

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Demam Dengue dan Demam Berdarah Dengue**

##### **2.1.1 Definisi**

Demam dengue (DD) dan demam berdarah dengue (DBD) atau *dengue haemorrhagic fever* (DHF) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue dengan manifestasi klinis demam, nyeri otot, dan atau nyeri sendi yang disertai leukopenia, ruam, limfadenopati, trombositopenia dan diastasis hemoragik. Pada DBD terjadi perembesan plasma yang ditandai dengan hemokonsentrasi (peningkatan hematokrit) atau penumpukan cairan di rongga tubuh.<sup>8</sup>

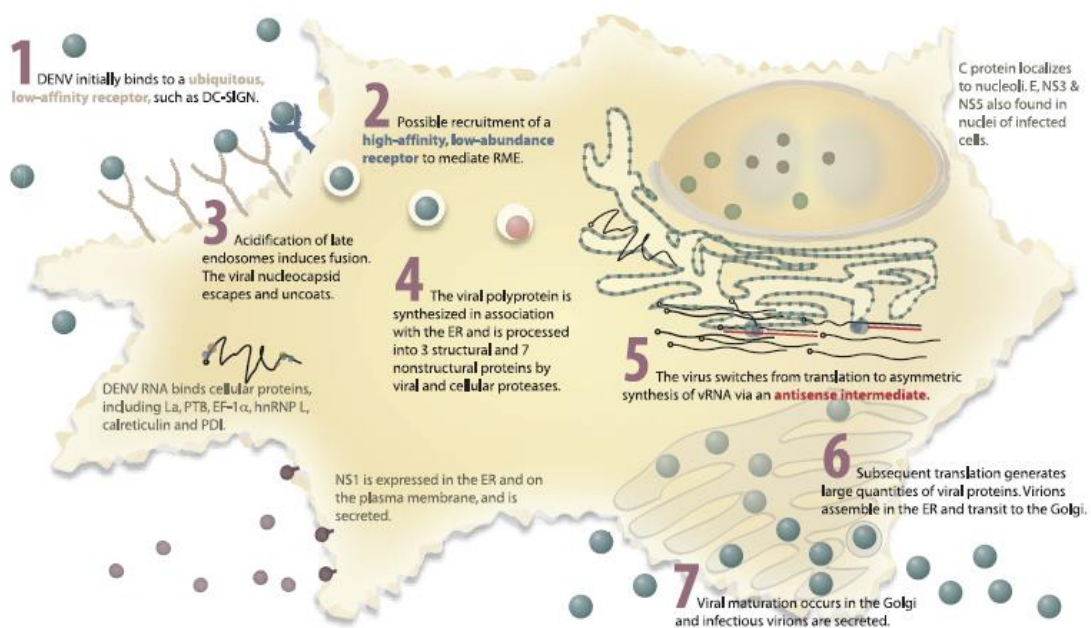
##### **2.1.2 Etiologi**

Demam dengue dan demam berdarah dengue disebabkan oleh virus dengue yang ditularkan oleh nyamuk. Virus dengue termasuk dalam genus Flavivirus, keluarga Flaviviridae yang terdapat 4 serotipe yaitu DEN-1, DEN-2, DEN -3, dan DEN-4. Flavivirus merupakan virus dengan diameter 30 nm terdiri dari asam ribonukleat rantai tunggal dengan berat molekul  $4 \times 10^6$ . Keempat serotype virus tersebut semuanya dapat menyebabkan demam dengue atau demam bedarah dengue. DEN-3 merupakan serotipe terbanyak yang ditemukan di Indonesia.<sup>8</sup>

### 2.1.3 Patogenesis

Siklus intraseluler virus dengue hampir serupa dengan siklus virus lain yang juga tergolong dalam genus flavivirus (Gambar 1). Infeksi virus dengue dimulai saat vektor mengambil darah host dan memasukkan virus ke dalamnya. Virus dengue berikatan dan masuk ke dalam sel host melalui proses endositosis yang dimediasi oleh reseptor afinitas rendah seperti *DC Sign (dendritic cells)*. Selama terjadi internalisasi dan asidifikasi endosome, virus berfusi dengan membran vesikuler mengakibatkan masuknya nukleokapsid menuju sitoplasma dengan genome tanpa amplop (*uncoatinggenome*).<sup>21</sup>

Selanjutnya proses translasi terjadi di membran retikulum endoplasma, suatu protein *intermediate* rantai negatif terbentuk dan menjadi dasar dicetaknya beberapa rantai RNA virus (vRNA). Sehingga terbentuklah protein virus dalam jumlah yang banyak. Bersama dengan struktur protein lainnya seperti inti (*core*), premembran (prM), dan amplop (E), vRNA akan menjadi cikal bakal virus dengue yang baru. Pematangan virus terjadi dikompartemen golgi dan akhirnya akan disekresikan keluar sel menuju sirkulasi.<sup>21</sup>



**Gambar 1.** Siklus intraseluler virus dengue

Dikutip dari *Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis, J Virol*<sup>21</sup>

Patogenesis menurut buku yang ditulis oleh Dr. dr. Sutaryo, Sp.A (K) patogenesis infeksi dengue dibagi menjadi empat teori, yaitu teori genetika, imunopatologi, virologi dan hematopatologi.<sup>9</sup>

#### A. Teori Genetika

Hubungan antara *dengue haemorrhagic fever* (DHF) dan *dengue shock syndrome* (DSS) dan sistem histokompatibilitas atau HLA, HLA-A1, HLA-B blank, HLA-CW1, dan HLA-A29 lebih bermakna terkena DHF bila dibanding dengan kontrol normal. Suatu korelasi yang positif terjadi antara DSS dengan HLA-A2 dan HLA- blank tetapi dengan HLA-A13 terjadi korelasi yang negatif (WHO, 1985). Suatu penelitian di Jakarta oleh Witham *et al.*, (1990) menemukan hasil yang menarik yaitu HLA lokus B-35, AW-33, CW4 dan DR-7 banyak dijumpai pada kasus syok, sedang BW51, BW62, dan DRA banyak dijumpai pada kasus DHF

tanpa syok. Hal itu menimbulkan dugaan bahwa faktor genetik memegang peranan untuk timbulnya kasus syok.<sup>9</sup>

## B. Teori Immunopatologi

### B.1. Teori klasik aktivasi komplemen

Virus merupakan antigen. Tubuh membentuk antibodi yaitu IgA, Ig G, dan IgM. Dibuktikan bahwa pada jaringan terdapat kompleks imun antigen-antibodi. Komplek antigen antibodi akan mengaktivasi komplemen. Aktivasi komplemen akan mengeluarkan C3a dan C5a, yang akan meningkatkan permeabilitas kapiler. Kenaikan permeabilitas kapiler akan menyebabkan bocornya plasma sehingga menimbulkan hipovolemia, hemokonsentrasi dan syok.<sup>9</sup>

### B.2. Hipotesis infeksi sekunder dengan serotipe lain yang berurutan

Dengue mempunyai empat serotipe yaitu Den-1, 2, 3, dan 4. Infeksi pertama ada reaksi antibodi yang terbentuk bersifat monotipik, pada infeksi yang kedua reaksi antibodi yang terbentuk bersifat heterotipik.<sup>9</sup>

Sabin (1952) menemukan bahwa kejadian manifestasi klinis ternyata lebih berat dari pada reinfeksi dengan virus jenis lain pada beberapa waktu setelah serangan pertama.<sup>9</sup>

Antibodi terhadap dengue sebelum infeksi yang kedua merupakan faktor penting patogenesis dengue. Menurut hipotesis ini, infeksi dengue primer pada umumnya menyebabkan penyakit yang ringan. Infeksi sekunder pada individu yang telah mempunyai antibodi heterolog merupakan kondisi kritis untuk terjadinya DHF atau DSS (Halstead, 1989; Sangkawibha, *et al.*, 1984).<sup>9</sup>

### B.3. Peranan *Antibody Dependent Enhancement* (ADE)

Semua peningkatan replikasi virus karena pengaruh keberadaan antibodi sebelumnya disebut *antibody dependent enhancement* (ADE). Pada ADE antibodi antiviral yang terbentuk harus tidak menetralkan virus. Antibodi spesifik pada kadar subnetralisasi mempertinggi perkembangbiakan virus (Halstead et al., 1980).<sup>9</sup>

Waktu infeksi primer, antibodi mula-mula meninggi kemudian selang beberapa waktu menurun, sampai mencapai kadar subnetralisasi. Waktu infeksi sekunder, antigen virus dan antibodi subnetralisasi membentuk ikatan mirip kompleks imun. Kompleks imun akan berikatan dengan reseptor Fc $\gamma$  yang banyak terdapat terutama pada monosit dan makrofag sehingga memudahkan virus menginfeksi sel. Semakin banyak virus masuk semakin banyak jumlah yang bereplikasi didalam makrofag, selanjutnya virus keluar dari sel, sehingga terjadi viremia.<sup>3,9</sup>

#### B.4. Teori peran IgM

Kadar IgM yang spesifik pada waktu awal dengue masuk tubuh akan berperan untuk eliminasi virus. Kalau IgM spesifik tersebut cukup banyak, eliminasi virus berhasil baik, maka penyakit akan berjalan ringan. Kalau IgM spesifik sangat rendah, eliminasi virus tidak mencukupi, infeksi akan berjalan lebih berat.<sup>9</sup>

#### B.5. Teori sitokin atau mediator

Sitokin atau mediator adalah semua produk sel yang meliputi produk dari monosit, limfosit atau sel lain. Nama produknya bermacam-macam yaitu *interleukin*, limfokin, monokin, *tumor necrosis factor* (TNF).<sup>9</sup>

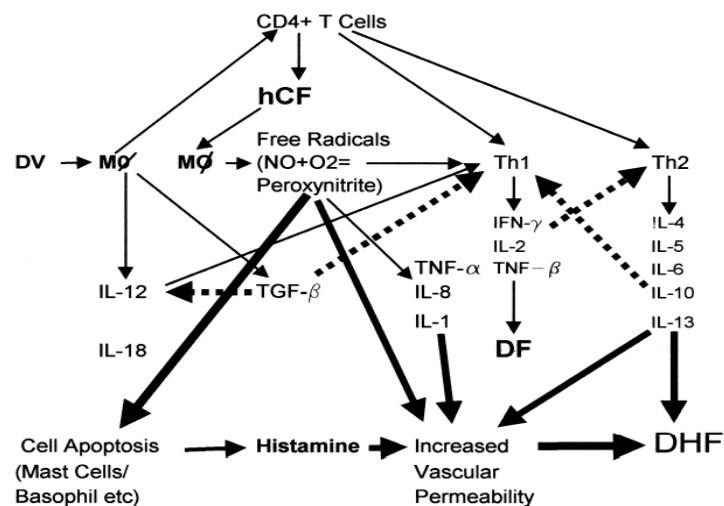
Makrofag atau limfosit atau sel tubuh lain akan bereaksi apabila ada infeksi. Salah satu bentuk reaksi tersebut adalah mengeluarkan bermacam-macam bentuk mediator yaitu limfokin, sitokin, dan sebagainya.<sup>9</sup>

Monosit yang terinfeksi virus dengue akan melepaskan beberapa sitokin yaitu INF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan IL-10. Produksi TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  yang dikenal untuk mengaktifkan sel endotel pembuluh darah dan menyebabkan kebocoran vaskuler. Sedangkan TNF- $\alpha$  dan IL-10 terlibat dalam trombositopenia dan manifestasi hemoragik. Peningkatan IL-10 berhubungan dengan kerusakan trombosit dan penurunan regulasi fungsi limfosit dan trombosit.<sup>22</sup>

Limfosit B (sel B) berkontribusi patogenesis dengan memproduksi titer tinggi antiplatelet dan anti-endotel autoantibodi sel, terutama pada pasien DBD dan DSS, yang bisa menyebabkan koagulopati dan vaskulopati. Infeksi virus juga menginduksi limfosit B untuk memproduksi IL-6 dan TNF- $\alpha$  yang ditemukan meningkat khususnya di pasien DHF dan DSS dan mempengaruhi sel-sel endotel. Peningkatan kadar IL-6 telah terbukti berkorelasi dengan defisiensi faktor XII koagulasi dan dengan peningkatan kadar antiplatelet dan anti-endotel autoantibodi sel serta komponen fibrinolitik, seperti jaringan-jenis *plasminogen activator* pada pasien dengan infeksi dengue virus (DV).<sup>23</sup>

Sel T helper /CD4 merupakan sel regulasi. Berdasarkan kemampuan sitokin yang diproduksi terbagi menjadi Th1 dan Th2. Virus dengue bereplikasi di makrofag dan dipresentasikan untuk mengaktifasi sel CD4 yang memproduksi *human cytotoxic factor* (hCF). *Human cytotoxic factor* menginduksi kaskade sitokin yang dapat merespon Th1 menyebabkan penyakit yang ringan (DD) atau

dapat merespon Th2 yang menghasilkan berbagai derajat dari penyakit yang lebih parah (DBD). Sitokin yang dihasilkan Th1 adalah  $\text{INF-}\gamma$ , IL-2 dan  $\text{TNF-}\beta$  yang bertanggung jawab atas reaksi inflamasi yang diperantarai oleh sel (*cell mediated*), hipersensitivitas tipe lambat, kerusakan jaringan dan penyakit autoimun. Sedangkan Th2 mensekresikan sitokin berupa IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 dan IL-13 yang membantu sel B memproduksi antibodi.<sup>10</sup>



**Gambar 2.** Dengue Virus (DV) menginduksi kaskade sitokin.

Dikutip dari *Cytokine cascade in dengue hemorrhagic fever implications for pathogenesis*, FEMS Immunol Med Microbiol<sup>10</sup>

Neutrofil merupakan lini pertama pertahanan tubuh. Neutrofil memerangi mikroorganisme dengan cara fagositosis. Patogen yang difagosit dihancurkan intraselular melalui mediator yang disimpan di granula neutrofilik yaitu peptida antimikrobal, enzim proteolitik, dan ROS yang dihasilkan melalui aksi NADPH oksidase. Aktivasi neutrofil dapat menghasilkan beberapa sitokin dan kemokin yaitu TNF, IL-6, IL-8, dan IFN yang dapat merekrut dan mengaktifkan lebih banyak

neutrofil ke tempat infeksi dan meningkatkan respon imun ini. Selain itu, melalui pelepasan *neutrophil extracellular traps* (NETs) dapat menjebak virus dan mengnonaktifkan virus tersebut melalui molekul antimikrobia yang terikat pada NETs.<sup>18</sup>

Infeksi virus dapat menyebabkan terjadinya apoptosis pada neutrofil. Rentang normal hidup neutrofil adalah 8-20 jam sebelum memasuki program kematian sel dan di bersihkan oleh makrofag. Adanya stimulasi oleh sinyal inflamasi dapat memperpanjang kelangsungan hidup neutrofil sampai beberapa hari. Tingkat apoptosis berkorelasi positif dengan tingkat keparahan penyakit sehingga mendukung peran protektif neutrofil dalam respon antivirus.<sup>18</sup>

### C. Teori Virologi

#### C.1. Teori virulensi virus

Teori virulensi virus mengatakan bahwa untuk timbulnya DHF tidak perlu dua kali infeksi, satu kali saja cukup bila virusnya virulen. Den-3 banyak menimbulkan kematian di Malaysia dan Indonesia.<sup>9</sup>

#### C.2. Teori Apoptosis

Pada apoptosis, virus dengue yang masuk sel sasaran akan menyebabkan sel melepaskan sitokrom-c. Pelepasan sitokrom-c melalui Apaf-1 akan mengaktifkan prokaspase-9 inaktif menjadi kaspase-9 aktif. Kaspase-9 akan mengaktifkan prokaspase-3 inaktif menjadi kaspase-3 aktif yang akan merangsang apoptosis.<sup>9</sup>

Pada waktu virus dengue ditanam pada kultur jaringan sel neuroblastoma mencit dan sel hepatoma manusia ternyata ada proses apoptosis (Depres *et al.*,



1996; Marrianneau *et al.*, Jan *et al.*, 2000), sehingga diduga semakin berat proses apoptosis, semakin berat penyakitnya.<sup>9</sup>

### C.3. Teori APC (Antigen-Presenting Cell)

Respon imun dibagi menjadi respon imun bawaan dan didapat. Secara umum mikroorganisme atau protein asing akan diterima oleh sejumlah sel khusus, yaitu *antigen presenting cell* (APC). Sel ini memakan mikroorganisme. Kalau tidak dapat mematikan mikroorganisme tersebut sel APC akan minta tolong kawan dekatnya yaitu limfosit T.<sup>9</sup>

Sel-sel T *helper* memobilisasi baik respon kekebalan humoral maupun respon kekebalan yang diperantarai sel. Reseptor sel T *helper* mengenali kompleks MHC kelas II dengan antigen yang diperlihatkan pada permukaan-permukaan *antigen-presenting cell* (APC), umumnya adalah makrofaga. Interaksi kedua sel itu ditingkatkan oleh CD4, protein permukaan T *helper* yang berikatan dengan protein MHC kelas II pada APC. Makrofaga mensekresi IL-1, yaitu sejenis sitokin yang turut mengaktifkan sel T *helper*. Sel T yang aktif akan tumbuh dan membelah, dan menghasilkan klon sel T *helper*, yang semuanya memiliki reseptor yang terpasang dengan molekul MHC yang juga berikatan dengan antigen spesifik yang memicu respon tersebut. Sel T *helper* tersebut kemudian mensekresikan sitokin IL-2, yang memperbesar respon yang diperantarai sel dengan cara merangsang proliferasi dan aktivitas semua sel T *helper* di daerah tersebut. IL-2 dan sitokin lain juga membantu mengaktifkan sel B, yang berfungsi dalam kekebalan tubuh humoral, dan sel T sitotoksik, yang berfungsi dalam respon kekebalan yang diperantai sel.<sup>24</sup>

Reseptor dari sel T sitotoksik mengenali kompleks MHC kelas I dengan antigen pada permukaan suatu sel yang terinfeksi. Interaksi ini ditingkatkan oleh CD8, yang berikatan dengan protein MHC kelas 1, dan juga oleh interleukin-2 dari sel T *helper*. Sel T sitotoksik yang diaktifkan itu melepaskan perforin. Perforin membuat pori pada membran sel yang terinfeksi sehingga ion dan air memasuki sel melalui pori dan sel yang terinfeksi tersebut lisis atau pecah.<sup>24</sup>

Sel B akan mensekresikan antibodi oleh sel plasma. Kemudian terjadi pengikatan antibodi ke antigen agar dinetralisir dengan menghalangi tempat pengikatan virus agar dirusak oleh fagosit atau sistem komplemen protein.<sup>24</sup>

Infeksi dengue berasal dari nyamuk yang menggigit kulit, maka ada dua macam sel APC yaitu pertama, yang ada dikulit (sel langerhans, sel dendritik, dan keratinosit). Kedua, yang ada di peredaran darah, sehingga jika virus langsung masuk ke peredaran darah maka monosit dan makrofag yang pertama disinggahi adalah jaringan seperti hepar, lien, sumsum tulang dan sebagainya).<sup>9</sup>

Sel dendritik sangat penting untuk mengawali suatu proses imunologis. Sel ini akan menangkap virus dengue, memproses, dan mempresentasikan MHC-peptida virus dipermukaan sel. Maturasi sel dendritik ini ditunjukkan dengan kemampuannya untuk menangkap antigen sampai mempresentasikan dipermukaan sel. Kualitas maturitas ini yang akan mempengaruhi kualitas proses imunologi selanjutnya (Banchereau *and* Steinman, 1998; Corinti *et al*, 2001; Fukao *et al.*, 2001). Proses maturasi sel dendritik dipengaruhi oleh IL-10, IL-12 dan interferon gamma. Jadi virus dengue memacu maturasi atau mengaktifasi sel dendritik, kemudian sel dendritik mengeluarkan TNF- $\alpha$  dan INF- $\alpha$  , tetapi tidak memproduksi

IL-6 dan IL-12 (Ho *et al.*, 2001 ; Libraty *et al.*, 2001). Produksi dari sel dendritik akan berpengaruh pada sifat respon sel T apakah akan kearah Th1 atau Th2 (Lanzavecchia *and* Sallusto, 2001).<sup>9</sup>

#### D. Teori Hematopatologi

##### D.1. Trombopati dan trombositopeni

Faktor-faktor penyebab trombositopeni pada infeksi dengue adalah insufisiensi sumsum tulang, gangguan trombosit di sirkulasi misalnya: *disseminated intravascular coagulation* (DIC), kompleks imun, destruksi perifer, menempel pada endotel yang rusak, dan agregasi.<sup>9</sup>

Depresi sumsum tulang menyebabkan trombositopeni. Pada demam hari keempat, sumsum tulang hiposeluler dan jumlah megakariosit berkurang. Pada hari ketujuh sampai kesembilan, sumsum tulang hiperseluler. Dalam keadaan normal satu megakariosit memproduksi 3000 sampai 4000 trombosit. Produksi trombosit dikontrol secara humoral oleh trombopoetin, yang diproduksi oleh ginjal dan hati (Foreman, 1989). Hati pada infeksi dengue merupakan target organ. Pada penyakit dengue yang lebih berat, gangguan hati dan trombositopeni semakin berat. Faktor lain yang mungkin mempengaruhi trombositopeni ialah destruksi perifer atau gangguan maturasi (Srichaikul, 1989). Penelitian Malasit *et al.*, (1990) menemukan hubungan antara trombosit dengan komplemen c3. Fragmen dari c3 terdapat pada permukaan membrane trombosit. Semakin banyak fragmen c3 yang melekat semakin berat penyakitnya. Diduga kejadian tersebut berakibat pada penurunan fungsi dan jumlah trombosit.<sup>9</sup>

Penurunan fungsi trombosit ini yang menyebabkan perdarahan pada dengue meskipun jumlah trombosit lebih dari 100.000 milimeter kubik. Kerusakan sel endotel vascular oleh dengue akan meningkatkan agregasi trombosit yang berakhir dengan trombositopeni.<sup>9</sup>

Protein NS1 yang paling berperan dalam mekanisme autoimun dalam patogenesis infeksi virus dengue. Antibodi terhadap protein NS1 dengue menunjukkan reaksi silang dengan sel endotel dan trombosit sehingga menimbulkan gangguan pada kedua sel tersebut serta dapat memacu respon inflamasi. Proses autoimun ini diduga kuat karena terdapat kesamaan atau kemiripan antara protein NS1 dan prM dengan komponen tertentu yang terdapat pada sel endotel dan trombosit yang disebut sebagai *molecular mimicry*. Autoantibodi yang bereaksi dengan komponen yang dimaksud, mengakibatkan sel yang mengandung molekul hasil ikatan antara keduanya akan dihancurkan oleh makrofag atau mengalami kerusakan. Akibatnya, pada trombosit terjadi penghancuran sehingga menyebabkan trombositopenia dan pada sel endotel terjadi peningkatan permeabilitas yang mengakibatkan perembesan plasma.<sup>3</sup>

#### D.2. Koagulopati

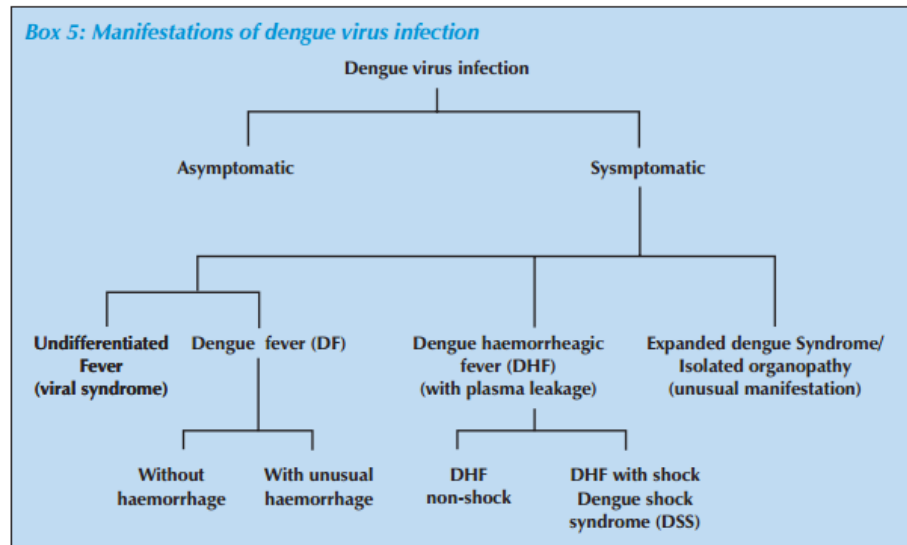
Komplek virus antibodi yang terbentuk akan dapat mengaktifkan sistem koagulasi yang dimulai dari aktivasi faktor Haegeman (faktor XII) menjadi bentuk aktif (faktor XIIa). Selanjutnya faktor XIIa ini akan mengaktifkan faktor koagulasi lainnya secara berurutan mengikuti suatu kaskade sehingga akhirnya terbentuk fibrin.<sup>8,25</sup>

Faktor XIIa juga akan mengaktifkan sistem fibrinolisis, yaitu terjadi perubahan plasminogen menjadi plasmin melalui proses enzimatik. Plasmin memiliki sifat proteolitik dengan sasaran khusus yaitu fibrin. Fibrin polimer akan dipecah menjadi fragmen X dan Y. Selanjutnya fragmen Y dipecah menjadi fragmen D dan fragmen E yang dikenal sebagai D-dimer. Degradasi fibrin ini memiliki sifat antikoagulan, sehingga jumlah yang cukup banyak akan menghambat hemostasis. Aktivasi sistem koagulasi dan fibrinolisis yang berkepanjangan berakibat menurunnya berbagai faktor koagulasi seperti faktor II, V, VII, VIII, IX, dan X serta plasminogen. Hal ini memperberat perdarahan yang terjadi pada penderita DBD.<sup>8,25</sup>

Pada fibrinolisis, yang bertugas melisiskan tumpukan fibrin adalah plasmin. Plasmin ini dibentuk dari plasminogen. Pada dengue ada kesamaan antara protein virus dengue dan plasminogen. Protein virus dengue yang sama adalah protein E. Waktu virus dengue masuk, tubuh membentuk antibodi terhadap protein E. Tetapi antibodi yang dibentuk itu diduga akan mengikat plasminogen. Akibatnya plasminogen turun, tidak terbentuk cukup plasmin karena plasminogen tidak cukup, menyebabkan tumpukan fibrin tak terkontrol.<sup>9</sup>

#### **2.1.4 Manifestasi Klinis**

Manifestasi klinis infeksi virus dengue sangat luas dapat bersifat asimtomatik/tak bergejala, demam yang tidak khas/sulit dibedakan dengan infeksi virus lain (*sindrom virus/viral syndrome, undifferentiated fever*), demam dengue (DD), demam berdarah dengue (DBD) dan *expanded dengue syndrome/organopati*.<sup>3</sup>



**Gambar 3.** Manifestasi infeksi virus dengue.

Dikutip dari *Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever*, WHO 2011<sup>2</sup>

Bayi, anak- anak dan dewasa yang telah terinfeksi virus dengue, terutama untuk pertama kalinya (infeksi pimer), dapat menunjukkan manifestesasi klinis berupa demam sederhana yang tidak khas, yang sulit dibedakan dengan demam akibat infeksi virus lain. Manifestasi klinis tersebut pada umumnya ditemukan pada saat dilakukan penelitian mengenai penyebab demam pada kelompok masyarakat tertentu (*survey demam/ fever survey*). Ruam makulopapular dapat menyertai demam atau pada saat penyembuhan. Gejala gangguan saluran napas dan pencernaan sering ditemukan.<sup>3</sup>

#### **2.1.4.1 Demam Dengue**

Demam dengue sering ditemukan pada anak besar, remaja, dan dewasa. Setelah melalui masa inkubasi dengan rata-rata 4-6 hari (rentang 3-14 hari), timbul

gejala berupa demam, myalgia, sakit punggung, dan gejala konstitusional lain yang tidak spesifik seperti rasa lemah (malaise), anoreksia, dan gangguan rasa kecap. Demam pada umumnya timbul mendadak, tinggi (39°C- 40°C), terus – menerus (pola demam kurva kontinu), bifasik, biasanya berlangsung antara 2-7 hari. Pada hari ketiga sakit pada umumnya suhu tubuh turun, namun masih di atas normal, kemudian suhu naik tinggi kembali, pola ini disebut sebagai pola demam bifasik. Demam disertai dengan myalgia, sakit punggung (karena gejala ini, demam dengue pada masa lalu disebut sebagai *breakbone fever*), arthralgia, muntah, fotofobia (mata seperti silau walau terkena cahaya dengan intensitas rendah) dan nyeri retroorbital pada saat mata digerakkan atau ditekan. Gejala lain dapat ditemukan berupa gangguan pencernaan (diare atau konstipasi), nyeri perut, sakit tenggorok, dan depresi.<sup>3</sup>

Pada hari sakit ke-3 atau 4 ditemukan ruam makulopapular atau rubeliformis, ruam ini segera berkurang sehingga sering luput dari perhatian orangtua. Pada masa penyembuhan timbul ruam di kaki dan tangan berupa ruam makulopapular dan petekie diselingi bercak-bercak putih (*White island in the sea of red*), dapat disertai rasa gatal yang disebut sebagai ruam konvalesens. Manifestasi perdarahan pada umumnya sangat ringan berupa uji tourniquet yang positif ( $\geq 10$  petekie dalam area 2,8 x2,8 cm) atau beberapa petekie spontan. Pada beberapa kasus demam dengue dapat terjadi perdarahan masif.<sup>3</sup>

Pemeriksaan laboratorium menunjukkan jumlah leukosit yang normal, namun pada beberapa kasus ditemukan leukositosis pada awal demam, namun kemudian terjadi leukopenia dengan jumlah PMN yang turun, dan ini berlangsung

selama fase demam. Jumlah trombosit dapat normal atau menurun ( $100.000-150.000/\text{mm}^3$ ), jarang ditemukan jumlah trombosit kurang dari  $50.000/\text{mm}^3$ . Peningkatan nilai hematokrit sampai 10% mungkin ditemukan akibat dehidrasi karena demam tinggi, muntah, atau karena asupan cairan yang kurang. Pemeriksaan serum biokimia pada umumnya normal, SGOT, dan SGPT dapat meningkat.<sup>3</sup>

#### **2.1.4.2 Demam Berdarah Dengue**

Manifestasi klinis DBD dimulai dengan demam yang tinggi, mendadak, kontinyu, kadang bifasik, berlangsung antara 2-7 hari. Demam disertai dengan gejala lain yang sering ditemukan pada demam dengue seperti muka kemerahan (*facial flushing*), anoreksia, myalgia dan arthralgia. Gejala lain dapat berupa nyeri epigastrik, mual, muntah, nyeri di daerah subkostal kanan atau nyeri abdomen difus, kadang disertai sakit tenggorok. Faring dan konjungtiva yang kemerahan dapat ditemukan pada pemeriksaan fisik. Demam dapat mencapai suhu  $40^\circ\text{C}$ , dan dapat disertai kejang demam.<sup>3</sup>

Manifestasi perdarahan dapat berupa uji tourniquet yang positif, petekie spontan yang dapat ditemukan di daerah ekstremitas, aksila, muka dan palatum mole. Epistaksis dan perdarahan gusi dapat ditemukan, kadang disertai dengan perdarahan ringan saluran cerna, hematuria lebih jarang ditemukan.<sup>3</sup>

Ruam mukopapular atau rubeliformis dapat ditemukan fase awal sakit, namun berlangsung singkat sehingga sering luput dari pengamatan orang tua. Ruam konvalesens seperti pada demam dengue, dapat ditemukan pada fase penyembuhan. Hepatomegai ditemukan sejak fase demam, dengan pembesaran yang bervariasi antara 2-4 cm bawah *arcus costae*. Hepatomegali tidak disertai dengan ikterus dan



tidak berhubungan dengan derajat penyakit, namun hepatomegali lebih sering ditemukan pada DBD dengan syok (sindrom syok dengue/SSD).<sup>3</sup>

Pada DBD terjadi Kebocoran plasma yang secara klinis berbentuk efusi pleura, apabila kebocoran plasma lebih berat dapat ditemukan asites. Pemeriksaan rontgen foto dada posisi lateral dekubitus kanan, efusi pleura terutama di hemithoraks kanan merupakan temuan yang sering dijumpai. Derajat luasnya efusi pleura seiring dengan beratnya penyakit. Pemeriksaan ultrasonografi dapat dipakai untuk menemukan asites dan efusi pleura. Penebalan dinding kandung empedu (*Gall blader wall thickening*) mendahului manifestasi klinis kebocoran plasma lain. Peningkatan nilai hematokrit ( $\geq 20\%$  dari data dasar) dan penurunan kadar protein plasma terutama albumin serum ( $>0,5$  g/dl dari data dasar) merupakan tanda indirek kebocoran plasma. Kebocoran plasma berat menimbulkan berkurangnya volume intravaskular yang akan menyebabkan syok hipovolemi yang dikenal sebagai sindrom syok dengue (SSD) yang memperburuk prognosis.<sup>3</sup>

#### **2.1.4.2.1. Perjalanan penyakit DBD**

Manifestasi klinis DBD terdiri atas 3 fase yaitu fase demam, kritis, serta konvalesens.<sup>3</sup>

##### **A. Fase Demam**

Pada kasus ringan semua tanda dan gejala sembuh seiring dengan menghilangnya demam. Penurunan demam terjadi secara lisis, artinya suhu tubuh menurun segera, tidak secara bertahap. Menghilangnya demam dapat disertai berkeringat dan perubahan pada laju nadi dan tekanan darah, hal ini merupakan gangguan ringan sistem sirkulasi akibat kebocoran plasma yang

tidak berat. Pada kasus sedang sampai berat terjadi kebocoran plasma yang bermakna sehingga akan menimbulkan hipovolemi dan bila berat menimbulkan syok dengan mortalitas yang tinggi.

#### B. Fase Kritis (fase syok)

Fase kritis terjadi pada saat demam turun (*time of fever defervescence*), pada saat ini terjadi puncak kebocoran plasma sehingga pasien mengalami syok hipovolemi. Kewaspadaan dalam mengantisipasi kemungkinan terjadinya syok yaitu dengan mengenal tanda dan gejala yang mendahului syok (*warning signs*). Perdarahan mukosa spontan atau perdarahan di tempat pengambilan darah merupakan manifestasi perdarahan penting. Hepatomegali dan nyeri perut sering ditemukan. Penurunan jumlah trombosit yang cepat dan progresif menjadi dibawah  $100.000 \text{ sel/mm}^3$  serta kenaikan hematokrit di atas data dasar merupakan tanda awal perembesan plasma, dan pada umumnya didahului oleh leukopenia ( $\leq 5.000 \text{ sel/mm}^3$ ).

Peningkatan Hematokrit diatas data dasar merupakan salah satu tanda paling awal yang sensitif dalam mendeteksi perembesan plasma yang pada umumnya berlangsung selama 24-48 jam. Peningkatan hematokrit mendahului perubahan tekanan darah serta volume nadi, oleh karena itu pengukuran hematokrit berkala sangat penting.

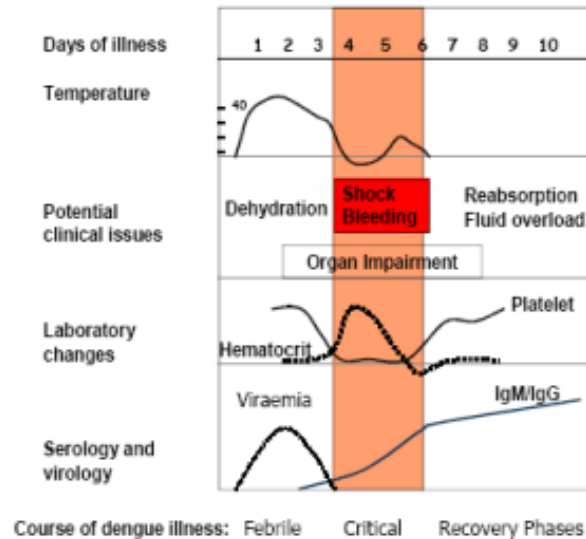
Bila syok terjadi, mula-mula tubuh melakukan kompensasi (syok terkompensasi), namun apabila mekanisme tersebut tidak berhasil pasien akan jatuh ke dalam syok dekompensasi yang dapat berupa syok

dekompensasi yang dapat berupa syok hipotensif dan *profound shock* yang menyebabkan asidosis metabolik, gangguan organ progresif, dan koagulasi intravaskular diseminata.

Perdarahan hebat yang terjadi menyebabkan penurunan hematokrit, dan jumlah leukosit yang semula leukopenia dapat meningkat sebagai respon stress pada pasien dengan perdarahan hebat. Beberapa pasien masuk fase kritis perembesan plasma dan kemudian mengalami syok sebelum demam turun, pada pasien tersebut peningkatan hematokrit serta trombositopenia terjadi sangat cepat.

#### C. Fase penyembuhan ( fase konvalesens)

Apabila pasien dapat melalui fase kritis yang berlangsung sekitar 24-48 jam, terjadi reabsorpsi cairan dari ruang ekstrasvaskular ke dalam ruang intravaskular yang berlangsung secara bertahap pada 48-72 jam berikutnya. Keadaan umum dan nafsu makan membaik, gejala gastrointestinal mereda, status hemodinamik stabil, dan diuresis menyusul kemudian. Hematokrit kembali stabil atau mungkin lebih rendah karena efek dilusi cairan yang direabsorpsi. Jumlah leukosit mulai meningkat segera setelah penurunan suhu tubuh akan tetapi pemulihan jumlah trombosit umumnya lebih lambat. Gangguan pernafasan akibat efusi pleura masif dan ascites, edema paru atau gagal jantung kongestif akan terjadi selama fase kritis dan/atau fase pemulihan jika cairan intravena diberikan berlebihan.



**Gambar 4.** Perjalanan Penyakit Infeksi Dengue

Dikutip dari buku pedoman diagnosis dan tatalaksana infeksi virus dengue pada anak.<sup>3</sup>

## 2.1.6. Diagnosis

### 2.1.6.1. Demam dengue

Diagnosis klinis demam dengue<sup>3</sup>

- Demam 2-7 hari yang timbul mendadak, tinggi, terus menerus, bifasik.
- Manifestasi perdarahan baik spontan seperti petekie, purpura, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis dan atau melena, maupun berupa uji tourniquet positif.
- Nyeri kepala, myalgia, artralia, nyeri retroorbital.
- Dijumpai kasus DBD baik di lingkungan sekolah, rumah atau disekitar rumah.
- Leukopenia  $<4000/\text{mm}^3$
- Trombositopenia  $<100.000/\text{mm}^3$

Apabila ditemukan gejala demam ditambah dengan adanya dua atau lebih tanda dan gejala lain, diagnosis klinis demam dengue dapat ditegakkan.

#### **2.1.6.2. Demam Berdarah Dengue**

Menurut Kriteria WHO (2011) pemeriksaan laboratorium demam berdarah dengue adalah sebagai berikut: <sup>2</sup>

- 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 ( $<5000$  sel/mm<sup>3</sup>) dan rasio neutrofil-limfosit (neutrofil $<$ 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.
- 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.
- Hematokrit normal pada fase awal demam. Peningkatan kecil dapat terjadi karena demam 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.

- Trombositopenia dan hemokonsentrasi merupakan penemuan tetap dari DBD. Berkurangnya jumlah platelet di bawah 100.000 sel/mm<sup>3</sup> biasanya terjadi pada hari ketiga-sepuluh. Peningkatan hematokrit terjadi pada semua kasus DBD, khususnya kasus syok. Hemokonsentrasi dengan peningkatan hematokrit sebesar 20% atau lebih merupakan bukti obyektif adanya kebocoran plasma. Harus dicatat bahwa level hematokrit mungkin dipengaruhi oleh penggantian volume yang terlalu dini atau perdarahan
- Penemuan lain adalah hipoproteinemia/ albuminemia (sebagai konsekuensi kebocoran plasma), hiponatremia, dan kenaikan ringan AST serum ( $\leq$ 200 U/L) dengan rasio AST:ALT $>$ 2
- Albuminuria ringan sesaat juga dapat terlihat
- Berak darah
- 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.
- Waktu tromboplastin sebagian dan waktu protrombin memanjang pada sepertiga sampai setengah kasus DBD. Waktu trombin juga memanjang di kasus yang berat.

- Hiponatremia terjadi beberapa kali pada DBD dan lebih parah pada syok.
- Hipokalsemia (dikoreksi dengan hipoalbuminemia) terjadi pada seluruh kasus DBD, levelnya lebih rendah pada derajat 3 dan 4
- Asidosis metabolik juga sering ditemukan di kasus dengan syok berkepanjangan. Kadar nitrogen urea dalam darah meningkat pada syok berkepanjangan.

Table 4: WHO classification of dengue infections and grading of severity of DHF

DF/ DHF	Grade	Signs and Symptoms	Laboratory
DF		Fever with two of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Headache.</li> <li>• Retro-orbital pain.</li> <li>• Myalgia.</li> <li>• Arthralgia/bone pain.</li> <li>• Rash.</li> <li>• Haemorrhagic manifestations.</li> <li>• <b>No evidence of plasma leakage.</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucopenia (wbc <math>\leq 5000</math> cells/mm<sup>3</sup>).</li> <li>• Thrombocytopenia (Platelet count <math>&lt; 150\,000</math> cells/mm<sup>3</sup>).</li> <li>• Rising haematocrit (5% – 10%).</li> <li>• No evidence of plasma loss.</li> </ul>
DHF	I	Fever and haemorrhagic manifestation (positive tourniquet test) and <b>evidence of plasma leakage</b>	Thrombocytopenia $< 100\,000$ cells/mm <sup>3</sup> ; HCT rise $\geq 20\%$
DHF	II	As in Grade I plus spontaneous bleeding.	Thrombocytopenia $< 100\,000$ cells/mm <sup>3</sup> ; HCT rise $\geq 20\%$ .
DHF#	III	As in Grade I or II plus circulatory failure (weak pulse, narrow pulse pressure ( $\leq 20$ mmHg), hypotension, restlessness).	Thrombocytopenia $< 100\,000$ cells/mm <sup>3</sup> ; HCT rise $\geq 20\%$ .
DHF#	IV	As in Grade III plus profound shock with undetectable BP and pulse	Thrombocytopenia $< 100\,000$ cells/mm <sup>3</sup> ; HCT rise $\geq 20\%$ .

Source: <http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/Denguepublication/en/>

#: DHF III and IV are DSS

### Gambar 5. Klasifikasi derajat penyakit infeksi dengue

Dikutip dari *Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever*, WHO 2011<sup>2</sup>

## 2.1.7 Faktor Resiko

### 2.1.7.1 Umur

Umur adalah salah satu faktor yang mempengaruhi kepekaan terhadap infeksi virus dengue. Semua umur dapat diserang, meskipun baru berumur beberapa hari setelah lahir. Pengalaman pertama pada epidemik di Bangkok, anak-anak berumur muda terbukti paling peka (Hammon *et.al.*, 1960b; Cohen and Halstead,

1966). Demikian juga di Gorontalo Sulawesi, waktu epidemi DHF pertama, yang terkena terutama anak-anak berumur 1-5 tahun (Iubis *et al.*, 1977). Indonesia, Filipina, dan Malaysia anak-anak yang terserang DHF paling banyak pada umur 5-9 tahun (Sumarmo Sunaryo Poorwo Soedarmono, 1983). Menurut Sumarmo umur terserang DHF di Jakarta naik dari 4 tahun 2 bulan pada tahun 1975-1978 menjadi 4 tahun 11 bulan pada tahun 1979-1984. Penelitian di Kuba pada tahun 1981 menunjukkan bahwa umur mempunyai peranan yang penting untuk timbulnya gejala klinis berupa kebocoran plasma (Halstead, 1989).

#### **2.1.7.2 Jenis Kelamin**

Pada umumnya laki-laki dan perempuan mempunyai perbandingan yang sama. Perbandingan jenis kelamin di Filipina sekitar 1:1 (Chan, 1987). Epidemi dengue di Meksiko, tidak ada perbedaan antara dua jenis kelamin tersebut. Hal tersebut juga terjadi di Thailand walaupun kasus berat lebih banyak pada perempuan, tetapi hal itu secara statistik tidak banyak berbeda (Nimmannitya, 1987). Tidak ada perbedaan yang bermakna antara jumlah kasus laki-laki dan perempuan di Indonesia. Singapura melaporkan jumlah kasus laki-laki lebih tinggi dari pada perempuan yaitu 1,9 : 1 (Gosh, *et al.*, 1987). Hal ini menimbulkan pertanyaan seberapa banyak bias dari laporan tersebut. Sumarmo (1990) melaporkan tidak ada kejadian yang bermakna pada kejadian shock pada anak laki-laki dan perempuan.

#### **2.1.7.3 Status Gizi**

Teori nutrisi mempengaruhi derajat berat ringan penyakit ini dan ada hubungannya dengan teori imunologi, bahwa pada gizi yang baik mempengaruhi



peningkatan antibodi, dan karena ada reaksi antibodi yang cukup baik, maka terjadi infeksi dengue yang berat. Tetapi dari penelitian di Yogyakarta (Sugiyanto *et al.*, 1983), dan di Thailand, meskipun ada malnutrisi juga dapat terkena infeksi dengue yang berat. Jadi gizi tidak mempengaruhi derajat berat ringan penyakit.

## 2.2 Leukosit

Sel-sel sistem imun berasal dari sel prekursor pluripoten dalam sumsum tulang yang kemudian berdiferensiasi menjadi sel premyeloid, sel limfosit dan sel pre-monosit yang berdiferensiasi menjadi sel monosit dan makrofag. Jumlah normal hitung leukosit pada keadaan fisiologis di darah perifer dapat dilihat di gambar tabel dibawah.<sup>26</sup>

Tabel 2. Hitung leukosit fisiologis dalam darah perifer<sup>26</sup>

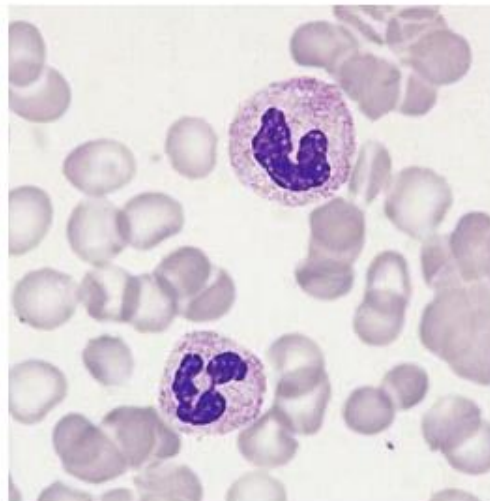
Jenis Sel	Jumlah
<b>Total Leukosit</b>	4000-9000/ $\mu$ l
<b>Basofil</b>	0-1%(absolut:0-90/ $\mu$ l)
<b>Eosinofil</b>	1-4% ( absolut: 40-360/ $\mu$ l)
<b>Neutrofil berinti batang</b>	0-4% ( absolut: 0-360/ $\mu$ l)
<b>Neutrofil berinti segmen</b>	50-7-% (absolut:2000-6300/ $\mu$ l)
<b>Monosit</b>	2-8% ( absolut: 80-720/ $\mu$ l)
<b>Limfosit</b>	25-45%( absolut:1000-4050/ $\mu$ l)

### 2.2.1 Neutrofil

Sistem imun non spesifik meliputi sistem fagosit mononuklear yaitu monosit dan makrofag, sistem fagosit polimorfonuklear (neutrofil dan eosinofil), basofil dan sel mast, sel NK, sel Null, sel K, serta sel dendritik.<sup>26</sup>

Neutrofil (polimorf) mempunyai inti yang padat yang khas yang terdiri dari 2 sampai 5 lobus, dan sitoplasma pucat dan tepi irregular yang mengandung banyak granula halus merah muda-biru (azurofilik) atau kelabu – biru. Granula dibagi menjadi primer, yang muncul pada stadium promielosit, dan sekunder (spesifik) yang muncul pada stadium mielosit dan berpredominasi pada neutrofil matang. Kedua jenis granula berasal dari lisosom. Jangka hidup neutrofil dalam darah hanya 8-20 jam.<sup>27</sup>

Granulopoiesis neutrofil terjadi di sumsum tulang yang dimulai dari sel yang paling tidak matang yaitu mieloblas, promielosit, mielosit neutrofil, kemudian mengalami pematangan sampai perkembangan sel lebih lanjut melalui pematangan inti membentuk metamielosit neutrofil, dan akhirnya migrasi fisiologis sel ke darah perifer dalam wujud granulosit neutrofil berinti batang dan granulosit neutrofil berinti segmen.<sup>28</sup>



**Gambar 6.** Neutrofil berinti batang (atas) dan neutrofil berinti segmen (bawah)

Dikutip dari buku Atlas Hematologi, EGC<sup>28</sup>

Pada stadium migrasi fisiologis sel ke darah perifer, granulosit neutrofil berinti batang memiliki ciri bentuk inti menjadi lebih langsing seperti huruf C atau

S tanpa tali penghubung. Gumpalan gumpalan kromatin bertambah kasar. Sitoplasmanya seperti sitoplasma metamielosit yaitu berwarna coklat abu abu muda atau coklat merah muda, tidak lagi tampak basofilik dan tanpa sentrosfer (Granula halus berwarna ungu kecoklatan muncul di tempat granula azurofilik). Granulosit neutrofil segmen memiliki inti sel yang mengalami segmentasi dengan penghubung yang berbentuk benang antar segmen. Mendekati batas inti berbentuk segmen, bagian penghubung segmen lebih tipis daripada 1/3 bagian inti yang paling tebal yang diukur dari kedua sisinya. Biasanya terdiri dari tiga atau empat segmen. Kromatin inti dan sitoplasma sama dengan granulosit berinti batang.<sup>28</sup>

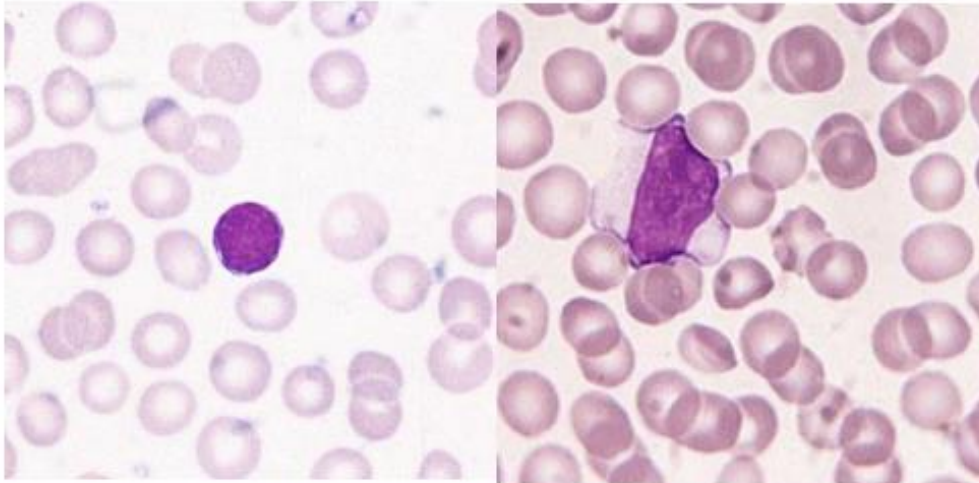
### **2.2.2 Limfosit**

Sel yang dapat diidentifikasi secara morfologis sebagai limfosit terbagi atas tiga subkelompok besar: sel B, sel T dan sel NK. Pada respon imun spesifik, limfosit naif asal sumsum tulang atau timus bermigrasi ke organ limfoid sekunder tempat diaktifkannya antigen, berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel efektor, sel memori dan beberapa diantaranya bermigrasi ke jaringan.<sup>26</sup>

Secara morfologis limfosit kecil berbentuk agak bulat, dan sedikit lebih besar daripada eritrosit normal. Sel ini memiliki rasio inti-sitoplasma yang tinggi, dengan sitoplasma yang sering kali sangat sempit dan kurang jelas. Sitoplasmanya jernih dan tampak sedikit basofilik. Intinya agak bulat kadang melekok ke dalam dengan gumpalan kromatin yang kasar dan terkadang nukleoli dapat terlihat.<sup>28</sup>

Limfosit besar memiliki ukuran sel mencapai hingga dua kali diameter eritrosit. Sel ini memiliki sitoplasma yang sedikit basofilik, jernih, dan besar. Pada sebagian area sel, biasanya terdapat sedikit granula azurofilik yang kasar dan

kemerahan. Inti agak bulat, sebagian juga melekok ke dalam. Struktur kromatinnya kasar, bergumpal dengan karakteristik yang serupa dengan limfosit kecil.<sup>28</sup>



**Gambar 7.** Limfosit. Limfosit kecil (kiri) dan limfosit besar (kanan)

Dikutip dari buku Atlas Hematologi, EGC<sup>28</sup>

### 2.2.2.1 Limfosit B

Sel B merupakan 5-25% limfosit dalam darah yang berjumlah sekitar 1000-2000 sel/mm<sup>3</sup>. Terbanyak merupakan limfosit asal sumsum tulang (hampir 50%) sisanya sekitar 1/3 berasal dari kelenjar getah bening limfe dan kurang dari 1% dari timus.<sup>26</sup> Sel limfosit B berasal dari sel punca hematopoetik melalui sel prekursor limfatik, mengalami pematangan di sumsum tulang melalui berbagai tahap. Fase-fase pematangan sel B berhubungan dengan Ig yang diproduksi.<sup>28</sup> Setelah matang, sel B migrasi menuju limpa, kelenjar getah bening dan tonsil.<sup>26</sup>

Sel B dan sel T berasal dari prekursor yang sama. Masing-masing sel berproliferasi terutama atas pengaruh sitokin IL-12 yang meningkatkan jumlah sel imatur. Perkembangan sel B mulai dari sel prekursor limfoid yang berdiferensiasi

menjadi sel progenitor B. Pematangan progenitor B disertai modifikasi gen yang berperan dalam diversitas produk akhir dan penentuan spesifitas sel B. Aktivasi sel B diawali dengan pengenalan antigen spesifik oleh reseptor permukaan. Antigen dan perangsang lain termasuk Th yang merangsang proliferasi dan diferensiasi klon sel B spesifik. Dalam perkembangannya, sel B mula-mula memproduksi IgM atau isotipe lain (seperti IgG), menjadi matang atau menetap sebagai sel memori.<sup>26</sup>

#### **2.2.2.2. Limfosit T**

Progenitor sel asal sumsum tulang yang bermigrasi ke timus berdiferensiasi menjadi sel T. Sel T yang nonaktif disirkulasikan melalui kelenjar getah bening dan limpa yang dikonsentrasikan dalam folikel dan zona marginal sekitar folikel. Limfosit T ditemukan di darah sebanyak 70- 80% dari keseluruhan limfosit dan juga ditemukan di zona mantel dan sentrum germinale folikel limfe.<sup>26</sup>

### **2.3 Neutrofil-Limfosit Rasio (NLCR)**

#### **2.3.1 Definisi**

*Neutrofil to lymphocyte count ratio* (NLCR) merupakan perhitungan jumlah neutrofil absolut dengan jumlah limfosit absolut yang bisa diukur menggunakan alat otomatis *hematology analyzer*. Neutrofil dan limfosit merupakan 80% dari keseluruhan jumlah leukosit serta berperan aktif sebagai respon terhadap inflamasi dan infeksi, sehingga sebagian besar respon imun dapat digambarkan dari proporsi kedua sel tersebut.<sup>15,16</sup>

Pada DBD terjadi perubahan jumlah leukosit ( $< 5000 \text{ sel/mm}^3$ ) dan rasio antara neutrofil dan limfosit (neutrofil < limfosit) berguna dalam memprediksi masa kritis perembesan plasma.<sup>3</sup> Beberapa studi telah menunjukkan bahwa NLCR adalah

penanda inflamasi utama dalam berbagai penyakit.<sup>29</sup> Jumlah sel darah putih adalah salah satu dari biomarker inflamasi berguna dalam praktek klinis.<sup>13</sup> Namun, sub-jenis, terutama neutrofil dan limfosit, dan perhitungan selanjutnya NLCR relatif lebih stabil dibandingkan individu parameter leukosit.<sup>30</sup>

NLCR juga merupakan rasio dari dua mekanisme imun yang berbeda. Neutrofil biasanya muncul saat adanya inflamasi tidak spesifik. Di sisi lain limfosit merepresentasikan jalur regulasi dari sistem imun. Tingginya jumlah limfosit berhubungan dengan keluaran yang tidak menguntungkan pada DBD.<sup>3</sup>

### 2.3.2. Cara Menghitung

Salah cara untuk menghitung NLCR adalah dengan hitung jenis leukosit (*Differential Blood Count*, DBC). DBC adalah perhitungan jenis leukosit berdasarkan proporsi (%) tiap jenis leukosit dari seluruh jumlah leukosit yang meliputi (neutrofil, limfosit, monosit, eosinofil dan basofil).<sup>31</sup>

Proporsi jenis leukosit secara normal<sup>17</sup>:

1. Neutrofil -  $2.0-7.0 \times 10^9/l$  (40–80%)
2. Limfosit -  $1.0-3.0 \times 10^9/l$  (20–40%)
3. Monosit -  $0.2-1.0 \times 10^9/l$  (2–10%)
4. Eosinofil -  $0.02-0.5 \times 10^9/l$  (1–6%)
5. Basofil -  $0.02-0.1 \times 10^9/l$  (< 1–2%)

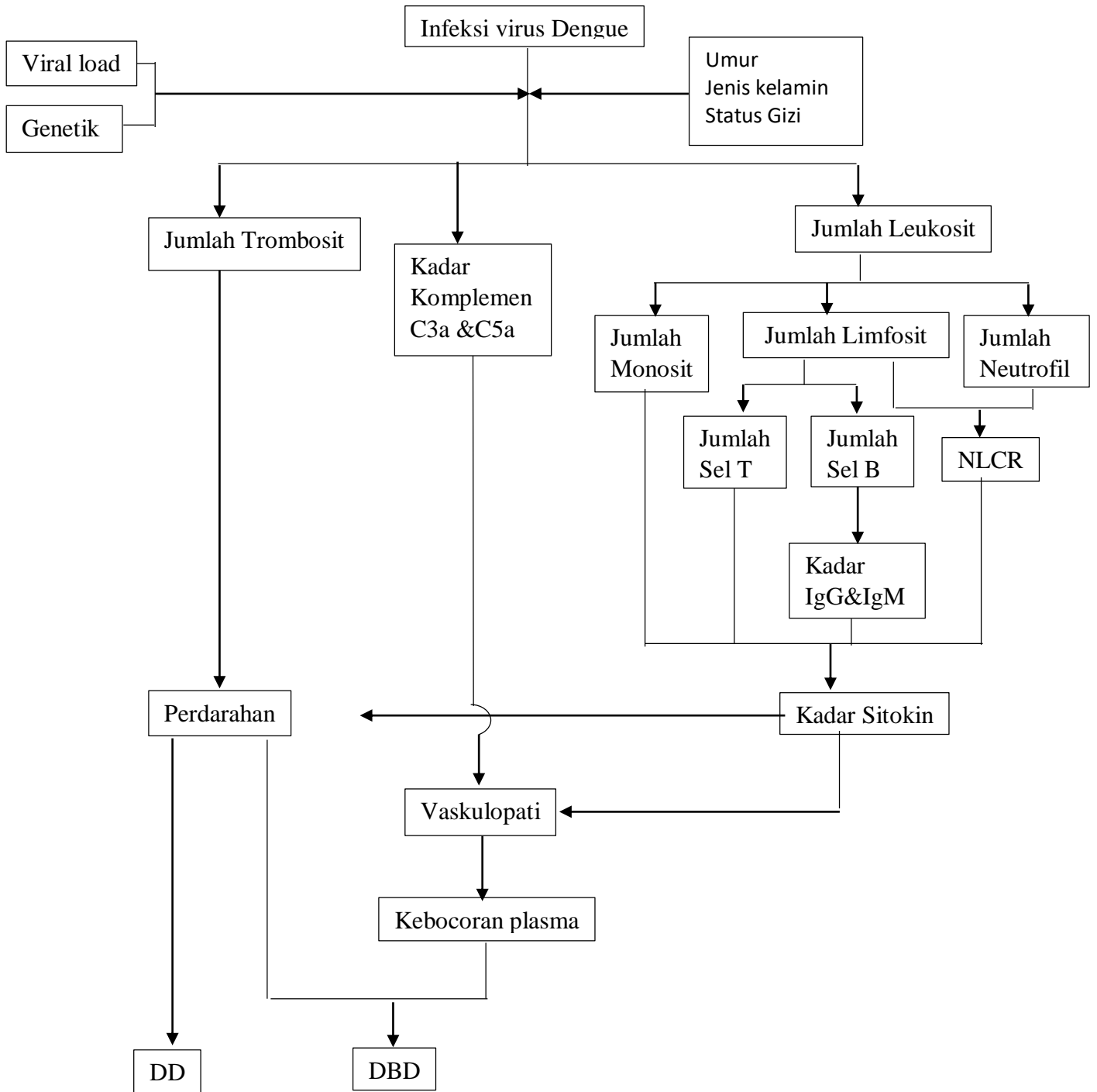
DBC juga dapat di hitung bersama *White Blood Cell* (WBC) untuk menghasilkan nilai absolut pada masing-masing jenis leukosit (jumlah absolut neutrofil, jumlah absolut limfosit atau jumlah absolut eosinofil), dimana biasanya memberikan informasi yang lebih baik dibandingkan presentase tiap jenis leukosit.

Perhitungan DBC dapat melalui dua metode yaitu :<sup>32</sup>

- a. DBC otomatis: instrumen hematologi otomatis menggunakan beberapa parameter dan metode (seperti aliran fluoresensi cytometry dan impedansi) digunakan untuk menghitung dan mengidentifikasi 5 jenis sel darah putih besar di dalam darah (sehingga disebut hitung deferensiasi 5 bagian): neutrofil, limfosit, monosit, eosinofil dan basofil.
- b. DBC Manual: ini dilakukan dengan pemeriksaan visual dari apusan darah tepi oleh petugas terlatih.<sup>33</sup>

Perhitungan menggunakan metode otomatis tidak memakan banyak waktu dan lebih murah daripada pemeriksaan rutin *smear* darah. Dengan teknik otomatis, ribuan sel darah putih dapat diperiksa, sedangkan jika menggunakan pemeriksaan manual biasanya 100-200 sel darah putih diperiksa dengan pemeriksaan visual.<sup>32</sup>

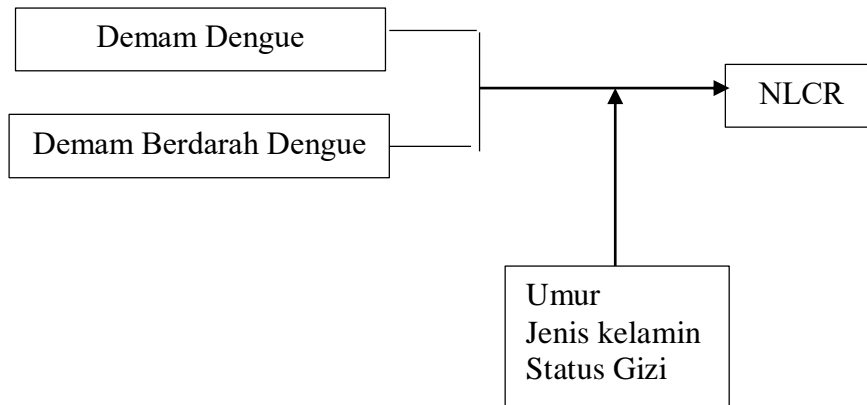
## 2.4. Kerangka Teori



**Gambar 8.** Kerangka Teori



## 2.5 Kerangka Konsep



**Gambar 9.** Kerangka Konsep

## 2.7 Hipotesis

Rasio neutrofil-limfosit pada anak penderita DBD lebih rendah dibanding anak penderita DD