

**HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT DAN KADAR HEMOGLOBIN
DENGAN DERAJAT KEPARAHAN INFEKSI DENGUE
DI RUMAH SAKIT A DADI TJOKRODIPO
BANDAR LAMPUNG**

(Skripsi)

Oleh

M.Pridho Gaziansyah



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2019**

ABSTRAK

HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT DAN KADAR HEMOGLOBIN DENGAN DERAJAT KEPARAHAN INFEKSI DENGUE DI RUMAH SAKIT A DADI TJOKRODIPO BANDAR LAMPUNG

Oleh

M.Pridho Gaziansyah

Latar belakang: Perjalanan penyakit dengue dapat berkembang sangat cepat dalam beberapa hari, bahkan dalam hitungan jam penderita dapat masuk dalam keadaan kritis. Diagnosa infeksi virus dengue di samping gejala klinis perlu ditunjang uji darah di laboratorium.

Objektif: Mengetahui hubungan jumlah leukosit dan jumlah hemoglobin dengan derajat keparahan infeksi dengue di Rumah Sakit A Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung Tahun 2018

Metode penelitian: Penelitian ini bersifat analitik observasional dengan metode cross sectional. Sampel penelitian adalah seluruh pasien yang terdiagnosis infeksi dengue di Rumah Sakit A Dadi Tjokrodipo pada bulan Januari-Desember 2018 sejumlah 346 penderita, dengan sampel sejumlah 86 pasien. Penelitian ini menggunakan catatan rekam medik, dan untuk analisis statistik digunakan uji *one way anova*.

Hasil: Ada hubungan jumlah leukosit terhadap derajat keparahan infeksi dengue dan tidak terdapat hubungan kadar hemoglobin dengan derajat keparahan infeksi dengue di Rumah Sakit A Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung Tahun 2018

Kata Kunci: derajat demam berdarah dengue, leukosit, hemoglobin

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF THE AMOUNT OF LEUKOSIT AND HEMOGLOBIN LEVELS ON THE DEGREE OF DENGUE INFECTION IN A DADI TJOKRODIPO HOSPITAL BANDAR LAMPUNG

By

M.Pridho Gaziansyah

Background: The course of dengue can develop very quickly in a few days, even in a matter of hours the patient can enter a critical state. Diagnosis of dengue virus infection in addition to clinical symptoms need to be supported by blood tests in the laboratory.

Objective: Know the relationship of the number of leukocytes and the amount of hemoglobin to the severity of dengue infection at A Dadi Tjokrodipo Hospital, Bandar Lampung in 2018

Research methods: This research is an observasional analytic cross sectional approach. The sample of the study was the total of 346 patients diagnosed with dengue infection in A Dadi Tjokrodipo Hospital in January-December 2018, with a sample of 86 patients. This study uses medical records, and for statistical analysis one way ANOVA test was used.

Results: There was a correlation between the number of leukocytes on the severity of dengue infection and there was no correlation between hemoglobin levels and the severity of dengue infection at A Dadi Tjokrodipo Hospital in Bandar Lampung in 2019

Keywords: degree of dengue hemorrhagic fever, leukocytes, hemoglobin

**HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT DAN KADAR HEMOGLOBIN
DENGAN DERAJAT KEPARAHAN INFEKSI DENGUE
DI RUMAH SAKIT A DADI TJOKRODIPO
BANDAR LAMPUNG**

Oleh

M.PRIDHO GAZIANSYAH

Skripsi

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar
SARJANA KEDOKTERAN

Pada

Program Salah Pendidikan Dokter
Fakultas kedokteran Universitas Lampung



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2019**

Judul Penelitian : HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT DAN KADAR HEMOGLOBIN DENGAN DERAJAT INFEKSI DENGUE DI RUMAH SAKIT A DADI TJOKRODIPO BANDAR LAMPUNG

Nama Mahasiswa : M.Pridho Gaziansyah

No. Pokok Mahasiswa : 1518011085

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

MENYETUJUI

Komisi Pembimbing

dr. Iswandi Darwis. M.Sc.Sp.PD
NIP. 19860616 201012 1 009

Dr. dr. Khairun Nisa. M.Kes. AIFO
NIP. 1974022 6200112 2 002

MENGETAHUI

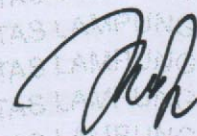
Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. Dyah Wulan Sumekar RW,S.K.M.,M.kes
NIP. 19720628 199702 2 001

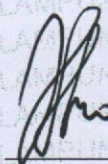
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

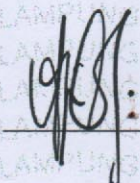
Ketua : dr. Iswandi Darwis. M.Sc.Sp.PD



Sekretaris : Dr.dr. Khairun Nisa . M.Kes. AIFO



**Penguji
Bukan Pembimbing : Dr.dr. Ety Apriliana. S.ked. M.Biomed**

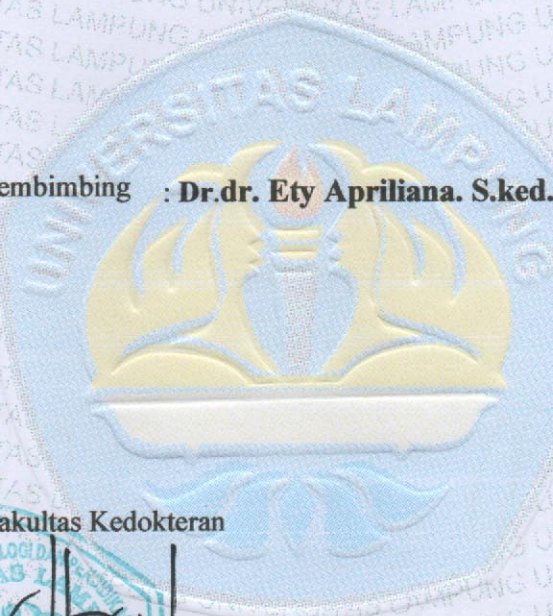


2. Dekan Fakultas Kedokteran



**Dr. Dyah Wulan Sumekar RW,S.K.M.,M.kes
NIP 197206281 99702 2 001**

Tanggal Ujian Skripsi: 30 Desember 2019



LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa :

1. Skripsi dengan judul “ HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT DAN KADAR HEMOGLOBIN DENGAN DERAJAT INFEKSI DENGUE DI RUMAH SAKIT A DADI TJOKRODIPO BANDAR LAMPUNG adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai dengan etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektualitas atas karya ilmiah saya serahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 6 Januari 2020
Pembuat Pernyataaan,



M.Pridho Gaziansyah
NPM:15181011085

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Bandar Lampung pada 17 July 1997, anak keempat dari empat bersaudara dari pasangan Bapak Ir. Supratmansyah dan Mis Alia. Penulis menyelesaikan pendidikan sekolah dasar di SDN 2 RAWA LAUT pada 2009, sekolah menengah pertama di SMP Negeri 1 Bandar Lampung pada 2012, sekolah menengah atas di SMA Negeri 2 Bandar Lampung pada 2015. Pada tahun 2015, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN).

Penulis melaksana program Kuliah Kerja Nyata (KKN) pada Januari-Februari 2018 di Desa Taman Fajar, Kecamatan Purbolinggo, Kabupaten Lampung timur. Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif sebagai anggota lembaga FSI Ibnu Sina di Divisi Humas Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Sesungguhnya Allah tidak akan mengubah nasib suatu kaum hingga mereka
mengubah diri mereka sendiri,” (QS. Ar-Ra'd:11).

Karya ini kupersembahkan kepada papi, mami,
kakak, keluarga, sahabat dan teman sejawat
Terimakasih untuk cinta, kasih sayang, doa, serta
dukungan yang telah kalian berikan

SANWACANA

Alhamdulillah hirobbila'lamin. Rasa syukur yang dalam penulis ucapkan kepada Allah *Subhanallahu Wata'ala*, karena berkat rahmat dan hidayah-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi ini tanpa halangan yang berarti. Penulis melakukan penelitian dengan judul “Hubungan Jumlah Leukosit Dan Jumlah Hemoglobin Dengan Derajat Keparahan Infeksi Dengue di Rumah Sakit A Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung Tahun 2018”

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan masukan, bantuan, dorongan, saran, bimbingan dan kritik dari berbagai pihak. Maka dengan segenap kerendahan hati penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Karomani, M.Si selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, SKM, M. Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. dr. Iswandi Darwis, Sp.Pd, M.sc selaku Pembimbing Utama, yang bersedia meluangkan waktu, tenaga, pikiran serta selalu memberikan dorongan kepada penulis. Terima kasih atas kebaikan Dokter selama ini, serta arahan, nasihat, masukan dan bimbingan yang sangat berguna bagi penulis;
4. dr. Khairun Nisa Berawi, M.Kes, AIFO. selaku Pembimbing Anggota, yang bersedia meluangkan waktu, tenaga, pikiran serta selalu memberikan

dorongan kepada penulis. Terima kasih atas kebaikan Dokter selama ini, serta arahan, nasihat, masukan dan bimbingan yang sangat berguna bagi penulis;

5. Dr. dr. Ety Apriliana , M.Biomed, selaku Penguji, yang bersedia meluangkan waktu, tenaga, pikiran serta selalu memberikan dorongan kepada penulis. Terima kasih atas arahan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi ini;
6. dr. Agustyas Tjipnaningrum, S.Ked, Sp.PK selaku pembimbing akademik, terimakasih dokter atas waktu, bimbingan, dan saran yang telah diberikan selama ini;
7. Seluruh staff dan dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu waktu, bimbingan yang telah diberikan dalam proses perkuliahan ini;
8. Terimakasih teruntuk kedua orang tuaku, Bapak Supratmansyah dan Ibu Mis Alia yang teramat sangat saya cintai dan sayangi atas doa, perhatian, semangat, kesabaran, kasih sayang, dan serta dukungan yang selalu mengalir setiap saat;
9. Terimakasih kepada kakak-kakakku Pratia Mega Sari dan Pralia Winda Sari dan Pradila Desty Sari yang selalu mengajari banyak hal bagaimana cara belajar dan mengerjakan apapun dalam menempuh pendidikan ini
10. Terimakasih kepada sahabat sahabatku “Elite Team” Alvin, Rohim, Mustofa, Bagas, Leonardo, Rialdi, Shulhan, Pramastha, Nyoman, Geri, Thoriq, Sukma dan Thare yang menjadi tempat berbagi suka dan duka cita selama menjalani proses perkuliahan selama ini;
11. Terima kasih kepada teman temanku bidang THT “ Awan, Zhafran, Lidya, Tara yang sudah memotivasi dan mendukung saya

12. Terima kasih kepada teman teamn ku Disaster Bonam” Nurul, Kak Aradila, Kak Billy yang sudah memotivasi dan mendukung saya
13. Terima kasih kepada sahabat-sahabatku “Osce UKMPPD Bonam” : Mira, Rangga, Neema, Diaru, Intan, Bagas, Bagus, Joana, Alif, Bagus, Haqi, Niza, Ardhya, Aulia, Rio, Fachri, Ghaaliya, Haekal, Ian, Jeffrey, Jio, Jundi, Katya, Nadya dan Rizka yang sudah berbagi ilmu saat OSCE.
14. Terima kasih kepada sahabat-sahabatku Future doctor “ Ikhlas, Fikri, Jason, Yessi, Deva, Yusha, Cindy dan Feby yang mendukung dan memotivasi;
15. Terima kasih kepada sahabat-sahabatku Doctor Bonam “ Ekky, Farhan, Machmud, Dian, dan Abbie yang mendukung dan memotivasi
16. Seluruh teman angkatan ku, Angkatan 2015, terimakasih untuk tahun-tahun sulit yang sudah kita lewati bersama. Terus jaga kekompakan kita;
17. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu yang telah memberikan bantuan dalam penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan, akan tetapi penulis berharap skripsi yang sederhana ini dapat dimanfaatkan dengan sebaik-baiknya. Semoga seluruh bantuan yang telah diberikan kepada penulis mendapat pahala dan ridho dari Allah *Subhanallahu Wata'ala* dan semoga skripsi ini bermanfaat bagi pembaca.

Bandar Lampung,
Penulis,

2019

M. Pridho Gaziansyah

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR	iv
BAB 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	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Bagi Penulis.....	5
1.4.2 Manfaat Bagi Tenaga Kesehatan	5
1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Demam Berdarah dengue	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Epidemiologi.....	6
2.1.3 Etiologi.....	7
2.1.4 Vektor	8
2.1.5 Transmisi	9
2.1.6 Patogenesis.....	10
2.1.7 Manifestasi Klinis	11
2.1.8 Klasifikasi Diagnosis	15
2.1.9 Pemeriksaan Laboratorium	16
2.2 Kerangka Teori.....	24
2.3 Kerangka Konsep	25
2.4 Hipotesis Penelitian.....	25
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1 Jenis Penelitian	26
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	26
3.2.1 Tempat	26
3.2.2 Waktu.....	26

3.3	Populasi dan sampel penelitian	27
3.3.1	Populasi.....	27
3.3.2	Sampel	27
3.3.3	Kriteria inklusi	28
3.4	Variabel Penelitian	28
3.5	Definisi Operasional.....	28
3.6	Alat dan Bahan Penelitian	29
3.6.1	Alat Penelitian.....	29
3.6.2	Bahan Penelitian	29
3.7	Prosedur Penelitian.....	29
3.7.1	Pengumpulan Data Rekam Medis.....	30
3.8	Alur Penelitian.....	30
3.9	Pengumpulan Data	30
3.9.1	Data Sekunder.....	31
3.10	Pengolahan dan Analisis data.....	31
3.10.1	Pengolahan Data.....	31
3.10.2	Analisis Data	31
 BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		
4.1	Hasil Penelitian	33
4.1.1	Karakteristik Responden	33
4.1.2	Analisis Univariat	33
4.1.2.1	Derajat DBD	33
4.1.2.2	Jumlah leukosit	34
4.1.2.3	Kadar hemoglobin	34
4.1.3	Analisis Bivariat	35
4.1.3.1	Hubungan Jumlah Leukosit Terhadap Derajat Keparahan Infeksi Dengue	35
4.1.3.2	Hubungan Kadar hemoglobin dengan derajat Keparahan Infeksi Dengue	36
4.2	Pembahasan.....	36
4.2.1	Hubungan Jumlah Leukosit Terhadap Derajat Keparahan Infeksi Dengue.....	36
4.2.2	Hubungan Kadar hemoglobin dengan derajat Keparahan Infeksi Dengue.....	37
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		
5.1	Kesimpulan.....	39
5.2	Saran.....	39
 DAFTAR PUSTAKA		
		40
 LAMPIRAN.....		
		43

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Derajat DBD berdasarkan klasifikasi WHO (2011).....	15
2. Definisi Operasional.....	28
3. Karakteristik Responden	33
4. Analisis Univariat Derajat DBD	34
5. Analisis Univariat Jumlah leukosit	34
6. Analisis Univariat Kadar hemoglobin.....	35
7. Hubungan Jumlah Leukosit Terhadap Derajat Keparahan Infeksi Dengue.....	35
8. Hubungan kadar hemoglobin dengan derajat Keparahan Infeksi Dengue.....	36

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Karakteristik penyakit Demam Dengue	14
2. Pemeriksaan laboratorium berdasarkan <i>onset of symptoms</i>	20
3. Kerangka Teori.....	25
4. Kerangka Konsep	25
5. Alur Penelitian	30

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infeksi virus dengue maupun demam berdarah dengue (DBD) merupakan masalah kesehatan global. Selama kurun waktu tiga dekade terakhir terjadi peningkatan angka kejadian penyakit di berbagai negara dan menimbulkan kematian sekitar kurang dari 1%. Diperkirakan setiap tahun sekitar 50 juta orang terinfeksi virus dengue dimana 500.000 di antaranya memerlukan rawat inap, dengan proporsi terbesar (90%) adalah pasien anak berusia kurang dari 5 tahun, dan 2,5% diantaranya meninggal (WHO, 2011).

Infeksi virus dengue banyak ditemukan di daerah tropis dan sub-tropis termasuk di Indonesia. Tahun 2017 kasus DBD berjumlah 68.407 kasus, dengan jumlah kematian sebanyak 493 orang. Jumlah tersebut menurun cukup drastis dari tahun sebelumnya, yaitu 204.171 kasus dan jumlah kematian sebanyak 1.598 orang. Angka kesakitan DBD tahun 2017 menurun dibandingkan tahun 2016, yaitu dari 78,85 menjadi 26,10 per 100.000 penduduk dan kembali mengalami penurunan di tahun 2018 menjadi 24,73 per 100.000 penduduk. Namun, penurunan *case fatality rate* (CFR) dari tahun sebelumnya tidak terlalu tinggi, yaitu 0,78% pada tahun 2016, menjadi 0,72% pada tahun 2017 dan 0,70% pada tahun 2018 (Kemenkes RI, 2019).

Angka kesakitan demam berdarah dengue di Provinsi Lampung pada tahun 2017 mencapai 18,38%, dengan CFR 0%, namun pada tahun 2018 mengalami peningkatan kasus yaitu 2.872 dari 8.370.485 penduduk atau 34,31 per 100.000 penduduk dengan CFR 0,48%. Angka kesakitan demam berdarah dengue di Kota Bandar Lampung sebesar 117,17 per 100.000 (Kemenkes RI, 2018). Berdasarkan hasil pra-survey di Rumah Sakit A Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung didapatkan jumlah pasien infeksi dengue sebesar 275 pada tahun 2017 sedangkan pada tahun 2018 sebesar 346 .

Perjalanan penyakit dengue dapat berkembang sangat cepat dalam beberapa hari, bahkan dalam hitungan jam penderita dapat masuk dalam keadaan kritis (Mariko, *et al.*, 2014). Syok dan gangguan organ telah terbukti menjadi faktor utama penyebab kematian infeksi dengue (Paranavitane *et al.*, 2014).

Klasifikasi diagnosis dengue menurut *World Health Organization* (WHO) adalah demam dengue (DD), demam berdarah dengue (DBD) dan sindrom syok dengue (SSD). Menurut WHO dan *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), DBD ditandai dengan demam selama dua sampai tujuh hari, perdarahan, trombositopenia dan penumpukan cairan di rongga tubuh karena terjadi peningkatan permeabilitas pembuluh darah kapiler (WHO, 2009).

Diagnosis infeksi dengue sedini mungkin sangat penting untuk mencegah perkembangan derajat keparahan penyakit ke dalam bentuk yang lebih serius. Namun diagnosis penyakit dengue sulit ditegakkan pada beberapa hari awal sakit karena gejala yang muncul tidak spesifik dan sulit dibedakan dengan

penyakit infeksi lainnya sehingga dapat menyebabkan keterlambatan diagnosis. Penegakkan diagnosis penyakit dengue selain dengan menilai gejala klinis juga diperlukan pemeriksaan laboratorium untuk membantu diagnosis (Shu dan Huang, 2004).

Pada penderita DBD dapat terjadi leukopenia ringan sampai leukositosis sedang. leukopenia dapat terjadi pada hari demam pertama dan ke-3 pada 50% kasus DBD ringan. Hal ini sebagian besar disebabkan oleh adanya degenerasi sel PMN yang matur dan pembentukan sel PMN muda. Pada saat demam, mulai terjadi pengurangan jumlah leukosit dan netrofil disertai limfositosis relatif. leukopenia mencapai puncaknya sesaat sebelum demam turun dan normal kembali pada 2-3 hari setelah demam turun. Dan kadar hemoglobin pada hari-hari pertama biasanya normal atau sedikit menurun, tetapi kemudian kadarnya akan naik mengikuti peningkatan hemokonsentrasi dan merupakan kelainan hematologi paling awal yang ditemukan pada kasus demam berdarah (Siregar, 2018).

Menurut Nanthakorn Eu-Ahsunthornwattana (2008) bahwa pada pasien infeksi dengue anak di Thailand, berdasarkan hasil pemeriksaan leukosit saat awal dimasukkan ke rumah sakit didapatkan bahwa pasien dengan infeksi dengue ringan jika dibandingkan dengan pasien infeksi dengue berat (DBD derajat II atau lebih) maka pasien dengan infeksi dengue berat memiliki jumlah leukosit yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien infeksi dengue ringan.

Berdasarkan latar belakang diatas maka peneliti tertarik untuk meneliti hubungan jumlah leukosit terhadap derajat keparahan infeksi dengue di Rumah Sakit A Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung?

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas dirumuskan permasalahan sebagai berikut “Adakah hubungan jumlah leukosit dan jumlah hemoglobin dengan derajat keparahan infeksi dengue di Rumah Sakit A Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung Tahun 2018?”.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan jumlah leukosit dan kadar hemoglobin dengan derajat keparahan infeksi dengue di Rumah Sakit A Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung Tahun 2018.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui distribusi frekuensi jumlah leukosit pada pasien infeksi dengue di Rumah Sakit A Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung Tahun 2018.
2. Untuk mengetahui distribusi frekuensi kadar hemoglobin pada pasien infeksi dengue di Rumah Sakit A Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung Tahun 2018.
3. Untuk mengetahui distribusi frekuensi derajat keparahan infeksi dengue di Rumah Sakit A Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung Tahun 2018.

4. Untuk mengetahui hubungan jumlah leukosit terhadap derajat keparahan infeksi dengue di Rumah Sakit A Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung Tahun 2018
5. Untuk mengetahui hubungan kadar hemoglobin dengan derajat keparahan infeksi dengue di Rumah Sakit A Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung Tahun 2018

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Penulis

Dapat mengembangkan ilmu kedokteran khususnya di bidang ilmu penyakit dalam serta mendapat ilmu pengetahuan di bidang kesehatan terutama tentang infeksi dengue.

1.4.2 Manfaat Bagi Tenaga Kesehatan

Bagi tenaga kesehatan dapat meningkatkan keterampilan serta pengetahuan tentang leukosit, hemoglobin dan infeksi dengue.

1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat

Dapat meningkatkan informasi tentang derajat keparahan infeksi dengue.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Berdarah dengue

2.1.1 Definisi

Penyakit demam berdarah dengue (DBD) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue (WHO,2009). Demam berdarah dengue (DBD) merupakan kondisi lanjutan dari demam dengue dimana terjadi perembesan plasma yang ditandai hemokonsentrasi (peningkatan hematokrit) atau penumpukan cairan di rongga tubuh. Kondisi paling berat dari DBD adalah SSD atau DBD yang ditandai oleh syok (Suhendro,*et al* ,2009).

2.1.2 Epidemiologi

Jumlah kasus DBD dilaporkan oleh WHO setiap tahunnya meningkat dari 0,4-1,3 juta pada dekade 1996-2005, pada tahun 2010 mencapai 2,2 juta dan 3,2 juta di tahun 2015. Berdasarkan pemodelan matematika, kejadian tahunan dunia diperkirakan sekitar 50.000.000 – 100.000.000 gejala kasus dalam beberapa tahun terakhir, terutama di Asia, diikuti oleh Amerika Latin dan Afrika, dengan kemungkinan kasus terbanyak sekitar 25% yaitu infeksi virus dengue. Pada tahun 2013 virus dengue diperkirakan mencapai sekitar 3,2 juta kasus hebat dan 9000

kematian, mayoritas terjadi di Negara-negara berpenghasilan menengah bawah, dan untuk 1,1 juta ketidakmampuan mencapai usia hidup (DALY) di seluruh dunia. Penularan virus dengue dari primate non manusia terhadap manusia tampaknya langka. Penyebaran vektor berikutnya yaitu urbanisasi dan menurunnya upaya pengendalian vektor sudah berkontribusi sebagian terhadap peningkatan kejadian infeksi virus dengue. Virus dengue tidak hanya di lingkungan perkotaan saja tetapi kini ditemukan dari daerah pedesaan juga. Selain itu faktor-faktor seperti pertumbuhan penduduk, globalisasi dan traveling, serta perubahan iklim dapat mempengaruhi peningkatan penularan virus dengue tersebut (WHO, 2016).

Berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan Indonesia tahun 2012 menyebutkan jumlah penderita DBD di Indonesia sebanyak 90.245 kasus dengan jumlah kematian 816 orang. Jumlah kasus penyakit DBD terbanyak terdapat di Provinsi Jawa Barat yaitu 19.663 kasus diikuti oleh Jawa Timur (8.177 kasus), Jawa Tengah (7088 kasus) dan DKI Jakarta (6.699 kasus). Keempatnya merupakan provinsi yang memiliki jumlah penduduk terbesar dimana ini merupakan faktor resiko dari penyebaran penyakit dengue.(Kemenkes,2012)

2.1.3 Etiologi

Infeksi dengue disebabkan oleh virus dengue yang termasuk dalam genus *Flavivirus*, famili *Flaviviridae* (Sudoyo *et al*, 2014). Virus dengue ini termasuk kelompok *B a*trhopod *bode* virus (*Arbovirus*) yang

sekarang dikenal sebagai genus flavivirus family flaviviridae dan mempunyai 4 jenis serotipe yaitu DEN 1, DEN 2, DEN 3, DEN 4 . Infeksi dari salah satu serotipe menimbulkan antibody terhadap virus yang bersangkutan sedangkan antibody yang terbentuk untuk serotipe lain sangat kurang sehingga tidak dapat menimbulkan perlindungan terhadap serotipe lain. Seorang yang tinggal di daerah endemis dapat terinfeksi oleh 3/4 serotipe yang berbeda selama hidupnya .Serotipe Den 3 merupakan serotipe yang dominan dan diasumsikan yang banyak menunjukkan manifestasi klinik yang berat. (CDC, 2009).

2.1.4 Vektor

Virus dengue ditularkan ke tubuh host melalui gigitan nyamuk. Vektor utama demam berdarah dengue (DBD) adalah *Aedes aegypti* sedangkan *Aedes Albopictus* sebagai potensialnya *Aedes aegypti* dewasa berukuran lebih kecil dibandingkan ukuran nyamuk rumah. Morfologi cukup khas yaitu memiliki gambaran lira putih pada punggungnya. Nyamuk betina meletakkan telurnya di dinding tempat perindukan 1-2 cm di atas permukaan air. Pertumbuhan dari telur hingga dewasa memerlukan waktu kira-kira 9 hari. (Departemen FK Ui Parazitologi, 2008).

Tempat perindukan utama dari *Aedes aegypti* adalah tempat-tempat berisi air bersih yang letaknya berdekatan dengan rumah penduduk biasanya kurang dari 500 meter. Tempat perindukan dapat berupa

tempayan, bak mandi, kaleng, kelopak daun tanaman dan tempat yang berisi lainnya. (Guzman *et al*,2010).

Nyamuk betina menghidap darah manusia pada siang hari. Pengisapan darah dilakukan dengan dari pagi hari sampai petang dengan dua puncak waktu yaitu setelah matahari terbit (pukul 08.00-10.00) dan sebelum matahari terbenam (pukul 15.00-17.00). *Aedes aegypti* beristirahat berupa tempat semak-semak, rerumputan atau dapat juga di benda benda yang tergantung di dalam rumah seperti pakaian. Nyamuk di dapat hidup selama 10 hari di alam bebas. *Aedes aegypti* mampu terbang sejauh 2 kilometer walaupun umumnya jarak terbangnya cukup pendek yaitu kurang dari 40 meter (Depatmen Parasitologi FK Ui, 2008).

2.1.5 Transmisi

Nyamuk *Aedes aegypti* dapat mengandung virus dengue setelah menggigit manusia yang mengalami viremia. Kemudian virus yang berada di kelenjar liur berkembang biak dalam waktu 8-10 hari (*enxtritic incubation period*) sebelum dapat ditularkan kembali kepada manusia pada gigitan berikutnya. Virus dalam tubuh nyamuk betina dapat ditularkan pada telurnya (transovarian transmission) namun perannya dalam penularan virus tidak penting. Sekali virus dapat masuk dan berkembang biak di dalam tubuh nyamuk. Nyamuk tersebut akan dapat menularkan virus selama hidupnya (Sutaryo, 2014).

Transmisi dengue biasa dapat terjadi saat musim hujan ketika suhu dan kelembapan kondusif bagi perkembangan biakan vector pada habitat sekunder yang baik bagi kelangsungan hidup nyamuk. Selain dapat mempercepat siklus hidup *Aedes aegypti*, suhu lingkungan juga mengakibatkan produksi nyamuk ukuran kecil dan mengurangi masa inkubasi ekstrinsik virus. Nyamuk betina ukuran kecil dipaksa untuk mengambil alih lebih banyak darah yang digunakan untuk mendapatkan protein yang dibutuhkan untuk produksi telur. Hal tersebut menyebabkan peningkatan jumlah individu yang terinfeksi dan memungkinkan terjadinya epidemic (WHO, 2011).

Saat musim kemarau beberapa faktor berkontribusi dalam inisiasi dan mempertahankan terjadinya epidemic dengue diantaranya strain virus perilaku kepadatan atau jumlah dan kapasitas vector pada populasi vektor kerentanan populasi manusia dan pemajaman virus terhadap populasi tertentu. Jenis strain virus yang menginfeksi dapat mempengaruhi besar dan durasi viremia pada seseorang. Kerentanan populasi manusia dipengaruhi oleh faktor genetic dan status imun individu (Bhatt *et al.*, 2013).

2.1.6 Patogenesis

Limfosit T yang teraktivasi selama infeksi dengue akan melepaskan mediator inflamasi lainnya, seperti IL-2 dan interferon (IFN)- γ . Kadar berbagai sitokin tersebut didapatkan lebih tinggi pada pasien DBD/SSD dibandingkan pada pasien DD. Banyak teori patogenesis telah

dikemukakan. Yang paling diterima adalah teori antibodydependent enhancement (ADE). Menurut teori ini, antibodi non-neutralisasi yang terbentuk pada infeksi primer akan mempermudah fagositosis virus oleh sel-sel yang ber-reseptor Fc γ (makrofag/monosit) pada infeksi sekunder. Replikasi virus akan merangsang makrofag/monosit terinfeksi untuk melepaskan berbagai mediator vasoaktif yang dapat meningkatkan permeabilitas kapiler, sehingga terjadi kebocoran plasma (Eppy, 2019).

2.1.7 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinik infeksi virus dengue dapat bersifat asimtomatik, maupun simtomatik berupa demam tidak khas (*viral syndrome*, demam dengue, demam berdarah dengue dan sindrom syok dengue, bahkan *expanded dengue syndrome* yang disertai organopati (WHO, 2011).

Infeksi oleh satu serotipe dengue memberikan imunitas seumur hidup terhadap serotipe tersebut, akan tetapi hanya terdapat cross protective jangka pendek terhadap serotipe lainnya. Manifestasi klinis yang muncul tergantung pada strain virus yang menginfeksi dan faktor host seperti usia, dan status imunitas seseorang (WHO, 2011).

World Health Organization (WHO) pada tahun 2011 mengeluarkan *Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control* sebagai panduan tatalaksana DBD dengan membagi demam dengue menjadi 3 fase, yaitu sebagai berikut :

a. Fase Demam

Penderita mengalami demam akut 2-7 hari disertai muka wajah memerah, kulit memerah, nyeri seluruh badan, mialgia, atralgia dan sakit kepala. Gejala lain seperti nyeri tenggorokan, faring hiperemis, konjungtiva hiperemis. Anorexia, nausea dan muntah-muntah umum terjadi. Sulit untuk membedakan dengue dan non dengue pada fase demam, uji tourniquet positif mempertinggi kemungkinan penderita mengalami infeksi virus dengue. Monitor diperlukan untuk menilai timbulnya tanda bahaya (*warning sign*) yang akan membuat pasien masuk ke fase 2 ke 2 fase kritis. Manifestasi pendarahan ringan seperti petekie dan pendarahan membrane mukosa seperti hidung dan gusi dapat terjadi. Perdarahan pervaginam yang massif dapat terjadi pada wanita usia muda dan pendarahan saluran cerna dapat terjadi. Perdarahan pervaginam yang masif dapat terjadi pada wanita usia muda dan perdarahan saluran cerna dapat terjadi pada fase ini tetapi jarang. Hati dapat membesar dan tegang/nyeri setelah demam beberapa hari. Tanda paling awal dari pemeriksaan darah rutin adalah menurunnya total leukosit (leukopenia) yang dapat menjadi dasar klinisi untuk menilai pasien sudah terjangkit virus dengue (WHO, 2011).

b. Fase Kritis

Selama fase rawatan, pada saat temperature tubuh turun menjadi < 37,5-38 C dan bertahan pada suhu tersebut, terjadi pada hari ke 3-7 meningkatnya permeabilitas kapiler bersamaa dengan meningkatnya

kadar hematokrit dapat terjadi. Ini merupakan tanda awal fase kritis, leukopenia yang progresif diikuti dengan menurunnya jumlah trombosit mengindikasikan kebocoran plasma. Efusi pleura dan asites terdeteksi tergantung dari derajat kebocoran plasma dan volume dari terapi cairan. Foto thorax dan ultrasonografi abdomen dapat digunakan untuk mendiagnosa efusi pleura dan asites. Syok dapat terjadi didahului oleh timbulnya tanda bahaya (*warning sign*). Temperatur tubuh dapat subnormal saat syok terjadi. Syok yang memanjang, terjadi hipoperfusi organ yang dapat mengakibatkan kegagalan organ, metabolik asidosis dan *disseminated intravascular coagulation* (DIC). Pasien yang membaik dalam fase ini disebut sebagai non-severe dengue. Pasien yang memburuk akan menunjukkan tanda bahaya. Pasien ini bisa membaik dengan rehidrasi intravena atau memburuk kembali yang disebut severe dengue (WHO,2011).

Severe dengue didefinisikan bila didapati satu atau lebih hal-hal berikut ini:

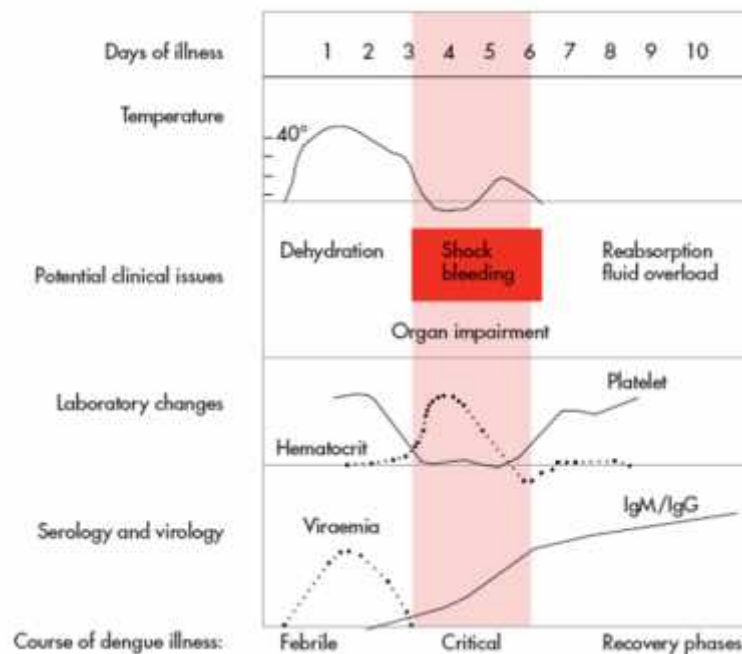
1. Kebocoran plasma yang mengarah pada syok
2. Perdarahan hebat
3. Gangguan berat organ

Biasanya terjadi pada hari ke 4 atau ke 5 demam berkisar antara hari ke 3-7, ditandai dengan tanda bahaya. Kompensasi tubuh untuk mempertahankan tekanan sistolik menyebabkan takikardia dan

vasokonstriksi perifer, ditandai dengan akral dingin dan peningkatan capillary refill time. Akhirnya terjadi dekompensasi dan tekanan darah menghilang. Syok akibat hipotensi dan hipoksia akan menyebabkan kegagalan multiorgan (WHO, 2011).

c. Fase Penyembuhan

Bila pasien telah melewati 24-48 jam fase kritis, reabsorpsi cairan dari kompartemen ekstrasikuler terjadi dalam 48-72 jam. Keadaan umum membaik, kembalinya nafsu makan, berkurangnya gejala gastrointestinal, hemodinamik stabil dan cukup diuresis. Bradikardi dan perubahan elektrokardiogram (EKG) dapat terjadi pada fase ini. Hemotkrit kembali normal atau lebih rendah karena efek dilusi cairan yang diberikan. Leukosit kembali meningkat disusul dengan meningkatnya trombosit (WHO, 2011).



Gambar 1. Karakteristik penyakit Demam Dengue
(Sumber: WHO, 2011)

2.1.8 Klasifikasi Diagnosis

Pada tahun 2011, WHO mengembangkan suatu system klasifikasi derajat perahan penyakit dengue yang digunakan sebagai pedoman diagnosi dan penentuan tatalaksana infeksi dengue. Diagnosis infeksi dengue dilihat dari gejala klinis ditambah trombositopenia ditambah hemokonsetrasi, kemudian dikonfirmasi dengan deteksi antigen virus dengue (NS1) atau dan uji serologi anti dengue positif (IgM anti dengue atau IgM/IgG anti dengue positif). Derajat keparahan infeksi dengue diklasifikasikan menjadi 4 derajat seperti yang tertera pada table 1 (Macedo *et al.*,2014).

Tabel 1. Derajat DBD berdasarkan klasifikasi WHO (2011)

DD/DBD	DERAJAT	TANDA DAN GEJALA	LABORATORIUM
DD		Demam disertai minimal dengan 2 gejala. 1.Nyeri kepala 2.Nyeri retro-orbital 3.Nyeri otot 4.Nyeri sendi/tulang 5.Ruam kulit makulopapular 6.Manifestasi perdarahan	1. leukopenia (jumlah leukosit , 4000 sel/mm ³) 2.Trombositopenia (jumlah trombosit, 100.000 sel/mm ³) 3. Peningkatan hematokrit (5%-10%)
DBD	I	Demam dan manifestasi perdarahn (uji bendung positif) dan tanda perembesan plasma	Trombositopenia ,100.000 sel/mm; peningkatan hematokrit 20%
DBD	II	Seperti derajat I ditambah perdarahan spontan	Trombositopenia <100.000 sel/mm ³ ; peningkatan hematokrit 20%
DBD	III	Seperti derajat I atau IIditambah kegagalan sirkulasi (nadi lemah, tekanan nadi <20 mmHg, hipotensi, gelisah, diuresis menurun	Trombositopenia ,100.000 sel/mm; peningkatan heamotokrit 20%
DBD	IV	Syok hebat dengan tekanan darah dan nadi yang tidak terdeteksi	Trombositopenia < 100.000 sel/mm ³

2.1.9 Pemeriksaan Laboratorium

Beberapa parameter pemeriksaan laboratorium sederhana bagi pasien DD adalah:

a. Leukosit

Leukosit dapat normal atau menurun, mulai hari ke 3 dapat ditemui limfositosis relative ($>45\%$ dari total leukosit) disertai adanya limfosit plasma biru (LPB) $>15\%$ dari total leukosit yang pada fase syok akan meningkat.

Jumlah leukosit normal, tetapi biasanya dapat juga menurun dengan dominasi sel neutrofil. Pada fase akhir demam, sel neutrofil bersama-sama mengalami penurunan sehingga jumlah sel limfosit atipikal secara relatif meningkat. Peningkatan jumlah sel limfosit atipikal atau limfosit plasma biru (LPB) $> 4\%$ di daerah tepi dapat ditemukan pada hari ke-3 sampai hari ke-7 dari perjalanan penyakit.

Limfosit atipikal ini sudah dapat ditemukan sejak hari ke-3 terjadinya demam, dan merupakan penunjang diagnosis infeksi dengue. Penelitian di Thailand telah membuktikan bahwa pasien infeksi dengue berat memiliki jumlah persentasi limfosit atipikal lebih tinggi dari pada pasien infeksi dengue ringan. Terjadinya penurunan jumlah leukosit pada infeksi dengue secara langsung disebabkan karena adanya penekanan sumsum tulang akibat dari proses infeksi virus ataupun karena mekanisme tidak langsung

melalui produksi sitokin-sitokin proinflamasi yang menekan sumsum tulang.

Proses ini terjadi dalam 6 fase yaitu fase pertama saat terjadi supresi sumsum tulang pada hari ke-3 sampai ke-4 infeksi, fase kedua yaitu saat timbulnya respon inflamasi atau peradangan dari sumsum tulang pejamu, fase ketiga pada saat hari ke-4 atau ke-5 bebas demam terjadi fase nadir dari neutrofil, fase keempat terjadi hampir secara simultan aktivasi sistem imun yang akan menetralkan viremia dan mempercepat eliminasi sel-sel yang terinfeksi. Fase kelima merupakan masa penyembuhan dan fase keenam terjadi resolusi sitopenia. Penggunaan parameter gabungan antara trombositopenia dan leukopenia menunjukkan sensitivitas yang lebih tinggi dibandingkan sensitivitas masing-masing. Sensitivitas ini terus meningkat dan mencapai 100% pada hari ke-5 sampai ke-7 demam. Sedangkan spesifitas kombinasi antara trombositopenia dan leukopenia umumnya cukup tinggi yaitu > 80%, bahkan pada spesimen hari ke-5 dan ke-7 spesifitasnya dapat mencapai 100% (Nanthakorn Eu-Ahsunthornwattana, 2008).

b. Hemoglobin

Hemoglobin adalah pigmen pembawa oksigen eritrosit yang dibentuk oleh eritrosit dan berkembang dalam sumsum tulang, hemoglobin merupakan empat rantai polipeptida globin yang berbeda dan masing-masing terdiri dari beberapa ratus asam amino. Pada hari-hari pertama sakit biasanya kadar hemoglobin normal

atau sedikit mengalami penurunan, tetapi kemudian kadarnya akan naik mengikuti peningkatan hemokonsentrasi dan merupakan kelainan hematologi yang paling awal ditemukan pada DBD. Peningkatan kadar hemoglobin yang disertai dengan peningkatan nilai hematokrit dapat menunjukkan adanya kebocoran plasma dan banyaknya sel darah merah di dalam pembuluh darah, hal ini dapat mengindikasikan adanya infeksi dengue dengan tanda bahaya yang dapat meningkatkan resiko terjadinya SSD (Hamond, 2005).

c. Trombosit

Umumnya terapat trombositopenia ($<100.00/\text{mm}^3$) pada hari ke 3-8. Trombosit akan meningkat kembali setelah memasuki fase convalescence.

d. Hematokrit

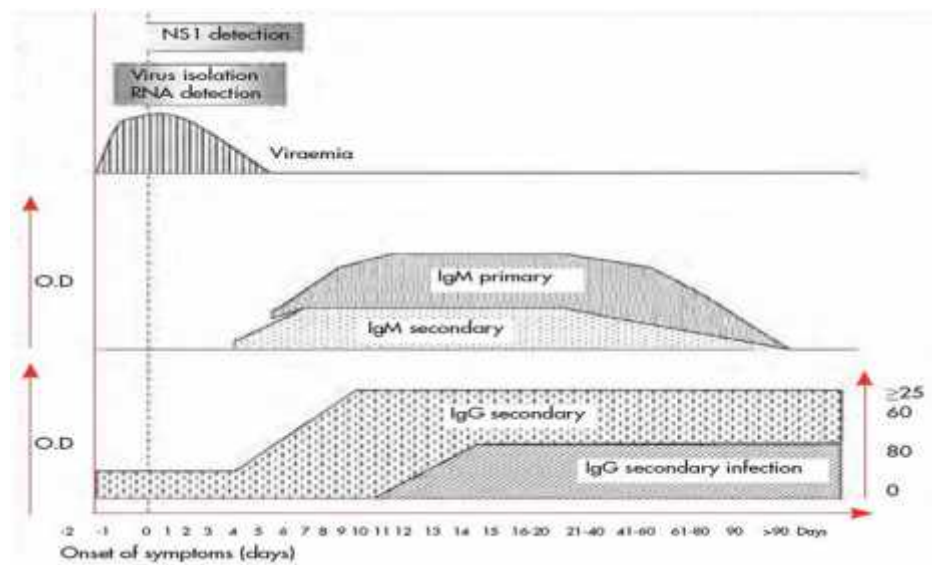
Kebocoran plasma dibuktikan dengan ditemukannya peningkatan hematokrit $>20\%$ dari hematokrit awal, umunya dimulai pada hari ke-3 demam.

Metode diagnosis laboratorium lanjutan untuk mengkonfirmasi infeksi virus dengue melibatkan deteksi virus, asam nukelat virus, antigen atau antibody, atau kombinasi dari teknik ini. Setelah timbulnya penyakit, virus dapat dideteksi dalam serum, plasma, sirkulasi sel darah dan jaringan lain selama 4-5 hari . Selama tahap awal penyakit, isolasi virus, asam nukleat atau deteksi antigen bisa digunakan untuk

mendiagnisa infeksi. Pada akhir fase akut infeksi, serologi adalah metode pilihan untuk diagnosis (WHO, 2009).

Respon antibody terhadap infeksi berbeda sesuai dengan status kekebalan dari penderita. Infeksi dengue terjadi pada orang yang sebelumnya belum pernah terinfeksi sebuah flavivirus atau diimunisasi dengan vaksin flavivirus misalnya untuk demam kuning, pasien menghasilkan respon antibody primer yang ditandai dengan peningkatan antibody spesifik secara perlahan (WHO, 2009).

Antibodi IgM adalah immunoglobulin yang pertama muncul. Antibodi ini terdeteksi pada 50% pasien selama hari ke3-5 setelah onset penyakit, meningkat menjadi 80% pada hari ke 5 dan 99% pada hari ke 10. Tingkat IgM mencapai puncaknya sekitar dua minggu setelah timbulnya gejala dan kemudian menurun umumnya ke tingkat tidak terdeteksi selama 2-3 bulan. Serum anti dengue IgG umumnya terdeteksi pada titer rendah pada akhir minggu pertama penyakit, meningkat perlahan-lahan setelahnya dengan serum IgG masih terdeteksi setelah beberapa bulan dan mungkin bahkan seumur hidup (Guzman, 2004).



Gambar 2. Pemeriksaan laboratorium berdasarkan *onset of symptoms*. Selama infeksi dengue sekunder merupakan infeksi dengue pada host yang sebelumnya telah terinfeksi oleh Virus Dengue, atau kadang-kadang setelah vaksinasi flavivirus non-dengue atau infeksi, titer antibody meningkat pesat dan bereaksi secara luas terhadap banyak flavivirus.

IgG adalah immunoglobulin yang dominan terdeteksi pada tingkat tinggi, bahkan di fase akut, dan menetap selama periode yang berlangsung dari 10 bulan sampai seumur hidup. Tingkat Ig M lebih rendah dari infeksi sekunder dibandingkan yang *primary* dan mungkin tidak terdeteksi dalam beberapa kasus. Untuk membedakan infeksi dengue primer dan sekunder, rasio antibody IgM atau IgG sekarang lebih sering digunakan dibandingkan dengan tes *haemagglutination inhibition* (HI) (WHO, 2009).

Antibodi IgM dengue umumnya diperiksa dengan menggunakan IgM Antibody-Captured *Enzyme-linked immunosorbent Assay* (MAC –

ELISA) sementara IgG diperiksa dengan IgG ELISA test. Sementara itu NS1 diperiksa dengan NS1 Kit (Malavige, G.N., 2004).Sementara di Indonesia menurut Depkes RI (2011), digunakan Rapid Diagnosis Test (RDT) untuk mendeteksi NS1, IgG dan igM sebagai uji diagnostic. Secara umum, tes dengan sensitivitas dan spesifitas tinggi memerlukan teknologi yang lebih kompleks dan keahlian teknis, sedangkan tes cepat dapat mengganggu sensitivitas dan spesifitas demi kemudahan kinerja dan kecepatan. Isolasi virus dan deteksi asam nukleat lebih mahal, tetapi juga lebih spesifik dari pada deteksi antibody menggunakan metode serologi. Gambar di atas ini menunjukkan hubungan terbalik antara kemudahn menggunakan dan memperoleh uji diagnostic dengan kepercayaan pada hasil tes (WHO, 2009).

Hasil analisa menunjukkan bahwa RT-PCR adalah metode diagnostic paling sensitive dan paling spesifik (100 %) dalam 3 hari peertama demam. Sementara sensitifitas rata-rata dari pemeriksaan antigen NS1 dengue dalam periode yang sama adalah 81,7% yang menunjukkan bahwa pemeriksaan ini cukup potensial sebagai pemeriksaan yang cukup terpercaya dan lebih hemat sebagai metode diagnostik alternative demam dengue dari RT-PCR di pusat kesehata primer. Rendahnya sensitifitas dalam mendiagnosa infeksi DBD sekunder menjadi salah satu kelemahan pemeriksaan uji dengan antigen NS1 dengue. Tingkat sensitifitas dari pemeriksaan IgM tergantung dari alat yang kita gunakan. Pada perbandingan anantara 9 buah *MAC-ELISA* kit yang dijual bebas didapati sensitivitasnya berkisar dari 21-99% sementaa

spesitiftasnya 77-98%. Ditemukan juga adanya false positif pada pasien malaria dan mantan pasien DBD (Hunsperger *et al.*, 2009).

Tingkat sekresi nonstructural protein NS1 (sNS1) bebas Virus Dengue dalam plasma berhubungan dengan tingkat viremia dan lebih tinggi pada pasien dengan DHF dibandingkan dengan DF.sNS1 yang meningkat (>600 ng/mL) dalam 72 jam setelah onset penyakit mempunyai risiko yang tinggi untuk menjadi DHF (Depkes RI, 2010).

Menurut Kemenkes (2010) pembagian *Rapid Diagnostic Test* yang digunakan di Indonesia sebagai berikut:

a. *Rapid Test NS1*

Kit yang digunakan *Dengue Dx NS1 antigen Rapid Test*. Setiap tes berisikan satu membrane strip, yang lebih telah dilapisi dengan anti-dengue *NS1 antigen capture* pada daerah garis tes. Anti dengue *NS1 antigen-colloid gold conjugate* dan serum sampel bergerak sepanjang membrane menuju daerah garis tes (T) dan membentuk suatu garis yang dapat dilihat sebagai suatu bentuk kompleks *antibody-antigen-antibody gold particle*. *Dengue Dx NS1 Antigen Rapid Tes* memiliki dua garis hasil, garis “T” (garis tes) dan “C” (garis kontrol). Kedua garis ini tidak akan terlihat sebelum sampel ditambahkan. Garis kontrol C digunakan sebagai kontrol prosedur. Garis ini selalu muncul jika prosedur tes dilakukan dengan benar dan reagen dalam kondisi baik. Interpretasi hasil pengujian adalah :

- 1) Hasil negative : jika terbentuk garis pada area garis kontrol (C).

- 2) Hasil Positif : Jika terbentuk garis pada area garis (T) dan (C).
- 3) Hasil Invalid : jika tidak terbentuk garis pada area gariskontrol (C). Untuk hasil invalid dilakukan tes ulang (kemenkes,2010)

b. Rapid Tes IgG/IgM

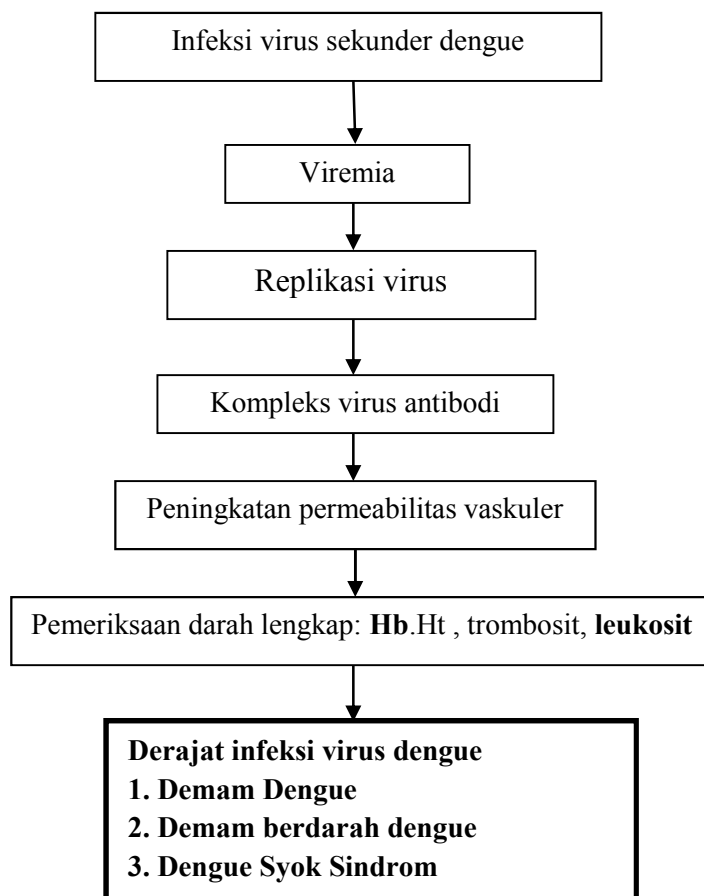
Kit yang digunakan adalah Dengue Dx Ig/IgM Rapid Tes. Dengue Dx IgG/IgM tes memiliki tiga garis *pre-coated* pada permukaan membran. Garis Tes dengue IgG (G), garis tes dengue IgM (M), dan garis kontrol (C). Ketiga garis ini terletak dibagian jendela hasil dan tidak akan terlihat sebelum dilakukan penambahan sampel. Garis control C digunakan sebagai control prosedur. Garis ini selalu muncul jika prosedur tes dilakukan dengan benar dan reagen dalam kondisi baik. Garis “G” dan “M” akan terlihat pada jendela hasil jika terdapat antibody IGG dan IgM terhadap virus dengue dalam sampel. Jika tidak terdapat antibody, maka tidak akan terbentuk garis “G” atau “M”. Inteprestasi hasil laboratorium yaitu

- 1) Negatif, hanya terlihat garis kontrol “C” pada tes. Tidak terdeteksi adanya antibodi IGG atau IgM. Ulangi tes 3-5 hari kemudian jika diduga ada infeksi dengue.
- 2) IgM positif, bila terlihat garis control “C” dan garis igM (“M”) Pada tes. Positif antibodi IgM terhadap virus dengue. Mengindikasikan infeksi dengue primer ataupun infeksi dengue.
- 3) IgG positif, bila terlihat garis Kontrol “C” dan garis IgG(“G”) pada tes. Positif antibody IgG terhadap virus dengue,

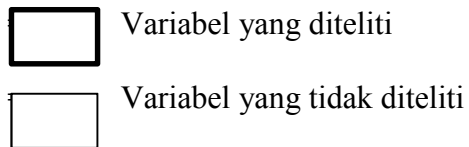
Mengindikasikan infeksi dengue sekunder ataupun infeksi dengue masa lalu.

- 4) IgG dan IgM positif, bila terlihat garis Kontrol “C” , garis IgG (“G”), dan garis IgM (“M”) pada ates. Positif pada kedua antibodi IgG dan Ig M terhadap virus dengue . Menindikasikan infeksi dengue primer akhir atau awal infeksi dengue sekunder.
- 5) Invalid, tidak terlihat garis Kontrol “C” pada ates. Jumlah sampel yang tidak sesuai, atau prosedur kerja yang kurang tepat dapat mengakibatkan hasil seperti ini. Ulangi pengujian dengan menggunakan tes yang baru (kemenkes,2010).

2.2 Kerangka Teori

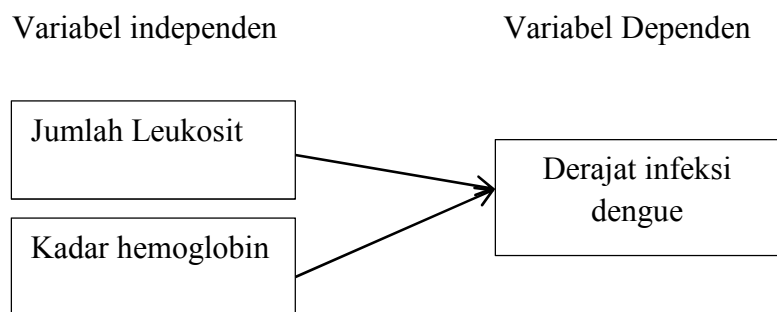


Keterangan



Gambar 3. Kerangka Teori (Sudoyo et al.,2014, WHO, 2011)

2.3 Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

2.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Terdapat hubungan jumlah leukosit terhadap derajat keparahan infeksi dengue di Rumah Sakit A Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung Tahun 2018.
2. Terdapat hubungan kadar hemoglobin dengan derajat keparahan infeksi dengue di Rumah Sakit A Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung Tahun 2018.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional* yaitu jenis penelitian untuk mempelajari hubungan antara variabel bebas dan terikat yang diukur dalam kurun suatu waktu, dimana penelitian untuk mengetahui hubungan jumlah leukosit dan kadar hemoglobin dengan derajat keparahan infeksi dengue di Rumah Sakit A Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat

Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit A Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung dibagian rekam medis Rumah Sakit A Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung.

3.2.2 Waktu

Penelitian ini dilakukan pada bulan September-November 2019

3.3 Populasi dan sampel penelitian

3.3.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien yang terdiagnosis infeksi dengue di Rumah Sakit A Dadi Tjokrodipo pada bulan Januari-Desember 2018 sejumlah 346 penderita.

3.3.2 Sampel

Penentuan besar sampel dengan menggunakan metode random sampling yang dimana diambil jumlah seluruh populasi yang terinfeksi dengue dimasukkan ke rumus slovin.

Penentuan besar sampel dengan menggunakan rumus sebagai berikut :

$$n = \frac{N}{1 + Ne^2}$$

Keterangan :

n = besar sampel (*sample size*)

N = besar populasi

e = taraf kesalahan (error) sebesar 0,05

Sehingga didapatkan jumlah sampel sebagai berikut:

$$n = \frac{346}{1 + 346(0,1)^2}$$

$$n = \frac{346}{1 + 3,46}$$

$$n = 78 \text{ sampel}$$

Dengan ditambah drop out 10% maka jumlah sampel yang diteliti 86 sampel.

3.3.3 Kriteria inklusi

Pasien yang terdiagnosis infeksi dengue berdasarkan rekam medis.

Kriteria esklusi

1. Pasien yang memiliki riwayat kelainan darah
2. Pasien dengan penyakit koinsiden lain, misalnya demam tifoid, malaria, hepatitis
3. Catatan medik tidak lengkap

3.4 Variabel Penelitian

- a. Variabel bebas : jumlah leukosit dan kadar hemoglobin.
- b. Variabel terikat : derajat keparahan infeksi dengue.

3.5 Definisi Operasional

Definisi operasional menguraikan variabel dependen maupun variabel independen, alat ukur, cara ukur, hasil ukur dan skala ukur pada penelitian ini. Disini meliputi skala yaitu nominal, ordinal, interval maupun rasio.

Tabel 2. Definisi Operasional

NO	Variabel	Definisi	Cara ukur	Alat Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
1	Jumlah leukosit	Pemeriksaan jumlah leukosit dengan pasien infeksi virus dengue	Melihat hasil leukosit	Rekam medis	1= Rendah jika Leukosit < 5000/mm ³ 2= normal jika leukosit 5000-10.000/mm ³ 3= tinggi jika leukosit >10.000/mm ³	Ordinal
2	Kadar Hemoglobin	Pemeriksaan kadar hemoglobin pada pasien infeksi virus dengue	Melihat hasil hemoglobin	Rekam medis	1= Rendah jika Hb < 13,8g/dl (Pria) 12,1 g/dl (Wanita)	Ordinal

NO	Variabel	Definisi	Cara ukur	Alat Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
					< 11 gr/dL (anak-anak) 2= Normal jika Hb \geq 13,8g/dl (Pria) 12,1 g/dl (Wanita) 11 gr/dl (anak-anak)	
2.	Derajat keparahan infeksi dengue	Jenis infeksi dengan derajat keparahan pasien infeksi dengue menurut kriteria WHO 2011	Melihat hasil anamnesa, pemeriksaan fisik dan laboratorium	Rekam medis	0= demam dengue 1=demam berdarah dengue 2=Dengue syok sindrom	Ordinal

3.6 Alat dan Bahan Penelitian

3.6.1 Alat Penelitian

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut: rekam medis jumlah leukosit, kadar hemoglobin dan pasien infeksi dengue di Rumah Sakit A Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung pada Januari-September 2018, alat tulis dan program komputer statistik.

3.6.2 Bahan Penelitian

Bahan penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah hasil rekam medik jumlah leukosit dan kadar hemoglobin pasien infeksi dengue

3.7 Prosedur Penelitian

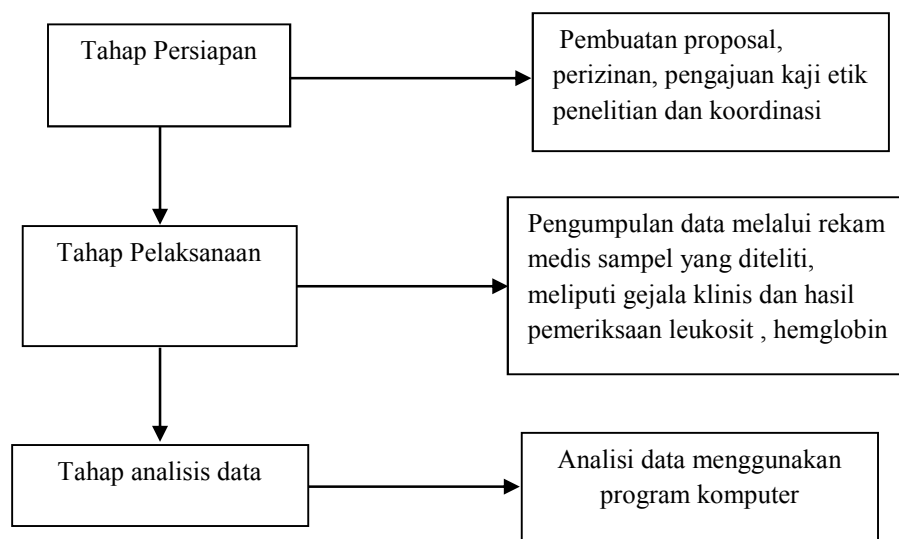
Peneliti meminta surat izin penelitian ke bagian akademik yang ditujukan ke Rumah Sakit A Dadi Tjokrodipo. Setelah mendapatkan izin, peneliti mendapatkan surat pengantar dari bagian diklat ke bagian rekam medic. Data diperoleh dari rekam medic pasien yang telah didiagnosis secara klinis dan laboratorium menderita infeksi dengue di Rumah Sakit A Dadi Tjokrodipo.

Pasien yang tidak memenuhi criteria eksklusi dan memenuhi criteria inklusi akan menjadi subjek penelitian. Selanjutnya hasil pemeriksaan leukosit pada pasien akan dibandingkan dan dianalisis. Rekam medis dibutuhkan guna untuk mengetahui identitas pasien, usia pasien .

3.7.1 Pengumpulan Data Rekam Medis

Data rekam medis yaitu gejala klinis dan hasil Laboratorium jumlah leukosit dan jumlah hemoglobin di Rumah Sakit A Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung bulan Januari-Desember 2018.

3.8 Alur Penelitian



Gambar 5. Alur Penelitian

3.9 Pengumpulan Data

Data penelitian menggunakan data sekunder berupa hasil pemeriksaan leukosit dan hemoglobin dan catatan rekam medik pasien infeksi dengue di Rumah Sakit A Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung. Data yang dikumpulkan yaitu :

3.9.1 Data Sekunder

1. Hasil pemeriksaan leukosit dan hemoglobin
2. Identitas pasien.
3. Derajat keparahan demam dengue
 - a. Demam dengue
 - b. Demam berdarah dengue

3.10 Pengolahan dan Analisis data

3.10.1 Pengolahan Data

Data yang telah diperoleh dari proses pengumpulan data akan diubah kedalam bentuk table-tabel kemudian data diolah menggunakan program statistic computer. Proses pengolahan data menggunakan program ini terdiri dari beberapa langkah berikut :

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

3.10.2 Analisis Data

Analisis statistic untuk mengolah data yang diperoleh akan menggunakan program computer dimana akan dilakukan analisa data yaitu analisa bivariat. Analisa bivariat adalah analisis yang

digunakan untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat dengan menggunakan uji statistik. Uji statistik yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

a. Analisa univariat

Analisa univariat digunakan persentase, hasil dari setiap variabel ditampilkan dapat dalam bentuk distribusi frekuensi, jenis kelamin dan usia responden penyakit dengue di Rumah Sakit A Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung tahun 2018.

b. Analisis bivariat

Analisis bivariat adalah analisis yang digunakan untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat dengan menggunakan uji statistik.

Uji statistik yang digunakan dalam penelitian ini adalah uji one way anova . Alasan pemilihan uji *one way anova* karena variabel bebas yang diteliti merupakan variabel dengan data berbentuk numerik dan kategorik..

Untuk menguji kemaknaa, digunakan batasa kemaknaan sebesar 5% ($\alpha=0,05$). Hasil uji dikatakan ada hubungan yang bermakna bila nilai P value $< \alpha$ (p value $<0,05$). Hasil uji dikatakan tidak ada hubungan yang bermakna secara statistic apabila nilai p value $> \alpha$ (p value $>0,05$).

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan diambil beberapa kesimpulan sebagai berikut :

1. Terdapat hubungan jumlah leukosit dengan derajat keparahan infeksi dengue di Rumah Sakit A dadi Tjokrodipo Bandar Lampung.
2. Tidak terdapat hubungan kadar hemoglobin dengan derajat keparahan infeksi dengue di Rumah sakit A dadi Tjokrodipo Bandar Lampung.

5.2 Saran

Disarankan bagi penelitian lain terkait yang dapat dilakukan selanjutnya adalah meningkatkan jumlah sampel penelitian agar mendapatkan hasil yang lebih baik terhadap populasi yang ada, serta melengkapi atau menambahkan pemeriksaan penunjang lainnya, baik itu pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan serologi

DAFTAR PUSTAKA

- Bhatt S, et al. 2013. The Global Distribution and Burden of Dengue. *Nature*. (7446):504–7.
- CDC. 2009. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. U.S. Department of Health and Human Service Centers for Disease Control and Prevention
- Departemen Parasitologi FK UI. 2008. Buku Ajar Parasitologi Kedokteran. Edisi 4. Jakarta: Badan Penerbit FK UI. 36-42.
- Depkes RI. (2010). Demam Berdarah Dengue. *Buletin Jendela Epidemiologi*, 2.
- Eppy (2019). Aspek Genetik Demam Berdarah Dengue. <https://www.researchgate.net/publication/330534139>
- Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Nathan MB, Yoksan S. 2010. Dengue : a Continuing Global Threat Europe PMC Funders Author Manuscripts. *Nat Rev Microbiol*8.(120):7–16.
- Hamond SN Et Al. 2005. Differences In Dengue Severity In Infants, Children, And Adults In A-3 Year Hospital-Based Study In Nicaragua; 73(6):1063-70.
- Handoko D, Prasetyowati EB, Hartoyo S. 2011. Modul pengendalian demam berdarah dengue. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit Dan Penyehatan Lingkungan.
- Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P, Nguyen VC, Sekaran SD, Enria DA, et al. 2009. Evaluation of Commercially Available Anti– Dengue Virus Immunoglobulin M Tests. *EID* 15(3) : 436 – 40.
- Kemenkes 2010. Penatalaksanaan Demam Berdarah Dengue di Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kemenkes 2012. Profil Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Tahun 2012. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengendalian dan Penyehatan Lingkungan 2013: 114-5.
- Kemenkes RI, 2018, Situasi Penyakit Demam Berdarah di Indonesia Tahun 2017. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengendalian dan Penyehatan Lingkungan 2013: 114-5.
- Kemenkes RI, 2019. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2018.

- Macedo GA, Gonin MLC, PoneSM, CruzOG, NobreFF, BrasilP. 2014. Sensitivity and specificity of the World Health Organization dengue classification schemes for severe dengue assessment in children in Rio de Janeiro. *PLoS ONE*. 9(4):1-8
- Malavige GN, Fernando, S, Fernando, D.J, and Seneviratne SL, 2013. Dengue viral infections. *Postgrad Med J* 80:588–601
- Mariko R, Alkamar A, Putra AE. 2014. Uji Diagnostik Pemeriksaan Antigen Nonstruktural 1 Untuk Deteksi Dini Infeksi Virus Dengue Pada Anak. *Sari Pediatri*. 16(2):121–7.
- Mayasari Rika, Hotnida Sitorus, Milana Salim, Surakhmi Oktavia, Yanelza Supranelfy dan Tri Wurisastut. 2018. Karakteristik Pasien Demam Berdarah Dengue pada Instalasi Rawat Inap RSUD Kota Prabumulih Periode Januari-Mei 2016.
- Nanthakorn Eu-Ahsunthornwattana. 2008. *Peripheral blood count for dengue severity prediction : a prospective study in Thai children*. *Pediatrics*.
- Paranavitane SA, et al. 2014. Dengue NS1 antigen as a marker of severe clinical disease. *BMC Infectious Diseases*. 14:570.
- Rena N M, Utama S, Parwati T. 2009. Kelainan Hematologi pada Demam Berdarah Dengue. *Jurnal Penyakit Dalam*. 10:218-23
- Shu P, & Huang J. 2004. Current advances in dengue. *American Society for Microbiology*. 11(4):642-50.
- Siregar, M. T., & Ayunani, A. (2018). Hubungan Tingkat Keparahan Demam Berdarah dengan Kadar Hemoglobin, Hematokrit, Dan Trombosit di Puskesmas Rawat Inap Way Kandis Bandar Lampung. *Jurnal Analisis Kesehatan*, 6(2), 616-624.
- Sudoyo A.W., Setiyohadi B., Alwi I., Simadibrata M., Setiati S. 2014. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi V*. Jakarta: Internal Publishing
- Suhendro Nainggolan, L, Chen, K, and Pohan, HT, 2009. Demam Berdarah Dengue. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, et al., penyunting. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi IV. Jakarta: Internal Publishing
- Sutaryo 2014. *Dengue*. Yogyakarta: Medika Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Hal 2-15.
- Valentino, B., Riyanto, B., & Ariani, M. D. (2012). *Hubungan antara Hasil Pemeriksaan Darah Lengkap dengan Derajat Klinik Infeksi Dengue pada Pasien Dewasa di RSUP Dr. Kariadi Semarang* (Doctoral dissertation, Fakultas Kedokteran).
- World Health Organisation (WHO). 2009. *Guidelines For Diagnosis, Treatment,*

Prevention and Control. WHO Library Cataloguing in Publication Data.

World Health Organisation (WHO) 2011. Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue dan Dengue Haemorrhagic Fever. Revised and Expanded Edition