

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. PENGERTIAN DBD

Demam dengue (DD) dan Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah penyakit demam akut yang dapat menyebabkan kematian dan disebabkan oleh empat serotype virus dari genus *Flavivirus*, virus RNA dari keluarga *Flaviviridae* (Soedarto, 2012). Demam Berdarah ditandai dengan empat manifestasi klinis utama antara lain demam tinggi, fenomena hemoragik, sering disertai dengan hepatomegali dan pada kasus yang berat penderita demam berdarah dapat mengalami gangguan sirkulasi. Selain itu pasien juga dapat mengalami syok hipovolemik yang disebabkan oleh kebocoran plasma. Syok ini disebut sebagai sindrom syok dengue (DSS) dan dapat mematikan (WHO, 1997).

Demam berdarah Dengue (DBD) merupakan penyakit demam akut disertai manifestasi perdarahan, trombositopenia, dan hemokonsentrasi disebabkan oleh virus dengue dan ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes Aegypti* dan *Aedes Albopictus*. (Zulkarnaen, dkk., 2001).

1. Virus Dengue

Virus dengue adalah virus dengan virion yang berukuran 50 nanometer memiliki genom *single strand* RNA. Infeksi oleh satu serotype virus dengue menyebabkan terjadinya kekebalan yang lama terhadap serotype virus tersebut, dan kekebalan sementara atau waktu pendek

terhadap serotipe virus dengue lainnya. Pada saat terjadi epidemic di dalam darah seorang penderita dapat beredar lebih dari satu serotipe virus dengue. Seseorang yang terinfeksi lebih dari satu serotype virus dapat menimbulkan Demam berdarah Dengue atau Dengue Shock Syndrome . Seperti yang kita ketahui terdapat empat serotype virus yang menyebabkan seseorang terinfeksi atau terjangkit Demam Dengue atau Demam Berdarah Dengue virus virus tersebut antara lain Virus dengue -1 (DEN 1), Virus dengue 2 (DEN 2), Virus dengue 3 (DEN 3), dan Virus dengue 4 (DEN 4) masing-masing serotype virus dengue tersebut memiliki genotip yang berbeda- beda. Manusia adalah sumber infeksi utama pada Dengue. Manusia yang darahnya mengandung virus Dengue (viremia) dapat menularkan virus ke nyamuk yang menghisap darahnya. Setelah masa inkubasi selama 4-6 hari (minimal 3 hari dan maksimal 10 hari) virus akan terdapat pada darah manusia dan viremia terjadi selama 4 sampai 7 hari (Soedarto, 2012).

2. Vektor dan Penularan DBD

Nyamuk betina bertelur di dinding tempat penampungan air alami dan buatan. Larva dan pupa nyamuk suka sekali tinggal di air bersih pada tempat penampungan air buatan seperti (tangki air, bak mandi, vas bunga), barang-barang terbuang yang dapat menampung air seperti (ban karet, plastic container, botol bekas) larva dan pupa juga dapat dijumpai pada habitat alami seperti tanaman yang berasal dari family bromeliads,

lubang pohon (Halstead, 2008).

Sebaran *Aedes aegypti* juga dipengaruhi oleh tingginya lokasi. India meliputi daerah dengan ketinggian permukaan laut hingga 1200 meter atas permukaan laut, di Asia tenggara daerah sebaran terbatas pada ketinggian 1000-1500 meter, sedangkan di Kolombia nyamuk ini bahkan masih dijumpai pada ketinggian 2200 meter. Umumnya daerah dengan ketinggian kurang dari 500 meter memiliki populasi nyamuk yang tinggi sedangkan untuk kawasan pegunungan populasi nyamuk umumnya rendah (Soedarto, 2012).

B. EPIDEMIOLOGI

Setiap tahun di seluruh dunia dilaporkan sekitar 30 hingga 100 juta penduduk terjangkit Demam Dengue dan sekitar 500.000 orang terjangkit Demam Berdarah Dengue dengan 22.000 kematian terutama pada anak-anak. Di Indonesia sejak Virus Dengue pertama kali ditemukan tahun 1968 di Surabaya insiden DBD selalu mengalami peningkatan setiap tahunnya. Indonesia sendiri adalah daerah endemis Demam Berdarah Dengue dan mengalami epidemic tiap 4-5 tahun. Faktor –faktor yang menyumbang Indonesia sebagai daerah endemik DD atau DBD antara lain faktor lingkungan sekitar dengan banyak genangan air bersih yang menjadi tempat perindukan atau penetasan telur nyamuk, mobilitas penduduk yang tinggi, dan cepatnya transportasi antar daerah. Sejauh ini insiden dengue antara perempuan dan laki laki cenderung sama, dengue juga dapat menginfeksi semua kelompok umur.

Umumnya anak kecil di bawah 15 tahun menderita infeksi dengan demam yang tidak spesifik dan sembuh dengan sendirinya. Untuk kawasan Asia Tenggara tempat dimana Dengue adalah Hiperendemik Dengue biasanya di derita oleh anak berusia di bawah 15 tahun (Soedarto, 2012).

Sejak tahun 2000, infeksi Dengue di Asia Tenggara menjadi epidemic dan menyebar ke daerah yang tidak pernah melaporkan kejadian infeksi Dengue. Pada tahun 2003, 8 negara; Bangladesh, India, Indonesia, Maldives, Myanmar, Sri Lanka, Thailand dan Timor-Leste, melaporkan kejadian infeksi Dengue. Pada tahun 2004 Bhutan melaporkan epidemi Dengue yang pertama. Pada tahun 2005 *WHO's Global Outbreak Alert and Response Network* (GOARN) menemukan suatu wabah dengan case-fatality rate yang tinggi (3,55%) di Timor-Leste. Hanya Korea yang belum pernah melaporkan adanya infeksi Dengue. (Ninie, 2013)

C. PATOGENESIS DBD

Patogenesis terjadinya DBD hingga saat ini masih diperdebatkan. Teori yang banyak dianut adalah hipotesis infeksi sekunder (*secondary heterologous infection theory*) atau teori *antibody dependent enhancement* (ADE). Hipotesis infeksi sekunder menyatakan bahwa seseorang yang terinfeksi kedua kalinya dengan virus dengue yang berbeda, maka akan terjadi reaksi anamnestic dari antibody heterolog yang telah ada sebelumnya. Ikatan virus-antibodi non netralisir ini mengaktivasi makrofag dan akan bereplikasi di dalam makrofag. Sedangkan teori ADE menyatakan bahwa adanya antibody

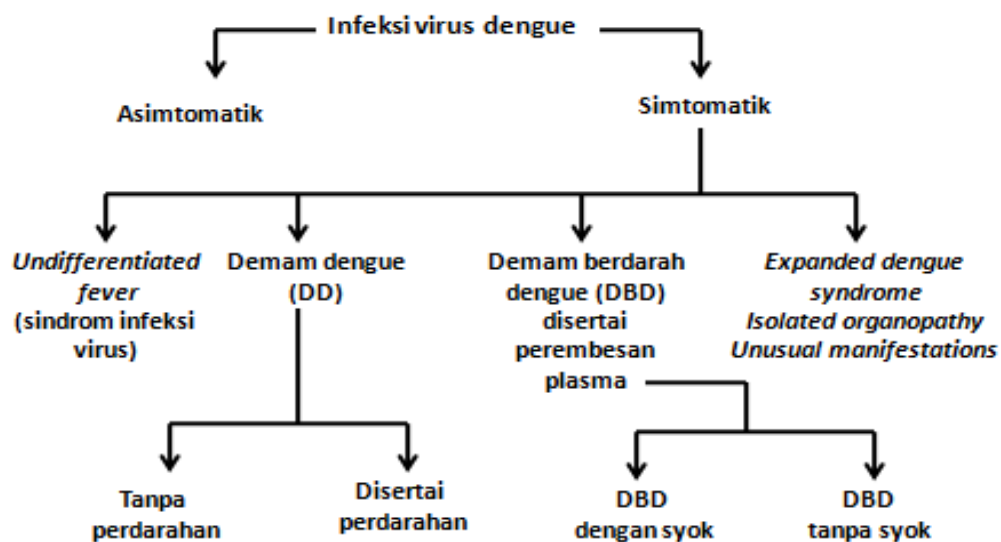
yang timbul justru bersifat mempercepat replikasi virus pada monosit atau makrofag (Hadinegoro dan Satari, 2001).

Siklus intra seluler virus dengue hampir serupa dengan siklus virus lain yang juga tergolong dalam genus *flavivirus*. Infeksi virus Dengue dimulai saat vektor mengambil darah host dan memasukkan virus ke dalamnya. Virus Dengue berikatan dan masuk ke dalam sel host melalui prose sendositosis yang dimediasi oleh reseptor afinitas rendah seperti *DC-Sign (dendritic cells)*. Selama terjadi internalisasi dan asidifikasi endosom, virus berfusi dengan membran vesikuler mengakibatkan masuknya nukleokapsid menuju sitoplasma dengan genome tanpa amplop (*Uncoating genome*) (Clyde et al., 2006).

Mekanisme yang mendasari komplikasi serius dari infeksi Dengue masih belum dipahami secara lengkap, akan tetapi terdapat bukti yang kuat bahwa banyak faktor yang terlibat dalam proses ini. Faktor genetik diduga berperan dalam respon imunitas sel inang terhadap infeksi virus Dengue. Saat inokulasi virus Dengue (DENV), sel dermis, sel langerhans dan keratinosit terinfeksi secara primer. Selanjutnya virus akan menyebar ke dalam darah dan menginfeksi makrofag jaringan pada beberapa organ, terutama makrofag pada limpa. Faktor yang menentukan *viral load* dalam darah dipengaruhi oleh efisiensi replikasi DENV di sel dendritik, monosit dan makrofag, serta kecenderungan tropis dan efisiensi replikasinya di sel endotel, sel stroma sumsum dan sel hati. Lalu selanjutnya *viral load* merupakan faktor resiko dari kasus infeksi DENV yang berat (Ninie, 2013).

D. MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi klinis Demam Dengue menurut kriteria diagnosis WHO tahun 2011, infeksi dengue dapat terjadi secara simtomatik (dengan gejala) dan asimtomatik (tanpa gejala nyata), untuk infeksi dengue simtomatik terbagi menjadi *undifferentiated fever* (sindrom infeksi virus) dengan Demam Dengue (DD) sebagai infeksi dengue ringan dan *expanded dengue syndrome* atau *isolated organopathy* dengan Demam Berdarah Dengue (DBD) sebagai infeksi dengue berat. Perembesan plasma merupakan tanda khas dari DBD sedangkan kelainan organ lain dikelompokkan kedalam *expanded dengue syndrome* atau *isolated organopathy*. Secara klinis pada penderita Demam Dengue dapat disertai pendarahan atau tidak sedangkan pada penderita Demam Berdarah Dengue dapat disertai syok atau tidak. Berikut merupakan Skema diagnosis Dengue (Karyanti, 2011).



Gambar 1. Skema kriteria diagnosis infeksi dengue menurut WHO 2011
 Sumber: World Health Organization-South East Asia Regional Office.
 Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever.

Spektrum klinis infeksi virus Dengue dapat berupa sindrom viral, *Dengue Fever*, atau *Dengue Haemorrhagic Fever* termasuk *Dengue Shock Syndrome* (DSS). Infeksi dengan satu serotip Dengue menimbulkan imunitas menetap terhadap serotip tersebut, akan tetapi juga dapat menimbulkan proteksi silang jangka pendek untuk serotip yang lain. Manifestasi klinis tergantung tipe virus dan faktor inang, seperti umur, status imun dan lain sebagainya (Ninieck, 2013).

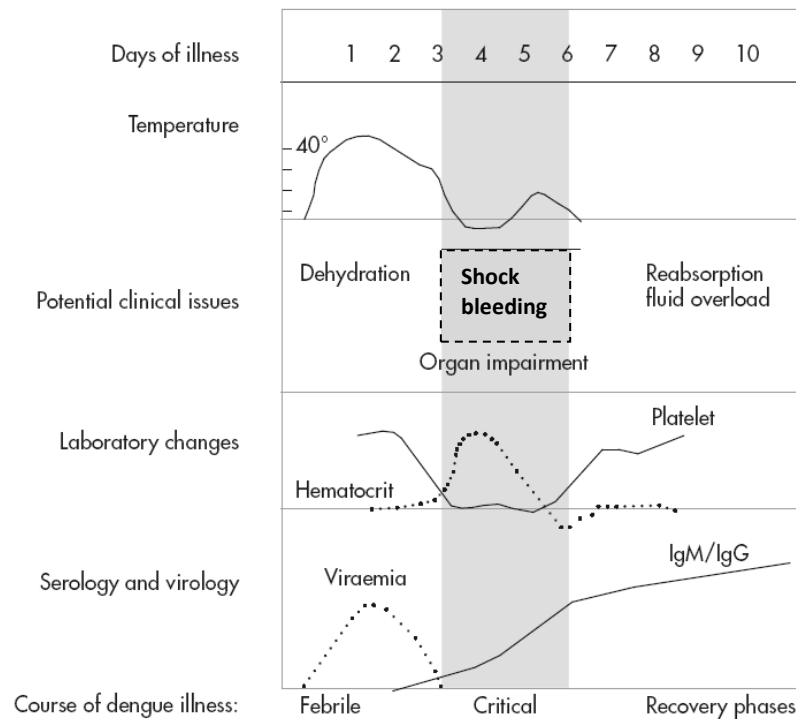
Masih menurut WHO manifestasi infeksi dengue secara umum dapat dilihat berdasarkan derajat keparahannya

Tabel 1. Derajat DBD berdasarkan klasifikasi WHO 2011

DD/DBD	Derajat	Tanda dan 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 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leukopenia (jumlah leukosit ≤ 4000 sel/mm^3) ▪ Trombositopenia (jumlah trombosit < 100.000 sel/mm^3) ▪ Peningkatan Hematokrit (5%-10%) ▪ Tidak ada bukti perembesan plasma
DBD	I	Demam dan manifestasi perdarahan (uji bending positif) dan tanda perembesan plasma	Trombositopenia < 100.000 sel/ mm^3 , disertai peningkatan hematocrit $\geq 20\%$
DBD	II	Seperti derajat I ditambah pendarahan spontan	Trombositopenia < 100.000 sel/ mm^3 , disertai peningkatan hematocrit $\geq 20\%$
DBD	III	Seperti derajat I atau II ditambah kegagalan sirkulasi (nadi lemah, hipotensi, gelisah, diuresis menurun)	Trombositopenia < 100.000 sel/ mm^3 , disertai peningkatan hematocrit $\geq 20\%$
DBD	IV	Syok hebat dengan tekanan nadi yang tidak terdeteksi	Trombositopenia < 100.000 sel/ mm^3 , disertai peningkatan hematocrit $\geq 20\%$

Infeksi Dengue merupakan suatu penyakit sistemik yang memiliki spektrum klinis yang luas. Setelah masa Inkubasi diikuti oleh tiga fase yaitu fase demam, fase kritis dan fase penyembuhan. Bahkan penyakit dengan manifestasi klinik yang kompleks seperti Demam Berdarah Dengue, terapinya relative sederhana, murah, dan sangat efektif selama dilakukan terapi yang

efektif dan efisien. Pengenalan gejala dan tanda awal merupakan bagian penting yang dapat menentukan tingkat keberhasilan pasien. Berikut adalah gambar dari fase infeksi dengue. (Michael et al., 2009)



Gambar 2. Fase-fase infeksi dengue. (sumber : Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention, and Control)

1. Fase Demam

Fase ini ditandai dengan demam tinggi yang mendadak, terus menerus, berlangsung selama 2-7 hari dan biasanya terdapat tanda-tanda flushing pada wajah, eritema pada kulit, myalgia, artralgia, nyeri kepala, anoreksia, mual dan muntah. Perdarahan ringan seperti petekie dan perdarahan pada membrane mukosa dapat terjadi pada fase ini. Perdarahan vaginal dan perdarahan gastrointerstinal dapat pula terjadi pada fase ini walaupun

sangat jarang. Hapatomegali dapat terjadi beberapa hari setelah demam. Tanda awal abnormalitas pada pemeriksaan darah adalah ditemukannya penurunan jumlah leukosit.

2. Fase Kritis

Suhu tubuh mulai turun ke 37,5-38⁰C atau dibawahnya, peristiwa ini terjadi pada hari ke 3-6 dari perjalanan penyakit. Pada masa ini dapat terjadi peningkatan permeabilitas kapiler yang ditandai dengan peningkatan nilai hematokrit. Tanda tersebut menandakan datangnya fase kritis. Pada fase ini penderita mengalami leukopenia yang progresif yang diikuti oleh penurunan jumlah trombosit secara cepat yang menandakan kebocoran plasma. Syok juga dapat terjadi pada fase ini disebabkan karena kebocoran plasma yang menyebabkan berkurangnya perfusi jaringan. Pada fase ini pasien tanpa peningkatan permeabilitas kapiler akan terjadi perbaikan klinik sedangkan pada pasien dengan peningkatan permeabilitas kapiler akan terjadi perburukan klinik disebabkan karena hilangnya volume plasma. Efusi pleura dan ascites merupakan tanda dari kebocoran plasma yang dapat dideteksi. Pasien-pasien yang mengalami perbaikan setelah fase ini dikelompokkan menjadi infeksi dengue yang ringan. Beberapa pasien dapat berkembang menjadi lebih berat dengan adanya kebocoran plasma perlu dilakukan pemeriksaan darah. Pasien yang mengalami perburukan klinis akan memberikan tanda bahaya seperti muntah persisten, perdarahan mukosa, letargi, kegelisahan dll dikelompokkan sebagai pasien dengue dengan tanda bahaya. Pemeriksaan darah diperlukan untuk menentukan

onset dari fase kritis dan adanya kebocoran plasma.

3. Fase Penyembuhan

Pada fase ini terjadi perbaikan kondisi pasien yang ditandai dengan peningkatan nafsu makan, gejala-gejala abdomen yang berkurang dan adanya diuresis. Pasien juga mengalami pruritus (rasa gatal). Nilai hematocrit kembali stabil karena reabsorpsi cairan ekstrasvaskuler. Jumlah leukosit biasanya akan meningkat kembali ke normal diikuti dengan peningkatan jumlah trombosit (Michael et al., 2009).

E. SISTEM IMUN

Infeksi virus merangsang terbentuknya antibodi spesifik yang kemudian membentuk ikatan kompleks dengan virus. Ikatan ini akan mengaktifkan komplemen yang mempengaruhi sel endotel vaskuler dan menimbulkan perembesan plasma. Monosit yang terinfeksi oleh virus dengue mengaktifkan sel limfosit T yang spesifik memicu diproduksinya sitokin yang menyebabkan aktivasi komplemen. Sel limfosit T yang spesifik juga menyebabkan terjadinya lisis sel monosit yang terinfeksi dengue (Soedarto, 2012).

F. PEMERIKSAAN PENUNJANG DAN DIAGNOSIS

Pemeriksaan laboratorium meliputi kadar hemoglobin, kadar hematokrit, jumlah trombosit, dan hapusan darah tepi untuk melihat adanya limfositosis relative disertai gambaran limfosit plasma biru (sejak hari ke3).

Trombositopenia umumnya dijumpai pada hari ke 3-8 sejak timbulnya demam. Hemokonsentrasi dapat mulai dijumpai hari ke 3 demam. (Depkes RI, 2005)

Kelainan laboratorium yang ditemukan adalah leukopenia dan trombositopenia. Bila terjadi renjatan maka dapat terjadi peningkatan hemoglobin maupun hematokrit. Penderita yang diduga demam dengue atau DBD biasanya dianjurkan melakukan pemeriksaan hematologi secara serial untuk mendeteksi secara dini kemungkinan terjadinya renjatan atau perdarahan yang lebih lanjut. (Gatot, 2000)

Pada pemeriksaan klinis laboratoris, dapat ditemukan tes tourniquet yang positif dan lekopenia (lekosit ≤ 5000 sel/mm³) membantu untuk menegakkan diagnosis dini infeksi dengue dengan nilai prediksi positif sebesar 70% - 80%. Jumlah lekosit total pada awal demam umumnya normal, selanjutnya menjadi lekopenia dengan menurunnya netrofil yang berlangsung sepanjang fase demam. Jumlah trombosit umumnya normal, begitu pula komponen system koagulasi yang lain. Trombositopenia ringan (100.000 – 150.000 sel/mm³) seringkali ditemukan pada pasien Dengue Fever (DF), pasien mengalami trombosit 100.000 sel/mm³, trombositopenia berat (<50.000 sel/mm³) jarang ditemukan. Peningkatan hematokrit yang ringan (10%) dapat ditemukan akibat dehidrasi terkait dengan demam tinggi, mual muntah, hilangnya nafsu makan dan intake per oral yang rendah. Pemeriksaan biokimia darah pada umumnya normal, tetapi dapat pula ditemukan peningkatan fungsi liver dan Aspartate Amino Transferase (Ninieck, 2013).

Pemeriksaan darah lengkap meliputi pemeriksaan terhadap sel darah merah, sel darah putih dan trombosit. Pemeriksaan darah yang biasanya dilakukan untuk menapis pasien tersangka demam berdarah dengue adalah melalui pemeriksaan jumlah trombosit, nilai hematokrit, jumlah leukosit, kadar hemoglobin dan hapusan darah tepi untuk melihat adanya limfositosis relative disertai gambaran plasma biru. (Turgeon, 2004)

Penurunan jumlah trombosit menjadi $\leq 100.000/\text{mm}^3$ atau kurang dari 1-2 trombosit/lapangan pandang besar (lpb) dengan rata-rata pemeriksaan dilakukan pada 10 lpb. Pada umumnya trombositopenia terjadi sebelum ada peningkatan hematokrit dan terjadi sebelum suhu turun. Jumlah trombosit $\leq 100.000/\text{mm}^3$ biasanya ditemukan antara hari ketiga sampai ketujuh. Pemeriksaan trombosit perlu diulang sampai terbukti bahwa jumlah trombosit dalam batas normal atau menurun. Pemeriksaan dilakukan pertama saat pasien diduga menderita DBD, bila normal maka diulang pada hari ketiga sakit, tetapi bila perlu diulangi setiap hari sampai suhu turun. (Hadinegoro dkk., 2006)

Trombositopenia pada infeksi dengue terjadi melalui mekanisme supresi sumsum tulang dan destruksi serta pemendekan masa hidup trombosit. Gambaran sumsum tulang pada fase awal infeksi menunjukkan keadaan hiposelular dan supresi megakariosit. Setelah keadaan nadir tercapai akan terjadi peningkatan proses hematopoiesis termasuk megakariopoiesis, Kadar trombopoetin dalam darah pada saat terjadi trombositopenia justru menunjukkan kenaikan, hal ini menunjukkan terjadinya stimulasi trombopoiesis sebagai mekanisme kompensasi terhadap keadaan trombositopenia.

Destruksi trombosit terjadi melalui pengikatan fragmen C3g, terdapatnya antibodi anti NS1 VD, konsumsi trombosit selama proses koagulopati dan sekuestrasi di perifer. Gangguan fungsi trombosit terjadi melalui mekanisme gangguan pelepasan ADP, peningkatan kadar b-tromboglobulin dan PF4 yang merupakan petanda degranulasi trombosit. (Suhendro, dkk, 2009)

Hitung jumlah trombosit dapat digunakan sebagai alat bantu untuk diagnosis dengue karena menunjukkan sensitivitas yang tinggi mulai dari hari ke-4 demam sebesar 67.7%, bahkan pada hari ke-5 sampai ke-7 menunjukkan angka 100%. Spesifitas yang sangat tinggi pada penggunaan trombositopenia sebagai parameter disebabkan karena jaranganya penyakit infeksi yang disertai dengan penurunan hitung trombosit sampai di bawah 150.000/mm³. Bahkan jika digunakan kriteria trombosit dibawah 100.000/mm³, spesifitas hampir mencapai 100% sejak hari pertama, namun mengurangi sensitivitas antara 10-20%. (Suwandono Agus dkk., 2011)

Trombosit adalah sel yang terlibat pada proses hemostasis, dihasilkan dari megakariosit. Jumlah trombosit darah normal pada populasi umum adalah 150.000-450.000 sel/mm³. Trombosit berada dalam sirkulasi dengan rerata masa hidup selama 7-10 hari. Sekitar sepertiga jumlah trombosit tinggal di dalam limpa, dan akan meningkat secara proposional sesuai ukuran limpa, walaupun jumlah trombosit jarang turun sampai dibawah 40.000 sel/mm³ pada perbesaran limpa (Longo, 2010).

Trombositopenia merupakan salah satu kriteria sederhana yang diajukan WHO sebagai diagnosis klinis penyakit DBD. Jumlah trombosit

biasanya normal pada 3 hari pertama. Trombositopenia mulai nampak beberapa hari setelah panas dan mencapai titik terendah pada fase syok. Penyebab trombositopenia pada DBD masih kontroversial, trombositopenia disebutkan terjadi karena adanya supresi sumsum tulang serta akibat destruksi dan pemendekan masa hidup trombosit. Mekanisme peningkatan destruksi ini belum diketahui dengan jelas (Chuansumrit, Tangnararatchakit, 2006).

Diagnosis klinik penyakit DBD dapat ditegakkan apabila ditemukan dua atau tiga gejala klinik yang disertai trombositopenia dan hemokonsentrasi.

1. Demam tinggi mendadak ($38,2-40^{\circ}\text{C}$) dan terus-menerus selama 2-7 hari tanpa sebab yang jelas. Demam pada penderita DBD disertai batuk, faringitis, nyeri kepala, anoreksia, mual, muntah, nyeri abdomen, selama 2-4 hari, juga mialgia (jarang), artralgi, nyeri tulang dan lekopenia (Centers for Disease Control and Prevention, 2003).
2. Manifestasi perdarahan, biasanya pada hari kedua demam, termasuk setidak-tidaknya uji bendung (uji Rumple Leede/ Tourniquette) positif dan salah satu bentuk lain perdarahan antara lain purpura, ekimosis, hematoma, epistaksis, perdarahan gusi dan konjunktiva, perdarahan saluran cerna (hematemesis, melena, athenatochezia), mikroskopik hematuria atau menorrhagia (Hapsari et al, 2006).
3. Hepatomegali, mulai dapat terdeteksi pada permulaan demam.

4. Trombositopenia (100.000/mm atau kurang) biasanya ditemukan pada hari ke dua/tiga, terendah pada hari ke 4-6, sampai hari ke tujuh/sepuluh sakit. (Soedarmo, 2005)
5. Tanda perembesan plasma yaitu hemokonsentrasi yang dapat dilihat dari :
 - a. Peningkatan kadar hematokrit setinggi kadar hematokrit pada masa pemulihan.
 - b. Peningkatan kadar hematokrit sesuai usia dan jenis kelamin > 20% dibandingkan dengan kadar rujukan atau lebih baik lagi dengan data awal pasien.
 - c. Penurunan kadar hematokrit 20% setelah mendapat penggantian cairan. hipoalbuminemia. efusi pleura, asites atau proteinuria.
6. Renjatan, biasanya mulai pada hari ketiga sejak sakit dan merupakan manifestasi kegagalan sirkulasi yang ditandai dengan nadi lemah, cepat, kecil sampai tidak teraba, tekanan nadi (beda tekanan sistolik dan diastolik) menurun (20 mmHg atau kurang), hipotensi (sesuai umur), disertai kulit teraba dingin dan lembab terutama daerah akral (ujung hidung, jari tangan dan kaki), penderita tampak gelisah dan timbul sianosis sirkumoral. (Hassan dan Alatas, 2005)

Jumlah leukosit normal, tetapi biasanya menurun dengan dominasi sel neutrofil. Selanjutnya pada fase akhir demam, jumlah leukosit dan sel neutrofil bersama-sama menurun sehingga jumlah sel limfosit secara relatif meningkat. Peningkatan jumlah sel limfosit atipikal atau limfosit plasma biru

(LPB) >4% di daerah tepi dapat dijumpai pada hari ketiga sampai hari ketujuh. (Hadinegoro, 2006)

Kemokin adalah sitokin yang berperan dalam kemotaksis sel-sel leukosit (limfosit, monosit dan neutrofil) ke tempat infeksi atau kerusakan jaringan. Sitokin terutama diproduksi oleh monosit/makrofag dan sel-sel lain seperti sel endotel, trombosit, neutrofil, sel T, keratinosit dan fibroblast sebagai respon terhadap proses infeksi atau kerusakan fisik. (Bratawidjaja, 2004)

Terjadinya leukopeni 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. (Reni, dkk., 2009)

Sebuah telaah pustaka mengenai proses ini terjadi dalam 6 fase yaitu fase pertama saat terjadi supresi sumsum tulang di hari 3-4 infeksi, fase kedua yaitu saat timbulnya respon inflamasi dari sumsum tulang pejamu, selanjutnya fase ketiga saat hari keempat atau kelima bebas panas terjadi fase nadir dari neutrofil. Fase keempat terjadi hampir secara simultan aktivasi sistem imun yang akan menetralkan viremia dan mempercepat eliminasi sel yang terinfeksi. Fase kelima masa pemulihan dan terakhir terjadi resolusi sitopenia. (Setrkraising et.al, 2007)

Kadar hematokrit (packed red cell volume) adalah konsentrasi (dinyatakan dalam persen) eritrosit dalam 100 ml (1 dL) darah lengkap. Dengan demikian kadar hematokrit adalah parameter hemokonsentrasi serta perubahannya. Kadar hematokrit akan meningkat saat terjadinya peningkatan

hemokonsentrasi, baik oleh peningkatan kadar sel darah atau penurunan kadar plasma darah, misalnya pada kasus hipovolemia. Sebaliknya kadar hematokrit akan menurun ketika terjadi penurunan hemokonsentrasi, karena penurunan kadar seluler darah atau peningkatan kadar plasma darah, antara lain saat terjadinya anemia. (Sutedjo, 2007).

Nilai hematokrit adalah besarnya volume sel-sel eritrosit seluruhnya didalam 100 mm³ darah dan dinyatakan dalam %. Peningkatan nilai hematokrit menggambarkan hemokonsentrasi selalu dijumpai pada DBD, merupakan indikator yang peka akan terjadinya kebocoran plasma, sehingga perlu dilakukan pemeriksaan hematokrit secara berkala. Pada umumnya penurunan trombosit mendahului peningkatan hematokrit. Hemokonsentrasi dengan peningkatan hematokrit $\geq 20\%$ mencerminkan peningkatan permeabilitas kapiler dan perembesan plasma. Perlu mendapat perhatian, bahwa nilai hematokrit dipengaruhi oleh penggantian cairan atau adanya perdarahan. Nilai rujukan nilai hematokrit normal menurut Dacie untuk pria dewasa adalah 40 - 54 % dan untuk wanita dewasa adalah 37 - 54 %.¹⁰ Beberapa penyakit lain yang dapat mempengaruhi peningkatan nilai hematokrit diantaranya adalah dehidrasi, diare berat, polisitemia vera, asidosis diabetikum, *transcient ischemic attack* (TIA), eklampsia, trauma, pembedahan, luka bakar (Sutedjo, 2007).

Nilai Hematokrit biasanya mulai meningkat pada hari ke 3 perjalanan penyakit dan makin meningkat sesuai dengan proses perjalanan penyakit DD. Peningkatan hematokrit merupakan manifestasi hemokonsentrasi

yang terjadi akibat kebocoran plasma ke ruang ekstrasvaskular. Disertai efusi cairan serosa, melalui kapiler yang rusak. Akibat kebocoran ini volume plasma menjadi berkurang yang dapat mengakibatkan terjadinya syok hipovolemik dan kegagalan sirkulasi. Pada kasus-kasus berat yang telah disertai perdarahan, umumnya nilai hematokrit tidak meningkat, bahkan malahan menurun (Guglani, Kabra, 2005).

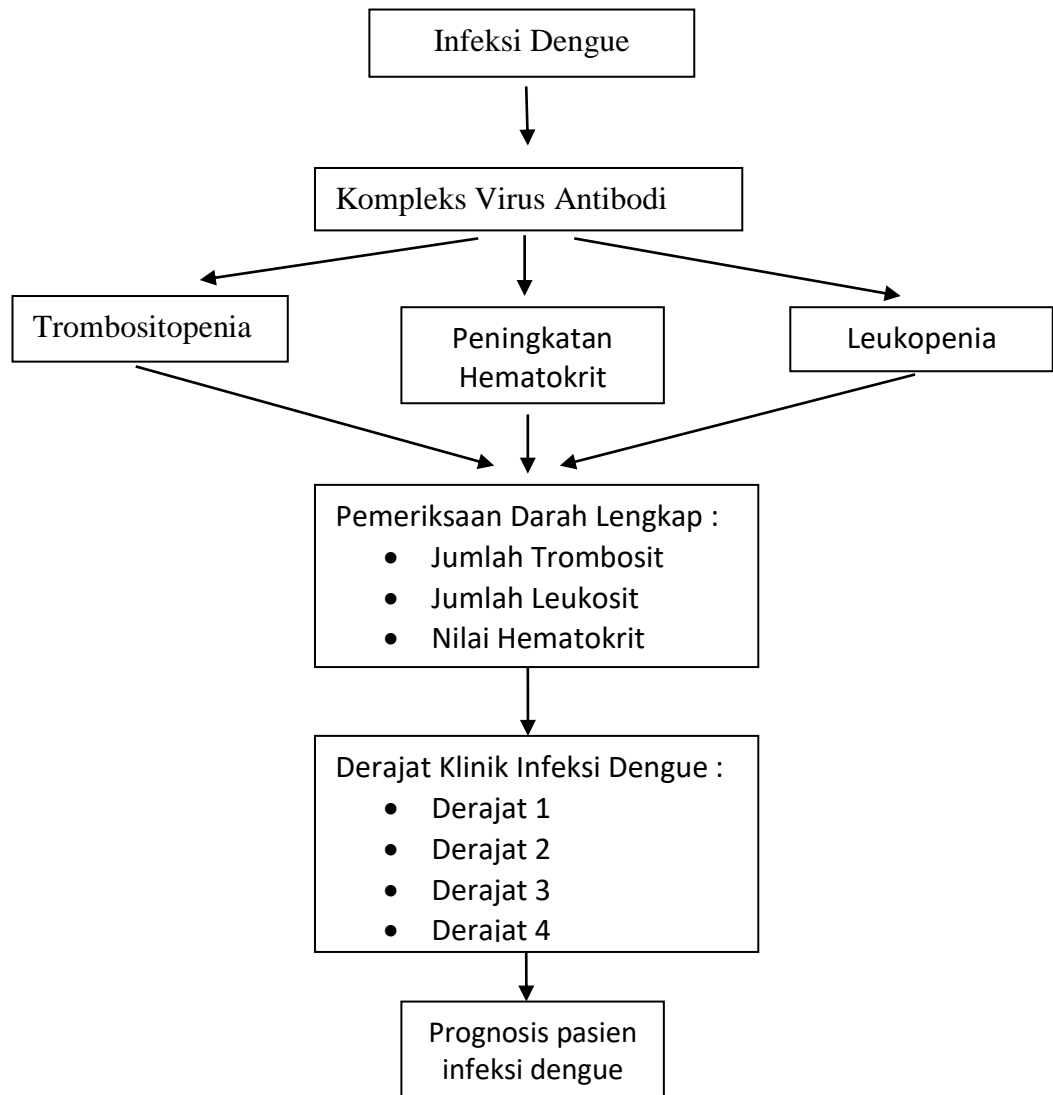
Peningkatan nilai hematokrit atau hemokonsentrasi selalu dijumpai pada DBD, merupakan indikator yang peka akan terjadinya perembesan plasma. Pada umumnya penurunan trombosit mendahului peningkatan hematokrit. Hemokonsentrasi dengan peningkatan hematokrit 20% atau lebih (misalkan dari 35% menjadi 42%) mencerminkan peningkatan permeabilitas kapiler dan perembesan plasma. Nilai hematokrit dipengaruhi oleh penggantian cairan atau perdarahan. (Krisnamurti, et, 2001)

G. HIPOTESIS

1. H1 = Terdapat hubungan
 - a. Terdapat hubungan antara jumlah leukosit dengan derajat klinis demam berdarah dengue
 - b. Terdapat hubungan antara jumlah trombosit dengan derajat klinis demam berdarah dengue
 - c. Terdapat hubungan antara kadar hematokrit dengan derajat klinis demam berdarah dengue.

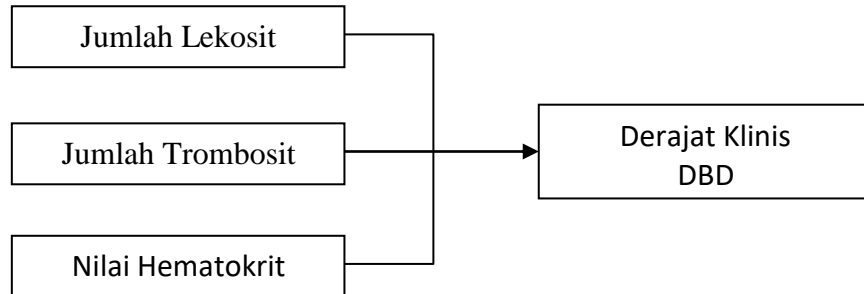
2. H_0 = Tidak terdapat hubungan
 - a. Tidak terdapat hubungan antara jumlah leukosit dengan derajat klinis demam berdarah dengue
 - b. Tidak terdapat hubungan antara jumlah trombosit dengan derajat klinis demam berdarah dengue
 - c. Tidak terdapat hubungan antara kadar hematocrit dengan derajat klinis demam berdarah dengue.

H. KERANGKA TEORI



Gambar 3. Kerangka Teori

I. KERANGKA KONSEP



Gambar 4. Kerangka konsep