

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Demam berdarah dengue (DBD) adalah penyakit infeksi yang diakibatkan oleh virus dengue yang ditularkan lewat vektor nyamuk *Aedes aegypti* serta *Aedes albopictus*. Infeksi dengue bermanifestasi klinis yang bervariasi dengan spektrum yang luas, mulai dari infeksi tanpa gejala (asimtomatik), demam dengue (dengue fever) dengan ataupun tanpa disertai perdarahan, demam berdarah dengue (DBD), sampai keadaan yang paling berat hingga dapat menyebabkan kematian yaitu dengue shock syndrome (DSS).¹ Menurut WHO tahun 2011 DBD diklasifikasikan menurut derajat kliniknya yaitu derajat I, derajat II, derajat III, derajat IV. Untuk derajat III dan IV termasuk *Dengue Shock Syndrom* (DSS), sedangkan derajat I dan II termasuk non DSS.²

Kasus DBD yang dilaporkan pada tahun 2019 tercatat sebanyak 138.127 kasus. Jumlah ini meningkat dari tahun 2018 sebesar 65.602 kasus. Kematian yang disebabkan oleh DBD pada tahun 2019 juga mengalami peningkatan dibandingkan pada tahun 2018 yaitu 467 kematian menjadi 919 kematian.³ Kejadian DBD di Sumatera Utara tahun 2019 mencapai 7.584 kasus dengan jumlah kematian mencapai 37 kasus. Jumlah tersebut mengalami kenaikan dari 2018 yang berjumlah 5.786 kasus, dengan kematian berjumlah 26 orang.⁴ Jumlah DBD dikota Medan pada 2018 mencapai 1.490 kasus, dengan jumlah kematian mencapai 13 kasus.⁴ Mortalitas kematian DBD pada anak disebabkan oleh syok, sehingga perlu penanganan yang tepat untuk mencegah terjadinya keparahan pada kasus demam berdarah dengue. Dengan demikian, penting untuk pelayanan Kesehatan agar dapat mengidentifikasi faktor resiko terjadinya syok pada DBD dari awal.⁵

Perjalanan penyakit dengue umumnya berlangsung sepanjang 7 hari serta terdiri dari 3 fase, yaitu fase demam yang berlangsung 3 hari, fase kritis, serta fase penyembuhan. Morbiditas dan mortalitas DBD pada anak lebih tinggi sehingga diperlukan perhatian yang lebih baik pada derajat klinik maupun hasil laboratorium.⁵ Pemeriksaan darah lengkap merupakan salah satu pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk membantu penegakan diagnosis, pemeriksaan darah lengkap tersebut terdiri dari nilai hematokrit, jumlah leukosit, jumlah trombosit, kadar hemoglobin dan hapusan darah tepi merupakan pemeriksaan darah rutin yang dapat menapis tersangka pasien demam berdarah.⁶

Penatalaksanaan DBD pada rawat inap dirumah sakit biasanya menggunakan nilai trombosit dan hematokrit sebagai indikator perkembangan penyakit selain manifestasi klinis pasien. Leukopenia atau rendahnya jumlah leukosit dibandingkan normal sering kali ditemukan dalam perjalanan penyakit DBD, namun masih diabaikan dalam diagnosis DBD.⁷

Pada penelitian yang mencoba melihat jumlah leukosit dan keparahan DBD masih kurang meyakinkan. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Erica Lidya dkk menyebutkan bahwa Terdapat hubungan yang bermakna antara derajat leukopenia khususnya pada nilai leukosit $< 5000/\mu\text{l}$ terhadap tingkat keparahan demam berdarah dengue khususnya DBD dengan syok.⁸ Pada penelitian yang dilakukan Yenni Risniati dkk menyebutkan Penderita DBD anak-anak dengan leukopenia memiliki risiko mengalami DSS 2,9 kali lebih tinggi dibandingkan penderita DBD anak tanpa leukopenia, sehingga leukopenia dapat dijadikan prediktor terjadinya SSD pada anak dengan DBD.⁷ Pada penelitian yang dilakukan oleh Hidayat dkk menyebutkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah leukosit dengan derajat klinis infeksi dengue dengan Hasil uji statistik dengan uji korelasi spearman.⁹ Sehingga diperlukan penelitian yang lebih mendalam

mengenai jumlah leukosit dan tingkat keparahan demam berdarah dengue (DBD).

Berdasarkan uraian tersebut diatas, maka peneliti tertarik untuk meneliti tentang hubungan jumlah leukosit dan tingkat keparahan demam berdarah dengue pada anak.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara jumlah leukosit dengan keparahan demam berdarah dengue ?

1.3. Hipotesis

Terdapat hubungan antara jumlah leukosit dengan tingkat keparahan DBD pada anak.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan umum

Untuk mengetahui hubungan jumlah leukosit dengan tingkat keparahan demam berdarah dengue pada anak pada fase demam akut.

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui karakteristik pasien DBD anak di RS. Santa Elisabeth Medan, berdasarkan usia, jenis kelamin, tingkat keparahan, suhu dan hari pertama dirawat.
2. Untuk mengetahui hubungan jumlah neutrofil dengan tingkat keparahan demam berdarah dengue pada anak pada fase demam akut.
3. Untuk mengetahui hubungan jumlah limfosit dengan tingkat keparahan demam dengue berdarah pada anak pada fase demam akut.
4. Untuk mengetahui hubungan jumlah monosit dengan tingkat keparahan demam berdarah dengue pada anak pada fase demam akut.

1.5. Manfaat penelitian

1.5.1. Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber referensi atau tambahan kepustakaan untuk penelitian selanjutnya bagi Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan.

1.5.2. Institusi Kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan pelayanan kesehatan bahwa bisa memakai jumlah leukosit sebagai paramameter untuk mengetahui suatu keparahan demam berdarah dengue.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Demam Berdarah Dengue (DBD)

2.1.1. Definisi DBD dan Dengue Syok Sindrom

Demam berdarah dengue adalah infeksi virus yang ditularkan ke manusia lewat gigitan nyamuk yang terinfeksi. Vektor utama yang menularkan penyakit ini merupakan nyamuk *Aedes aegypti* serta *Aedes albopictus*. Terdapat 4 serotipe virus yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4. Demam berdarah menyebar luas di seluruh daerah tropis dan sub-tropis di seluruh dunia.¹⁰

Dengue Syok Syndrome (DSS) adalah kegagalan sirkulasi darah karena kehilangan plasma dalam darah akibat permeabilitas kapiler darah yang meningkat ditandai dengan denyut nadi lemah dan cepat (tidak teraba), penyempitan pembuluh darah atau nadi, hipotensi (tekanan darah tidak terukur), kulit yang dingin dan lembab, tampak lesu, lemah dan gelisah hingga terjadinya syok/renjatan berat.¹¹

2.1.2. Patogenesis DBD

Patogenesis terjadinya demam berdarah dengue hingga saat ini belum diketahui secara pasti. sebagian besar beberapa ahli masih menganut hipotesis *The Secondary Heterologous Infection*. Hipotesis ini mengatakan bahwa demam berdarah dengue yang dialami oleh pasien sesudah terinfeksi virus dengue kedua kalinya dengan serotipe virus dengue yang heterolog mempunyai infeksi yang lebih besar untuk menderita DBD yang lebih berat. Antibodi heterolog yang ada sebelumnya akan mengenai virus lain yang akan menginfeksi setelah itu akan membentuk kompleks antigen antibodi dalam tubuh pasien.¹¹

Pada awal tahap akut infeksi dengue, Adapun aktivasi cepat dari system komplemen. Tidak lama sebelum ataupun selama syok, kadar darah faktor nekrosis tumor terlarut receptor interferon- γ dan IL-2 meningkat. C1q, C3, C4, C5-C8 proaktivator ditekan, dan C3 katabolik meningkat. Faktor-faktor atau virus itu terdapat diantara sel endotel untuk menghasilkan peningkatan permeabilitas vaskular melalui jalur akhir oksida nitrat. Sistem pembekuan darah dan fibrinolitik diaktifkan, dan tingkat faktor XII (faktor Hageman) ditekan. Mekanisme pada perdarahan demam berdarah dengue saat ini tidak diketahui, tetapi tingkatan ringan koagulopati intravascular yang disebarkan, kerusakan hati, dan trombositopenia dapat beroperasi secara sinergis. Kerusakan kapiler memungkinkan cairan, elektrolit, protein kecil, dan dalam beberapa kasus sel darah merah bocor ke ruang ekstrasvaskular.⁶

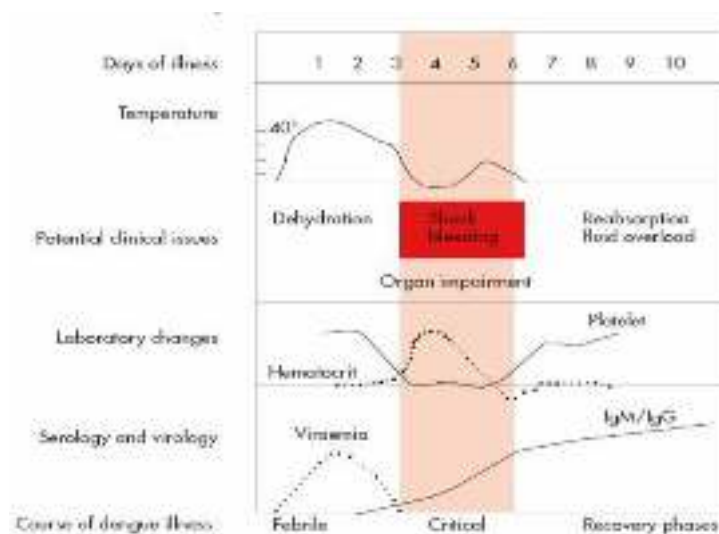
Infeksi virus dengue menyebabkan aktivasi makrofag yang memfagositosis kompleks virus-antibodi non netralisasi sehingga virus bereplikasi di makrofag. Terjadinya infeksi makrofag oleh virus dengue menyebabkan aktivasi T-Helper dan T-sitotoksik sehingga diproduksi limfokin dan interferon gamma. Interferon gamma akan mengaktifasi monosit sehingga disekresi berbagai mediator inflamasi seperti TNF- α (*Tumor Necrotizing Factor*), IL-1, PAF (*Platelet Activating Factor*), IL-6 dan histamin yang mengakibatkan terjadinya disfungsi sel endotel dan terjadi kebocoran plasma. Peningkatan C3a dan C5a terjadi melalui aktivasi oleh kompleks virus antibodi yang juga mengakibatkan terjadinya kebocoran plasma^{12,13}

Pada infeksi dengue jumlah leukosit biasanya normal atau menurun. Terjadinya leukopenia pada infeksi dengue disebabkan karena adanya penekanan sumsum tulang akibat dari proses infeksi virus secara langsung ataupun karena mekanisme tidak langsung melalui produksi sitokin-sitokin proinflamasi yang menekan sumsum tulang.¹⁴

2.1.3. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis DBD sangat luas dapat bersifat asimtomatik atau tidak bergejala, demam dengue, demam berdarah dengue atau sindrom syok dengue (SSD) dan sindrom dengue diperluas. Pada umumnya pasien DBD mengalami tiga fase penyakit yaitu fase demam selama 2-7 hari, setelah itu fase kritis 2-3 hari, setelah itu fase penyembuhan.¹⁵

Fase – fase infeksi dengue



Gambar 2.1. Fase Infeksi Dengue.²

1. Fase Demam

Penyakit ini didahului oleh demam tinggi yang mendadak, terus menerus, berlangsung 2-7 hari dan biasanya terdapat tanda – tanda flushing pada wajah, eritema kulit, mialgia, artralgia, nyeri kepala, anoreksia, mual, dan muntah. Tes tourniquet yang positif pada fase ini meningkatkan kemungkinan adanya infeksi virus dengue. Monitoring terhadap adanya tanda bahaya sangat penting untuk mengenali progresifitas penyakit ke dalam fase kritis. Perdarahan ringan seperti petekie dan perdarahan pada membran mukosa dapat terjadi pada fase ini. Perdarahan vaginal dan perdarahan

gastrointestinal dapat pula terjadi pada fase ini walaupun sangat jarang. Hepatomegali dapat terjadi dalam beberapa hari setelah demam. Tanda awal abnormalitas pada pemeriksaan darah adalah terjadinya penurunan jumlah leukosit (leukopeni).

2. Fase Kritis

saat suhu tubuh mulai turun ke 37.5-38°C atau dibawahnya yang terjadi pada hari ke 3-6 dari perjalanan penyakit, dapat terjadi peningkatan permeabilitas kapiler ditandai dengan peningkatan nilai hematokrit. Tanda tersebut menandai awal dari terjadinya fase kritis.

Leukopenia yang progresif diikuti dengan penurunan jumlah trombosit secara cepat menandai terjadinya kebocoran plasma. Pada fase ini pada pasien tanpa peningkatan permeabilitas kapiler akan terjadi perbaikan klinik sedangkan pada pasien dengan peningkatan permeabilitas kapiler dapat terjadi perburukan klinik sebagai akibat dari hilangnya volume plasma. Derajat dari kebocoran plasma tersebut bervariasi. Efusi pleura dan ascites merupakan tanda adanya kebocoran plasma yang dapat dideteksi. Untuk menegakkan diagnosis dari keadaan tersebut dapat dilakukan foto polos dada dan USG abdomen.

3. Fase penyembuhan

Jika pasien selamat pada 24-48 jam pada fase kritisnya, maka selanjutnya akan terjadi reabsorpsi cairan ekstrasvaskular selama 48-72 jam berikutnya. Perbaikan keadaan umum dapat terlihat dengan adanya peningkatan nafsu makan, gejala-gejala abdomen yang berkurang, status hemodinamik yang stabil dan adanya diuresis. Pasien yang lainnya dapat mengeluh adanya pruritus. Bradikardi dan perubahan EKG dapat terjadi pada fase ini.

2.1.4. Derajat Klinik Infeksi Dengue

Menurut World Health Organization (WHO) pada tahun 2011, DHF (*Dengue Haemorrhagic Fever*) atau DBD diklasifikasikan menjadi 4 yaitu :²

DD/DBD	Derajat	Gejala	Laboratorium
DD		Demam disertai minimal dengan dua gejala seperti : <ul style="list-style-type: none"> ○ Nyeri kepala ○ Nyeri retro orbital ○ Nyeri otot ○ Nyeri Sendi ○ Ruam kulit makulopapular ○ Manifestasi Perdarahan ○ Tidak ada perembesan plasma 	Leukopenia (jumlah leukosit \leq 4000 sel / mm ³) Trombositopenia (jumlah trombosit $<$ 10.000sel/mm ³) Peningkatan hematokrit (5%-10%) Tidak ada bukti pembesaran plasma
DBD	I	Demam dan manifestasi perdarahan (uji bending positif) dan tanda perembesan plasma	Trombositopenia ($<$ 100.000/IU) bukti ada kebocoran plasma; HCT meningkat \geq 20%
DBD	II	Gejala diatas ditambah pendarahan spontan	Trombositopenia ($<$ 100.000/IU) bukti ada kebocoran plasma; HCT meningkat \geq 20%
DBD	III	Gejala di atas ditambah kegagalan peredaran darah (nadi lemah, tekanan nadi (\leq 20 mmHg), hipotensi dan kegelisahan)	Trombositopenia ($<$ 100.000/IU) bukti ada kebocoran plasma; HCT meningkat \geq 20%
DBD	IV	Syok berat disertai dengan tekanan darah dan nadi tidak terukur.	Trombositopenia ($<$ 100.000/IU) bukti ada

kebocoran plasma; HCT
meningkat $\geq 20\%$

Tabel 2.1. Derajat Klinik DBD Menurut WHO 2011.²

2.1.5. Penegakan Diagnosa

1. Anamnesis

Anamnesis pada pasien dengan tanda gejala DBD yaitu demam tinggi 2-7 hari, mencapai 40°C, serta terjadi kejang demam. Dijumpai *facial flush*, muntah, nyeri otot dan sendi, nyeri kepala, nyeri tenggorok dengan faring hiperemis, nyeri dibawah lengkung iga kanan, dan nyeri perut.¹⁶

2. Hematologi

Pemeriksaan hematologi yang dapat diperiksa antara lain:

a. Leukosit

Jumlah leukosit normal, tetapi biasanya menurun dengan dominasi sel neutrofil.

Peningkatan jumlah sel limfosit atipikal atau limfosit plasma biru (LPB) > 4% di darah tepi yang biasanya dijumpai pada hari sakit ketiga sampai hari ke tujuh.¹⁴

b. Trombosit

Pemeriksaan trombosit antara lain dapat dilakukan dengan cara:

Semi kuantitatif (tidak langsung)

Langsung (Rees-Ecker)

Cara lainnya sesuai kemajuan teknologi Jumlah trombosit $\leq 100.000/\mu\text{l}$ biasanya ditemukan diantara hari ke 3-7 sakit.

Pemeriksaan trombosit perlu diulang setiap 4-6 jam sampai terbukti bahwa jumlah trombosit dalam batas normal atau keadaan klinis penderita sudah membaik.¹⁴

c. Hematokrit

Peningkatan nilai hematokrit menggambarkan adanya kebocoran pembuluh darah. Penilaian hematokrit ini, merupakan indikator yang peka akan terjadinya perembesan plasma, sehingga perlu dilakukan

pemeriksaan hematokrit secara berkala. Pada umumnya penurunan trombosit mendahului peningkatan hematokrit. Hemokonsertrasi dengan peningkatan hematokrit $> 20\%$ (misalnya nilai Ht dari 35% menjadi 42%), mencerminkan peningkatan permeabilitas kapiler dan perembesan plasma.¹⁴

3. Tes Serologis

a. Uji Serologi Hemaglutinasi Inhibisi (HI)

Pemeriksaan HI sampai saat ini dianggap sebagai uji baku emas (gold standard). Namun pemeriksaan ini memerlukan 2 sampel darah (serum) dimana spesimen harus diambil pada fase akut dan fase konvalensan (penyembuhan), sehingga tidak dapat memberikan hasil yang cepat.¹⁴

b. ELISA (IgM/IgG)

Infeksi dengue dapat dibedakan sebagai infeksi primer atau sekunder dengan menentukan rasio limit antibodi dengue IgM terhadap IgG. Dengan cara uji antibodi dengue IgM dan IgG, uji tersebut dapat dilakukan hanya dengan menggunakan satu.¹⁴

c. NS1

Dalam mendeteksi antigen, ditemukan konsentrasi NS1 yang tinggi pada infeksi dengue primer maupun sekunder. Hal itu dapat jumpai hingga hari ke-9 setelah onset kesakitan. NS1 merupakan glikoprotein yang diproduksi oleh seluruh flavivirus dan disekresikan oleh sel mamalia. NS1 menghasilkan respon humoral yang sangat kuat dengan sensitivitas antigen NS1 antara 63% - 93,4% dengan spesifitas 100%.¹⁷

4. Pemeriksaan Radiologis

Pada foto dada didapatkan efusi pleura, terutama pada hemitoraks kanan tetapi apabila terjadi pembesaran plasma hepar, efusi pleura dapat dijumpai pada kedua hemitoraks. pemeriksaan foto rontgen dada sebaiknya dalam posisi (lateral decubitus kanan). Asites dan efusi pleura dapat pula dideteksi dengan pemeriksaan USG. Masa inkubasi dalam

tubuh manusia sekitar 4-6 hari (rentang 3-14 hari), timbul gejala prodromal yang tidak khas seperti: nyeri kepala, nyeri tulang belakang dan perasaan lelah.^{18,10}

2.2. Jenis Leukosit

2.2.1. Definisi Leukosit

Leukosit merupakan sel darah putih yang diproduksi oleh jaringan hemopoetik untuk jenis bergranula (polimorfonuklear) dan jaringan limpatik untuk jenis tak bergranula (mononuklear), berfungsi dalam sistem pertahanan tubuh terhadap infeksi, oleh karna itu jumlah leukosit dapat berubah-ubah dari waktu ke waktu. Leukosit normal pada bayi baru lahir 10.000 – 25.000 sel/ mm³ darah, anak usia 1 tahun 6.000–18.000 sel /mm³ darah, usia 7 tahun 6.000–5.000 sel/mm³ darah, dan usia 8-12 tahun 4.500–13.500 sel /mm³ darah.¹⁹

2.2.2. Penurunan Kadar Leukosit Pada Pasien DBD

Umumnya perjalanan penyakit DBD, sering terjadi penurunan kadar leukosit (leukositopenia) dan trombositopenia. Awal penyakit DBD ditemukan leukopenia yang terutama diakibatkan oleh destruksi leukosit PMN (polimorfonuklear) matang, sedang pada fase akhir penyakit ditemukan peningkatan jumlah sel limfoblastoid. Sedangkan terjadinya trombositopenia pada pasien DBD diduga terjadi akibat penurunan produksi trombosit oleh sumsum tulang (penekanan fungsi megakariosit), peningkatan destruksi trombosit di RES (Reticulo Endothelial System), peningkatan pemakaian dan destruksi trombosit di perifer dan agregasi trombosit akibat endotel vaskuler yang rusak.

Terjadinya leukopenia yang terutama diakibatkan oleh destruksi leukosit matang. Tujuh puluh lima persen (75%) leukosit merupakan granulosit/PMN (Polimorfonuklear), granulosit ini berperan sebagai sel fagosit yaitu memakan kuman penyakit yang masuk ke dalam peredaran darah. Granulosit ini mempunyai enzim yang dapat memecah protein,

yang memungkinkan merusak jaringan hidup, menghancurkan dan membuangnya. Pada fase akhir penyakit ditemukan peningkatan jumlah sel limfoblastoid (berasal dari transformasi sel T pada leukosit), sel T berperan dalam respon imun seluler, mengenal dan menghancurkan sel yang terinfeksi virus serta mengaktifkan makrofag dalam fagositosis akibat dari rangsangan imunologi pada DBD.¹⁹

2.2.3. Neutrofil

Neutrofil adalah leukosit granular matur polimorfonuklear, memiliki daya lekat dengan kompleks imun, dan kemampuan fagositosis. Neutrofil memiliki jumlah terbanyak di dalam darah yaitu 4.000- 10.000 mm³.

Adapun morfologi terdiri dari :

a. Neutrofil batang :

1. Ukuran rata-rata 12µm
2. Sitoplasma tidak berwarna penuh dengan granula-granula yang sangat kecil dan berwarna coklat kemerahan sampai merah muda
3. Kira-kira 2/3nya merupakan granula spesifik sedangkan yang 1/3nya merupakan granula azurofilik (merah biru-ungu)
4. Nukleus lebih tebal, berbentuk huruf U dengan kromatin kasar dan rongga parakromatin yang agak jelas batasnya
5. Jumlahnya 0-6% dari leukosit total ($0-0,7 \times 10^9 /L$). 10

b. Neutrofil tangkai/segmen :

1. Ukuran rata-rata 12µm
2. Sitoplasma dan granula sama dengan neutrofil batang
3. Nukleus gelap, berbentuk seperti huruf E, Z, atau S yang terpisah menjadi segmen-segmen/lobuslobus yang dihubungkan oleh filamen-filamen yang halus
4. Banyaknya lobus pada neutrofil normal berkisar antara 2-5 lobus, dengan rata-rata tiga lobus
5. Jumlahnya 40-54% dari leukosit total ($1,3-7,0 \times 10^9 /L$).²⁰

2.2.4. Limfosit

Limfosit berperan sebagai sistem imun yang spesifik. Imunitas spesifik hanya ditujukan terhadap antigen tertentu yaitu antigen yang merupakan ligannya. Di samping itu, respons imun spesifik juga menimbulkan memori imunologis yang akan cepat bereaksi bila host terpajan lagi dengan antigen yang sama dikemudian hari. Pada imunitas didapat, akan terbentuk antibodi dan limfosit efektor yang spesifik terhadap antigen yang merangsangnya sehingga terjadi eliminasi antigen. Sel yang berperan dalam imunitas didapat ini adalah sel yang mempresentasikan antigen (APC= antigen presenting cell = makrofag) sel limfosit T dan sel limfosit B. Sel limfosit T dan limfosit B masing-masing berperan pada imunitas seluler dan imunitas humoral.²¹

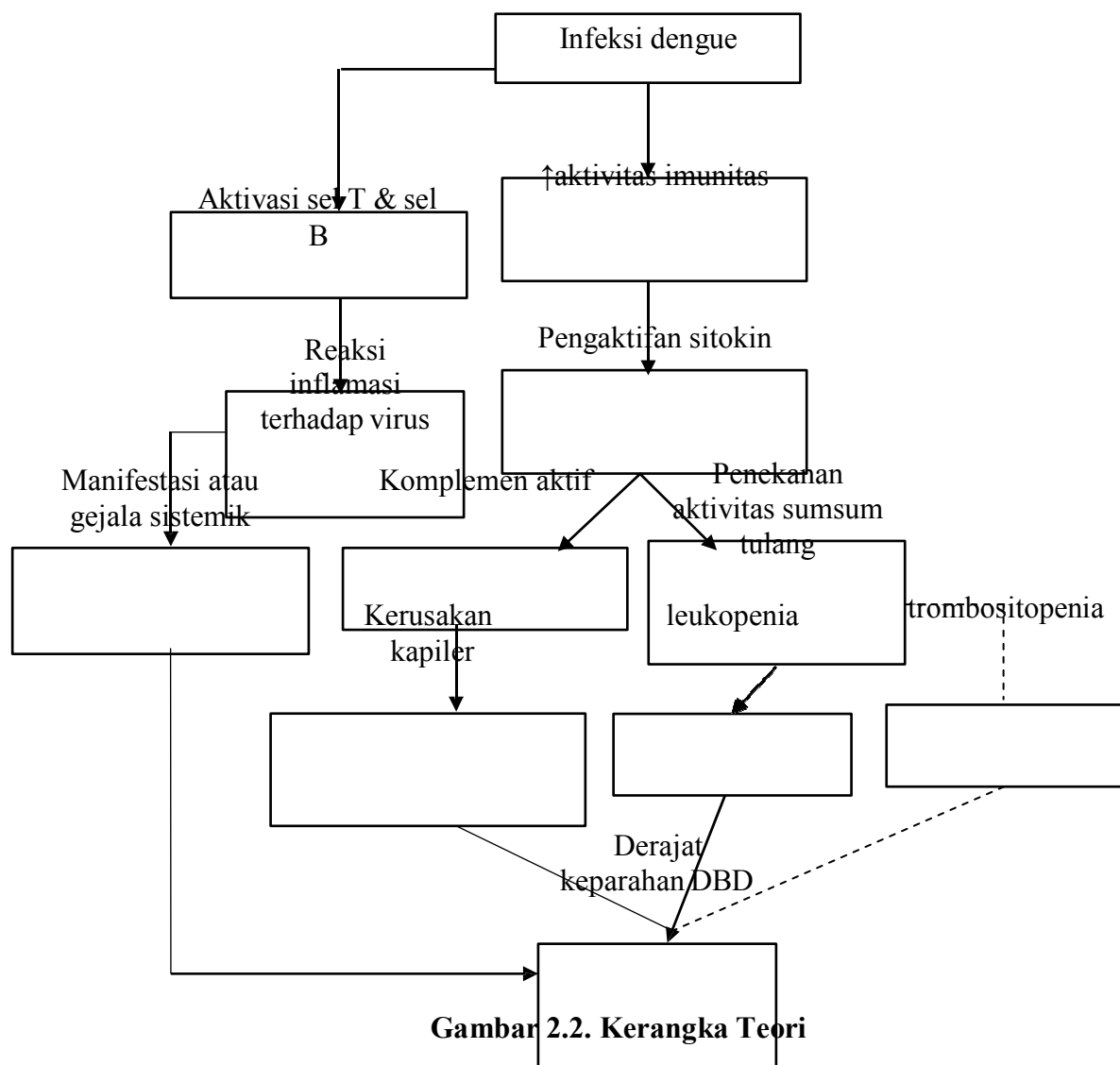
2.2.5. Monosit

Monosit diproduksi dari sel progenitor di sumsum tulang dan disimpan di dalam limpa, monosit adalah sel induk yang ditemukan secara alami dalam sistem peredaran darah yang mengalami diferensiasi dan aktivasi ke dalam makrofag dan sel dendritik begitu memasuki jaringan.

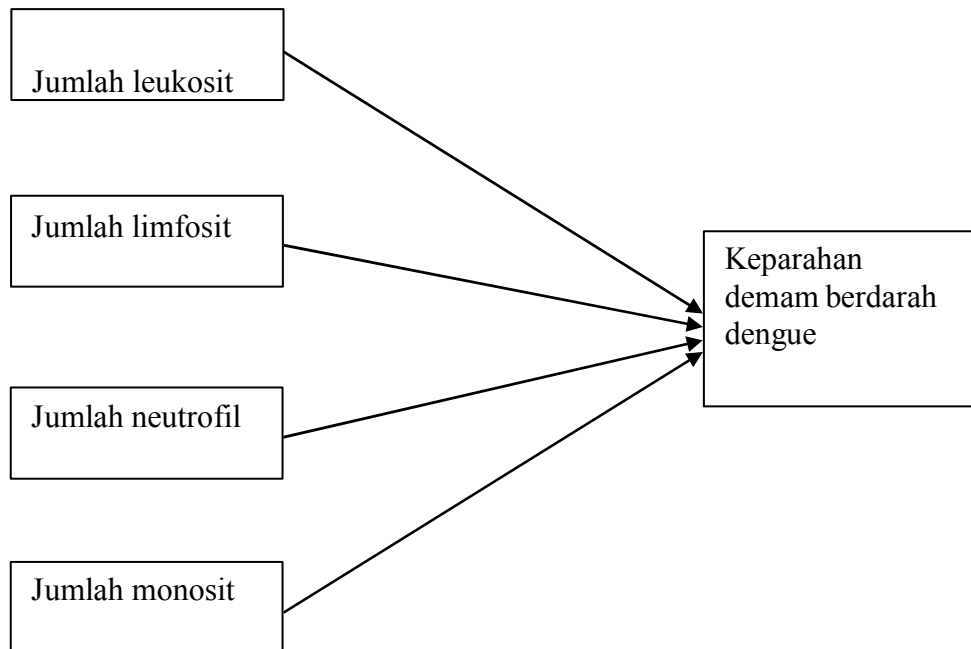
Monosit adalah sel motil aktif yang merespon rangsangan kemotaksis (misalnya MCP-1, RANTES, MIP-1 α dan MIP-1 β), bahan partikulat memfagositosis dan membunuh mikroorganisme. Monosit terlihat mencolok pada inflamasi kronis. Selain peran sebagai sel fagosit, monosit memainkan peran penting dalam berbagai aspek respon imun. Termasuk proses dan penyajian antigen pada molekul MHC class II (molekul Ia) dalam bentuk dikenali oleh T helper-limfosit, dan degradasi antigen berlebih. Mereka juga mengeluarkan proinflamasi, immunoregulator atau sitokin anti-inflamasi seperti IL-1 β , IL -6, IL8, IL-10, IL-12, IL-18, tumor necrosis factor alpha (TNF- α). Makrofag dari hati, limpa dan sumsum tulang menghancurkan sel-sel merah tua dan yang di dalam sumsum tulang menghasilkan beberapa sitokin yang mengatur berbagai aspek hemopoiesis, termasuk G-CSF, M-CSF, GM-CSF,

erithropoietin dan thymosin B4. Makrofag juga memproduksi faktor pertumbuhan fibroblast dan faktor pertumbuhan trombosit diturunkan.²⁰

2.3. Kerangka Teori



2.4. Kerangka Konsep



Gambar 2.3. Kerangka Konsep

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional*.

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1. Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di RS. Santa Elisabeth Medan dengan menggunakan data sekunder yang berasal dari rekam medis pasien.

3.2.2. Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada Penelitian ini dilakukan pada bulan november 2022.

3.3. Populasi Penelitian

3.3.1. Populasi Target

Populasi target pada penelitian ini adalah pasien DBD anak.

3.3.2. Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau dari penelitian ini adalah pasien anak usia dibawah 18 tahun yang dirawat inap di RS. Santa Elisabeth Medan mulai Januari 2020 – Desember 2021.

3.4. Sampel dan Cara Pemilihan sampel

3.4.1. Sampel

Sampel penelitian ini adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian.

3.4.2. Cara Pemilihan Sampel

Cara pemilihan sampel ini dengan menggunakan metode *total sampling*.

3.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.5.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien didiagnosis demam berdarah dengue dengan pemeriksaan NS1 dan atau IgM dan IgG anti dengue.
2. Pasien berada pada fase demam akut, yaitu hari ke 2-7
3. Data hasil hitung leukosit pada rekam medik pasien lengkap.

3.5.2. Kriteria Eksklusi

1. Pasien yang sedang menggunakan antibiotik.
2. Pasien yang memiliki riwayat kelainan darah (seperti: leukemia, hemofilia, dsb).
3. Pasien dengan infeksi sekunder (seperti: HIV, Pnemonia, dsb).

3.6. Teknik Pengumpulan Data

Data yang diperoleh berasal dari data sekunder yang diambil dari data rekam medis pasien dengan diagnosa demam berdarah dengue di RS. Santa Elisabeth Medan pada periode Januari 2020 – Desember 2021.

3.7. Prosedur Kerja

1. Peneliti meminta izin permohonan pelaksanaan penelitian untuk pengambilan data di dari institusi pendidikan Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen.
2. Membawa surat persetujuan izin dari kampus penelitian kepada bidang RS. Santa Elisabeth Medan.
3. Setelah mendapatkan izin sesuai dengan prosedur yang diberikan Universitas HKBP Nommensen medan maka akan melakukan penelitian.

4. Peneliti memilih rekam medis pasien DBD yang terkonfirmasi dengan IgG/IgM anti dengue dan atau NS1 dan mengeluarkan rekam medis yang sesuai kriteria eksklusi.
5. Peneliti mencatat suhu dan durasi demam (demam hari ke berapa) lalu melihat hasil hitung jumlah dan jenis leukosit pada data laboratorium di rekam medis.
6. Peneliti melakukan pembahasan terhadap data rekam medis yang diperoleh.

3.8. Identifikasi Variabel

3.8.1. Variabel Bebas

Jumlah leukosit.

3.8.2. Variabel Terikat

Keparahan demam berdarah.

3.9. Definisi Operasional

No	Variabel	Definsi Operasional	Alat Ukur	Hasil ukur	Hasil Ukur
1.	Usia anak	Usia adalah lama waktu seseorang terhitung dari rekam medik waktu lahir sampai terdiagnosa.	Rekam medis	1. 0-5 tahun 2. 6-10 tahun 3. 11-18 tahun	Ordinal
2.	Jenis kelamin	Jenis kelamin adalah perbedaan yang mengkategorikan perempuan dan laki-laki sejak	Rekam medis	1. Laki-laki 2. Perempuan	Nominal

		lahir.				
3.	Jumlah Leukosit	Jumlah leukosit pasien DBD pada anak yang tercatat dalam rekam medis yang diukur dengan satuan.	Rekam medis	1. < 4.000 sel/ μ L 2. 4.000 - 10.500 sel/ μ L 3. > 10.500	Ordinal	
4.	Jumlah Neutrofil	Jumlah neutrofil pasien DBD yang tercatat dalam data rekam medis.	Rekam medis	1. < 25% 2. 25 - 60% 3. >60 %	Ordinal	
5.	Jumlah Limfosit	Jumlah leukosit pasien DBD yang tercatat dalam data rekam medis.	Rekam medis	1. < 25 % 2. 25 – 50 % 3. > 50 %	Ordinal	
6.	Monosit	Jumlah monosit pasien DBD yang tercatat dalam data rekam medis.	Rekam medis	1. < 1 2. 1 – 6 % 3. > 6 %	Ordinal	
7.	Tingkat keparahan demam berdarah dengue	Tingkat keparahan berdasarkan adanya tidaknya syok.	Rekam medis	- Non DSS - DSS	Ordinal	

Tabel 3.1 Definisi Operasional

3.10. Analisis Data

Analisis dilakukan Analisa data dengan menggunakan perangkat lunak dengan tahapan sebagai berikut:

- a. Analisis Univariat

Analisis univariat dalam bentuk tabel atau gambar dilakukan dengan tujuan mendiskripsikan distribusi umur, jenis kelamin, tingkat keparahan pada pasien DBD, menurut data yang didapatkan dari Instalasi Rekam Medis di RS. Santa Elisabeth Medan.

b. Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan jumlah leukosit dengan tingkat keparahan demam berdarah dengue pada anak di RS. Santa Elisabeth Medan. Analisis ini menggunakan uji *Chi-square* dengan batas kemaknaan 0,05.

Interpretasi pada uji *chi square* adalah:

- 1) Nilai $p < 0,05$, maka H_0 ditolak (signifikan)
- 2) Nilai $p > 0,05$, maka H_0 gagal ditolak (tidak signifikan)

Bila tidak memenuhi syarat uji *chi square* digunakan uji *fisher* sebagai uji alternatifnya. Syarat dalam menggunakan uji *square* adalah sel yang mempunyai *expected count* maksimal 20% dari jumlah sel. Adapun interpretasi dalam uji *fisher* adalah sama dengan interpretasi uji *chi square*.