).

Manusia dewasa memiliki sekitar 7000 leukosit per mikroliter darah (dibandingkan dengan 5 juta sel darah merah). Dari total sel darah putih, persentase normal dari jenis yang berbeda kira-kira sebagai berikut:

	Neutrofil Segmen	Neutrofil Batang	Eosinofil	Basofil	Limfosit	Monosit
(%)	36-73	0-12	0-6	0-2	15-45	0-10
10 ³ /μl	1,26-7,3	0-1,44	0-0,5	0,0,15	0,8-4	0,1-0,8

Tabel 2. 1 Nilai Rujukan Leukosit (Kemenkes, 2011)

2.1.1 Fungsi

1. Neutrofil terlibat dalam respons inflamasi akut terhadap infeksi bakteri dan penghilangan bakteri melalui fagositosis. Saat terjadi diapedesis, neutrofil mengenali antigen asing pada agen infeksi dan sel mati melalui berbagai reseptor membran. Di fagositosis dan didegradasi oleh enzim dalam fagolisosom intraseluler.
2. Basofil berfungsi bekerja dalam peradangan dan reaksi alergi. Antigen (alergen) yang berikatan dengan IgE pada permukaan basofil menyebabkan degranulasi dan pelepasan zat seperti mediator peradangan seperti histamin, faktor kemotaktik eosinofil, faktor pengaktif trombosit, dan fosfolipase.
3. Eosinofil melawan infeksi parasit dengan melepaskan butiran spesifiknya, di mana protein kationik, protein dasar utama, memiliki toksisitas terhadap parasit cacing.
4. Monosit berdiferensiasi menjadi sel-sel sistem fagosit mononuklear seperti makrofag (di paru-paru, jaringan ikat dan jaringan limfatik, dan tulang), osteoklas, dan sel *Kupffer*. Di sana monosit memfagositosis bakteri dan berfungsi sebagai sel penyaji antigen.
5. Limfosit adalah sel imunokompeten yang bersirkulasi dan mengembangkan kemampuan untuk mengenali dan bereaksi terhadap antigen dan transit dari dan ke berbagai jaringan limfatik.

2.1.2 Neutrofil

Neutrofil karena morfologi nukleusnya disebut polimorfonuklear (PMN) yang tidak ternoda kuat dengan pewarna basa atau asam (hematoksilin dan eosin). Neutrofil adalah leukosit paling banyak dalam darah, berjumlah 4.000-10.000/ μl . Neutrofil diproduksi di sumsum tulang dan muncul dari prekursor yang juga menghasilkan fagosit mononuklear. Neutrofil beredar dalam sirkulasi darah dan siap melimpah ke jaringan dipanggil oleh makrofag yang mendeteksi adanya *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) dan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs).

Neutrofil adalah sel kekebalan dengan yang memberikan sifat antimikroba kuat. Sel-sel ini memfagositosis dan dapat melepaskan efekturnya ke ruang ekstraseluler. Neutrofil bersifat biotoksik, yang seringkali mengakibatkan kerusakan patologis pada jaringan inang dan penyakit yang ditimbulkan sendiri jika tidak dikendalikan. Jumlah neutrofil jauh melebihi sel kekebalan lain yang ditemukan dalam darah manusia dan berekstravasasi secara massal ke dalam jaringan yang rusak. Manusia dewasa menghasilkan lebih dari 1×10^{11} neutrofil per hari, yang masing-masing bersirkulasi dalam darah selama beberapa jam atau hari.

2.1.3 Limfosit

Limfosit berasal dari *hematopoetic stem cell* yang *multipotent* atau mampu menjadi berbagai jenis sel darah. Sebagian besar akan menjadi limfosit B dan limfosit T, sebagian kecil menjadi sel *natural killer* (NK), bahkan ada yang menjadi sel dendritik. Proses maturasi yaitu, diferensiasi progenitoe limfosit.

Limfosit T (sel T) diproduksi di sumsum tulang dan akan pindah ke dalam timus melalui pembuluh darah untuk proses pematangan. Limfosit T menggunakan *messengers* kimiawi untuk mengaktifkan sel imun lainnya untuk memulai system imun adaptif (sel T helper)

dan juga mendeteksi sel-sel yang terinfeksi virus dan menghancurkannya (sel T sitotoksik). Beberapa sel T helper akan menjadi sel T memori setelah proses infeksi berhasil diatasi sehingga apabila serangan berulang, sistem imun adaptif dapat dengan cepat mengenalinya.

Limfosit B (sel B) diproduksi dan akan mengalami proses pematangan dalam sumsum tulang. Limfosit B diaktifkan oleh sel T helper, kemudian akan mengalami multiplikasi dan berubah menjadi sel plasma. Sel plasma ini kemudian akan menghasilkan antibodi akan kemudian masuk kedalam pembuluh darah (IQWiG, 2023).

2.1.4 Monosit

Monosit adalah leukosit terbesar, berukuran diameter antara 12 hingga 20 μm , sering digambarkan berbentuk ginjal. Monosit adalah komponen penting dari sistem kekebalan bawaan berdiferensiasi menjadi populasi makrofag dan sel dendritik untuk mengatur homeostasis seluler, terutama dalam keadaan infeksi dan peradangan. Monosit memiliki dua peran berbeda; secara teratur berpatroli di tubuh untuk mencari sel mikroba dan mengatur respons imun pada saat terjadi infeksi dan peradangan.

Monosit memiliki *toll-like receptors* di permukaannya yang berinteraksi dengan PAMPS (*pathogen-associated molecular patterns*) yang ditemukan pada sel mikroba yang menyerang. Menanggapi rangsangan tersebut, monosit bermigrasi dari sumsum tulang ke dalam sirkulasi darah dan menyusup ke jaringan dalam waktu 12 - 24 jam.

Monosit berfungsi sebagai fagosit dan sel penyaji antigen dalam darah tepi untuk menelan dan menghilangkan mikroorganisme, benda asing, dan sel mati atau rusak. Sel penyaji antigen termasuk makrofag, sel dendritik, limfosit B, dan sel endotel teraktivasi. Makrofag selanjutnya dapat berdiferensiasi menjadi makrofag khusus

berdasarkan lokasinya. Ini termasuk histiosit di jaringan ikat, sel mikroglia di otak, osteoklas di tulang, sel mesangial di ginjal, dan makrofag alveolar di paru-paru. Monosit dapat menghasilkan sitokin yang merekrut sel dan protein tambahan ke area yang terkena sehingga meningkatkan respons imun yang substansial (ErpinozaVE, 2023).

2.3 Hubungan Leukosit dengan DBD

Respon imun pada infeksi dengue melibatkan berbagai komponen bawaan dan adaptif dimana sel yang paling banyak terlibat adalah leukosit, pada fase awal infeksi dengue dapat terjadi penurunan jumlah leukosit. Leukopenia disebabkan oleh penekanan sel progenitor myeloid di sumsum tulang dan apoptosis sel imun. Leukopenia bisa menjadi pertanda demam akan turun dan pasien memasuki fase kritis. Pada fase kritis, jumlah leukosit akan menurun (<5000 sel/mm³).

Sel-sel leukosit ditengarai juga terlibat dalam proses kebocoran plasma. Sel endotel yang teraktivasi akan mengekspresikan molekul-molekul adesi sel seperti *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *E-selectin*, *P-selectin* dan PECAM-1, yang mengakibatkan leukosit menempel dan bermigrasi di endotel. Bila molekul adesi meningkat, makin banyak leukosit yang menempel di endotel sehingga memicu inflamasi lokal, merusak sel endotel, dan memperburuk kebocoran plasma. Migrasi leukosit akan menyebabkan leukopenia dan juga berpotensi menimbulkan kebocoran plasma (Kepmenkes RI, 2020).

2.3.1 Neutrofil

Pada fase demam, leukosit dapat menunjukkan normal nilai atau dominasi neutrofil. Hal ini dapat diikuti dengan penurunan jumlah leukosit dengan cepat dan pada akhir fase demam, neutrofil akan berada pada titik terendah.

Pada infeksi dengue, akan terjadi penurunan neutrofil yang dipicu oleh apoptosis neutrofil akibat infeksi dengue serta penekanan fungsi sumsum tulang, baik oleh virus dengue atau karena sitokin pro-

inflamasi. Apoptosis neutrofil mempunyai korelasi positif dengan tingkat keparahan penyakit terkait dengan neutrofil yang mempunyai fungsi protektif pada saat terjadi infeksi virus. Derajat demam berdarah mempunyai hubungan yang signifikan dengan inflamasi berlebihan yang terjadi akibat respon imun berlebihan. (Akhil M, 2021; Sugianto NA, 2021; Shah D, 2023)

Neutrophil extracellular traps (NET) adalah struktur kromatin mirip jaring yang dilepaskan oleh neutrofil saat terpapar rangsangan dengan fungsi utama menangkap, melumpuhkan, dan membunuh patogen di dalam inang. Namun, secara tidak sengaja bahan-bahan tersebut dapat mengakibatkan kerusakan endotel dan jaringan, peradangan, dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah.

Pembentukan NET awalnya dianggap berperan besar dalam pembersihan infeksi bakteri, namun bukti yang lebih baru menunjukkan bahwa pembentukan NET juga merupakan ciri dari beberapa infeksi virus, termasuk demam berdarah melalui jalur NOX-independen, di mana neutrofil melepaskan NET melalui pelepasan membran inti daripada melalui lisis seluler. Trombosit yang teraktivasi adalah aktivator kuat pembentukan NET yang tidak bergantung pada NOX. Khususnya, aktivasi trombosit dan peningkatan pengikatan Protein koagulasi faktor von Willebrand (VWF) ke trombosit merupakan ciri-ciri demam berdarah yang berkontribusi terhadap trombositopenia. NET yang tidak bergantung pada NOX sangat kuat berhubungan dengan aktivasi trombosit, gangguan endotel dan permeabilitas pembuluh darah (Garishah F, 2021).

2.3.2 Limfosit

Pada DBD terjadi peningkatan replikasi virus pada monosit atau makrofag melalui reseptor Fcy oleh antibodi heterotipik yang gagal menetralkan virus melalui bagian Fc dari Ig-G yang membentuk

kompleks antibodi virus. Peningkatan infeksi virus dimana antibodi IgG bergantung pada subkelas Ig-G. Virus dengue yang beredar berikatan dengan IgG spesifik dan membentuk kompleks imun.

Peran limfosit T spesifik virus dengue diduga limfosit T CD4+ dan CD8+ spesifik virus dengue mampu melisiskan sel yang terinfeksi virus dengue dengan cara mengeliminasi sel monosit tersebut. Kompleks antibodi virus dengue menyebabkan aktivasi reaktif silang limfosit sitotoksik CD4+ dan CD8+ yang melepaskan sitokin dan melisiskan monosit yang terinfeksi yang dimediasi oleh limfosit tersebut.

Didasarkan makrofag yang terinfeksi virus mengeluarkan mediator atau sitokin sebagai pengatur aktivasi limfosit, proliferasi, dan diferensiasi, serta sebagai aktivator nonspesifik sel inflamasi dan sebagai stimulator pertumbuhan dan diferensiasi leukosit dewasa. Peningkatan limfosit pada demam berdarah mencerminkan peningkatan respon imun dengan peningkatan produksi Ig untuk mengendalikan penyebaran sel yang terinfeksi virus dengue sebagai respons terhadap antigen virus pada endotel akan mengakibatkan aktivasi koagulasi sehingga terjadi defek koagulasi. Aktivasi limfosit T akan menyebabkan pelepasan mediator yang berperan penting dalam permeabilitas kapiler dan kaskade pembekuan darah (Joshi A, 2017).

Perubahan jumlah limfosit atipikal merupakan penanda aktivitas penyakit yang berguna dan konsentrasinya meningkat pada kasus demam berdarah yang parah. Jumlah limfosit meningkat seiring dengan penurunan jumlah trombosit yang menunjukkan bahwa tingkat limfositosis atipikal dapat menjadi indikator penurunan jumlah trombosit dan demam berdarah yang parah (Fahrudin A, 2023).

2.3.3 Monosit

Peningkatan monosit pada beberapa hari pertama demam adalah bahwa monosit dan makrofag merupakan bagian dari imun primer yang melakukan fagositosis mikroorganisme dan menyajikan antigen yang dibawa ke sel T helper (Chaloemwong J, 2018).

Sel mononuklear darah tepi, khususnya monosit telah lama dikenal sebagai target utama infeksi dan amplifikasi DENV, terutama dengan adanya antibodi spesifik dengue dalam jumlah rendah yang menyebabkan remodeling transkripsi monosit, bahkan apoptosis untuk mencegah penyebaran virion. Delapan dari viremia, monosit yang terinfeksi virus meningkat, sehingga menyebabkan kelebihan produksi sitokin dan autoantibodi terhadap trombosit sehingga menyebabkan trombositopenia. Perbaikan kondisi klinis terjadi ketika monosit yang terinfeksi berkurang dengan menjalani apoptosis, sehingga menurunkan viremia dan meningkatkan jumlah trombosit (Sivathanu S, 2017).

Peningkatan dramatis replikasi DENV oleh antibodi dengue pada monosit dan sel tertentu lainnya dikenal sebagai ADE dihipotesiskan berkontribusi pada peningkatan keparahan penyakit demam berdarah dan diyakini timbul setelah infeksi berurutan pada seseorang dengan dua serotipe DENV yang berbeda, dimana antibodi yang dihasilkan terhadap serotipe pertama meningkatkan infeksi pada serotipe kedua. Pembentukan kompleks virus-antibodi pada individu tersebut menimbulkan peningkatan replikasi virus dalam sel yang mengandung reseptor Fc (misalnya monosit dan sejumlah sel lain), yang memicu penguatan efek patogenik yang diperantarai oleh virus dan kekebalan (Wan SW, 2018).

Apoptosis neutrofil mempunyai korelasi positif dengan tingkat keparahan penyakit terkait dengan neutrofil yang mempunyai fungsi protektif pada saat terjadi infeksi virus. Derajat demam berdarah

mempunyai hubungan yang signifikan dengan inflamasi berlebihan yang terjadi akibat respon imun berlebihan. Sebaliknya pada demam berdarah Infeksi terjadi limfositosis relatif yang menunjukkan peranan limfosit sebagai mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi virus dengue. Menurunnya rasio neutrofil-limfosit disebabkan oleh peningkatan jumlah limfosit dan penurunan jumlah neutrofil pada pasien demam berdarah dengue (Akhil M, 2021; Sugianto NA, 2021; Shah D, 2023)

Monosit dan Neutrofil memainkan peran penting dalam memulai respons inflamasi dengan melepaskan faktor inflamasi inang, jaringan regulasi antar sel dalam garis sel mononuklear ini memediasi transisi antara imunosupresi dan aktivasi imun sebagai respons terhadap infeksi patogen (Ye G, 2023).