

HUBUNGAN NILAI *MEAN PLATELET VOLUME* (MPV) DAN *PLATELET DISTRIBUTION WIDTH* (PDW) TERHADAP JUMLAH TROMBOSIT PADA PASIEN DEMAM BERDARAH DENGUE (DBD) DI RS URIP SUMOHARJO

(Skripsi)

Oleh

Putu Arya Laksmi Amrita Kirana



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2018**

HUBUNGAN NILAI *MEAN PLATELET VOLUME* (MPV) DAN *PLATELET DISTRIBUTION WIDTH* (PDW) TERHADAP JUMLAH TROMBOSIT PADA PASIEN DEMAM BERDARAH DENGUE (DBD) DI RS URIP SUMOHARJO

**Oleh
PUTU ARYA LAKSMI AMRITA KIRANA**

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN
pada
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2018**

ABSTRACT

VALUE OF MEAN PLATELET VOLUME (MPV) AND PLATELET DISTRIBUTION WIDTH (PDW) RELATION TO PLATELET COUNT ON DENGUE HAEMORRHAGE FEVER PATIENTS (DHF) IN URIP SUMOHARJO

By

Putu Arya Laksmi Amrita Kirana

Background: Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) is one of the most common tropical infectious diseases in Indonesia caused by dengue virus, characterized by thrombocytopenia. The mechanism of thrombocytopenia is thought to be caused by depression of megakaryocyte function. There are several platelet indices known as platelet activation indicator, *Mean Platelet Volume* (MPV), and *Platelet Distribution Width* (PDW).

Methods: The design of this study was correlative cross sectional analysis of 38 dengue patients in Urip Sumoharjo Hospital with age range 15 - 60 years. Data taken in the form of primary data that is result of blood examination of DHF patient. The variables of this research are MPV value and PDW value and platelet count of DHF patients

Results: The mean platelet count of $82,750 \pm 27,710$ cells / mm³ and MPV content has an average of 10.9 μ m³ and rete of PDW level of 15,6 fl. Pearson correlative test results of MPV to platelet count are 0.001 (p-value <0.05) and r value of -0.5. Spearman test result of PDW value to Number of Platelet is 0,021 (p-value <0,05) and r value equal to -0,375.

Conclusion: There is a negative correlation between MPV value and platelet count with moderate correlation strength, and there is weak correlation between PDW value and platelet count.

Keywords: Dengue hemorrhagic fever, mean platelet volume, platelet distribution width, thrombocytopenia

ABSTRAK

HUBUNGAN NILAI *MEAN PLATELET VOLUME* (MPV) DAN *PLATELET DISTRIBUTION WIDTH* (PDW) TERHADAP JUMLAH TROMBOSIT PADA PASIEN DEMAM BERDARAH DENGUE (DBD) DI RS URIP SUMOHARJO

Oleh

Putu Arya Laksmi Amrita Kirana

Latar Belakang: Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan salah satu penyakit infeksi tropis terbanyak di Indonesia yang disebabkan oleh virus dengue, yang ditandai dengan trombositopenia. Mekanisme trombositopenia diduga disebabkan oleh depresi fungsi megakariosit. Terdapat beberapa indeks trombosit yang diketahui sebagai indikator aktivasi trombosit, yaitu *Mean Platelet Volume* (MPV), dan *Platelet Distribution Width* (PDW).

Metode: Desain penelitian ini adalah analitik korelatif *cross sectional* terhadap 38 pasien DBD di RS Urip Sumoharjo dengan rentang usia 15 – 60 tahun. Data yang diambil berupa data primer yaitu hasil pemeriksaan darah pasien DBD. Variabel penelitian ini yaitu nilai MPV dan nilai PDW serta jumlah trombosit pasien DBD.

Hasil Penelitian: Rerata jumlah trombosit sebesar 82.750 ± 27.710 sel/mm³ dan nilai MPV memiliki rata-rata sebesar 10,9 μm^3 dan rerata nilai PDW sebesar 15,6 fl. Hasil uji korelatif Pearson nilai MPV terhadap jumlah trombosit yaitu 0,001 ($p\text{-value} < 0,05$) dan $r\text{ value}$ sebesar -0,5. Hasil uji Spearman nilai PDW terhadap Jumlah Trombosit yaitu 0,021 ($p\text{-value} < 0,05$) dan $r\text{ value}$ sebesar -0,375.

Simpulan: Terdapat korelasi negatif antara nilai MPV dan jumlah trombosit dengan kekuatan korelasi sedang, dan terdapat korelasi antara nilai PDW dan jumlah trombosit.

Kata kunci: demam berdarah dengue, *mean platelet volume*, *platelet distribution width*, trombositopenia

Judul Skripsi

**: HUBUNGAN NILAI MEAN PLATELET
VOLUME (MPV) DAN PLATELET
DISTRIBUTION WIDTH (PDW)
TERHADAP JUMLAH TROMBOSIT
PADA PASIEN DEMAM BERDARAH
DENGUE (DBD) DI RS URIP
SUMOHARJO**

Nama Mahasiswa

: Putu Arya Laksmi Amrita Kirana

Nomor Pokok Mahasiswa

: 1418011167

Program Studi

: Pendidikan Dokter

Fakultas

: Kedokteran

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing

Pembimbing 1

Pembimbing 2

dr. Agustyas Tjiptaningrum, S.Ked, Sp.PK.

NIP. 197208292002122001

dr. Risti Graharti, S.Ked.

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Muhartono, S. Ked., M. Kes., Sp. PA.

NIP. 197012082001121001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

: dr. Agustyas Tjiptaningrum, S.Ked., Sp.PK

Sekretaris

: dr. Risti Graharti, S.Ked

Penguji

Bukan Pembimbing

: dr. Putu Ristyning Ayu, S.Ked., M.Kes., Sp.PK

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA.

NIP 197012082001121001

Tanggal lulus ujian skripsi : 26 Januari 2018

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

1. Skripsi dengan judul “HUBUNGAN NILAI *MEAN PLATELET VOLUME* (MPV) DAN *PLATELET DISTRIBUTION WIDTH* (PDW) TERHADAP JUMLAH TROMBOSIT PADA PASIEN DEMAM BERDARAH DENGUE (DBD) DI RS URIP SUMOHARJO” adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektualitas atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas Pernyataan ini, apabila dikemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 26 Januari 2018
Pembuat Pernyataan




Putu Arya Laksmi Amrita Kirana

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Bandar Lampung, Lampung pada tanggal 30 September 1996. Penulis merupakan anak pertama dari tiga bersaudara, buah hati dari pasangan I Nengah Aryata, S.E dan Made Sri Widyawati, S.Pd, M.M.

Riwayat pendidikan penulis yaitu di TK Xaverius Terbanggi Besar, Lampung Tengah pada tahun 2000 hingga tahun 2002, SD Xaverius Terbanggi Besar, Lampung Tengah pada tahun 2002 hingga tahun 2008, SMP Xaverius II Rawa Laut Bandar Lampung pada tahun 2008 hingga tahun 2011, dan SMAN 1 Bandar Lampung pada tahun 2011 hingga tahun 2014.

Penulis menjadi mahasiswa Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung pada tahun 2014 melalui jalur masuk Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis terdaftar menjadi EA BEM FK Unila kabinet Azlam Periode 2014-2015, menjadi Staff Dinas Pengembangan Sumber Daya Mahasiswa dan Organisasi BEM FK Unila kabinet Acinar Periode 2015-2015, dan menjadi Staff Ahli Dinas Pengembangan Sumber Daya Manusia dan Organisasi BEM FK Unila kabinet Aksata periode 2015-2016.

"Walaupun seandainya engkau paling berdosa diantara manusia yang memikul dosa, dengan perahu ilmu pengetahuan ini, lautan dosa akan engkau sebrangi"

(Bhagavad Gita, IV. 36)

“Teruntuk Papa, Mama, Nia, Ganesh,
dan Bli yang selalu mendukung

SANWACANA

Puji syukur penulis haturkan kepada Ida Sang Hyang Widhi Wasa, atas segala pertolongan dan kemudahan yang diberikan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan.

Skripsi ini berjudul “HUBUNGAN NILAI MEAN PLATELET VOLUME (MPV) DAN PLATELET DISTRIBUTION WIDTH (PDW) TERHADAP JUMLAH TROMBOSIT PADA PASIEN DEMAM BERDARAH DENGUE (DBD) DI RS URIP SUMOHARJO” adalah salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Selain itu, penulis mengucapkan terimakasih kepada pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian hingga penyusunan tugas akhir penelitian ini, diantaranya:

1. Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P., selaku Rektor Universitas Lampung.
2. Dr. dr. Muhartono, M.Kes, Sp.PA, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
3. dr. Agustyas Tjiptaningrum, S.Ked., Sp.PK., selaku pembimbing utama skripsi yang selalu sabar membimbing dan memberikan ilmunya, serta selalu memberikan semangat dalam pengerjaan skripsi ini.

4. dr. Risti Graharti, S.Ked., selaku pembimbing pendamping yang telah membimbing dan selalu memberikan motivasi kepada penulis untuk segera menyusun dan menyelesaikan penelitian ini.
5. dr. Putu Ristyaning Ayu, S.Ked.,M.Kes.,Sp.PK., selaku penguji skripsi yang memberikan saran, kritikan yang sangat membangun dalam penyusunan skripsi ini.
6. dr. Wiranto, Sp.PK., selaku penanggung jawab laboratorium Patologi Klinik di RS Urip Sumoharjo, dan laboran pada laboratorium Patologi Klinik di RS Urip Sumoharjo Bandar Lampung.
7. Segenap Dosen dan pegawai di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah memberikan ilmu serta bantuan selama penulis menimba ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
8. Dr. Ahmad Fauzi, M.Kes., Sp.OT., selaku Dosen Pembimbing Akademik dari semester satu hingga enam.
9. dr. Oktafany, S.Ked., M.Pd.Ked., selaku Dosen Pembimbing Akademik.
10. Papa dan Mama tercinta, Bapak I Nengah Aryata dan ibu Made Sri Widyawati, terimakasih karena selalu memberikan dukungan, kasih sayang yang selalu tercurah, serta doa yang tiada henti untuk anakmu ini.
11. Kakekku yang sangat Mita sayangi, I Nyoman Darta dan I Nyoman Poespa (alm) dan nenekku yang sangat Mita kasihi, Ketut Buderti dan Ni Nengah Naseh. Terimakasih atas doa kakek dan nenek yang tidak pernah putus untuk cucu yang bandel ini.

12. Adik-adik kesayangan kakak, Made Arya Laksmi Stitha Pradjna dan Komang Arya Ganesh Nararya Nayottama, semoga dengan ini kakak bisa memberikan contoh yang baik untuk kalian tiru. Semangat untuk membanggakan papa dan mama.
13. Kekasih hatiku, Gusti Agung Putra Yoga, S.T., yang selalu memberikan semangat, nasihat, doa, bantuan, selalu sabar dan selalu mendengar keluhan kesahku dalam menyelesaikan skripsi ini. Semoga dengan ini langkah kita kedepan semakin dipermudah (svaha).
14. Keluarga besar yang selalu memberikan dukungan dan motivasi.
15. Teresia Olivia Oenus, Desak Ketut Yunika Sari, Andria Novita Sari, Adinda Ayu Lintang Suri, Ina Rendayu, Hannisa Solina, Nia “Novput”, Melina Istiqomah, Toto Ari Wibowo, Andrew Adityo, dan Benny Prayudi yang selalu memberikan semangat dan dukungan serta canda tawa.
16. Teman sejawat FK Unila angkatan 2014 (CRAN14L)
17. Serta berbagai pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu, atas bantuan nya dalam pelaksanaan tugas akhir penelitian ini.

Penulis menyadari jika masih banyak kekurangan dalam pembuatan skripsi ini.

Namun, penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat untuk kita semua

Bandar Lampung, 26 Januari 2018

Penulis

Putu Arya Laksmi Amrita Kirana

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR	iv
I. PENDAHULUAN	
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.....	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Demam Berdarah Dengue	6
2.1.1 Definisi DBD.....	6
2.1.2 Penyebab DBD	6
2.1.3 Epidemiologi DBD.....	7
2.1.4 Patogenesis dan Patofisiologi DBD.....	9
2.1.5 Manifestasi Klinis.....	14
2.1.6 Tanda Perdarahan	19
2.1.7 Diagnosis	21
2.1.8 Pemeriksaan Laboratorium.....	22
2.1.9 Tatalaksana	26
2.2 Trombosit	28
2.2.1 Morfologi Trombosit.....	28
2.2.2 Fungsi Trombosit.....	29
2.2.3 Indeks Trombosit.....	30
2.3 Hubungan MPV dan PDW terhadap DBD	32
2.4 Kerangka Teori	35
2.5 Kerangka Konsep	36
2.6 Hipotesis	36

III. METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian	37
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	37
3.3 Populasi dan Sampel	37
3.3.1 Populasi	37
3.3.2 Pemilihan Sampel.....	38
3.3.3 Besar Sampel	38
3.4 Kriteria Penelitian	39
3.4.1 Kriteria Inklusi.....	39
3.4.2 Kriteria Eksklusi	39
3.5 Identifikasi Variabel.....	40
3.6 Definisi Operasional	40
3.7 Metode Penelitian	41
3.7.1 Alat dan Bahan	41
3.7.2 Cara Pengambilan Data	41
3.7.3 Prosedur Penelitian	42
3.8 Pengolahan Data	43
3.9 Aspek Etik Penelitian.....	44

IV. HASIL DAN KESIMPULAN

4.1 Hasil	46
4.1.1 Karakteristik responden.....	47
4.1.2 Analisis Univariat	48
4.1.3 Analisis Bivariat	51
4.1.3.1 Hubungan Nilai MPV terhadap Jumlah Trombosit.....	51
4.1.3.2 Hubungan Nilai PDW terhadap Jumlah Trombosit.....	52
4.2 Pembahasan	53

V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan	63
5.2 Saran	64

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Perbedaan Gejala Klinis DD dan DBD	18
2. Kriteria Klinis dan Laboratorium	21
3. Derajat Infeksi Dengue.....	21
4. Interpretasi Uji Serologi Antibodi IgG dan IgM	26
5. Definisi Operasional Variabel	40
6. Karakteristik Responden	47
7. Analisis univariat jumlah trombosit pada pasien dengue di Rumah Sakit Urip Sumoharjo Bandar Lampung tahun 2017	48
8. Analisis Univariat MPV pada Pasien DBD di RS Urip Sumoharjo Bandar Lampung 2017.....	49
9. Analisis Univariat MPV pada Pasien DBD di RS Urip Sumoharjo Bandar Lampung 2017.....	49
10. Hasil Uji Normalitas.....	50
11. Hasil analisis korelasi <i>Pearson</i> hubungan antara nilai MPV terhadap jumlah trombosit pada pasien Demam Berdarah Dengue di RS Urip Sumoharjo.....	51
12. Hasil analisis korelasi <i>Spearman</i> hubungan antara nilai PDW terhadap jumlah trombosit pada pasien Demam Berdarah Dengue di RS Urip Sumoharjo ..	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Grafik Jumlah Kabupaten/Kota Terjangkit DBD di Indonesia tahun 2009-2015.....	8
2. Grafik angka bebas jentik di Indonesia tahun 2010 - 2015.....	9
3. Patogenesis DBD.....	11
4. Kerangka Teori.....	35
5. Kerangka Konsep	36
6. Alur Penelitian.....	42

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit demam berdarah dengue (DBD) atau *dengue hemorrhagic fever* (DHF) merupakan salah satu penyakit infeksi tropis terbanyak di Indonesia yang disebabkan oleh virus dengue (Widoyono, 2011). Penularan virus ini diperantarai melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Infeksi virus dengue pada manusia mengakibatkan spektrum manifestasi klinis yang bervariasi antara penyakit paling ringan (*mild undifferentiated febrile illness*), demam dengue (DD), demam berdarah dengue (DBD), sampai demam berdarah dengue atau *dengue shock syndrome* (DSS) (Hadinegoro, 2008).

Menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2011, angka kejadian demam dengue (DD) atau demam berdarah dengue (DBD) meningkat setiap 10 tahun. Sebelum tahun 1970 kejadian DBD terbatas di 9 negara saja, namun sekarang DBD menjadi penyakit endemik di lebih dari 100 negara, contohnya Afrika, Amerika, Mediterania Timur, Asia Tenggara, dan Pasifik Barat. Angka kejadian DBD di Amerika, Pasifik Barat dan Asia Tenggara melewati 1,2 juta kasus pada tahun 2008 dan melampaui 2,3 juta kasus pada tahun 2010.

Pada tahun 2013 di Amerika, terdapat 37.687 kasus DBD berat dari 2,3 juta kasus DBD (WHO, 2014).

Kasus DBD pertama di Indonesia ditemukan di kota Surabaya pada tahun 1968, dengan angka kejadian 58 orang, dan 24 orang (AK 41,3%) diantaranya meninggal dunia. Pada tahun 2015, jumlah penderita DBD yang dilaporkan sebanyak 129.650 kasus dengan jumlah angka kematian sebanyak 1.071 orang dengan angka kesakitan 50,75 per 100.000 penduduk. Terdapat peningkatan jika dibandingkan dengan tahun sebelumnya dengan jumlah kasus 100.347 serta angka kesakitan 39,80. Peningkatan ini menunjukkan semakin luasnya penyebaran DBD di Indonesia, dan belum tercapainya target renstra 2015 (Kemenkes RI, 2016).

Kematian akibat DBD dikategorikan tinggi jika angka kematian mencapai lebih dari 1%. Pada tahun 2015, terdapat lima provinsi yang memiliki nilai angka kematian tertinggi, yaitu Maluku (7,69%), Gorontalo (6,06%), Papua Barat (4,55%), Sulawesi Utara (2,33%), dan Bengkulu (1,99%). Untuk provinsi Lampung, angka kesakitan DBD mencapai 38,74 per 100.000 penduduk (Kemenkes RI, 2016). Morbiditas dan mortalitas DBD bervariasi, disebabkan oleh berbagai faktor antara lain status umur penduduk, kepadatan vektor, tingkat penyebaran virus dengue, prevalensi serotipe virus dengue, dan kondisi meteorologis (Hadinegoro, 2008).

Pada tahun 2013, Lampung merupakan salah satu dari enam provinsi yang dilaporkan terjadi KLB DBD di Indonesia. Berdasarkan data dari Dinas

Kesehatan Provinsi Lampung pada akhir tahun 2011 sampai awal tahun 2015 terjadi wabah DBD hampir di seluruh kabupaten. Laporan penderita DBD di Kota Bandar Lampung 5 tahun berturut-turut dari tahun 2011-2015 sebanyak 413, 1608, 576, 343 dan 335 kasus sampai bulan Mei ini sehingga Kota Bandar Lampung dikategorikan sebagai daerah endemis DBD. Kasus DBD menyebar ke beberapa kelurahan diberbagai kecamatan. Pada tahun 2010 ada 86 kelurahan yang tergolong endemis, kemudian pada tahun 2011 dan 2012 terdapat 77 kelurahan endemis (Dinkes Lampung, 2015).

Salah satu gejala klinis dari penyakit dengue adalah penurunan jumlah trombosit darah. Nilai trombosit mulai menurun pada masa demam dan mencapai nilai terendah pada masa syok (Hadinegoro, 2008). Jumlah trombosit secara cepat meningkat pada masa konvalens, dan biasanya nilai normal trombosit kembali pada 7-10 hari sejak permulaan sakit. Dugaan mekanisme trombositopenia adalah depresi fungsi megakariosit. Terdapat beberapa indeks trombosit yang diketahui sebagai indikator aktivasi trombosit, yaitu *Mean Platelet Volume* (MPV), dan *Platelet Distribution Width* (PDW) (Rechcinski, 2013). Semakin tinggi kadar MPV mengindikasikan banyaknya trombosit berukuran besar yang merupakan tanda peningkatan pergantian trombosit (Koenen, 2016). Sedangkan *Platelet Distribution Width* (PDW) mengindikasikan tingkat anisositosis dari trombosit (Rechcinski, 2013).

Data Dinkes Provinsi Lampung ditemukan bahwa Bandar Lampung dan daerah sekitarnya masih menjadi daerah endemis demam berdarah. Kejadian

ini memicu terjadinya infeksi berulang yang menyebabkan berbagai gejala klinis dan laboratoris (Dinkes Lampung, 2015). Berdasarkan hal tersebut, maka peneliti tertarik untuk melihat hubungan kadar MPV dan PDW terhadap jumlah trombosit pada pasien demam berdarah dengue di RS Urip Sumoharjo. Pemilihan lokasi penelitian di RS tersebut dikarenakan rumah sakit tersebut adalah rumah sakit rujukan di Kota Bandar Lampung dan sekitarnya dimana daerah tersebut menjadi salah satu daerah endemis di Provinsi Lampung.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat hubungan nilai MPV terhadap jumlah trombosit pasien demam berdarah dengue di RS Urip Sumoharjo?
2. Apakah terdapat hubungan nilai PDW terhadap jumlah trombosit pasien demam berdarah dengue di RS Urip Sumoharjo?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

1. Mengetahui hubungan nilai *Mean Platelet Volume* (MPV) terhadap jumlah trombosit pasien demam berdarah dengue di RS Urip Sumoharjo
2. Mengetahui hubungan nilai *Platelet Distribution Width* (PDW) terhadap jumlah trombosit pasien demam berdarah dengue di RS Urip Sumoharjo

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui rerata jumlah trombosit pada pasien demam berdarah dengue di RS Urip Sumoharjo.
2. Mengetahui rerata nilai *Mean Platelet Volume* (MPV) pada pasien demam berdarah dengue di RS Urip Sumoharjo.
3. Mengetahui rerata nilai *Platelet Distribution Width* (PDW) pada pasien demam berdarah dengue di RS Urip Sumoharjo.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat untuk

- 1.4.1 Bagi pemerintah dapat dijadikan sebagai bahan pertimbangan untuk membuat kebijakan dan dapat dijadikan bahan untuk penelitian lebih lanjut.
- 1.4.2 Bagi masyarakat dapat dijadikan bahan sebagai penambah wawasan bahwa terdapat hubungan antara nilai *mean platelet volume* (MPV) dan *platelet distribution width* (PDW) terhadap jumlah trombosit pada pasien DBD
- 1.4.3 Bagi peneliti dapat dijadikan sebagai penambah wawasan dalam latihan guna membuat suatu penelitian.
- 1.4.4 Bagi mahasiswa lain dapat dijadikan referensi untuk pengembangan kasus ini kedepannya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Berdarah Dengue

2.1.1. Definisi Demam Berdarah Dengue

Penyakit *dengue hemorrhagic fever* atau demam berdarah dengue adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue dan diperantarai oleh nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Penyakit DBD adalah penyakit menular yang dapat menimbulkan wabah dan menyebabkan kematian (Depkes RI, 2005).

2.1.2. Penyebab Demam Berdarah Dengue

Penyebab utama penyakit DBD adalah virus dengue. Virus dengue termasuk group β *arthropod borne virus (arbovirus)* atau *Flaviviridae*. Terdapat empat jenis serotipe yang dapat menyebabkan penyakit demam berdarah, yaitu den-1, den-2, den-3, dan den-4. Jika seseorang telah terinfeksi oleh salah satu tipe serotipe tersebut, maka akan timbul antibodi seumur hidup terhadap serotipe yang bersangkutan, tetapi tidak ada perlindungan terhadap serotipe yang lain (IDAI, 2008). Nyamuk yang menjadi vektor penyakit DBD adalah nyamuk yang terinfeksi saat menggigit manusia yang sedang sakit dan viremia (terdapat virus dalam darahnya) (Widoyono, 2011).

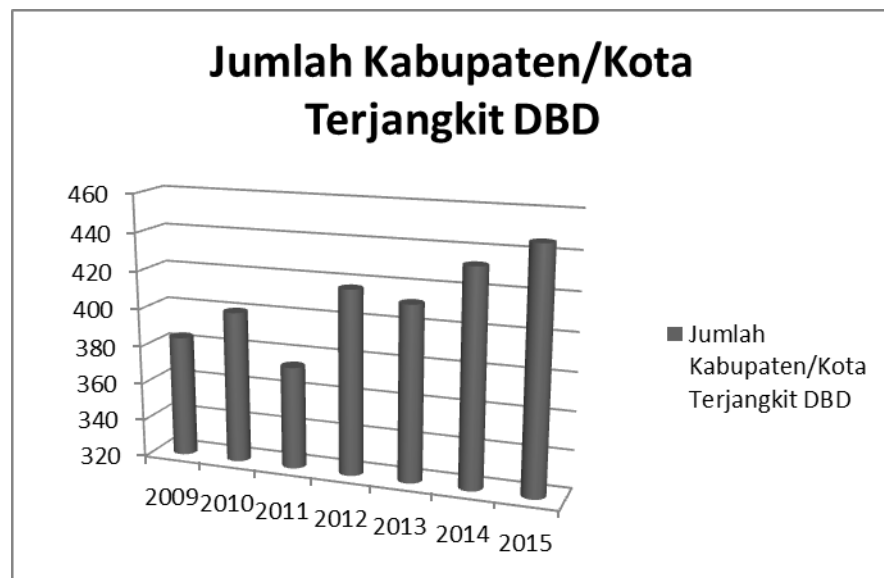
Virus berkembang dalam tubuh nyamuk selama 8-10 hari terutama dalam kelenjar air liurnya, dan jika nyamuk ini mengigit orang lain maka virus dengue akan dipindahkan bersama dengan air liur tersebut. Penyebaran penyakit biasanya terjadi mulai bulan Januari-Mei. Faktor yang mempengaruhi morbiditas dan mortalitas penyakit DBD antara lain imunitas pejamu, kepadatan populasi nyamuk, transmisi virus dengue, virulensi virus, dan keadaan geografis setempat (Widoyono, 2011).

2.1.3. Epidemiologi Demam Berdarah Dengue

Di Indonesia DBD telah menjadi masalah kesehatan masyarakat selama 41 tahun terakhir. Sejak tahun 1968 telah terjadi peningkatan persebaran jumlah provinsi dan kabupaten/kota yang endemis DBD. Pada tahun 2015, jumlah penderita DBD yang dilaporkan sebanyak 129.650 kasus dengan jumlah angka kematian sebanyak 1.071 orang dengan angka kesakitan 50,75 per 100.000 penduduk. Terdapat peningkatan jika dibandingkan dengan tahun sebelumnya dengan jumlah kasus 100.347 serta angka kesakitan 39,80. Peningkatan ini menunjukkan semakin luasnya penyebaran DBD di Indonesia, dan belum tercapainya target renstra 2015 (Kemenkes RI, 2016).

Kematian akibat DBD dikategorikan tinggi jika angka kematian mencapai lebih dari 1%. Pada tahun 2015, terdapat lima provinsi yang memiliki nilai angka kematian tertinggi, yaitu Maluku (7,69%),

Gorontalo (6,06%), Papua Barat (4,55%), Sulawesi Utara (2,33%), dan Bengkulu (1,99%). Untuk provinsi Lampung, angka kesakitan DBD mencapai 38,74 per 100.000 penduduk. Angka kesakitan DBD dan jumlah kabupaten/kota terjangkit DBD pada tahun 2015 mengalami peningkatan. Pada tahun 2014 sebesar 433 (84,74%) menjadi 446 kabupaten/kota (86,77%).



Gambar 1. Grafik jumlah Kabupaten/Kota terjangkit DBD di Indonesia tahun 2009 – 2015 (Kemenkes RI, 2016)

Indikator lain yang digunakan untuk upaya pengendalian penyakit DBD yaitu angka bebas jentik (ABJ). Indonesia memiliki target program ABJ sebesar >95%, tetapi target ini masih belum tercapai. Data ABJ dapat dilihat pada gambar 3



Gambar 2. Grafik angka bebas jentik di Indonesia tahun 2010 – 2015
(Kemenkes RI, 2016)

2.1.4. Patogenesis dan Patofisiologi Demam Berdarah Dengue

Mekanisme tentang hemodinamika dan biokimiasi DBD sebenarnya belum diketahui secara pasti karena kesukaran mendapatkan model binatang percobaan yang dapat dipergunakan untuk menimbulkan gejala klinis DBD seperti pada manusia. Hingga kini masih menganut *the secondary heterologous infection hypothesis* atau *the sequential infection hypothesis* yang menyatakan bahwa DBD dapat terjadi apabila seseorang setelah terinfeksi virus dengue untuk pertama kali mendapat infeksi kedua dengan serotipe lain dalam kurun waktu 6 bulan sampai 5 tahun (Hadinegoro, 2012).

Hipotesis sekunder atau *the secondary heterologous infection hypothesis* menyebutkan bahwa pasien yang mengalami infeksi

dengue untuk kedua kalinya memiliki resiko yang lebih besar untuk menderita DBD. Antibodi heterolog yang ada tidak akan menetralisasi virus dalam tubuh sehingga virus akan bebas berkembang biak dalam sel makrofag (Hadinegoro, 2012).

Antibodi yang terbentuk pada infeksi dengue terdiri dari IgG yang berfungsi menghambat peningkatan replika virus dalam monosit yaitu *enhancing-antibody* dan *neutralizing antibody*. Terdapat dua jenis antibodi, yaitu:

a. Kelompok monoklonal reaktif

Kelompok monoklonal reaktif tidak memiliki sifat menetralisasi, tetapi memacu replikasi virus.

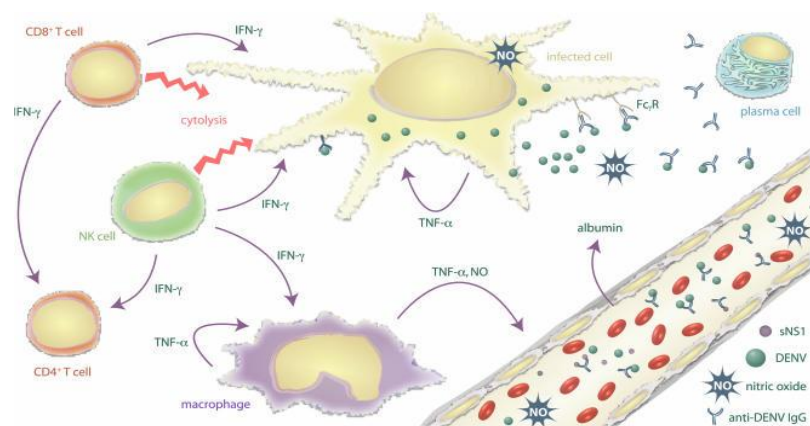
b. Antibodi yang dapat menetralisasi secara spesifik tanpa disertai daya memacu replikasi virus.

Perbedaan ini berdasarkan adanya *virion determinant specificity*. Antibodi non-netralisasi yang dibentuk saat infeksi primer akan menyebabkan terbentuknya kompleks imun pada infeksi sekunder.

Teori ini juga mendasari infeksi dengue dengan serotipe berbeda cenderung menyebabkan manifestasi yang berat. Meningkatnya reaksi imunologis dapat berlangsung seperti:

1. Sel fagosit mononuklea (monosit, makrofag, histiosit dan sel Kupffer adalah tempat utama terjadinya infeksi dengue primer

2. *Non-neutralizing antibody* baik yang bebas dalam sirkulasi ataupun yang melekat pada sel, bertindak sebagai reseptor spesifik untuk melekatnya virus dengue pada permukaan sel fagosit mononuklear. Mekanisme ini disebut sebagai mekanisme aferen
3. Virus dengue kemudian akan bereplikasi dalam sel fagosit mononuklear yang telah terinfeksi.
4. Sel monosit yang mengandung kompleks imun akan menyebar ke usus, hati, limpa, dan sumsum tulang. Mekanisme ini disebut sebagai mekanisme eferen. Parameter perbedaan terjadinya DBD dengan atau tanpa renjatan dilihat dari jumlah sel yang terinfeksi
5. Sel monosit yang teraktivasi akan mengadakan interaksi dengan sistem humoral dan sistem komplemen dengan akibat dilepaskannya mediator yang mempengaruhi permeabilitas kapiler dan mengaktivasi sistem koagulasi. Mekanisme ini disebut sebagai mekanisme efektor (Hadinegoro, 2012).



Gambar 3. Patogenesis DBD (Karen Clyde, 2014)

Limfosit T juga berperan dalam patogenesis DBD. Monosit yang telah terinfeksi virus dengue atau antigen virus dengue merangsang limfosit untuk mengeluarkan interferon ($\text{IFN-}\alpha$ dan γ). Pada infeksi sekunder oleh virus dengue dengan heteroserotipe, limfosit T CD_4 berproliferasi dan menghasilkan $\text{IFN-}\alpha$ yang selanjutnya akan merangsang sel yang telah terinfeksi virus dengue dan merangsang monosit untuk menghasilkan mediator (IDAI, 2012). Oleh limfosit T CD_4 dan CD_8 spesifik virus dengue, monosit akan mengalami lisis dan mengeluarkan IL-1, IL6, tumor necrosis factor-alpha ($\text{TNF-}\alpha$) dan platelet activating factor (PAF); akibatnya akan terjadi peningkatan (enhancement) infeksi virus dengue. $\text{TNF-}\alpha$ akan menyebabkan kebocoran dinding pembuluh darah, merembesnya cairan plasma ke jaringan tubuh yang disebabkan kerusakan endothel pembuluh darah (Candra, 2010).

Patofisiologi primer DBD dan dengue syock syndrome (DSS) adalah peningkatan akut permeabilitas vaskuler yang mengarah ke kebocoran plasma ke dalam ruang ekstrasvaskuler, sehingga menimbulkan hemokonsentrasi dan penurunan tekanan darah. Pada kasus berat, volume plasma menurun lebih dari 20%, hal ini didukung penemuan post mortem meliputi efusi pleura, hemokonsentrasi dan hipoproteinemi (Candra, 2010).

Antibodi terhadap virus dengue dapat ditemukan di dalam darah sekitar demam hari ke-5, meningkat pada minggu pertama sampai dengan ketiga,

dan menghilang setelah 60-90 hari. Kinetik kadar IgG berbeda dengan kinetik kadar antibodi IgM, oleh karena itu kinetik antibodi IgG harus dibedakan antara infeksi primer dan sekunder. Pada infeksi primer antibodi IgG meningkat sekitar demam hari ke-14 sedang pada infeksi sekunder antibodi IgG meningkat pada hari kedua. Oleh karena itu diagnosa dini infeksi primer hanya dapat ditegakkan dengan mendeteksi antibodi IgM setelah hari sakit kelima, diagnosis infeksi sekunder dapat ditegakkan lebih dini dengan adanya peningkatan antibodi IgG dan IgM yang cepat (Nielsen, 2009).

Replikasi virus dengue terjadi juga dalam limfosit yang bertransformasi dengan akibat terdapatnya virus dalam jumlah banyak. Hal ini akan mengakibatkan terbentuknya kompleks antigen-antibodi yang selanjutnya akan mengakibatkan aktivasi sistem komplemen. Pelepasan C3a dan C5a akibat aktivasi C3 dan C5 menyebabkan peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah dan merembesnya plasma dari ruang intravascular ke ruang ekstrasvaskular. Perembesan plasma ini terbukti dengan adanya peningkatan kadar hematokrit, penurunan kadar natrium, dan terdapatnya cairan di dalam rongga serosa (efusi pleura, asites). Syok yang tidak ditanggulangi secara adekuat akan menimbulkan asidosis dan anoksia yang dapat berakhir dengan kematian. Kompleks antigen-antibodi selain mengaktivasi komplemen dapat juga menyebabkan agregasi trombosit dan mengaktivasi sistem koagulasi melalui kerusakan sel endotel pembuluh darah. Agregasi trombosit terjadi sebagai akibat dari perlekatan kompleks

antigen-antibodi pada membran trombosit mengakibatkan pengeluaran ADP (*adenosine difosfat*) sehingga trombosit melekat satu sama lain (Suhendro, 2014).

Adanya trombus ini akan dihancurkan oleh RES (*retikuloendotelial system*) sehingga terjadi trombositopenia. Agregasi trombosit juga mengakibatkan gangguan fungsi trombosit sehingga walaupun jumlah trombosit masih cukup banyak, tidak berfungsi baik. Di sisi lain aktivasi koagulasi akan menyebabkan aktivasi faktor Hageman sehingga terjadi aktivasi kinin sehingga memacu peningkatan permeabilitas kapiler yang dapat mempercepat terjadinya syok. Jadi perdarahan massif pada DBD disebabkan oleh trombositopenia, penurunan factor pembekuan (akibat koagulasi intravascular deseminata), kelainan fungsi trombosit, dan kerusakan dinding endotel kapiler. Akhirnya perdarahan akan memperberat syok yang terjadi (Emedicine, 2012).

2.1.5. Manifestasi Klinis

Infeksi dengue ditandai oleh gejala-gejala klinik berupa demam, tanda-tanda perdarahan, hematomegali dan syok. Gejala - gejala tersebut yaitu demam tinggi yang mendadak, terus-menerus berlangsung selama 2 sampai 7 hari, naik turun (demam bifosik). Kadang-kadang suhu tubuh sangat tinggi sampai 40⁰C dan dapat

terjadi kejang demam. Akhir fase demam merupakan fase kritis pada demam berdarah dengue. Pada saat fase demam sudah mulai menurun dan pasien seakan sembuh hati – hati karena fase tersebut sebagai awal kejadian syok, biasanya pada hari ketiga dari demam (Suhendro, 2014).

Gejala klinik yang timbul dapat berbeda tergantung dari tingkat keparahan infeksi virus dengue. Tingkatan dalam infeksi dengue adalah demam dengue (DD) atau *dengue fever* (DF), demam berdarah dengue (DBD) atau *dengue hemorrhagic fever* (DHF), dan *syndrome syok dengue* (SSD).

a. Demam Dengue (DD) atau *Dengue Fever* (DF)

Gejala klinis dari Demam Dengue dapat berbeda tergantung usia dari pasien. Pada bayi dan anak usia muda mungkin menunjukkan demam yang tidak spesifik, sedangkan pada anak - anak yang lebih tua mungkin menunjukkan demam yang lebih ringan atau gejala klasik (WHO,1997). Gejala klasik dari demam dengue antara lain demam tinggi mendadak, kadang kadang pola bifasik (*saddle back fever*), nyeri kepala berat, nyeri belakang bola mata, nyeri otot, tulang, sendi, mual, muntah dan timbul ruam (WHO, 2005). Ruam ini dapat berbentuk makulopapular yang biasa timbul pada awal timbulnya gejala (1 - 2 hari) kemudian menghilang tanpa bekas dan selanjutnya timbul ruam merah halus (hari ke 6 atau 7) terutama di daerah kaki, telapak kaki dan tangan. Selain itu dapat juga

ditemukan petekie. Dari pemeriksaan darah dapat dijumpai leukopeni dan kadang trombositopeni.

Masa penyembuhan dapat disertai rasa lesu berkepanjangan, terutama pada usia dewasa (Depkes RI, 2007). Pada keadaan wabah dilaporkan adanya demam dengue yang disertai dengan perdarahan seperti epistaksis, perdarahan gusi, perdarahan saluran cerna, hematuri dan menoragi. Keadaan demam dengue dengan perdarahan ini harus dibedakan dengan demam berdarah dengue, karena pada demam dengue tidak dijumpai adanya kebocoran plasma yang dapat dibuktikan dengan adanya hemokonsentrasi, pleural efusi dan asites (Depkes RI, 2007).

b. Demam Berdarah Dengue (DBD) atau *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF)

Gejala klasik dari demam berdarah dengue ditandai dengan empat manifestasi klinis utama yaitu demam tinggi, perdarahan, terutama perdarahan kulit dan seringkali disertai pembesaran hati (hepatomegali) dan kegagalan peredaran darah demam tinggi mendadak selama 2 - 7 hari, dengan muka kemerahan. Demam tinggi ini dapat menimbulkan kejang terutama pada bayi. Keluhan lain seperti anoreksia, nyeri kepala, otot, tulang dan sendi, serta mual dan muntah sering ditemukan. Biasanya juga ditemukan nyeri perut di epigastrium dan dibawah tulang iga. Pada beberapa

penderita kadang mengeluh nyeri telan dengan faring hiperemis saat dilakukan pemeriksaan, namun jarang didapatkan batuk-pilek (Depkes RI, 2007).

Bentuk perdarahan yang paling sering ditemukan adalah pada uji tourniquet, kulit mudah memar dan perdarahan pada bekas suntikan intravena atau bekas pengambilan darah. Epistaksis dan perdarahan pada gusi lebih jarang ditemukan serta perdarahan pada saluran cerna kadang ditemukan pada fase demam. Hati biasanya membesar dengan perabaan mulai dari hanya teraba sampai 2-4 cm di bawah arcus costae kanan. Pembesaran hati ini tidak berhubungan dengan berat dan ringannya penyakit tetapi pembesaran hati ini lebih sering didapatkan pada penderita dengan syok (Depkes, RI, 2007).

Fenomena patofisiologi utama yang membedakan DBD dari DD adalah meningkatnya permeabilitas dinding pembuluh darah, menurunnya volume plasma, hipotensi, trombositopenia, peningkatan hematokrit (hemokonsentrasi), hipoproteinemia (Hadinegoro, 2012). Masa krisis terjadi pada akhir fase demam, dimana terjadi penurunan suhu tiba-tiba yang seringkali disertai dengan gangguan sirkulasi yang bervariasi beratnya. Pada kasus dengan gangguan sirkulasi ringan terjadi perubahan minimal dan

hanya sementara, sedangkan pada kasus berat penderita dapat mengalami syok (Depkes RI, 2007)

Tabel 1. Perbedaan gejala klinis DD dan DBD (IDAI, 2012)

Gejala Klinis	Demam Dengue	Demam Berdarah Dengue
Nyeri kepala	++	+
Muntah	+++	++
Mual	+	+
Nyeri otot	++	+
Ruam kulit	++	+
Diare	++	+
Batuk	+	+
Pilek	+	+
Limfadenopati	++	+
Kejang	+	+
Kesadaran menurun	0	++
Obstipasi	0	+
Uji tourniquet positif	+	+
Petekie	++++	+++
Perdarahan saluran cerna	0	+
Hepatomegali	++	+++
Nyeri perut	+	+++
Trombositopenia	++	++++
Syok	0	+++

c. Sindrom Syok Dengue (SSD)

Syok biasanya terjadi saat atau segera setelah demam turun, yaitu antara hari ke 3-7. Penderita awalnya nampak letargi atau gelisah, kemudian jatuh dalam keadaan syok yang ditandai dengan kulit dingin, lembab, sianosis sekitar mulut, nadi cepat lemah, tekanan nadi < 20 mmHg dan hipotensi. Kebanyakan

pasien masih sadar walaupun sudah mendekati stadium akhir. Dengan diagnosis dini dan penggantian cairan yang adekuat biasanya syok dapat teratasi, namun bila terlambat dapat menimbulkan penyulit lainnya yang dapat memperburuk prognosis. Penyulit lainnya antara lain: asidosis metabolic, perdarahan hebat saluran cerna, infeksi (pneumonia, sepsis, phlebitis), over hidrasi, gagal hati (Hadinegoro, 2012)

2.1.6. Tanda Perdarahan

Penyebab perdarahan pada pasien demam berdarah adalah vaskulopati, trombositopenia gangguan fungsi trombosit serta koagulasi intravascule yang menyeluruh. Jenis perdarahan terbanyak adalah perdarahan bawah kulit seperti petekie, purpura, ekimosis dan perdarahan. Petekie merupakan tanda perdarahan yang sering ditemukan. Muncul pada hari pertam demam tetapi dapat pula dijumpai pada hari ke 3,4,5 demam. Perdarahan lain yaitu, epistaksis, perdarahan gusi, melena dan hematemesis. Trombositopenia pada penderita DBD diduga terjadi akibat peningkatan destruksi trombosit oleh sistem retikuloendotelial, agregasi trombosit akibat endotel vaskuler yang rusak serta penurunan produksi trombosit oleh sumsum tulang (Soegijanto,2008).

Perdarahan pada DBD disebabkan oleh tiga kelainan hemostasis utama, yaitu vaskulopati, kelainan trombosit, dan penurunan kadar faktor pembekuan. Pada fase awal demam, perdarahan disebabkan

oleh vaskulopati dan trombositopenia, sedangkan pada fase syok dan syok lama, perdarahan disebabkan oleh trombositopenia, kemudian diikuti oleh koagulopati, terutama sebagai akibat koagulasi intravaskuler diseminata (KID) dan peningkatan fibrinolisis. Penyebab utama dari vaskulopati adalah dikeluarkannya zat anafilotoksin C3a dan C5a (Nasiruddin, 2006).

Penurunan produksi trombosit pada fase awal penyakit (hari sakit ke-1 sampai dengan ke-4) merupakan penyebab trombositopenia. Pada saat itu sumsum tulang tampak hiposeluler ringan dan megakariosit meningkat dalam berbagai bentuk fase maturasi. Tampaknya, virus secara langsung menyerang mieloid dan megakariosit. Pada hari sakit ke-5 sampai dengan ke-8, terjadinya trombositopenia terutama disebabkan oleh penghancuran trombosit dalam sirkulasi. Kompleks imun yang melekat pada permukaan trombosit mempermudah penghancuran trombosit oleh sistem retikuloendotelial dalam hati dan limpa, mengakibatkan trombositopenia. (Suhendro, 2014).

2.1.7. Diagnosis

WHO membuat kriteria diagnosis DBD ditegakkan jika memenuhi 2 kriteria klinis ditambah dengan 2 kriteria laboratorium dibawah ini.

Tabel 2. Kriteria Klinik dan Laboratoris DBD (Suhendro, 2014)

Kriteria Klinik	1. Demam tinggi mendadak, terus-menerus selama 2-7 hari 2. Terdapat manifestasi perdarahan seperti tourniquet positif, ptekie, ekimosis, purpura, perdarahan mukosa, epistaksis, perdarahan gusi, dan hematemesis atau melen 3. Pembesaran hepar 4. Syok yang ditandai dengan nadi lemah cepat, tekanan darah turun, kulit dingin dan lembab, sianosis sekitar mulut, gelisah
Kriteria Laboratorium	1. Trombositopenia ($<100.000/mm^3$) 2. Hemokonsentrasi, peningkatan hemtokrit 20% atau lebih

Infeksi dengue memiliki beberapa klasifikasi sesuai dengan derajat keparahan infeksi (Oishi, 2007)

Tabel 3. Derajat infeksi dengue (Suhendro, 2014)

Infeksi Dengue	Derajat	Gejala	Laboratorium
DD		Demam disertai 2 atau lebih tanda: sakit kepala, nyeri retro-orbital, mialgia, atalgia	Leukopenia, trombositopenia, tidak ditemukan bukti kebocoran plasma, serologi dengue positif
DBD	I	Gejala diatas + uji tourniquet positif	Trombositopenia ($<100.000/\mu l$), terjadi kebocoran plasma
DBD	II	Gejala diatas + perdarahan spontan	Trombositopenia ($<100.000/\mu l$), terjadi kebocoran plasma
DBD	III	Gejala diatas + kegagalan sirkulasi (kulit dingin dan lembab, serta gelisah)	Trombositopenia ($<100.000/\mu l$), terjadi kebocoran plasma
DBD	IV	Syok berat disertai dengan tekanan darah dan nadi yang tidak teratur	Trombositopenia ($<100.000/\mu l$), terjadi kebocoran plasma

2.1.8 Pemeriksaan Laboratorium

Diagnosis definitif infeksi virus dengue hanya dapat dilakukan di laboratorium dengan cara isolasi virus, deteksi antigen virus atau RNA dalam serum atau jaringan tubuh (PCR), dan deteksi spesifik dalam serum pasien. Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan adalah pemeriksaan darah rutin untuk menapis dan membantu menegaskan diagnosis pasien demam berdarah dengue (Suhendro, 2014)

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

- a. 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. Perubahan pada jumlah total sel darah putih ($<5000 \text{ sel/mm}^3$) dan rasio neutrofil-limfosit ($\text{neutrofil} < \text{limfosit}$) berguna untuk memprediksi periode kritis kebocoran plasma. Hal ini mengawali terjadinya trombositopenia atau naiknya hematokrit. Limfositosis relatif dengan limfosit atipikal meningkat biasa ditemukan pada akhir fase demam hingga fase pemulihan. Perubahan ini juga terlihat pada DD.
- b. 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.

- c. Hematokrit normal pada fase awal demam. Peningkatan kecil dapat terjadi karenademam tinggi, anoreksi, dan muntah. Peningkatan hematokrit secara tiba-tiba terlihat setelah jumlah platelet berkurang. Hemokonsentrasi atau naiknya hematokrit sebesar 20% dari batas normal, seperti hematokrit $35\% \geq 42\%$ merupakan bukti obyektif adanya kebocoran plasma.
- d. Trombositopenia dan hemokonsentrasi merupakan penemuan tetap dari DBD. Berkurangnya jumlah platelet di bawah 100.000 sel/mm³ biasanya terjadi pada hari ke 3-10. Peningkatan hematokrit terjadi pada semua kasus DBD, khususnya kasus syok. Hemokonsentrasi dengan peningkatan hematokrit sebesar 20% atau lebih merupakan bukti obyektif adanya kebocoran plasma. Harus dicatat bahwa level hematokrit mungkin dipengaruhi oleh penggantian volume yang terlalu dini atau perdarahan.
- e. Penemuan lain adalah hipoproteinemia/ albuminemia (sebagai kosekuensi kebocoran plasma), hiponatremia, dan kenaikan ringan AST serum (≤ 200 U/L) dengan rasio AST:ALT > 2 .
- f. Albuminuria ringan
- g. Pada sebagian besar kasus, pemeriksaan koagulasi dan faktor fibrinolitik menunjukkan berkurangnya fibrinogen, protrombin, faktor VIII, faktor XII, dan antitrombin. Pengurangan antiplasmin

(penghambat plasmin) juga terdeteksi pada beberapa kasus. Pada kasus berat dengan disfungsi hepar, kofaktor protrombin tergantung vitamin K berkurang, seperti faktor V, VII, IX, dan X.

- h. Waktu tromboplastin sebagian dan waktu protrombin memanjang pada sepertiga sampai setengah kasus DBD. Waktu trombin juga memanjang di kasus yang berat.
- i. Hiponatremia terjadi beberapa kali pada DBD dan lebih parah pada syok.
- j. Hipokalsemia (dikoreksi dengan hipoalbuminemia) terjadi pada seluruh kasus DBD, levelnya lebih rendah pada derajat 3 dan 4
- k. Asidosis metabolik juga sering ditemukan di kasus dengan syok berkepanjangan.
- l. Kadar nitrogen urea dalam darah meningkat pada syok berkepanjangan

Deteksi antigen adalah mencari bagian tertentu dari virus dengue yang menimbulkan penyakit baik yang berupa peptida ataupun asam nukleat. Metode yang digunakan bisa *immunofluorescence*, *immunoperoxidase*, atau *polymerase chain reaction* (PCR). Metode PCR lebih sensitif karena dapat mendeteksi antigen dalam darah dan dalam waktu yang relatif singkat, yaitu pada hari kedua demam. Uji serologis adalah tes yang paling sering dilakukan. Uji serologis yang klasik adalah uji hambatan hemaglutinasi, uji pengikatan komplemen dan uji netralisasi. Uji yang lebih modern adalah *enzyme linked*

immunosorbentassay (ELISA), *immunoblot* dan *immunochromatography* (Martina, 2009).

Pemeriksaan antibodi IgG dan IgM yang spesifik berguna dalam diagnosis infeksi virus dengue. Kedua antibodi ini muncul 5-7 hari setelah infeksi. Hasil negatif bisa saja muncul mungkin karena pemeriksaan dilakukan pada awal terjadinya infeksi. IgM akan tidak terdeteksi 30-90 hari setelah infeksi, sedangkan IgG dapat tetap terdeteksi seumur hidup. IgM yang positif memiliki nilai diagnostik bila disertai dengan gejala yang mendukung terjadinya demam berdarah. Pemeriksaan IgG dan IgM ini juga bisa digunakan untuk membedakan infeksi dengue primer atau sekunder (Rodak, 2012).

Dengue primer terjadi pada pasien tanpa riwayat terkena infeksi dengue sebelumnya. Pada pasien ini dapat dideteksi IgM muncul secara lambat dengan titer yang rendah. Dengue sekunder terjadi pada pasien dengan riwayat paparan virus dengue sebelumnya. Kekebalan terhadap virus dengue yang sama atau homolog muncul seumur hidup. Setelah beberapa waktu bisa terjadi infeksi dengan virus dengue yang berbeda. Pada awalnya akan muncul antibodi IgG, sering pada masa demam, yang merupakan respon memori dari sel imun. Selain itu juga muncul respon antibodi IgM terhadap infeksi virus dengue yang baru (Trisnadewi, 2016).

Tabel 4. Interpretasi uji serologi antibodi IgG dan IgM

Hasil		Interpretasi
IgG	IgM	
+	+	Dengue sekunder
–	+	Dengue primer
+	–	Dugaan dengue sekunder
–	–	Non dengue/primer awal. Lakukan ulang setelah 4-7 hari.

2.1.9 Tatalaksana

Tatalaksana yang diberikan berdasarkan anjuran WHO pada tahun 2009 adalah berdasarkan gejala klinis yang ada, dan terbagi menjadi tiga, yaitu:

1. Terapi pada pasien dengue tanpa tanda bahaya

Pasien dapat diberikan rawat jalan dengan pertimbangan pasien tersebut memiliki status hidrasi dan hemodinamik baik, dapat mengeuarkan urine minimal sekali dalam enam jam, tidak terdapat tanda-tanda bahaya terutama saat terjadi penurunan suhu. Terapi yang dilakukan diantaranya:

- a. Menganjurkan pasien untuk minum yang cukup, seperti jus buah dan cairan yang mengandung banyak elektrolit dan gula untuk mengganti cairan tubuh yang hilang.
- b. Berikan obat antipiretik.
- c. Berikan edukasi kepada keluarga pasien untuk membawa kembali pasien ke rumah sakit jika terdapat tanda-tanda

berupa tidak adanya perbaikan klinis, keadaan pasien memburuk, pasien mengeluh nyeri perut, ekstremitas yang dingin dan lembab, pasien merasa gelisah, adanya tanda-tanda perdarahan (WHO, 2009)

2. Terapi pasien DHF dengan tanda bahaya

Terapi yang diberikan pada pasien dengue dengan tanda bahaya.

Terapi yang dapat diberikan berupa:

- a. Lakukan pemeriksaan hematokrit.
- b. Berikan larutan isotonik seperti 0,9% *saline*, *Ringer's lactate*, atau *Hartmann's solution*. Dengan dosis awal 5-7 ml/kgBB/jam untuk 1-2 jam, kemudian dikurangi menjadi 3-5 ml/kgBB/jam untuk 2-4 jam, dan dikurangi lagi menjadi 2-3 ml/kgBB/jam (WHO, 2009)

3. Terapi pada pasien DHF berat

Terapi ini dilakukan pada pasien yang membutuhkan tindak kegawatdaruratan saat berada pada fase kritis jika terdapat tanda-tanda berupa:

- a. Kebocoran plasma
- b. Perdarahan berat
- c. Kerusakan organ berat (WHO, 2011)

2.2 Trombosit

2.2.1. Morfologi Trombosit

Trombosit adalah elemen seluler yang terdapat didalam darah, dan terdapat sekitar 150.000 sampai 350.000/mm²darah (Fisiologi Sherwood). Penurunan kadar trombosit dibawah 20.000 berkaitan dengan perdarahan spontan dalam waktu yang lama serta terjadi peningkatan waktu perdarahan ptekie atau ekimosis (Pedoman Interpretasi Data Klinik, 2011).

Trombosit merupakan frgamen kecil sel yang dilepaskan dari tepi luar sel sumsum tulang yang disebut dengan megakariosit. Megakariosit berasal dari megakarioblas yang timbul dari proses diferensiasi sel asal hemopoetik *precursor mieloid* paling awal yang membentuk megakariosit. Biasanya, satu megakariosit dapat menghasilkan 1000 trombosit (I Made Bakta, 2006).

Trombosit berumur delapan hari, setelah itu trombosit akan dibersihkan dari sirkulasi oleh makrofag jaringan dan digantikan oleh trombosit baru. Trombosit bentuknya seperti cakram bikonveks dengan diameter 2 – 4 µm. Trombosit memiliki empat zona yang memiliki fungsi berbeda satu sama lainnya. Keempat zona tersebut adalah zona perifer yang berguna untuk adhesi dan agregasi, zona sol gel menunjang struktur dan mekanisme kontraksi, zona organel yang

berperan dalam pengeluaran isi trombosit serta zona membran yang keluar dari isi granula saat pelepasan (Wirawan R, 2006).

2.2.2. Fungsi Trombosit

Trombosit memiliki fungsi utama berupa pembentukan sumbat mekanik selama respons hemostasis normal terhadap cedera vaskular. Tanpa trombosit, dapat terjadi kebocoran darah spontan melalui pembuluh darah kecil. Reaksi trombosit berupa adhesi (melekat dengan benda asing), sekresi, agregasi (melekat satu sama lain), dan fusi serta aktivitas prokoagulannya sangat penting untuk fungsinya (Sherwood, 2014).

Dalam keadaan normal, trombosit bersirkulasi ke seluruh tubuh melalui pembuluh darah. Tetapi jika terdapat kerusakan pembuluh darah, trombosit akan tertarik ke daerah tersebut sebagai respon terhadap kolagen yang terpajan ke permukaan yang rusak dan mengeluarkan serotonin dan histamin yang menyebabkan terjadinya vasokonstriksi pembuluh. Trombosit akan menggumpal dan membentuk sumbat trombosit yang akan menutup daerah luka secara efektif (Sherwood, 2014).

Trombosit juga memiliki peran untuk mempertahankan integritas pembuluh darah, pertahanan non spesifik (fagositosis), sumber pembentukan protrombin, dan pembekuan darah (DEPKES RI).

2.2.3. Indeks Trombosit

Trombosit memiliki beberapa indeks yang dapat diukur, yaitu *Mean Platelet Volume* (MPV), *Platelet Distribution Width* (PDW), *Plateletcrit* (PCT), *Mean Platelet Component* (MPC), *Plateletcrit Distribution Width* (PCDW), *Mean Platelet Mass* (MPM), *Platelet Mass Distribution Width* (PMDW), dan large platelet. MPV merupakan rerata dari volume trombosit yang menandakan aktivitas dan fungsi dari trombosit. Nilai normal MPV sebanyak 6,5 – 11,0 μm^3 . Jika nilai MPV meningkat, hal tersebut mengindikasikan banyaknya trombosit berukuran besar yang merupakan tanda dari peningkatan pergantian trombosit (Bhamarapravati, 1989). PDW mengindikasikan tingkat anisositosis dari trombosit (Rechinski, 2013).

Platelet Distribution Width (PDW) berkorelasi dengan hitung trombosit (Ahnadi, 1998). MPV disebut juga sebagai indeks densitas trombosit, dan menggambarkan degranulasi trombosit. Degranulasi trombosit terjadi akibat peningkatan aktivasi trombosit. Sehingga, semakin tinggi aktivasi trombosit, maka nilai MPC juga akan semakin rendah (Giacomini, 2003). PCDW menggambarkan variasi dari indeks densitas trombosit. MPM mengindikasikan variasi dari indeks densitas trombosit. Sedangkan PMDW menggambarkan variasi dari dry mass trombosit. Large platelet adalah hitung trombosit besar yang memiliki ukuran lebih dari 20 fl. Hal ini disebabkan oleh

dikeluarkannya trombosit yang masih muda untuk memenuhi kebutuhan trombosit saat trombositopenia (Kim *et al*, 2013).

Mean Platelet Volume (MPV) dan *Platelet Distribution Width* (PDW) merupakan indeks trombosit yang lebih dikenal sebagai indikator aktivasi trombosit dibandingkan dengan indeks trombosit yang lainnya (Rehcinski, 2013). *Platelet distribution width* (PDW) adalah variasi ukuran diameter trombosit yang beredar dalam darah perifer. Nilai normal PDW adalah 10,0-18, fl. Trombosit muda berukuran lebih besar dan trombosit tua mempunyai ukuran yang lebih kecil. Sehingga, dalam sirkulasi darah terdapat trombosit bifasik trombosit muda mempunyai ukuran yang lebih besar. Sebagai akibat meningkatnya proporsi trombosit muda maka juga terjadi peningkatan ukuran diameter rata rata trombosit yang beredar dalam darah perifer. Nilai normal MPV adalah 6,5-11,0 fl. Oleh karena trombosit muda berukuran lebih besar maka MPV yang tinggi merupakan petanda peningkatan produksi trombosit atau mungkin sebagai kompensasi lebih cepatnya penghancuran platelet. Pada populasi sehat, PDW dan MPV berada dalam hubungan terbalik dengan jumlah trombosit (Rehcinski, 2013)

2.3 Hubungan MPV dan PDW terhadap DBD

Trombosit tidak hanya berperan sebagai sel hemostatik, tetapi juga berperan dalam pertahanan kekebalan dan proses inflamasi. Trombosit juga mampu mengikat sel lain seperti leukosit dan sel vaskular (Selma Ates, 2015). Selama intraksi tersebut, trombosit dapat memodulasi respons seluler sehingga terjadi aktivasi inflamasi atau apoptosis. Trombosit juga dapat mempengaruhi hasil infeksi bakteri dan virus serta tingkat cedera jaringan jika terjadi iskemia (Koenan, 2016). Ketika tubuh mengalami infeksi, terjadi serangkaian interaksi regulasi yang kompleks yang mengakibatkan respon dari si *host* yang tidak teratur, inflamasi dan juga immunosupresi. Respon pro-inflamasi terhadap infeksi menyebabkan aktivasi sistem koagulan dan fibrinolisis (Selma Ates, 2015).

Setelah terjadi luka atau infeksi, sel mast atau makrofag yang terdapat di dinding pembuluh darah akan bereaksi cepat terhadap luka ataupun infeksi tersebut, dan melepaskan mediator yang menginduksi terjadinya vasodilatasi dan meningkatkan permeabilitas vaskular dan mengaktifkan sel vaskular. Hal ini menyebabkan presentasi molekul adhesi dan kemokins pada pembuluh darah serta memfasilitasi penangkapan dan ekstravasasi dari sel leukosit (Koenen, 2016).

Infeksi virus dengue memicu interleukin 1 (IL-1) melalui tindakan pengikatan domain yang mengikat nukleotida kaya protein (NLRP3) dalam trombosit.

Interleukin 1 yang dihasilkan ini disekresikan oleh PMV yang dapat berfungsi sebagai pembawa jarak jauh si sitokin inflamasi ini (Koenen, 2016).

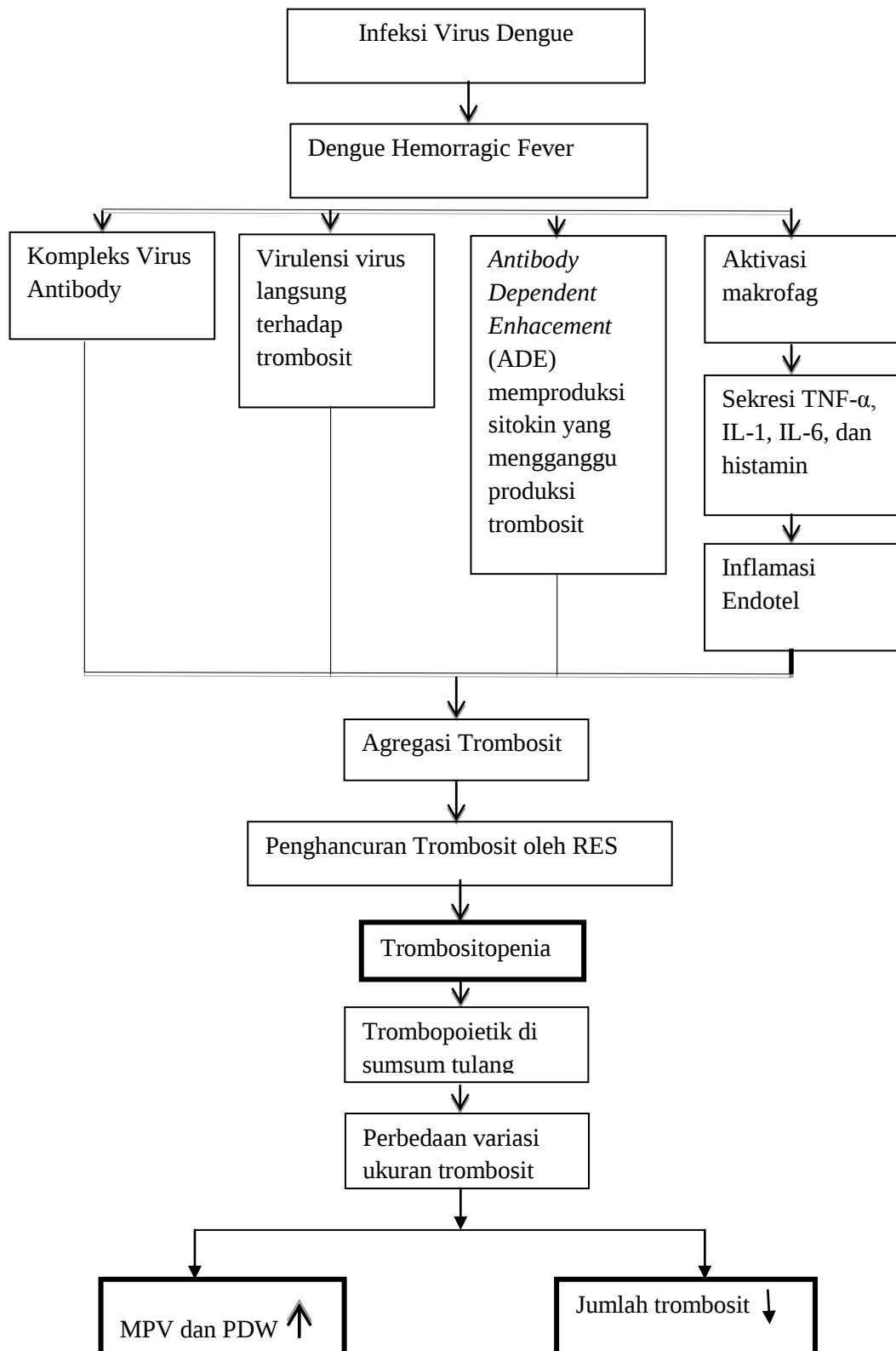
Terdapat tiga teori terkait trombositopenia pada demam berdarah adalah penurunan jumlah trombosit akibat supresi sumsum tulang, meningkatnya destruksi trombosit dan pemakaian jumlah trombosit yang berlebih. Peningkatan nilai PDW dan MPV diakibatkan oleh meningkatnya proporsi trombosit muda sehingga terjadi perbedaan variasi ukuran trombosit yang beredar dalam darah perifer. Perbedaan variasi ukuran trombosit pada pasien demam berdarah dengue disebabkan oleh keadaan trombositopenia. (Gunawan. 2010).

Pemeriksaan PDW merupakan gambaran dari masa hidup trombosit yang pendek yang timbul akibat peningkatan aktivitas destruksi trombosit. Sebagai kompensasi atas terjadinya aktivitas destruksi trombosit, maka akan terjadi proses trombopoietik atau pembentukan trombosit yang baru untuk mengatasi keadaan trombositopenia. Apabila proses trombositopenia terus berlangsung maka sumsum tulang akan mengeluarkan megakariosit muda yang berukuran lebih besar sebagai kompensasi dari keadaan trombositopenia yang berlangsung secara terus-menerus, sehingga terjadi variasi ukuran diameter trombosit di sirkulasi (Vagdatli, 2010).

Variasi ukuran diameter trombosit dapat dilihat dari nilai PDW. Nilai PDW yang meningkat dapat menggambarkan peningkatan proses trombopoietik.

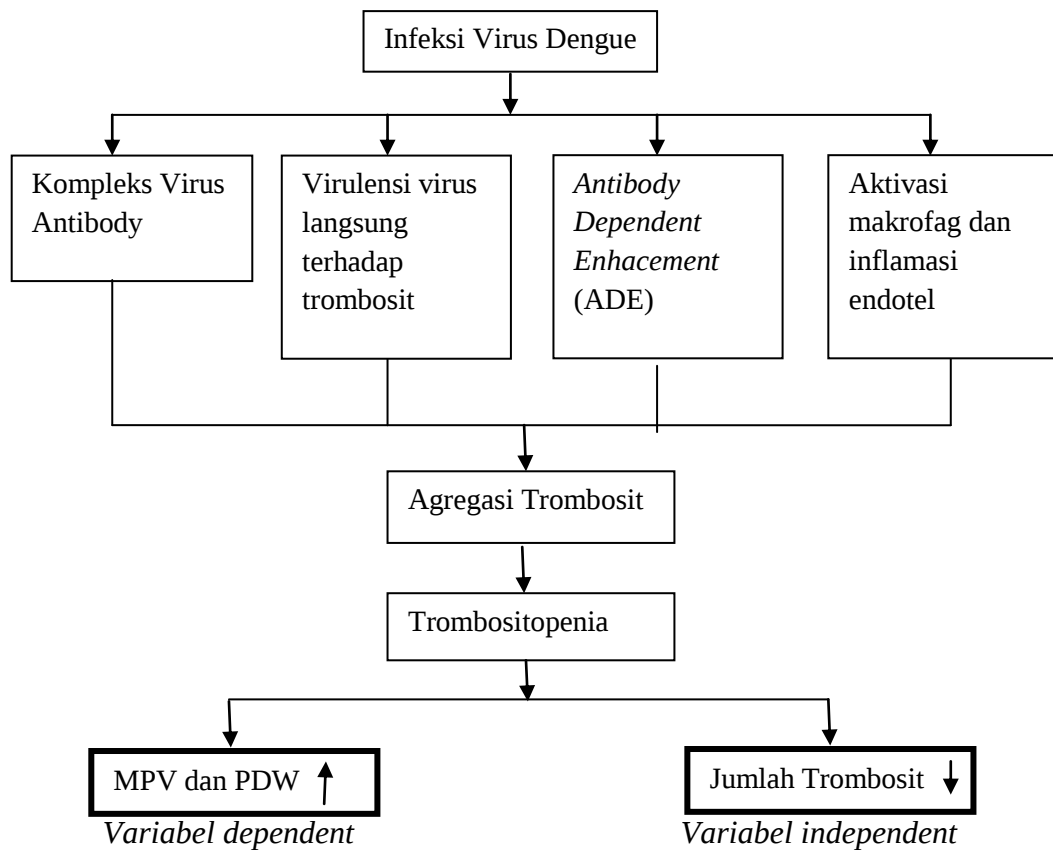
Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Luzzatto dkk yang menyatakan bahwa nilai PDW lebih baik menggambarkan stimulus trombopoietik pada kasus sirosis hepatis. Selain trombositopenia, pada demam berdarah terjadi proses kebocoran plasma. Kebocoran plasma terjadi karena keadaan inflamasi endotel. Proses inflamasi endotel pada DBD terjadi karena infeksi virus secara langsung mengaktivasi sel *T-helper* (CD4) dan sel T sitotoksik (CD8) yang menghasilkan limfokin dan interferon gamma. Selanjutnya interferon gamma akan mengaktivasi makrofag yang menyebabkan sekresi berbagai mediator inflamasi seperti TNF , IL-1, IL-6 dan histamin (Gunawan, 2010).

2.4 Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka Teori (Clyde, 2006; Dewi, 2015; Gunawan, 2010)

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka konsep

2.6 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah:

Hi: Terdapat hubungan antara nilai *Mean Platelet Volume* (MPV) dan *Platelet Distribution Width* (PDW) terhadap jumlah trombosit pada pasien Demam Berdarah Dengue di RS Urip Sumoharjo

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode penelitian analitik korelatif dengan desain *cross sectional* yang bertujuan untuk mengetahui hubungan nilai MPV, PDW, dan terhadap jumlah trombosit pasien DBD di RS Urip Sumoharjo

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di ruang rawat inap dan laboratorium patologi klinik RS Urip Sumoharjo. Pengambilan data dilaksanakan pada bulan Oktober - Desember 2017 pada pasien DBD di RS Urip Sumoharjo.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi adalah wilayah generalisasi yang terdiri atas obyek atau subyek yang mempunyai kualitas dan karakteristik tertentu yang ditetapkan oleh peneliti untuk dipelajari dan kemudian ditarik kesimpulannya. Populasi pada penelitian ini adalah semua penderita penyakit DBD di RS Urip Sumoharjo.

3.3.2 Pemilihan Sampel

Sampel adalah bagian dari jumlah atau karakteristik tertentu yang diambil dari suatu populasi yang akan diteliti secara rinci. Sampel yang akan diambil dalam penelitian ini sesuai dengan metode yang berlaku sehingga betul-betul representatif dari populasi tersebut.

Sampel pada penelitian ini diperoleh dengan menggunakan teknik consecutive sampling yaitu, subyek yang datang dan memenuhi kriteria pemilihan dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah pasien yang diperlukan terpenuhi.

3.3.3 Besar Sampel

Besar sampel pada penelitian ini dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$n = \left[\frac{(z\alpha + z\beta)}{0,5 \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right]^2 + 3$$

Keterangan:

n = Jumlah sampel

α = Kesalahan tipe I = 5% (1,96)

β = Kesalahan tipe II = 10% (1,28)

r = koefisien korelasi (0,5)

$$n = \left[\frac{(1,96 + 1,28)}{0,5 \ln \left(\frac{1+0,5}{1-0,5} \right)} \right]^2 + 3$$

$$n = \left[\frac{(3,24)}{0,5 \ln \left(\frac{1,5}{0,5} \right)} \right]^2 + 3$$

$$n = \left[\frac{(3,24)}{0,5 \ln(3)} \right]^2 + 3$$

$$n = \left[\frac{(3,24)}{0,5 \times 1,098} \right]^2 + 3$$

$$n = \left[\frac{(3,24)}{0,549} \right]^2 + 3$$

$$n = 37,81$$

$$n = 38$$

Untuk mendapat hasil yang representatif dalam penelitian ini dibutuhkan minimal sampel sebanyak 38 orang.

3.4 Kriteria Penelitian

3.4.1 Kriteria Inklusi

- a. Pasien yang terdiagnosis penyakit Demam Berdarah Dengue.
- b. Pasien bersedia menjadi objek penelitian.
- c. Pasien yang berusia 15-50.

3.4.2 Kriteria Eksklusi

- a. Pasien DBD dengan penyakit *Idiopathic Trombositopenia Purpura* (ITP) yang dapat dilihat dari rekam medis pasien.
- b. Pasien yang memiliki penyakit kelainan darah seperti anemia aplastik, leukimia dan hemofilia.

- c. Pasien DBD dengan penyakit *Human Immunodeficiency Virus* (HIV).

3.5 Identifikasi Variabel

- a. Variabel independen pada penelitian ini adalah jumlah trombosit pada pasien Demam Berdarah Dengue (DBD) di RS Urip Sumoharjo.
- b. Variabel dependen pada penelitian ini adalah nilai *Mean Platelet Volume* (MPV) dan *Platelet Distribution Width* (PDW).

3.6 Definisi Operasional Variabel

Adapun definisi operasional variabel disajikan dalam tabel berikut ini:

Tabel 5. Definisi Operasional Variabel

Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat	Hasil	Skala
<i>Platelet Distribution Width</i> (PDW)	Variasi ukuran diameter trombosit yang beredar dalam darah perifer, (Gunawan, 2010)	<i>Hydro Dynamic Focussing</i> (Butarello, 2008)	<i>Automated Hematology Analyzer</i> Sysmex XE-2100	Fl	Numerik
<i>Mean Platelet Volume</i> (MPV)	Ukuran rata-rata diameter trombosit yang beredar dalam darah perifer, (Gunawan, 2010)	<i>Hydro Dynamic Focussing</i> (Butarello, 2008)	<i>Automated Hematology Analyzer</i> Sysmex XE-2100	fl	Numerik
Jumlah trombosit	Hasil pemeriksaan darah lengkap yang terdapat jumlah trombosit, (Gunawan, 2010)	Pemeriksaan darah lengkap dengan cara <i>Hydro Dynamic Focussing</i>	<i>Automated Hematology Analyzer</i> Sysmex XE-2100	sel/ μ l	Numerik

3.7 Metode Penelitian

3.7.1 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

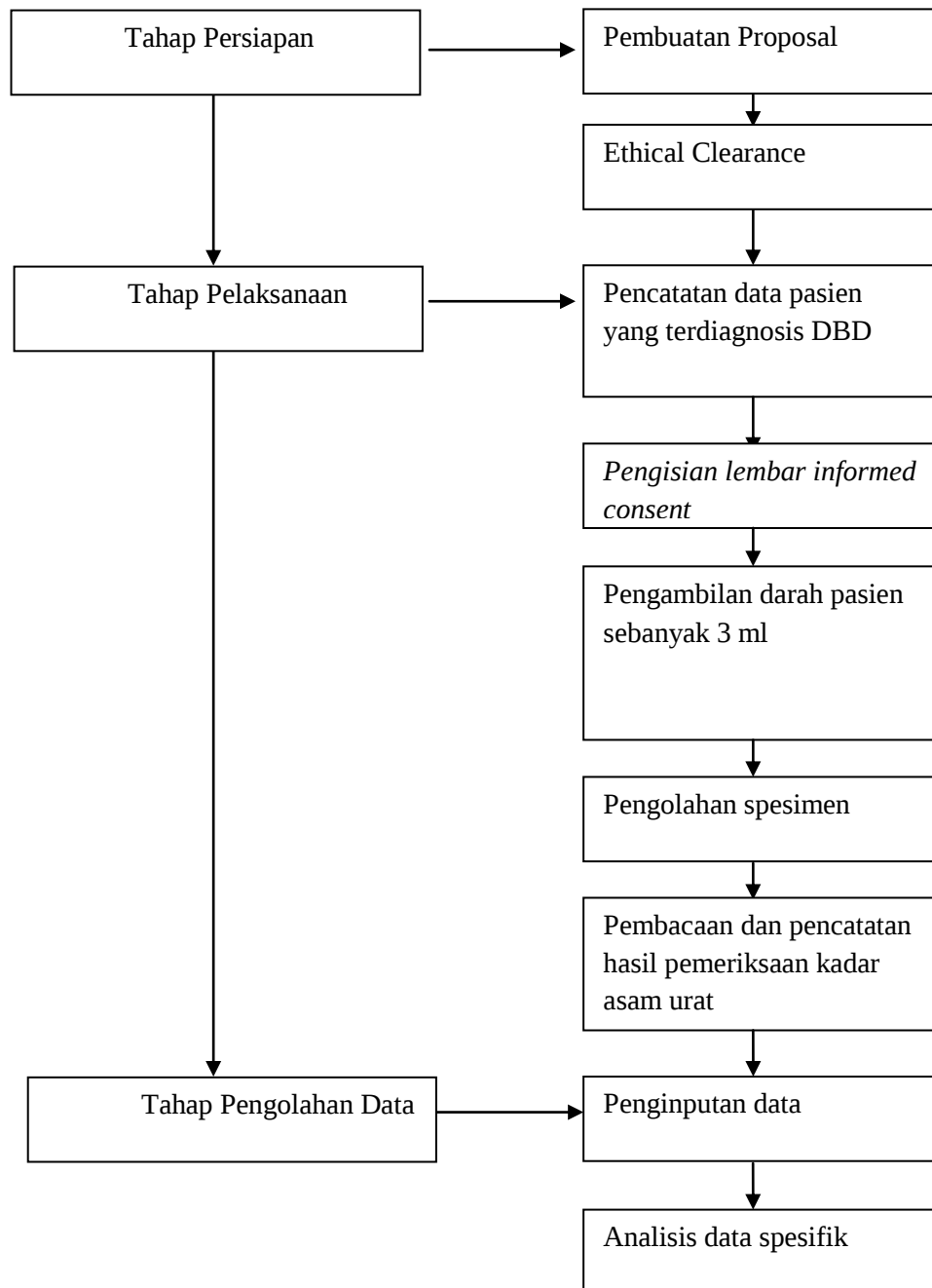
1. Alat tulis
2. Formulir persetujuan penelitian
3. Formulir data responden
4. Rekam medik
5. Spuit 3 cc
6. Turniket
7. Tabung EDTA
8. Plester
9. Kaps alkohol 70%
10. *Automated Hematology Analyzer Sysmex 2100*

3.7.2 Cara Pengambilan Data

Dalam penelitian ini, data didapat dari ruang rawat inap dan diambil secara langsung dari responden yang meliputi :

- a. Penderita DBD
- b. Penjelasan mengenai maksud dan tujuan penelitian
- c. Pengisian informed consent
- d. Pengambilan darah responden
- e. Bahan berupa serum pasien dibawa ke laboratorium tia rumah sakit untuk diperiksa
- f. Setelah hasil didapat, catat hasil pengukuran pada formulir data penelitian
- g. Analisis

3.7.3 Prosedur Penelitian



Gambar 8. Alur Penelitian

3.8 Pengolahan Data

Data yang telah diperoleh dari proses pengumpulan data akan diubah ke dalam bentuk tabel - tabel, kemudian data diolah menggunakan program komputer. Kemudian, proses pengolahan data menggunakan program komputer ini terdiri beberapa langkah :

- a. *Coding*, untuk mengkonversikan (menerjemahkan) data yang dikumpulkan selama penelitian kedalam simbol yang cocok untuk keperluan analisis.
- b. *Data entry*, memasukkan data ke dalam komputer.
- c. Verifikasi, memasukkandata pemeriksaan secara visual terhadap data yang telah dimasukkan ke dalam komputer.
- d. *Output* komputer, data yang telah di analisis oleh komputer kemudian dicetak.

3.8.1 Analisis Data

Semua data yang telah didapatkan dalam penelitian ini dikumpulkan dan dilakukan pemaparan pada setiap variabel yang diperoleh. Setelah itu disusun serta dikelompokkan. Hasil penelitian disajikan serta dijabarkan dalam bentuk tabel dan grafik. Analisa yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis univariat dan bivariat.

3.8.1.1 Analisis Univariat

Analisa univariat digunakan presentase, dan digunakan untuk menentukan distribusi frekuensi variabel dependen dan independen.

3.8.1.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk mengetahui hubungan antara variabel dependen dan independen. Uji statistik yang digunakan adalah uji normalitas data. Uji normalitas data dilakukan untuk mengetahui apakah data yang didapat normal atau tidak. Uji normalitas data berupa uji *Kolmogorov-Smirnov* digunakan apabila besar sampel > 50 . Sedangkan uji *Saphiro-Wilk* digunakan apabila besar sample < 50 . Distribusi normal baku adalah data yang telah ditransformasikan ke dalam benti p dan diasumsikan normal. Jika nilai $p > 0,05$ maka distribusi dinyatakan normal, tetapi jika $p < 0,05$ maka data tersebut tidak normal.

Uji *Pearson* merupakan uji parametrik untuk data normal yang digunakan untuk mencari hubungan dua variabel atau lebih, tetapi bila distribusi tidak normal dapat digunakan uji *Spearman*. Apabila didapatkan nilai $p < 0,05$ maka H_0 ditolak dan H_a diterima.

3.9 Aspek Etik Penelitian

Standar etik dalam penelitian kesehatan melibatkan subyek manusia dengan mendapatkan informasi data subyek dari data primer berupa data hasil pemeriksaan laboratorium darah lengkap. Standar ini diperkuat dalam

Deklarasi Helsinki 1964, yang beberapa kali diperbaharui, dan terakhir di Seoul pada tahun 2008. Standar internasional mensyaratkan adanya kajian ilmiah dan etik terhadap penelitian biomedik dan perilaku dalam melibatkan manusia sebagai subyek penelitian, untuk menjaga tegaknya etika serta terpeliharanya rasa hormat dan perlindungan terhadap subyek penelitian. (*World Medical Association Declaration of Helsinki*, 2013).

Data yang diambil adalah data primer yaitu langsung meminta persetujuan dengan pasien DBD yang akan dilakukan penelitian serta data sekunder berupa rekam medik. Penelitian ini telah mendapat Keterangan Lolos Kaji Etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tanggal 19 Desember 2017 melalui surat nomor 4189/UN26.8/DL/2017

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan hubungan nilai MPV dan PDW terhadap jumlah trombosit pasien demam berdarah dengue di RS Urip Sumoharjo dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut.

1. Rerata jumlah trombosit sebesar 82.750 sel/mm^3 , rerata nilai MPV $10,9 \mu\text{m}^3$, dan rerata nilai PDW 15,6 fl.
2. Terdapat hubungan korelasi yang cukup antara nilai MPV terhadap jumlah trombosit dan terdapat hubungan yang lemah antara nilai PDW terhadap jumlah trombosit pada pasien DBD di RS Urip Sumoharjo.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, berikut ini adalah beberapa saran untuk menjadi bahan pertimbangan dalam penelitian selanjutnya:

1. Bagi institusi penelitian

- a. Pemeriksaan jumlah trombosit penting untuk dilakukan dalam mengetahui diagnosa penyakit dengue.
- b. Pemeriksaan nilai MPV dan PDW penting untuk dilakukan dalam mengetahui penyebab trombositopenia pada penyakit dengue yang membantu mengetahui penanggulangan yang tepat.

2. Bagi peneliti lain

Perlu dilakukan penelitian lainnya seperti pemeriksaan hematologi lainnya dan serologi dengue sebagai prediktor untuk mengetahui nilai MPV dan PDW serta tingkat keparahan penyakit infeksi dengue.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Musawi Z, Al-Kabi M, Alnoor M, Alnoor S. 2015. The Utility of Platelet Indices in Differentiating between Hyper-productive and Hypo-productive Thrombocytopenia in Children. [Diakses tanggal 25 Desember 2017]. Tersedia dari <https://www.aab.org/images/aab/pdf/2016/The%20Utility%20of%20Platelet%20Indices....pdf>.
- Ahnadi C.E., Chapman E.S., Lepine M., Okrongly D., Pujol-Moix N., Hernandez A., Boughrassa F., Grant A.M. 2003. Assesment of platelet activation in several different anticoagulant by the ADVIA 120 haematology system, fluorescence flow cytometry, and electron microscopy. *Thromb haemost* 90: 940-8
- Andreas N, Kapsoritakis, Michael I, Aekaterini S, Spiros P, Maria K, *et. al.* 2001. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol*.96:776-81.
- Arifa N. 2016. Hubungan infeksi terhadap derajat keparahan infeksi dengue pada pasien dengue di rumah sakit urip sumoharjo bandar lampung. [Skripsi]. Bandar Lampung: Universitas Lampung.
- Ates S, Oksuz H, Dogu B, Bozkus F, Ucmak H, Yanıt F. 2015. Can mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio be used as a diagnostic marker for sepsis and systemic inflammatory response syndrome?. *Saudi Med J*. 36(10): 1186-90.
- Becchi C, Al Malyan M, Fabbri LP, Marsili M, Boddi V, Boncinelli S. 2006. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter? *Minerva Anestesiologica. Anesthesiol*.72:749-56.
- Bunyamin K, Abdurrahman T, Umut K, Omer K, Akdogan A, Mehmet O., *et al.* 2008. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 75: 291-4.
- Buttarello M, Plebani M. 2008. Automated blood cell counts: state of the art. *Am J Clin Pathol*. 130:104-16.

- Changal KH, Raina, AB, Raina A, Raina M, Bashir R, Latief M, *et. al.* 2016. Differentiating secondary from primary dengue using IgG to IgM ratio in early dengue: an observational hospital based clinico-serological study from north india. *BMC Infectious Disease*. 16(715): 1-7.
- Chen MC, Lin FC, Lei HY, Lin SC, Liu HS, Yeh TM, *et all.* Deletion of the c-terminal region of dengue virus nonstructural protein 1 (ns1) abolishes anti-ns1-mediated platelet dysfunction and bleeding tendency. *Exp Biol Med*. 2011; 236:515-23
- Clyde K, Kyle JL, Harris E. 2006. Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. *J of Virol*; 80 (23): 11418-31
- Dewi, SR, Sukorini, U, Intansari, US. 2015. Analisis indeks trombosit pada pasien dengue. Universitas Gadjah Mada; Yogyakarta
- Dinesh N, Patil, VD. 2006. Persistent thrombocytopenia after dengue hemorrhagic fever. *Indian Pediatric*; 43: 1010-1
- Giacomini A, Legovini P, Gessoni G, Antico F, Valverde S, Salvadego, MM, Manoni F. 2001. Platelet count and parameters determined by the bayer ADVIA 120 in reference subjects and patients. *Clin and lab haem*; 23: 181-6
- Golwala ZM, Shah H, Gupta N, Sreenivas V, Puliyl JM. 2016. Mean platelet volume (mpv), platelet distribution width (pdw), platelet count and lateletcrit (pct) as predictors of in hospital paediatric mortality: a case-control study. *African health sciences*. 16(2), 356-62.
- Gunawan S, Sutanto FC, Tatura SNN, Mantik MFJ. 2010. Platelet distribution width dan mean platelet volume: hubungan dengan derajat penyakit demam berdarah dengue. *Sari Pediatri*. 12(2): 74-7.
- Hadinegoro, Sri Rejeki H, Soegianto, Soegeng. Suroso, T, Waryadi, Suharyono. 2012. Infeksi dan Pediatri Tropis. Hal 155-81
- Halstead SB. 2011. *Dengue fever and dengue hemorrhagic fever*. In: Kliegman RM, Stanton B, St. Geme J, Schor N, Behrman RE, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders. 19: 1092-4.
- Irwadi D, Arif M, Hardjoeno. 2007. Gambaran serologi igm – igg dan hematologi rutin penderita DBD. *Ind Jour Clin Path Med Lab*. 13(2): 45-38.
- Islam S, Islam MS, Ahmed MU, Aziz MA, Begum M. 2016. Role of mean platelet volume (mpv), platelet distribution width (pdw) and platelet large cell ratio (p-lcr) value in the diagnosis of immune thrombocytopenic Purpura. *Hematol Transfus Int J*. 2(2), 1-5.

- Kaito K, Otsubo H, Usui N, Yoshida M, Tanno J, Kurihara E, et al. 2005. Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. *British journal of haematology*. 128(5): 698-702.
- Kemenkes RI, 2014. Subdirektorat pengendalian arbovirus-Dit PPBB-Ditjen PP dan PL. Informasi umum demam berdarah dengue; 121-5
- Kim CH, Kim SJ, Lee MJ, Young EK, Yung LK, Park KS, Ryu HJ, Park JT. 2015. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Plos One*; 10 (3): 1-13
- Kim MJ, Park PW, Seo YH, Kim KH, Seo JY, Jong JH, et al. 2013. Reference intervals for platelet parameter in korean adults using ADVIA 2120. *Ann lab med*; 33: 364-6
- Lee YR, Liu MT, Lei HY, Liu HS. 2006. MCP-1 a highly expressed chemokine in dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome patient may cause permeability change, possibly through reduced tight junction of vascular endothelium cells. *J Gen Virol*; 87:3623-30
- Lei YH, Yeh TM, Liu H.S, Chen, SH, Liu, CC. 2001. Immunopatogenesis of dengue virus infection. *J Biomed Sci*; 8:377-88
- Lei HY, Huang KJ, Lin YS, Yeh TM, Liu HS, Liu CC. 2008. Immunopatogenesis of dengue hemorrhagic fever. *American Journal of Infection Diseases*; 4 (1):1-9
- Luzzatto G, Franchis G, Fabris F, Gerunda GE, Girolami A. 1988. Increased proportion of giants platelets and platelet distribution width are better indicators of altered platelet homeostasis than mean platelet volume in liver cirrhosis. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch*. 115:719-26.
- Martina BEE, Koraka P, Ossterhaus ADME. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clin. Microbiol. Rev.* 2009; 22:564-81
- Matondang AV, Widodo D. 2004. The correlation between thrombopoietin and platelet count in adult dengue viral infection patients. *Acta Med Indonesia J Intern Med*. Vol 36(2): 62-69.
- Motulo CY, Mongan AE, Memah MF. 2015. Karakteristik trombosit pada pasien anak dengan infeksi virus dengue di manado. *Jurnal e-Biomedik*. 3(2): 600-4.
- Noisakran S, Perng GC. 2008. Dengue hemorrhagic fever (dhf)/dengue shock syndrome (dss) in dengue virus infection. *Ex. Biol. Med*; 233 (10): 401-8
- Oishi K, Saito M, Mapua CA, Natividad FF. Dengue illness: clinical features and pathogenesis. *J.Infect. Chemother*. 2007;13(3):125-33

- Rechinski T, Jasinska, A, Forys J, Pakula, MK, Drabik KW, Plewka M, Peruga JZ, Kasprzak JD. 2013. Prognostic value of platelet indices after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Cardiology J*: 20(5): 491-8
- Reddy RS, Khan MI, Phansalkar MD. 2015. Platelet Distribution Width (PDW) in Thrombocytopenia. *Indian Medical Gazette*. May 2015. 169-173
- Rodak BF, Fritsma GA, Keohane EM. Hematology clinical principles and application. 4th ed. St. Louis, Missouri; Elsevier Sounders; 2012; p.152-598
- Rothman AL. 2007. *Pathogenesis of Dengue Virus Infection*. Dalam: Up To Date. Boston: Elsevier.
- Sellahewa KH. 2012. Pathogenesis of dengue haemorrhagic fever and its impact on case management. *ISRN Infectious Disease*. Volume 2013. Artikel ID 571646: 1-6..
- Soedarmo SSP. 2009. *Demam Berdarah Dengue pada Anak*. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia.
- Soegijanto, S. 2008. Patogenesis dan perubahan patofisiologi infeksi virus dengue. Universitas Airlangga: Surabaya
- Suhendro, Nainggolan L, Chen K, Pohan HT. 2009. *Demam Berdarah Dengue*. Dalam : Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III Edisi V*. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2009
- Suwandono Agus, Nurhayati, Ida Parwati, et. al. 2011. Perbandingan nilai diagnostic trombosit, leukosit, antigen NS1, dan antibodi igm antidengue. *Jurnal Indonesian Medical Association*. 61: 1-8.
- Thai KTD, Nishiura H, Hoang PL, Tran NTT, Phan GT, Le HQ, et. al. 2011. Age-specificity of clinical dengue during primary and secondary infections. *Jour PLOS*. 5(6): 1-9.
- Teoman D, Mehmet N, Alper S, Gokhan E, Selim K, Abdullah G et. al. 2007. Mean Platelet Volume Levels in Metabolic Syndrome. *AJCI*. 1:99-105.
- Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E. 2010. Platelet distribution width: a simple, practical, and specific marker of activation of coagulation. *Hipocratia*: 14(1):28-32
- Valentino B. 2012. Hubungan antara hasil pemeriksaan darah lengkap dengan derajat klinik infeksi dengue pada pasien dewasa di RSUP Dr. Kariadi Semarang. [*Skripsi*]. Semarang: Universitas Diponegoro.

- Wangsa PGH, Lestari AW. 2014. Gambaran serologis igg-ig pada pasien demam berdarah di RSUP Sanglah periode Juli-Agustus 2014. *E-Jurnal Medika Udayana*, 4(1): 1-7.
- Widoyono. 2011. Penyakit Tropis tentang Epidemiologi, Penularan, Pencegahan, dan Pemberantasannya. Edisi 2. Erlangga, Jakarta.
- World Health Organization (WHO). 2011. Dengue guidelines for diagnosis, prevention and control for dengue and dengue hemorrhagic fever. Raised and expanded edition. 1-96
- World Health Organization (WHO). 2005. Pencegahan dan pengendalian dengue dan dbd
- Sastroasmoro S, Ismael S, 2011. Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis edisi ke-4. Sagung Seto: Jakarta
- Yuwono F, Sofro MAU, Farida H. Penurunan jumlah trombosit sebagai faktor resiko terjadinya perdarahan pada pasien demam berdarah dengue dewasa di rsup dr. Kariadi semarang, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro:2007
- Yilmaz Z, Eralp O, Ilcol YO. Evaluation of platelet count and its association with plateletcrit, mean platelet volume and platelet size distribution width in a canine model of endotoxemia. *Vet Clin Pathol*. 2008 Jun;37(2):159–63.