

**SKRIPSI**

**2022**

**HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT DENGAN TROMBOSIT PASIEN  
DEMAM BERDARAH DENGUE DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR.  
WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE 2020/2021**



**DISUSUN OLEH:**

**Sanjaya Winarta**

**C011191099**

**PEMBIMBING:**

**dr. Sudirman Katu, Sp.PD., K-PTI**

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK MENYELESAIKAN  
STUDI PADA PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT DENGAN TROMBOSIT PASIEN  
DEMAM BERDARAH DENGUE DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR.  
WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE 2020/2021**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat  
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

Sanjaya Winarta

C011191099

**Pembimbing:**

dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**MAKASSAR**

**2022**

## HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Judul :

**“HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT DENGAN TROMBOSIT PASIEN DEMAM BERDARAH DENGUE DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE 2020/2021”**

**Hari/Tanggal : Selasa, 15 November 2022**

**Waktu : 10.00 WITA**

**Tempat : Zoom Meeting**

**Makassar, 15 November 2022**

**Mengetahui,**



**dr. Sudirman Katu, Sp. PD, K-PTI**

**NIP. 197006132001121002**

DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

2022

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Skripsi dengan Judul :

**"HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT DENGAN TROMBOSIT PASIEN DEMAM  
BERDARAH DENGUE DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. WAHIDIN  
SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE 2020/2021"**

Makassar, 15 November 2022

Pembimbing,



**dr. Sudirman Katu, Sp. PD, K-PTI**

**NIP. 197006132001121002**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**SKRIPSI**

Disusun dan Diajukan Oleh :

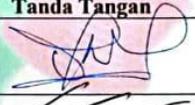
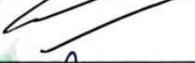
**"HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT DENGAN TROMBOSIT PASIEN DEMAM  
BERDARAH DENGUE DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. WAHIDIN  
SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE 2020/2021"**

Sanjaya Winarta

C011191099

Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nmaa Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	dr. Sudirman Katu, Sp. PD, K-PTI	Pembimbing	
2	dr. Endy Adnan, Sp. PD, K-R, Ph.D	Penguji 1	
3	dr. Dimas Bayu, Sp. PD, K-HOM	Penguji 2	

Mengetahui,

Wakil Dekan  
Bidang Akademik dan Kemahasiswaan  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



dr. Agussalim Buchari, M. Clin. Med., Ph.D. Sp.GK(K)

NIP. 197008211999031001

Ketua Program Studi  
Sarjana Kedokteran  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



dr. Ririn nislawati, M. kes. SpM

NIP. 198101182009122003

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Sanjaya Winarta  
NIM : C011191099  
Fakultas/Program Studi : Kedokteran / Pendidikan Kedokteran  
Judul Skripsi : HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT DENGAN TROMBOSIT PASIEN DEMAM BERDARAH DENGUE DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE 2020/2021

Telah berhasil dipertahankan dihadapan dewan penguji dan diterima sebagai bahan persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing : dr. Sudirman Katu, Sp. PD, K-PTI

(.....)

Penguji 1 : dr. Endy Adnan, Sp. PD, K-R, Ph.D

(.....)

Penguji 2 : dr. Dimas Bayu, Sp.PD, K-HOM

(.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 15 November 2022

### LEMBAR PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Dengan ini saya menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarism adalah kejahatan akademik, dan akan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain.

Makassar, 15 November 2022

Penulis,



Sanjaya Winarta

NIM C011191099

## **KATA PENGANTAR**

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Kuasa atas limpahan berkah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul: “Hubungan Jumlah Leukosit dengan Trombosit Pasien Demam Berdarah Dengue di Rumah Sakit Umum Pusat DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode 2020/2021” dengan semestinya. Penulisan skripsi ini diselesaikan sebagai salah satu persyaratan penyelesaian pendidikan sarjana (S1) di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Skripsi ini diharapkan dapat memberi manfaat bagi penulis, para pembaca, dan praktisi kesehatan untuk menambah pengetahuan dalam bidang ilmu kedokteran.

Sepanjang penulisan skripsi ini, ada banyak kendala dan hambatan yang penulis hadapi, tetapi berkat bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, penulisan skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, pada kesempatan ini, tanpa mengurangi rasa syukur penulis kepada Tuhan Yang Maha Kuasa, penulis menyampaikan terima kasih yang tidak terhingga dengan tulus kepada orang tua tercinta, ayahanda Suwandi Ng dan ibunda Tho Jenny, yang telah mendidik penulis dengan penuh kesabaran dan kasih sayang diiringi doa dan dorongan yang tiada henti.

Secara khusus penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang mendalam kepada dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI selaku pembimbing dalam penulisan skripsi ini yang telah banyak meluangkan waktu tanpa lelah memberikan arahan serta bimbingannya tahap demi tahap penyusunan skripsi ini, juga sebagai penasehat akademik penulis yang senantiasa memberi dukungan sehingga penulis dapat melalui jenjang perkuliahan dengan baik.

Dengan segala kerendahan hati, penulis juga hendak menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, beserta jajaran pimpinan, staf, dan seluruh dosen program studi Pendidikan Dokter yang telah bersedia berbagi ilmu serta mendidik penulis selama masa pendidikan.
2. Pimpinan dan staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, terkhusus Bagian Ilmu Penyakit Dalam dan Bagian Rekam Medik yang telah memberi izin dan banyak membantu dalam menyelesaikan penelitian penulis.
3. Dosen penguji, dr. Endy Adnan, Sp.PD, K-R, Ph.D dan dr. Dimas Bayu, Sp. PD, K-HOM yang telah banyak memberikan arahan, masukan, saran, dan kritik kepada penulis sehingga skripsi ini dapat tersusun dengan baik.
4. Adik penulis, dalam hal ini Elisabeth Valencia Winarta, Veronica Diany Winarta, dan Hanjaya Winarta yang senantiasa menjadi teman cerita dan berbagi baik sebelum, selama, maupun setelah menyelesaikan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin nantinya.
5. Teman-teman dan sahabat di dalam maupun di luar lingkup Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang selalu memberikan dukungan dan doa kepada penulis dalam menjalani studi.
6. Dan tidak lupa tentunya kepada diri penulis sendiri yang tidak pernah menyerah dan telah senantiasa menjalani proses pendewasaan baik secara akademik maupun karakteristik di lingkungan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terima kasih juga sudah selalu dapat menemukan alasan untuk kembali berjuang disaat

pikiran dan hati sudah ingin menyerah. Semoga kelak penulis dapat menjadi seorang dokter yang bisa memberikan arti bagi kehidupan orang lain.

Dengan segala keterbatasan yang ada, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat. Semoga Tuhan Yang Maha Esa memberikan imbalan setimpal kepada semua pihak yang telah membantu menyelesaikan skripsi ini.

Makassar, 15 November 2022

Penulis,

Sanjaya Winarta

**SKRIPSI**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**NOVEMBER 2022**

Sanjaya Winarta (C011191099)

dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI

**HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT DENGAN TROMBOSIT PASIEN  
DEMAM BERDARAH DENGUE DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR.  
WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE 2020/2021**

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Demam berdarah dengue (DBD) merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus dengue yang ditandai dengan penurunan jumlah trombosit ataupun kebocoran plasma yang biasanya berlangsung selama 48 jam. Data dari *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa terdapat sekitar 5,2 juta kasus infeksi dengue di dunia pada tahun 2019. Sementara itu, data dari Kementerian Kesehatan (Kemenkes) Republik Indonesia sendiri menunjukkan angka kejadian DBD yang berjumlah 68.407 kasus di Indonesia pada tahun 2017. Diagnosis DBD ditegakkan melalui pemeriksaan klinis dan laboratorium. Parameter laboratorium yang biasanya digunakan adalah jumlah leukosit dan trombosit, dimana gambaran yang paling sering ditemukan terkait parameter laboratorium ini adalah leukopenia dan trombositopenia.

**Tujuan:** Mengetahui hubungan jumlah leukosit dengan trombosit pasien DBD di Rumah Sakit Umum Pusat DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

**Metode Penelitian:** Observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* dan menggunakan data sekunder rekam medis pasien DBD yang diperoleh dari RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada bulan Januari 2020-Desember 2021.

**Hasil Penelitian:** Dari total 40 sampel pasien DBD yang memenuhi kriteria penelitian, proporsi rentang usia tertinggi adalah 5 – 11 tahun sebesar 45,00%, jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki sebesar 55,00%, jumlah leukosit terbanyak pada waktu

pertama kali masuk rumah sakit ataupun 24 jam pascapemeriksaan pertama adalah normal yaitu masing-masing sebesar 67,50% dan 55,00% dengan rata-rata 5.267,37 sel/L, jumlah trombosit terbanyak pada waktu pertama kali masuk rumah sakit ataupun 24 jam pascapemeriksaan pertama adalah trombositopenia yaitu masing-masing sebesar 95,00% dan 97,50% dengan rata-rata 68.050,00 sel/L. Sementara itu, hasil uji korelasi spearman antara hubungan jumlah leukosit dengan trombosit menunjukkan koefisien korelasi (r) sebesar -0,172 dengan nilai signifikansi (p *value*) sebesar 0,127.

**Kesimpulan:** Tidak ada hubungan yang signifikan antara antara jumlah leukosit dengan trombosit pasien DBD, dengan kekuatan hubungan yang sangat lemah dan arah korelasi yang bersifat negatif.

**Kata Kunci:** Demam berdarah dengue, jumlah leukosit, jumlah trombosit

*THESIS*  
*FACULTY OF MEDICINE*  
*HASANUDDIN UNIVERSITY*  
*NOVEMBER 2022*

Sanjaya Winarta (C011191099)

dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI

***THE RELATIONSHIP BETWEEN LEUKOCYTE AND THROMBOCYTE  
COUNT IN DENGUE HEMORRHAGIC FEVER IN WAHIDIN  
SUDIROHUSODO HOSPITAL PERIOD 2020/2021***

**ABSTRACT**

**Backgrounds:** Dengue hemorrhagic fever (DHF) is a disease caused by dengue virus infection marked by a decreased in thrombocyte count (thrombocytopenia) and plasma leakage which usually happens in 48 hours. Data from World Health Organization (WHO) reported that there were approximately 5,2 million cases of dengue virus infection in the world in 2019. Meanwhile, data from Kementrian Kesehatan (Kemenkes) of Indonesia showed the number of DHF incident were around 68.407 cases in Indonesia in 2017. DHF diagnosis is established by the clinical and laboratory examination. The most frequently used laboratory parameters are leukocyte and thrombocyte count, where the most frequently found features related to these are leucopenia and thrombocytopenia.

**Objective:** To determine the correlation between leukocyte and thrombocyte counts in DHF patients of Wahidin Sudirohusodo Hospital in Makassar.

**Methods:** Analytical observational with cross sectional approach using the secondary data from medical records of DHF patients obtained from Wahidin Sudirohusodo Hospital from January 2020 to December 2021.

**Results:** From a total of 40 samples of DHF patients who met the study criteria, the highest proportion of age range was 5-11 years around 45,00%, the most sex was male around 55,00%, the highest leukocyte count either at the first hospital admission or 24 hours after the first examination was normal, namely 67,50% and 55,00% respectively

with the average around 5.267,37 cells/L, the highest thrombocyte count either at the first hospital admission or 24 hours after the first examination was thrombocytopenia, namely 95,00% and 97,50% respectively with the average around 68.050,00 cells/L. Meanwhile, the result of the spearman correlation test between the relationship of leukocyte and thrombocyte counts showed the correlation coefficient (r) of -0,172 with the significany value (p value) of 0,127.

**Conclusion:** There is no any significant relationship between the lukocyte and thrombocyte counts in DHF patients, with the very weak relationship power and negative correlation direction.

**Keywords:** Dengue hemorrhagic fever, leukocyte count, thrombocyte count

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>iii</b>
<b>LEMBAR PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME.....</b>	<b>vii</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>viii</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xviii</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>xix</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang Permasalahan .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum .....	3
1.3.2 Tujuan Khusus .....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>
2.1 Demam Berdarah Dengue (DBD) .....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Epidemiologi.....	6
2.1.3 Etiologi.....	7
2.1.4 Vektor Virus Dengue .....	8
2.1.5 Patofisiologi .....	10
2.1.6 Gambaran Klinis .....	13
2.1.7 Pemeriksaan Penunjang .....	16
2.1.8 Diagnosis.....	23
2.1.9 Tatalaksana.....	27
2.1.10 Komplikasi .....	30
2.2 Leukosit .....	32
2.2.1 Definisi dan Klasifikasi.....	32

2.2.2	Fungsi.....	32
2.2.3	Pembentukan.....	33
2.2.4	Siklus hidup.....	34
2.2.5	Implikasi Klinik Leukosit pada DBD .....	34
2.3	Trombosit .....	35
2.3.1	Definisi.....	35
2.3.2	Fungsi.....	36
2.3.3	Pembentukan.....	36
2.3.4	Siklus Hidup.....	37
2.3.5	Implikasi Klinik Trombosit pada DBD.....	37
2.4	Hubungan Jumlah Leukosit dengan Trombosit pada DBD.....	38
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL HIPOTESIS PENELITIAN .....</b>		<b>40</b>
3.1	Kerangka Teori.....	40
3.2	Kerangka Konsep .....	41
3.3	Hipotesis Penelitian.....	41
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN.....</b>		<b>42</b>
4.1.	Tipe dan Desain Penelitian.....	42
4.2.	Waktu dan Lokasi Penelitian.....	42
4.3.	Variabel Penelitian .....	42
4.4.	Defenisi Operasional .....	43
4.5.	Populasi dan Sampel.....	45
4.1.	Populasi.....	45
4.2.	Sampel .....	45
4.6.	Pengumpulan Data.....	46
4.7.	Cara Pengolahan dan Analisis Data .....	46
4.6.1	Pengolahan Data.....	46
4.6.2	Analisis Data .....	47
4.7.	Alur Penelitian.....	47
4.8.	Etika Penelitian.....	50
<b>BAB 5 HASIL .....</b>		<b>51</b>
5.1	Distribusi Pasien DBD berdasarkan Usia.....	52

5.2	Distribusi Pasien DBD berdasarkan Jenis Kelamin .....	52
5.3	Distribusi Pasien DBD berdasarkan Jumlah Leukosit.....	53
5.4	Distribusi Pasien DBD berdasarkan Jumlah Trombosit.....	55
5.5	Analisis Hubungan Jumlah Leukosit dengan Trombosit Pasien DBD.....	56
<b>BAB 6 PEMBAHASAN .....</b>		<b>60</b>
6.1.	Distribusi Pasien DBD berdasarkan Usia.....	60
6.2.	Distribusi Pasien DBD berdasarkan Jenis Kelamin .....	61
6.3.	Distribusi Pasien DBD berdasarkan Jumlah Leukosit.....	63
6.4.	Distribusi Pasien DBD berdasarkan Jumlah Trombosit.....	65
6.5.	Analisis Hubungan Jumlah Leukosit dengan Trombosit Pasien DBD.....	67
<b>BAB 7 PENUTUP.....</b>		<b>71</b>
7.1.	Kesimpulan.....	71
7.2.	Saran .....	72
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>73</b>
<b>Lampiran 1. Permohonan Izin penelitian.....</b>		<b>83</b>
<b>Lampiran 2. Rekomendasi Persetujuan Etik .....</b>		<b>84</b>
<b>Lampiran 3. Surat Keterangan Izin Penelitian.....</b>		<b>85</b>
<b>Lampiran 4. Data Penelitian .....</b>		<b>86</b>
<b>Lampiran 5. Analisis Data Penelitian.....</b>		<b>88</b>
<b>Lampiran 6. Biodata Peneliti .....</b>		<b>91</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur DENV di bawah mikroskop <i>cry-electron</i> .....	8
Gambar 2.2 Nyamuk <i>Ae. Aegypti</i> , <i>Ae. Albopictus</i> , dan susunan sisik putih pada ke dua nyamuk (panah putih) .....	9
Gambar 2.3 Bagan Mekanisme Infeksi Virus Dengue dalam Menyebabkan DBD .....	13

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Derajat Klinis DBD .....	24
Tabel 5.1 Distribusi Pasien DBD berdasarkan Usia .....	52
Tabel 5.2 Distribusi Pasien DBD berdasarkan Jenis Kelamin .....	53
Tabel 5.3.1 Distirbusi Pasien DBD berdasarkan Jumlah Leukosit pada Waktu Pertama Kali Masuk Rumah Sakit dan 24 Jam Pascapemeriksaan Pertama .....	54
Tabel 5.3.2 Deskrpsi Angkat Leukosit berdasarkan Tabel Statistik .....	54
Tabel 5.4.1 Distribusi Pasien DBD berdasarkan Jumlah Trombosit pada Waktu Pertama Kali Masuk Rumah Sakit dan 24 Jam PascaPemeriksaan Pertama ...	55
Tabel 5.4.1 Deskripsi Angka Trombosit berdasarkan Tabel Statistik .....	56
Tabel 5.5.1 Tabulasi Silang Jumlah Leukosit dengan Trombosit Pasien DBD pada Waktu Pertama Kali Masuk Rumah Sakit .....	57
Tabel 5.5.2 Tabulasi Silang Jumlah Leukosit dengan Trombosit Pasien DBD 24 Jam Pasca Pemeriksaan Pertama .....	57
Tabel 5.5.3 Hasil Uji Korelasi Spearman .....	59

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang Permasalahan**

Demam berdarah dengue (DBD) adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus dengue yang ditandai dengan penurunan jumlah trombosit atau platelet (trombositopenia) dan kebocoran plasma yang biasanya berlangsung selama 48 jam serta dapat menyebabkan terjadinya penurunan volume sirkulasi darah. DBD dapat berakhir menjadi *dengue shock syndrome* (DSS), suatu kelainan lanjutan dari DBD yang ditandai dengan abnormalitas proses koagulasi darah, peningkatan kerapuhan vaskular, kebocoran plasma, dan kehilangan cairan tubuh yang dapat mengakibatkan terjadinya syok hipovolemik hingga kerusakan sejumlah organ tubuh (*multi organ failure*) dan kematian (Pang, Zhang and Cheng, 2017)

Menurut data dari *World Health Organization* (WHO), terdapat sekitar 390 juta infeksi virus dengue setiap tahunnya di seluruh dunia, dimana 96 juta diantaranya bermanifestasi secara klinis, sedangkan sisanya bersifat asimptomatik. Data dari WHO juga menunjukkan bahwa terdapat sekitar 5,2 juta kasus infeksi dengue di dunia pada tahun 2019 (World Health Organization, 2022). Di sisi lain, data dari Kementerian Kesehatan Republik (Kemenkes) Indonesia melaporkan kasus DBD yang terjadi di Indonesia pada tahun 2017 berjumlah sekitar 68.407 kasus dan 493 kematian (Kementerian Kesehatan RI, 2018) . Sementara itu, menurut data dari Dinas Kesehatan

(Dinkes) Sulawesi Selatan (Sulsel), terdapat 3.747 kasus dan 25 kematian akibat DBD di Provinsi Sulawesi Selatan pada tahun 2019. Data dari Dinkes Sulsel juga melaporkan bahwa terdapat 268 kasus DBD di Kota Makassar pada tahun 2019 (Dinkes Sulawesi Selatan, 2020)

Diagnosis penyakit DBD ditegakkan berdasarkan kriteria WHO 2011 yang memerlukan pemeriksaan klinis dan laboratorium. Pemeriksaan laboratorium yang dibutuhkan untuk menegakkan diagnosis DBD adalah pemeriksaan hitung trombosit dan hematokrit. Hasil pemeriksaan parameter ini yang biasa didapatkan pada pasien DBD adalah trombositopenia (jumlah trombosit  $\leq 100.000 \text{ sel/mm}^3$ ) dan hemokonsentrasi (peningkatan hematokrit  $\geq 20\%$ ) (World Health Organization, 2011). Hingga saat ini, belum ada patofisiologi pasti yang dapat menjelaskan bagaimana gambaran trombositopenia dapat terjadi pada pasien DBD. Beberapa teori menjelaskan bahwa hal ini kemungkinan disebabkan oleh karena adanya supresi sumsum tulang, pemendekan masa hidup, dan peningkatan destruksi trombosit di perifer akibat infeksi virus dengue (Sudoyo *et al.*, 2009).

Dalam manajemen penyakit DBD, pemeriksaan darah lengkap di luar dari trombosit dan hematokrit juga perlu untuk dilakukan. Hal ini bertujuan untuk memantau perjalanan klinis dari DBD tersebut. Pemeriksaan komponen darah lengkap yang biasanya juga dilakukan pada pasien DBD adalah hitung jumlah leukosit. Leukosit pada pasien DBD dapat normal ataupun menurun (leukopenia  $\leq 5.000 \text{ sel/mm}^3$ ). Penyebab terjadinya leukopenia pada DBD

adalah supresi pada sumsum tulang oleh virus dengue (World Health Organization, 2011; Autoridad Nacional del Servicio Civil, 2013).

Penelitian tentang DBD, khususnya mengenai pemeriksaan laboratorium darah lengkap seperti hitung trombosit dan leukosit masih sangat jarang dilakukan di Kota Makassar. Hasil pemeriksaan ke dua komponen ini pun juga cukup bervariasi. Oleh karena itu, berdasarkan paparan teori di atas peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai “Hubungan jumlah leukosit dengan trombosit pada Pasien Demam Berdarah Dengue di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode 2020/2021”

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat hubungan jumlah leukosit dengan trombosit pada pasien demam Berdarah Dengue di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan hubungan jumlah leukosit dengan trombosit pada pasien demam berdarah dengue di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode 2020/2021.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mendeskripsikan distribusi pasien demam berdarah dengue di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo periode 2020/2021 berdasarkan usia dan jenis kelamin.

2. Mendeskripsikan jumlah rata-rata leukosit pasien demam berdarah dengue di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo periode 2020/2021.
3. Mendeskripsikan distribusi pasien demam berdarah dengue di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo periode 2020/2021 berdasarkan jumlah leukosit.
4. Mendeskripsikan jumlah rata-rata trombosit pasien demam berdarah dengue di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo periode 2020/2021.
5. Mendeskripsikan distribusi pasien demam berdarah dengue di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo periode 2020/2021 berdasarkan jumlah trombosit.
6. Menganalisis hubungan jumlah leukosit dengan trombosit pasien demam berdarah dengue di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo periode 2020/2021.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Perkembangan ilmu pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat dan kontribusi dalam perkembangan ilmu pengetahuan dengan dipublikasikan dalam bentuk artikel ilmiah di jurnal terakreditasi sehingga dapat memperkaya pengetahuan di bidang patologi klinik dan infeksi tropis serta menjadi dasar untuk penelitian lebih lanjut mengenai jumlah leukosit dan trombosit pada pasien DBD.

## 2. Bagi perguruan tinggi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat mewujudkan salah satu Tri Dharma Perguruan Tinggi, yaitu penelitian sehingga dapat menjadi sarana bagi universitas, fakultas, dan mahasiswa untuk mendapatkan data ataupun pengetahuan, terutama di bidang patologi klinik dan infeksi tropis mengenai jumlah leukosit dan trombosit pada pasien DBD.

## 3. Bagi peneliti

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan pengalaman serta menjadi wadah bagi peneliti untuk mengembangkan diri dalam bidang penelitian pemeriksaan diagnostik, khususnya dalam bidang patologi klinik dan infeksi tropis, mengenai jumlah leukosit dan trombosit pada pasien DBD.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Demam Berdarah Dengue (DBD)**

##### **2.1.1 Definisi**

Demam berdarah dengue (DBD) atau *dengue haemorrhagic fever* (DHF) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue, dengan gambaran manifestasi klinik berupa demam, nyeri otot, nyeri sendi, yang juga dapat disertai dengan penurunan jumlah leukosit (leukopenia), ruam, limfadenopati, trombositopenia, dan diatesis hemoragik. Penyakit DBD juga ditandai dengan adanya kebocoran plasma yang ditandai dengan peningkatan nilai hematokrit (hemokonsentrasi) ataupun penumpukan cairan di rongga tubuh, seperti rongga abdomen (Sudoyo *et al.*, 2009). Virus dengue dibawah oleh vektor perantara berupa nyamuk, dimana infeksi dengue merupakan penyakit menular melalui nyamuk (*mosquito-borne*) yang paling sering terjadi pada manusia dalam beberapa tahun terakhir sehingga masih merupakan masalah kesehatan global ataupun nasional yang perlu untuk menjadi perhatian (Karyanti and Hadinegoro, 2016).

##### **2.1.2 Epidemiologi**

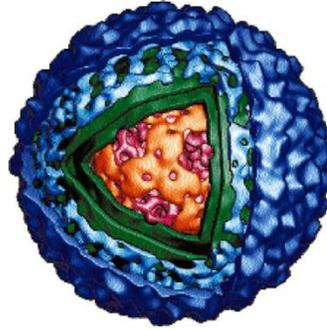
Menurut *World Health Organization* (WHO), terdapat sekitar 2,5 miliar manusia yang tinggal di daerah penyebaran virus dengue (Karyanti and Hadinegoro, 2016). Sekitar 500.000 kasus DBD dilaporkan terjadi di seluruh dunia setiap tahunnya dan menyebabkan 22.000 kematian terutama pada

kelompok usia anak. Kasus DBD merupakan endemi pada lebih dari 100 negara di seluruh dunia, terutama pada daerah tropis maupun sub tropis. Setelah terjadinya epidemi DBD di Filipina pada tahun 1953 hingga 1954, penyakit tersebut berlanjut menyebar di seluruh negara di benua Asia Tenggara (Sanyaolu, 2017).

Selama 50 tahun terakhir, terjadi peningkatan *incidence rate* dari kasus DBD di Indonesia, mulai dari 0,05 kasus per 100.000 orang pada tahun 1968 menjadi 77,96 kasus per 100.000 orang pada tahun 2016. Sementara itu, pada tahun 2017 terdapat 59.047 kasus DBD di Indonesia yang menyebabkan 444 kematian (Harapan *et al.*, 2019).

### **2.1.3 Etiologi**

DBD disebabkan oleh infeksi dari virus dengue (DENV) yang berasal dari genus *Flavivirus* dan famili *Flaviviridae*. *Flavivirus* merupakan *enveloped virus* yang berbentuk bola dengan diameter 40-60 nm dan mempunyai materi genetik ssRNA<sup>+</sup> dengan panjang sekitar 11 kb. Virus dengue tersusun atas tiga protein struktural, yaitu protein C yang membentuk kapsid dan protein E serta M yang membentuk membran dari virus ini, dan tujuh protein non struktural, yaitu protein NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, dan NS5 (Sudoyo *et al.*, 2009; Pang, Zhang and Cheng, 2017; Fahimi *et al.*, 2018; Zonetti, Coutinho and de Araujo, 2018).



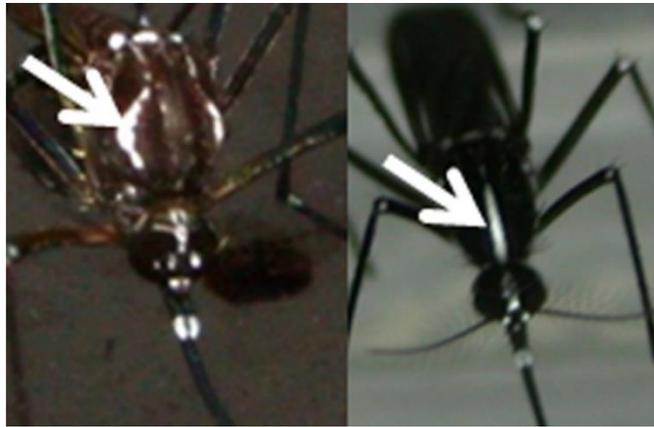
Gambar 2.1 Struktur DENV di bawah mikroskop *cryo-electron* (Zonetti, Coutinho and de Araujo, 2018)

Terdapat 4 *serotype* virus dengue, DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4. DENV-3 merupakan *serotype* yang paling banyak ditemukan di Indonesia. Adanya empat *serotype* ini memungkinkan seseorang yang telah terinfeksi oleh virus dengue sebelumnya dapat terinfeksi kembali oleh *serotype* yang lain, dimana infeksi ke-2 cenderung memberikan manifestasi klinis yang lebih berat dibandingkan dengan infeksi pertama akibat *over reaction* antibodi yang telah terbentuk terhadap virus (Sudoyo *et al.*, 2009; De Alwis *et al.*, 2014).

#### 2.1.4 Vektor Virus Dengue

Virus dengue ditransmisikan ke manusia melalui nyamuk spesies *Aedes aegypti* (*Ae. aegypti*) dan *Aedes albopictus* (*Ae. albopictus*) sebagai vektor primer, serta *Aedes polynesiensis*, *Aedes scutellaris*, dan *Ae (Finlaya) niveus* sebagai vektor sekunder (Kementerian Kesehatan RI, 2018; Zonetti, Coutinho and de Araujo, 2018). Nyamuk *Ae. aegypti* maupun *Ae. albopictus* merupakan spesies yang aktif di siang hari dan biasanya berkembang biak di wadah buatan. Ke dua spesies ini mempunyai ukuran tubuh dan pola warna

tubuh hitam - putih yang sama, tetapi susunan sisik putih pada permukaan dorsal dari thorax nyamuk ini agak berbeda, seperti yang dapat dilihat pada gambar 2.2. Nyamuk *Ae. aegypti* dipercaya berasal dari Afrika, yang dimana saat ini telah menyebar di seluruh dunia, khususnya di daerah tropis dan subtropis. Sementara itu, nyamuk *Ae. albopictus* dipercaya berasal dari benua Asia Tenggara, yang juga saat ini telah menyebar ke seluruh dunia (Yang *et al.*, 2014).



Gambar 2.2 Nyamuk *Ae. aegypti* (kiri), *Ae. albopictus* (kanan), dan susunan sisik putih pada ke dua nyamuk (panah putih) (Yang *et al.*, 2014)

Perbedaan dari ke dua nyamuk ini terletak pada karakteristik ekologi yang mengakibatkan pula perbedaan perilaku. Ke dua nyamuk ini dapat ditemukan di daerah perkotaan maupun pedesaan, dimana nyamuk *Ae. aegypti* cenderung berkembang biak di daerah perkotaan, sedangkan nyamuk *Ae. albopictus* cenderung berkembang biak di daerah pedesaan. Selain itu, nyamuk *Ae. aegypti* lebih sering berada di dalam ruangan dibandingkan dengan nyamuk *Ae. albopictus* yang biasanya berada di luar ruangan. Nyamuk *Ae. aegypti* sangat bergantung pada darah manusia sebagai sumber makanan,

sedangkan nyamuk *Ae. albopictus* dapat memperoleh sumber makan dari banyak *host*, selain manusia (Yang *et al.*, 2014).

### 2.1.5 Patofisiologi

Patofisiologi terjadinya DBD hingga saat ini masih diperdebatkan. Secara garis besar patofisiologi terjadinya DBD yang dipahami hingga saat ini terbagi menjadi 4 proses, yaitu:

#### 1. Peran Mekanisme *Antibody Dependent Enhancement* (ADE)

Seseorang yang sudah pernah terinfeksi oleh virus dengue sebelumnya, mempunyai risiko yang lebih besar untuk mengalami DBD apabila terinfeksi lagi oleh virus dengue jenis *serotype* lain. Hal ini dipengaruhi oleh antibodi yang telah terbentuk akibat infeksi oleh virus dengue pertama. Mekanisme ADE diawali dengan pengikatan virus dengue oleh antibodi yang telah terbentuk pascainfeksi pertama. Kompleks virus-antibodi ini akan mengikat reseptor Fc $\gamma$  (Fc $\gamma$ R), reseptor untuk mengikat antibodi/imunoglobulin yang terdapat pada sel imun, seperti sel dendritik, makrofage, dan sel mast, sehingga kompleks tersebut akan ditelan oleh sel imun tersebut. Hal ini akan mengakibatkan sel imun menjadi terinfeksi oleh virus dengue. Mekanisme ini juga berperan dalam meningkatkan replikasi virus secara intraselular dan akan memicu pelepasan sitokin dari sel imun yang terinfeksi yang kemudian akan menyebabkan terjadinya disfungsi sel endotel dan peningkatan permeabilitas vaskular (Sudoyo *et al.*, 2009; Pang, Zhang and Cheng, 2017).

## 2. Peran Protein non Struktural dan Antibodi terhadap NS1

Protein NS1 yang terdapat pada virus dengue dapat disekresikan pada tubuh seseorang yang telah terinfeksi dan menyebabkan berbagai dampak buruk yang berperan dalam patofisiologi terjadinya DBD. Protein NS1 yang disekresikan dapat mengikat permukaan sel *host* yang menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan. Protein ini mampu memicu produksi sitokin proinflamasi dengan mengaktifasi makrofag dan sel *peripheral blood mononuclear* melalui pengikatan terhadap *Toll-like reseptor 4* (TLR4) yang kemudian akan mengganggu permeabilitas dari sel endotel. Protein ini juga mampu memicu aktivasi komplemen yang dapat menyebabkan terjadinya kebocoran plasma.

Antibodi yang terbentuk terhadap protein ini (anti-NS1) juga mempunyai peran dalam patofisiologi terjadinya DBD. Antibodi ini mampu memicu pelepasan berbagai sitokin proinflamasi dan menyebabkan terjadinya kelainan autoimun. Reaksi-reaksi ini dapat menyebabkan pelepasan *nitric oxide* (NO), apoptosis sel endotel, inhibisi agregasi platelet yang kemudian berakhir menjadi kebocoran plasma, trombositopenia, dan koagulopati (Pang, Zhang and Cheng, 2017).

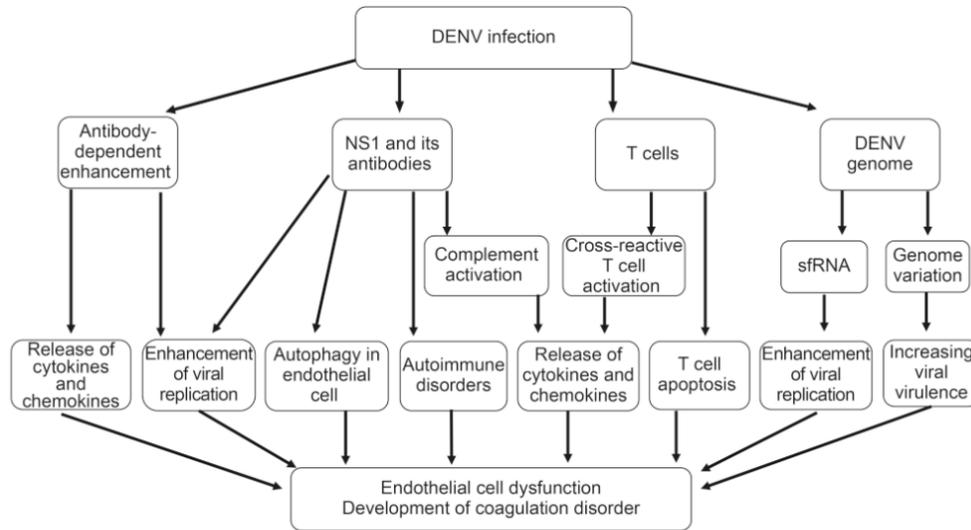
## 3. Peran Sel T

Terjadinya infeksi makrofag oleh virus dengue menyebabkan aktivasi sel T *helper* dan sitotoksik sehingga diproduksi limfokin dan interferon gamma. Interferon gamma akan memicu sekresi berbagai mediator inflamasi dari monosit, seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, PAF (*platelet*

*activating factor*), IL-6, dan histamin yang menyebabkan disfungsi sel endotel dan kebocoran plasma (Sudoyo *et al.*, 2009). Selain itu, infeksi dengue yang bersifat akut dapat menyebabkan supresi pelepasan IL-10 yang memicu apoptosis dari sel T. Apoptosis dari sel T akan menurunkan *viral clearance* dan mengganggu respon antivirus dari sistem imun sehingga akan memperburuk perjalanan klinis dari penyakit DBD (Pang, Zhang and Cheng, 2017).

#### 4. Peran Genom DENV

Adanya variasi genom dalam virus dengue menyebabkan pula perbedaan virulensi dari masing-masing virus dengue dalam menginfeksi *host*. Beberapa genotipe dari virus dengue mempunyai virulensi dan potensi epidemi yang lebih tinggi dibanding genotipe lain. Selain dari variasi genom, *subgenomic flavivirus RNA* (sfRNA) juga mengambil peran dalam proses replikasi dari virus dengue yang tentunya berperan dalam patofisiologi DBD (Pang, Zhang and Cheng, 2017).



Gambar 2.3 Bagan Mekanisme Infeksi Virus Dengue dalam Menyebabkan DBD (Pang, Zhang and Cheng, 2017).

### 2.1.6 Gambaran Klinis

Perjalanan klinis dari DBD terbagi menjadi 3 fase, yaitu fase demam (2 – 7 hari), kritis/ kebocoran plasma (24 – 48 jam), dan penyembuhan (2 – 7 hari) (Kalayanarooj, 2011). Manifestasi klinis yang dapat dijumpai pada pasien DBD antara lain:

#### 1. Demam

Penyakit DBD selalu diawali dengan demam yang terjadi secara mendadak, tinggi, dan terus menerus. Demam biasanya berlangsung selama 2 – 7 hari (Gerna, Herry, 2008; World Health Organization, 2011).

#### 2. Manifestasi perdarahan

Berbagai manifestasi perdarahan yang dapat dijumpai pada DBD, antara lain adalah (Gerna, Herry, 2008; World Health Organization, 2011):

- Uji *tourniquet* (+)

Hasil tes yang bernilai (+) ini menunjukkan manifestasi perdarahan kulit yang paling ringan. Tes ini merupakan parameter diagnostik presumtif di daerah endemis DBD.

- *Petechiae*
- Purpura (pada daerah kanulasi intravena)
- Ekimosis
- Epistaksis
- Perdarahan gusi
- Hematemesis
- Melena

### 3. Pembesaran hati (hepatomegali)

Pembesaran hati biasanya dapat ditemukan pada 90 – 98% anak yang mengalami DBD di permulaan penyakit. Pada waktu melakukan palpasi pada hati, nyeri tekan juga dapat ditemukan. Sementara itu, biasanya kasus ini tidak disertai dengan ikterus. Apabila pada awalnya hati tidak teraba, kemudian selama perawatan mengalami pembesaran atau pada waktu rumah sakit hati telah teraba, kemudian selama perawatan mengalami pembesaran lagi, maka hal ini perlu dan penting untuk diwaspadai karena merupakan tanda terjadinya syok (Gerna, Herry, 2008; World Health Organization, 2011).

#### 4. Syok

Gambaran klinis syok yang dapat dijumpai pada DBD, antara lain (Gerna, Herry, 2008; World Health Organization, 2011):

- Kulit pucat, dingin, dan lembab terutama pada daerah ujung jari kaki, tangan dan hidung. Kuku berubah warna menjadi biru akibat sirkulasi yang insufisien yang menyebabkan peninggian aktivitas simpatis.
- Pada anak dapat terjadi perubahan tingkah laku menjadi apatis, stupor, dan koma
- Perubahan denyut nadi dari aspek frekuensi dan amplitudo menjadi takikardi hingga sulit diraba karena kolap sirkulasi
- Penurunan tekanan nadi  $\leq 20$  mmHg
- Pada anak juga dapat terjadi penurunan tekanan sistolik hingga  $\leq 80$  mmHg
- Oligouria hingga anuria akibat penurunan perfusi darah yang meliputi arteri renalis

Gejala klinis lain di luar patokan WHO yang dapat muncul pada pasien DBD, baik anak maupun dewasa, antara lain (Gerna, Herry, 2008):

- Hematuria
- Metrorrhagia
- Splenomegali
- Nyeri perut, kepala, otot, sendi

- Mual muntah
- Konstipasi
- Diare
- Batuk
- Kejang

### **2.1.7 Pemeriksaan Penunjang**

#### **a. Pemeriksaan Laboratorium**

##### **1. Pemeriksaan hitung leukosit**

Pemeriksaan hitung leukosit dapat normal ataupun didominasi oleh neutrofil pada fase demam awal. Kemudian, akan terjadi penurunan jumlah leukosit mencapai titik nadir pada fase demam akhir (World Health Organization, 2011). Nilai normal dari leukosit adalah  $3.200 - 10.000/\text{mm}^3$  (Kementerian Kesehatan RI, 2011).

##### **2. Pemeriksaan hitung trombosit**

Jumlah trombosit umumnya normal pada fase demam awal. Penurunan jumlah trombosit (trombositopenia) biasanya mulai terjadi pada hari ke 3 – 8. Sementara itu, penurunan jumlah trombosit hingga melewati  $100.000$  biasanya terjadi pada fase demam akhir sebelum onset syok ataupun penurunan demam. Jumlah trombosit berkorelasi dengan derajat klinik dari DBD (Gerna, Herry, 2008; World Health Organization, 2011). Nilai normal dari trombosit adalah  $170 - 380 \times 10^3/\text{mm}^3$  (Kementerian Kesehatan RI, 2011).

### 3. Pemeriksaan hematokrit

Hematokrit merupakan kadar sel darah merah dalam darah. Nilai hematokrit biasanya normal pada fase demam awal. Peningkatan nilai hematokrit dalam jumlah kecil dapat disebabkan oleh karena demam, anoreksia, ataupun muntah, sedangkan peningkatan nilai hematokrit dalam jumlah besar  $\geq 20\%$  dari nilai normal yang biasanya dimulai pada hari ke-3 demam merupakan bukti terjadinya kebocoran plasma (Gerna, Herry, 2008; World Health Organization, 2011). Nilai normal dari hematokrit pada pria adalah 40 – 50%, sedangkan pada wanita adalah 35 – 45% (Kementerian Kesehatan RI, 2011).

### 4. Pemeriksaan protein (albumin)

Albumin adalah protein yang paling banyak terdapat pada plasma. Pada kasus DBD, biasanya dapat dijumpai kondisi penurunan jumlah protein (hipoproteinemia)/ albumin (hypoalbuminemia) akibat terjadinya kebocoran plasma (Sudoyo *et al.*, 2009; World Health Organization, 2011). Nilai normal dari albumin adalah 3,5 – 5,0 gr% (Kementerian Kesehatan RI, 2011).

### 5. Pemeriksaan enzim hati

Pada penyakit DBD, juga dapat dijumpai peningkatan enzim hati, dalam hal ini enzim ALT (Alanin Aminotransferase) dan AST (aspartat Aminotransferase) dengan rasio AST:ALT  $>2$ . Nilai normal dari ALT dan AST adalah 5 – 35 U/L (Sudoyo *et al.*, 2009; Kementerian Kesehatan RI, 2011; World Health Organization, 2011).

#### 6. Pemeriksaan ureum, kreatinin dan elektrolit

Pemeriksaan ureum dan kreatini bertujuan untuk menilai apakah terdapat gangguan fungsi ginjal pada pasien DBD. Nilai normal dari ureum adalah 5 – 20 mg/dl dan kreatinin adalah 0,6 – 1,3 mg/dl. Sementara itu, pemeriksaan elektrolit merupakan parameter pemantauan untuk pemberian cairan. Penemuan elektrolit yang dapat dijumpai pada pasien DBD, antara lain adalah hiponatremia (penurunan ion natrium dalam tubuh) yang biasanya memberat pada keadaan syok ataupun hipokalsemia (penurunan ion kalsium dalam tubuh) yang biasanya dapat dijumpai pada DBD derajat 3 dan 4.

#### 7. Pemeriksaan Imunoglobulin M dan G (IgM dan IgG)

IgM antidengue merupakan antibodi yang muncul sebagai respon terhadap infeksi primer virus dengue, infeksi dengue yang baru pertama kali dialami, yang didapatkan pada waktu suhu tubuh mengalami penurunan atau setelah hari ke-3 hingga ke-6 sakit. Peningkatan kadar IgM dapat berlangsung selama 1 hingga 3 minggu dan bertahan selama 60 sampai 90 hari. Sementara itu, IgG antidengue merupakan antibodi yang muncul terhadap virus dengue setelah hari ke-14 sakit atau pada hari ke-2 infeksi sekunder, infeksi dengue dengan *serotype* yang berbeda dibandingkan dengan infeksi sebelumnya. Biasanya, kadar IgM tidak melebihi IgG (Sudoyo *et al.*, 2009; Setyowati *et al.*, 2011).

Saat ini, terdapat dua metode pemeriksaan IgM dan IgG, yaitu dengan metode ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) dan imunokromatografi (Setyowati *et al.*, 2011). Pemeriksaan dengan metode ELISA menggunakan antibodi anti IgM dan IgG terhadap virus dengue, dimana antibodi ini nantinya akan mengikat IgM dan IgG terhadap virus dengue dan akan memunculkan reaksi perubahan warna enzimatis (World Health Organization, 2011). Sementara itu, metode imunokromatografi hanya menggunakan medium kaset dan sampel berupa serum tunggal, plasma, ataupun darah utuh untuk mendeteksi IgM dan IgG antidengue. Pemeriksaan ini juga lebih cepat dibandingkan dengan metode ELISA (Setyowati *et al.*, 2011). Terkait dengan pemeriksaan IgM dan IgG, dapat juga dilakukan pemeriksaan rasio IgM/IgG untuk membedakan infeksi primer dan sekunder dari virus dengue. Dikatakan mengalami infeksi primer apabila rasio dari IgM/IgG > 1,2 dan mengalami infeksi sekunder apabila rasio dari IgM/IgG < 1,2 (World Health Organization, 2011).

#### 8. *Complement fixation* dan *Neutralization test*

Prinsip dari *complement fixation test* adalah konsumsi komplemen pada waktu terjadinya reaksi antigen antibodi. Metode ini sangat berguna untuk pasien dengan infeksi dini dan tidak dapat digunakan sebagai media studi epidemiologi yang membutuhkan informasi terkait antibodi *persistent*. Metode ini juga cukup sulit untuk

dilakukan dan membutuhkan tenaga kesehatan yang telah terlatih serta berpengalaman.

Sementara itu, *neutralization test* merupakan metode pemeriksaan serologis dengan sensitivitas dan spesifisitas tertinggi untuk infeksi virus dengue. Metode ini mendeteksi proteksi imun yang terbentuk terhadap virus dengue. Namun, metode ini mempunyai kekurangan antara lain waktu pengerjaan yang cukup panjang dan sulit karena membutuhkan fasilitas kultur sel. Metode ini sangat bagus digunakan untuk pengembangan dan pengujian efikasi vaksin terhadap virus dengue (World Health Organization, 2011).

#### 9. *Haemagglutination inhibition test*

Metode pemeriksaan ini merupakan metode yang cukup sering digunakan di masa lampau untuk diagnosis serologis virus dengue. Pengambilan sampel pada metode ini dilakukan pada hari pertama dan saat pulang pada waktu menjalani perawatan. Pemeriksaan ini digunakan untuk studi epidemiologi. Pemeriksaan ini mempunyai sensitivitas yang tinggi, tetapi spesifisitas yang rendah (Sudoyo *et al.*, 2009; World Health Organization, 2011).

#### 10. Isolasi Virus

Untuk pemeriksaan isolasi virus, sampel darah yang diambil dari pasien dikultur pada berbagai *cell lines* dari nyamuk (sel AP-61, Tra-284, AP64, C6/36, dan CLA-1) atau mamalia (dan LLCMK2, vero, BHK-21). Sampel darah dari pasien sebaiknya diambil maksimal hingga

5 hari setelah timbulnya penyakit. Walaupun metode ini bersifat defenitif, metode ini cukup jarang dilakukan dikarenakan prosesnya yang sulit dan membutuhkan waktu yang lama (Muller, Depelsenaire and Young, 2017).

#### 11. *Reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR)*

Metode RT-PCR merupakan metode pemeriksaan *gold standard* dalam diagnosis DBD. Metode ini mendeteksi materi genetik dari virus dengue, dalam hal ini RNA dari virus dengue. Pemeriksaan materi genetik dari virus dengue melibatkan beberapa tahapan, antara lain (1) ekstraksi dan purifikasi asam nukleat, (2) amplifikasi asam nukleat, (3) deteksi dari produk amplifikasi. Metode pemeriksaan ini mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik dibandingkan dengan metode isolasi virus. Namun, metode ini membutuhkan peralatan yang lebih canggih dan tenaga laboratorium yang terlatih. Penggunaan metode ini juga dapat menghasilkan hasil positif palsu, tetapi hal ini dapat dicegah dengan melakukan isolasi yang baik dan observasi yang ketat disetiap tahapan pengerjaan (World Health Organization, 2011; Muller, Depelsenaire and Young, 2017).

#### 12. Deteksi Antigen Virus

Antigen dari virus dengue yang digunakan sebagai *biomarker* deteksi adalah protein non struktural NS1 yang berperan untuk menjaga viabilitas dan replikasi dari virus. Deteksi antigen virus menggunakan teknik ELISA dan pewarnaan *dot blot*. Metode ini dapat mendeteksi

atau mendiagnosis infeksi virus dengue lebih awal, bahkan pada hari pertama onset demam karena protein NS1 bersirkulasi dengan kadar yang cukup tinggi di dalam darah selama awal fase akut. Adanya pemeriksaan NS1 sangat penting karena dapat dilakukan terapi suportif dan pemantauan pasien segera sehingga dapat mengurangi risiko komplikasi ataupun kematian dari pasien. Namun, metode ini tidak dapat digunakan untuk membedakan *serotype* virus yang menginfeksi. Metode ini juga dapat digunakan untuk penelitian epidemiologi (World Health Organization, 2011; Megariani *et al.*, 2016).

## **b. Pemeriksaan Radiologi**

### 1. Pemeriksaan *Ultrasonography* (USG)

Gambaran USG yang dapat ditemukan pada pasien DBD tahap awal, antara lain adalah penebalan kantong empedu, asites minimal, efusi pleura, dan hepato-splenomegali, sedangkan pada tahap lanjut, antara lain adalah tumpukan cairan di ruang perirenal dan pararenal, efusi perikardial, dan pembesaran pankreas. Pemeriksaan USG dapat digunakan untuk menilai derajat keparahan penyakit DBD (Santhosh *et al.*, 2014).

### 2. Pemeriksaan Foto Thorax

Pemeriksaan foto thorax pada DBD biasanya dilakukan dalam posisi lateral dekubitus kanan, dimana temuan yang biasanya didapatkan adalah terjadinya efusi pleura, terutama pada hemithorax kanan. Namun, apabila terjadi kebocoran plasma yang berat, efusi

pleura dapat dijumpai secara bilateral pada kedua hemithorax (Sudoyo *et al.*, 2009). Selain itu, apabila pasien DBD telah memasuki derajat *dengue shock syndrome* (DBD derajat 3 dan 4), pemeriksaan foto thorax juga dapat digunakan sebagai parameter investigasi kondisi pasien, dimana kondisi yang biasanya dapat ditemukan adalah kardiomegali, efusi pleura, pergeseran diafragma ke atas oleh karena dorongan asites, gambaran *bat wings* dan *kerley B lines* yang mengindikasikan adanya kelebihan cairan serta edema paru (Soegijanto and Chilvia, 2013).

## 2.1.8 Diagnosis

### a. Kriteria Diagnosis

Kriteria dalam mendiagnosis penyakit DBD menggunakan *guideline* dari WHO tahun 2011, dimana untuk menegakkan diagnosis DBD diperlukan penilaian terhadap kondisi klinis dan laboratorium dari pasien (World Health Organization, 2011).

#### 1. Kriteria Klinis

- Demam: onset akut, tinggi dan berkelanjutan, bertahan selama 2 hingga 7 hari.
- Manifestasi perdarahan: tes *tourniquet* yang positif, *petechiae*, purpura, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis, atau melena.
- Pembesaran hati (hepatomegali)

- Syok: ditandai dengan takikardia, perfusi jaringan yang buruk, denyut dan tekanan nadi yang lemah ( $\leq 20$ mmHg), hipotensi, kulit lembab, kegelisahan.

## 2. Kriteria Laboratorium

- Penurunan jumlah trombosit (trombositopenia)  $< 100.000$  sel/mm<sup>3</sup>
- Peningkatan nilai hematokrit (hemokonsentrasi)  $\geq 20\%$

Diagnosis DBD ditegakkan apabila memenuhi kriteria:

1. Dua kriteria klinis pertama + trombositopenia dan hemokonsentrasi: definitif DBD
2. Dua kriteria klinis pertama + hepatomegali: *suggestive* DBD

## b. Derajat Klinis

Tabel 2.1 Derajat Klinis DBD ((World Health Organization, 2011))

	Derajat	Tanda dan gejala	Laboratorium
DBD	1	Manifestasi perdarahan (tes <i>tourniquet</i> positif) + kebocoran plasma	Trombositopenia $< 100.000$ sel/mm <sup>3</sup> + Hemokonsentrasi $\geq 20\%$
	2	Gejala di atas + perdarahan spontan	
	3	Gejala di atas + kegagalan sirkulasi (denyut dan tekanan nadi lemah $\leq$	

		20mmHg, hipotensi, kegelisahan)	
	4	Gejala di atas + tekanan darah dan nadi tidak teratur	

DBD derajat 3 dan 4 merupakan *dengue shock syndrome* (DSS) yang ditandai dengan kebocoran plasma, perdarahan berat, dan keterlibatan organ lain yang cukup berat yang ditandai dengan peningkatan enzim hati, gangguan sensorium, dan miokarditis. DSS juga merupakan penyebab utama masuk rumah sakit dan kematian pada anak. Apabila tidak diterapi dengan baik, mortalitas dari DSS dapat mencapai 20% (Alejandria, 2015).

### c. Diferensial Diagnosis

#### 1. Demam Dengue (DD)

Demam dengue merupakan manifestasi awal dari infeksi virus dengue sebelum berlanjut menjadi demam berdarah dengue. Demam dengue biasanya bersifat asimtomatik. Kebocoran plasma yang terjadi pada demam dengue menandakan bahwa penyakit tersebut telah bermanifestasi menjadi DBD (Verhagen and de Groot, 2014).

#### 2. Malaria

Malaria juga termasuk sebagai *mosquito borne disease* yang disebabkan oleh parasit *plasmodium* (*p. vivax*, *p. falciparum*, *P. ovale*, *P. malariae*) yang ditransmisikan oleh nyamuk betina *Anopheles*

(Mohapatra, Patra and Agrawala, 2012; Milner, 2018). Komplikasi pada penyakit malaria dapat disebabkan oleh obstruksi mikrovaskular akibat parasit tahap sel darah merah di kapiler (Phillips *et al.*, 2017).

### 3. Demam Tifoid

Demam tifoid merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Salmonella typhi* (*S. typhi*). Transmisi dari bakteri ini terjadi melalui konsumsi makanan atau air yang telah terkontaminasi ataupun melalui lingkungan yang sanitasinya tidak terjaga (Bhutta *et al.*, 2018). Manifestasi klinis dari demam tifoid cukup bervariasi, mulai dari yang bersifat ringan seperti demam ringan dan malaise, hingga yang bersifat berat seperti yang bersifat mengancam nyawa, seperti perforasi dan perdarahan intestinal, serta ensefalopati (Gibani, Britto and Pollard, 2018).

### 4. Chikungunya

Chikungunya adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus Chikungunya, yang juga ditransmisikan oleh nyamuk *aedes*. Gejala klinis dari penyakit ini mempunyai kemiripan dengan DBD, dimana terjadinya poliartalgia yang bersifat melemahkan merupakan kunci untuk membedakan penyakit ini dengan diferensial diagnosis lain. Penyakit ini juga mempunyai laju mortalitas yang rendah (Vairo *et al.*, 2019).

### 5. Leptospirosis

Leptospirosis merupakan penyakit yang disebabkan oleh patogen *leptospira* yang ditransmisikan melalui urin dari mamalia,

terutama tikus coklat (*Rattus norvegicus*). Penyakit ini biasanya menyebabkan epidemi setelah hujan deras ataupun banjir. Gejala klinis yang biasanya muncul pada pasien leptospirosis biasanya bersifat tidak spesifik, sebagai contoh demam mendadak dan nyeri kepala. Penyakit ini juga dapat menyebabkan perdarahan apabila sudah memasuki derajat berat (Haake and Levett, 2015).

### **2.1.9 Tatalaksana**

Hingga saat ini, belum ada terapi yang bersifat kuratif terhadap DBD. Terapi yang ada saat ini hanya bersifat suportif dan simtomatik. Pembagian terapi DBD dapat dibagi berdasarkan fase penyakit, antara lain:

#### **1. Fase Demam**

Pada fase ini demam yang cukup tinggi pada pasien perlu diturunkan dengan pemberian paracetamol ataupun kompres hangat. Penggunaan *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) harus dihindari karena dapat menyebabkan terjadinya perdarahan ataupun kerusakan pada hepar pasien. Sementara itu, terapi pemberian cairan pada fase ini bisa dilakukan dengan pemberian cairan secara oral. Pemberian cairan secara intravena hanya diberikan apabila pasien mengalami muntah atau dehidrasi sedang hingga berat. Tata laksana fase ini juga dapat dilakukan secara mandiri di rumah. Namun, apabila pasien tidak menunjukkan adanya tanda-tanda perbaikan klinis, pasien perlu dibawa ke rumah sakit untuk mendapatkan

pengangan lebih lanjut (Kalayanarooj, 2011; Rajapakse, Rodrigo and Rajapakse, 2012; Tantawichien, 2017).

## 2. Fase Kritis/ Kebocoran Plasma

Pada fase ini telah terjadi kebocoran plasma yang dapat membahayakan nyawa dari pasien DBD. Oleh karena itu, manajemen resusitasi cairan secara intravena (IV) yang tepat perlu dan penting untuk diperhatikan. Laju dari cairan IV perlu untuk disesuaikan berdasarkan tanda-tanda vital (tekanan darah, nadi, frekuensi pernapasan, dan suhu tubuh), hematokrit, dan *urin output*. Apabila pasien tidak menunjukkan tanda-tanda klinis yang buruk, seperti terjadinya syok ulang, tanda vital yang tidak stabil, laju cairan IV yang tidak dapat diturunkan, maka terdapat beberapa kondisi atau parameter laboratorium yang perlu untuk diinvestigasi dan dikoreksi:

- *A-Acidosis*

Kondisi ini perlu untuk dikonfirmasi dengan melakukan pemeriksaan analisis gas darah, dan organ-organ lain yang berpotensi untuk terlibat, seperti hepar dan ginjal.

- *B-Bleeding*

Kondisi ini dikonfirmasi dengan melakukan pemeriksaan hematokrit. Apabila nilai hematokrit tinggi, perlu diberikan dextran, dan apabila rendah atau tidak meningkat, perlu diberikan transfusi darah atau vitamin K1 secara IV.

- *C-Calcium*

Parameter ini dikonfirmasi dengan melakukan pemeriksaan elektrolit ion  $\text{Ca}^{2+}$ . Keadaan hipokalsemia sebenarnya ditemukan pada hampir keseluruhan kasus DBD, tetapi bersifat asimtomatik. Suplemen kalsium perlu diberikan pada kasus yang berat atau berkomplikasi untuk mencegah perburukan dari keadaan hipokalsemia.

- *S-Blood Sugar*

Parameter ini dikonfirmasi dengan melakukan pemeriksaan kadar gula darah. Gejala tidak nafsu makan, mual, dan muntah sangat sering menyertai pasien DBD sehingga parameter ini perlu untuk dilakukan untuk memastikan kondisi pasien apakah berada dalam kondisi hipo- atau hiperglikemia.

Pada beberapa kondisi tertentu, transfusi trombosit (platelet) juga dapat diberikan, sebagai contoh pada orang dewasa dengan hipertensi atau penyakit jantung disertai jumlah platelet  $< 100.000 \text{ sel/mm}^3$ . Namun, metode ini hanya bersifat adjuvant dan tidak boleh diberikan pada pasien anak ataupun pasien yang telah terkonfirmasi mengalami kelebihan cairan di dalam tubuhnya (Kalayanarooj, 2011; World Health Organization, 2011; Rajapakse, Rodrigo and Rajapakse, 2012).

### 3. Fase Penyembuhan

Pada fase ini, ketika sudah tampak tanda-tanda penyembuhan, seperti ruam pemulihan, rasa gatal, atau peningkatan nafsu makan, pemberian cairan

secara IV perlu untuk dihentikan dan dapat digantikan dengan pemberian cairan secara oral. Apabila pasien mengalami efusi dan asites yang masif, pasien perlu untuk diberikan agen diuretik untuk mencegah edema paru. Selain itu, bradikardi juga biasanya ditemukan dan perlu untuk dipantau untuk mencegah komplikasi-komplikasi lain (Kalayanarooj, 2011; World Health Organization, 2011; Rajapakse, Rodrigo and Rajapakse, 2012; Tantawichien, 2017).

#### **2.1.10 Komplikasi**

Komplikasi yang dapat ditimbulkan oleh penyakit DBD, antara lain:

##### **1. Kelebihan cairan**

Kelebihan cairan merupakan komplikasi tersering dari penyakit DBD yang biasanya disebabkan oleh karena pemberian resusitasi cairan yang kurang tepat. Tanda klinis awal yang dapat diperhatikan untuk mengkonfirmasi kondisi kelebihan cairan, antara lain gangguan pernapasan, takipnea, *wheezing*, efusi pleura masif, asites, dan peningkatan *jugular venous pressure* (JVP). Sementara itu, tanda klinis lanjut yang dapat diperhatikan adalah edema paru dan syok yang bersifat irreversibel (ditandai dengan gagal jantung ataupun hipovolemia) Kelebihan cairan dapat menyebabkan gagal napas sehingga penting untuk mengenali dan memahami tanda-tanda untuk meberhentikan atau mengurangi pemberian resusitasi cairan (World Health Organization, 2011; Soegijanto and Chilvia, 2013).

## 2. Ensefalopati

Ensefalopati merupakan kelainan pada fungsi ataupun struktur otak akibat dari penyakit DBD. Gambaran ensefalopati yang dapat dilihat pada DBD, antara lain gangguan fungsi kognitif, kejang, gangguan perilaku dan kepribadian, psikosis, dan agorafobia. Kejadian edema cerebri, hiponatremia berat, gagal ginjal ataupun hati, dan asidosis metabolik pada pasien DBD berat, biasanya diawali dengan ensefalopati. Adanya ensefalopati pada pasien DBD juga berhubungan dengan *outcome* yang buruk (Misra *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2017).

## 3. Gangguan Ginjal

Salah satu gangguan ginjal yang dapat terjadi pada DBD adalah gagal ginjal akut. Gagal ginjal akut pada pasien DBD dapat disebabkan oleh beberapa mekanisme, seperti virus dengue yang secara langsung menyerang ginjal atau kompleks imun yang terbentuk mengakibatkan terjadinya kerusakan pada ginjal. Selain itu, mekanisme terjadinya gagal ginjal akut pada DBD juga dapat disebabkan melalui proses hipotensi yang disebabkan oleh syok berkepanjangan. Gagal ginjal akut pada pasien DBD menunjukkan prognosis yang buruk karena biasanya terjadi secara bersamaan dengan kerusakan organ lain ataupun syok yang berkepanjangan (Vachvanichsanong, Thisyakorn and Thisyakorn, 2016).

## **2.2 Leukosit**

### **2.2.1 Definisi dan Klasifikasi**

Leukosit atau sel darah putih adalah komponen darah yang merupakan bagian dari sistem imun yang berperan untuk melindungi tubuh dari patogen atau benda asing (Guyton and Hall, 2021). Leukosit terbagi menjadi tiga jenis, granulosit, monosit, dan limfosit. Granulosit dan monosit merupakan jenis leukosit yang terbentuk melalui diferensiasi sel hematopoietik di sumsum tulang, dimana granulosit mengandung granular, sedangkan monosit tidak mengandung granular (agranular) di dalam sitoplasmanya. Granulosit terbagi menjadi 3 jenis, neutrofil, eosinofil, dan basofil (Yao *et al.*, 2021). Sementara itu, limfosit merupakan jenis leukosit yang terbentuk melalui diferensiasi sel hematopoietik di jaringan getah bening. Limfosit sendiri terbagi menjadi dua, yaitu limfosit T dan B (Sherwood, 2016). Konsentrasi dari berbagai macam leukosit tersebut, antara lain neutrofil 50 – 60%, eosinofil 1 – 6%, basofil < 2%, monosit 2 – 10%, dan limfosit 20 – 30%.

### **2.2.2 Fungsi**

Fungsi dari leukosit di dalam tubuh, antara lain:

1. Melindungi tubuh dari patogen penyebab penyakit, dimana granulosit dan monosit akan melindungi tubuh dari patogen dengan memfagositosis atau melepaskan zat antimikroba dan inflamasi yang berperan untuk menghancurkan patogen tersebut (Guyton and Hall, 2021).
2. Membersihkan tubuh dari sel tubuh yang telah rusak dan puing jaringan

Fungsi ini berperan untuk menjaga homeostasis, dimana fungsi ini terlibat dalam proses pertumbuhan dan *remodelling* jaringan, serta regenerasi dan resolusi dari proses kerusakan jaringan atau inflamasi. Fungsi ini didominasi oleh makrofage dan neutrofil melalui proses fagositosis (Westman, Grinstein and Marques, 2020).

3. Mengidentifikasi dan menghancurkan sel kanker yang terdapat di dalam tubuh, dimana fungsi ini berperan untuk melindungi tubuh dari invasi penyakit kanker. Fungsi ini dominan diperankan oleh sel limfosit T (Sherwood, 2016).

### **2.2.3 Pembentukan**

#### **1. Granulopoiesis**

Granulopoiesis berlangsung di sumsum tulang, dimana proses ini dimulai dari sel progenitor, kemudian berubah secara berturut-turut menjadi *myeloblasts*, *promyelocytes*, dan *myelocytes* (neutrofil, eosinofil, dan basofil). *Myelocytes* neutrofil dan eosinofil akan berubah menjadi *metamyelocytes* neutrofil dan eosinofil, kemudian akan berakhir menjadi sel neutrofil dan eosinofil. Sementara itu, *myelocytes* basofil akan langsung berubah menjadi sel basofil. Proses granulopoiesis juga berperan dalam bentuk sel monosit (Hoffbrand and Steensma, 2019; Guyton and Hall, 2021).

## **2. Limfopoiesis**

Limfopoiesis berlangsung di jaringan limfe, seperti kelenjar limfe, limpa, timus, tonsil, dan lain-lain. Proses ini dimulai dari sel progenitor, kemudian berubah menjadi *lymphoblasts* T dan B, dan berakhir masing-masing menjadi limfosit T dan B. Dalam sistem imun, sel B nantinya akan berdiferensiasi menjadi sel plasma untuk menghasilkan antibodi (Hoffbrand and Steensma, 2019; Guyton and Hall, 2021).

### **2.2.4 Siklus hidup**

Umur dari granulosit setelah dilepaskan dari sumsum tulang biasanya berkisar sekitar 4 hingga 8 jam di sirkulasi darah dan 4 hingga 5 hari di jaringan. Sementara itu, umur dari monosit biasanya berkisar 10 hingga 20 jam di sirkulasi darah. Setelah sampai di jaringan, monosit akan berubah menjadi makrofage yang dapat hidup selama berbulan-bulan. Limfosit sendiri selalu bersirkulasi berpindah-pindah antara jaringan limfe dan darah secara kontinu. Umur limfosit berkisar sekitar minggu hingga bulan (Guyton and Hall, 2021).

### **2.2.5 Implikasi Klinik Leukosit pada DBD**

Pada pasien DBD dapat dijumpai gambaran leukosit dari leukopenia ringan hingga leukositosis sedang. Leukopenia dapat dijumpai pada antara hari pertama dan ketiga. Leukopenia disebabkan oleh supresi sumsum tulang oleh virus dengue secara langsung ataupun oleh mekanisme tidak langsung melalui produksi sitokin proinflamasi yang menekan sumsum tulang.

Sementara itu, pada kondisi syok berat, dapat dijumpai gambaran leukositosis dengan neutropenia absolut. Hal lain yang dapat ditemukan pada pasien DBD terkait dengan gambaran leukosit adalah didapatkan limfosit plasma biru pada sediaan apus darah tepi. Limfosit plasma biru merupakan limfosit yang bertransformasi menjadi atipik, dimana limfosit tersebut berinti satu (mononuklear) dengan struktur kromatin inti halus dan agak padat, serta sitoplasma yang cukup lebar dan berwarna biru. Limfosit plasma biru dapat ditemukan pada hari ketiga fase demam terutama pada infeksi dengue sekunder. Terbentuknya limfosit plasma biru disebabkan oleh karena jumlah monosit yang terinfeksi oleh virus dengue cukup banyak sehingga banyak sel limfosit yang berdiferensiasi menjadi limfosit atipik atau limfosit plasma biru (Rosdiana, Tjeng S and Sudarso, 2017; Budiapsari, Dewi and Supadma, 2020).

## **2.3 Trombosit**

### **2.3.1 Definisi**

Trombosit atau platelet adalah salah satu komponen darah yang tidak mempunyai inti sel yang diproduksi dari sumsum tulang melalui proses fragmentasi sitoplasma *megakaryocytes*. Trombosit berbentuk seperti cakram dan berukuran kecil dengan diameter 3,0 x 5,0  $\mu\text{m}$  dengan volume sekitar 7 – 11 fL. Pada permukaan trombosit terdapat glikoprotein yang berperan penting dalam fungsi adhesi dan agregasi untuk mempertahankan hemostasis tubuh (Holinstat, 2017; Hoffbrand and Steensma, 2019).

### 2.3.2 Fungsi

Fungsi utama dari trombosit adalah mempertahankan hemostasis tubuh. Ketika terjadi kerusakan jaringan vaskular, trombosit akan segera melakukan adhesi terhadap dinding vaskular tersebut. Kemudian, akan terjadi interaksi antar trombosit dengan bantuan *Von Willebrand Factor* untuk memicu agregasi antar trombosit sehingga *plug* untuk menyumbat kerusakan dinding vaskular semakin kuat. Trombosit juga akan melepaskan senyawa-senyawa kimia, seperti *thromboxane A2* (TXA2) yang berperan untuk menyebabkan vasokonstriksi vaskular. Kemudian, trombosit akan memicu reaksi kaskade koagulasi untuk meningkatkan stabilisasi formasi *plug* yang telah terbentuk sehingga mencegah terjadinya perdarahan atau kebocoran vaskular (Holinstat, 2017; Hoffbrand and Steensma, 2019).

### 2.3.3 Pembentukan

Proses pembentukan trombosit juga terjadi di sumsum tulang. Proses ini diawali dari sel progenitor kemudian secara berturut-turu berubah menjadi *megakaryoblast*, *promegakaryocyte*, dan *megakaryocyte*. *Megakaryocyte* berukuran sangat besar sehingga pada waktu melewati celah sinusoid yang kecil, sel ini akan terfragmentasi membentuk trombosit atau platelet. Setelah itu trombosit akan dikirim menuju sirkulasi darah untuk menjalankan tugas dan fungsinya yakni menjaga hemostasis tubuh (Hoffbrand and Steensma, 2019; Guyton and Hall, 2021).

### 2.3.4 Siklus Hidup

Sekitar 30.000 trombosit/  $\mu\text{L}$  darah dibentuk setiap harinya, dimana umur dari trombosit ini hanya berkisar sekitar 5 hingga 7 hari. Seiring berjalannya masa hidupnya, ukuran trombosit terus berkurang, dimana trombosit yang berusia muda atau baru terbentuk biasanya mempunyai ukuran yang lebih besar dibandingkan dengan trombosit tua atau yang telah lama terbentuk. Di akhir hidupnya, trombosit akan diangkut oleh makrofag dan neutrofil dari pembuluh darah dan diangkut menuju limpa untuk diekskresikan keluar dari tubuh (Holinstat, 2017; Guyton and Hall, 2021).

### 2.3.5 Implikasi Klinik Trombosit pada DBD

Gambaran trombosit yang selalu ditemui pada pasien DBD adalah penurunan dari jumlah trombosit (trombositopenia) dimulai dari fase demam dan mencapai nilai terendah pada fase syok. Keadaan trombositopenia berperan dalam luaran klinis pasien DBD sehingga keadaan ini sangat penting untuk diperhatikan. Mekanisme terjadinya trombositopenia pada pasien DBD hingga saat ini belum dimengerti secara pasti. Beberapa teori yang menjelaskan mekanisme terjadinya trombositopenia pada DBD, antara lain terjadinya supresi dari sumsum tulang tempat pembentukan trombosit. Hal ini dibuktikan melalui temuan gambaran hiposeluler pada sumsum tulang dan gangguan maturasi *megakaryocytes*. Supresi sumsum tulang pada DBD, antara lain disebabkan oleh serangan langsung sel progenitor oleh virus dengue, infeksi sel stromal oleh virus dengue, dan perubahan regulasi sumsum

tulang. Sementara itu, penyebab lain terjadinya trombositopenia pada DBD adalah destruksi dari trombosit. Destruksi ini terjadi akibat beberapa proses, seperti konsumsi trombosit secara masif pada proses koagulopati dan pembentukan antibodi antiplatelet IgM yang menyebabkan peningkatan destruksi trombosit diperifer oleh sistem imun (Gerna, Herry, 2008; De Azeredo, Monteiro and De-Oliveira Pinto, 2015).

#### **2.4 Hubungan Jumlah Leukosit dengan Trombosit pada DBD**

Penurunan jumlah leukosit (leukopenia) menunjukkan terjadinya proses supresi sumsum tulang, secara langsung oleh virus dengue maupun secara tidak langsung oleh sitokin proinflamasi terhadap virus dengue (Rosdiana, Tjeng S and Sudarso, 2017). Sementara itu, penurunan jumlah trombosit (trombositopenia) pada DBD juga menunjukkan supresi sumsum tulang pada sel *megakaryocytes* dan peningkatan destruksi trombosit di perifer oleh sistem imun tubuh (De Azeredo, Monteiro and De-Oliveira Pinto, 2015). Tingkat keparahan DBD biasanya terlihat pada awal fase kritis (pada hari ke-3). Fase ini ditandai dengan terjadinya proses kebocoran plasma yang didahului dengan leukopenia progresif yang kemudian diikuti lagi dengan kejadian trombositopenia (World Health Organization, 2011). Kejadian leukopenia secara signifikan akan teramati pada akhir fase demam (hari ke-3) dan mencapai puncaknya sesaat sebelum demam turun, sedangkan kejadian trombositopenia biasanya mengikuti leukopenia dan mencapai puncaknya bersamaan dengan turunnya demam (Risniati, Tarigan and Tjitra, 2011).

Perubahan pada jumlah leukosit, dalam hal ini leukopenia, bermanfaat untuk memprediksi periode fase kritis dari kebocoran plasma yang nantinya akan menyebabkan terjadinya trombositopenia (Handayani, Anggoro and Sabrina, 2017).