**KARYA TULIS ILMIAH**

**LEUKOPENIA SEBAGAI PREDIKTOR PERBURUKAN TROMBOSITOPENIA PADA PENDERITA DEMAM DENGUE DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH PROVINSI NUSA TENGGARA BARAT PERIODE JANUARI-DESEMBER 2016**

Diajukan sebagai syarat meraih gelar sarjana pada Fakultas Kedokteran

Universitas Mataram



**Oleh**

**Aulannisa Handayani**

**H1A 013 010**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS MATARAM**

**MATARAM**

**2017**

**HALAMAN PERSETUJUAN**

**Judul Karya Tulis Ilmiah :** Leukopenia Sebagai Prediktor Perburukan

 Trombositopenia Pada Penderita Demam *Dengue*

 Di Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa

 Tenggara Barat Periode Januari-Desember 2016

**Nama Mahasiswa :** Aulannisa Handayani

**Nomor Mahasiswa :** H1A 013 010

**Fakultas :** Kedokteran

Naskah Publikasi Karya Tulis Ilmiah ini telah diterima sebagai syarat meraih gelar Sarjana pada Fakultas Kedokteran Universitas Mataram.

 Mataram, 16 Februari 2017

|  |  |
| --- | --- |
| Pembimbing Utama dr. Joko Anggoro, M.Sc.,Sp.PDNIP. 19790219 200501 1 001 | Pembimbing Pendamping dr. Yunita Sabrina, M.Sc.,PhDNIP. 19760624 200112 2 001 |

**HALAMAN PENGESAHAN**

**LEUKOPENIA SEBAGAI PREDIKTOR PERBURUKAN TROMBOSITOPENIA PADA PENDERITA DEMAM DENGUE DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH PROVINSI NUSA TENGGARA BARAT PERIODE JANUARI-DESEMBER 2016**

Dipersiapkan dan disusun oleh:

Nama Mahasiswa : Aulannisa Handayani

Nomor Mahasiswa : H1A013010

**Telah dipertahankan**

**di depan dewan penguji**

**Pada tanggal 16 Februari 2017**

 **Ketua,**

dr. Joko Anggoro, M.Sc., Sp.PD

NIP. 19790219 200501 1 001

**Anggota** **Anggota**

|  |  |
| --- | --- |
| dr. Yunita Sabrina, M.Sc. PhD.NIP. 19760624 200112 2 001 | dr. Dewi Suryani, M.Infect.DisNIP. 19810505 200501 2 001 |

Mengetahui,

Dekan FK Universitas Mataram

dr. Hamsu Kadriyan, Sp.THT-KL

NIP. 19730525 200112 1 001

**PRAKATA**

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga Karya Tulis Ilmiah ini dapat diselesaikan tepat pada waktunya. Karya tulis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam rangka menyelesaikan pendidikan Fakultas Kedokteran Universitas Mataram untuk meraih gelar Sarjana. Karya tulis ini berjudul “Leukopenia Sebagai Prediktor Perburukan Trombositopenia Pada Penderita Demam Dengue Di Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat Periode Januari-Desember 2016”.

Dalam penyusunan Karya Tulis ini, penulis memperoleh banyak bimbingan, bantuan dan dukungan dari berbagai pihak baik dalam maupun dari luar institusi Fakultas Kedokteran Universitas Mataram. Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat :

1. dr. Hamsu Kadriyan, SpTHT., M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Mataram yang telah memberikan izin untuk melakukan penelitian.
2. dr. Ika Primayanti M.Kes selaku ketua tim Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Mataram.
3. dr. Joko Anggoro, M.Sc., Sp.PD selaku pembimbing utama yang selalu bersedia meluangkan waktu ditengah-tengah kesibukannya, membimbing dan memberi banyak masukan, serta saran dengan penuh kesabaran selama proses penyusunan karya tulis ini.
4. dr. Yunita Sabrina, M.Sc. Ph.D selaku pembimbing pendamping yang selalu memberi bimbingan, petunjuk, dan masukan dengan penuh kesabaran selama proses penyusunan karya tulis ini.
5. dr. Dewi Suryani M.Infect.Dis yang juga bersedia menyempatkan waktu sebagai penguji Karya Tulis Ilmiah ini.
6. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Mataram yang telah membimbing, mengajarkan, dan memberikan semangat kepada penulis selama masa perkuliahan.
7. RSUD Provinsi NTB yang telah memberikan izin untuk melakukan penelitian di ruang Remam Medik RSUD Provinsi NTB.
8. Kedua orang tua penulis Irpan Siswadi S.Sos., M.Si dan Pauziah S.Pd yang telah membesarkan dan mendidik penulis. Terima kasih atas cinta, kasih sayang, dan doa yang tiada henti, juga nasihat, motivasi, dan dukungan sehingga tulisan ini dapat diselesaikan.
9. Saudari dan saudara penulis Rizka Amalia Alfiantari S.Kep., Ns. dan M. Rivaldi Hidayat yang telah memberikan dukungan dan motivasi selama proses penulisan karya tulis ini.
10. Para penghuni “Gubuk Derita” : Yuni Herlina, Rohiyatul Fitriyani, Solihatun Hafidzah, Mahsusiah, dan Elma Aprilia Safira yang telah menghibur dan berbagi tawa selama ini.
11. Teman seperjuangan kelompok karya tulis ilmiah Nini Azniati dan Ratu Missa Qurani yang sudah membantu dan memberikan semangat selama proses penulisan karya tulis ini.
12. Kepada sahabat tercinta Lalu Lamdaur yang telah memberikan semangat dan kasih sayangnya.
13. Keluarga besar *Happy Go Lucky* : Rohmatul Hajiriah Nurhayati, Wahyu Triyatnoko, dan Gesa Candra Tybatinara yang telah menjadi sahabat, tempat berkeluh-kesah dan tempat berbagi dikala suka maupun duka.
14. Sahabat-sahabat sepermainan di Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Ahia Zakira Rosmala, Anabel cahyadi, Fatarosdiana, dan A.A.A. Lie Lhianna M. P. yang telah menemani penulis selama masa perkuliahan.
15. Teman-teman seperjuangan Fakultas Kedokteran Universitas Mataram “Articulatio 2013” terima kasih untuk setiap dukungan, kepeduliannya, dan kerjasamanya selama 3,5 tahun ini.
16. Semua pihak yang telah membantu baik secara langsung maupun tidak langsung dalam penyusunan KTI ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

 Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan Karya Tulis ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun untuk lebih sempurnanya Karya Tulis Ilmiah ini. Semoga tulisan ini dapat memberikan banyak manfaat bagi pembaca yang memerlukannya.

Mataram, 16 Februari 2017

 Aulannisa Handayani

#

# PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam Karya Tulis Ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat orang lain yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Mataram, 16 Februari 2017

 Penulis

 **Aulannisa Handayani**

**ABSTRAK**

**LEUKOPENIA SEBAGAI PREDIKTOR PERBURUKAN TROMBOSITOPENIA PADA PENDERITA DEMAM DENGUE DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH PROVINSI NUSA TENGGARA BARAT PERIODE JANUARI-DESEMBER 2016**

Aulannisa Handayani, Joko Anggoro, Yunita Sabrina

**Latar belakang :** Demam *dengue* merupakan penyakit infeksi akut yang disebabkan oleh virus dengue. Tingkat keparahan penyakit dengue biasanya terlihat pada awal fase kritis. Pada fase ini sering terjadi terjadi kebocoran plasma yang didahului oleh leukopenia secara progresif dan diikuti dengan trombositopenia secara cepat.

**Tujuan :** Untuk mengetahui apakah leukopenia dapat dijadikan prediktor perburukan trombositopenia pada penderita demam dengue di Rumah Sakit Umum daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat Periode Januari-Desember 2016.

**Metode :** Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* dengan menggunakan data rekam medis pasien. Terdapat 380 pasien yang menderita demam *dengue* di RSUD Provinsi NTB pada bulan Januari – Desember 2016. Sampel penelitian sebanyak 57 orang didapatkan dengan metode *concecutive sampling* dan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.

**Hasil :** Berdasarkan uji *chi square* diperoleh hasil bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara leukopenia dengan perburukan trombositopenia (p=0,001), sehingga leukopenia dapat dijadikan sebagai prediktor perburukan trombositopenia pada pasien demam dengue.

**Kesimpulan :** Penelitian ini menyimpulkan bahwa leukopenia dapat dijadikan sebagai prediktor perburukan trombositopenia pada demam dengue.

**Kata kunci :** Leukopenia, perburukan trombositopenia, demam *dengue*.

***ABSTRACT***

***LEUKOPENIA AS A PREDICTOR FOR SEVERE THROMBOCYTOPENIA IN DENGUE FEVER PATIENTS AT WEST NUSA TENGGARA GENERAL HOSPITAL IN JANUARY-DECEMBER 2016***

Aulannisa Handayani, Joko Anggoro, Yunita Sabrina

***Background:*** *Dengue fever is an acute infectious disease caused by dengue virus. The severity of dengue disease is usually seen in the early critical phase. Leakage of plasma often occurs in this phase, which is preceded by progressive leukopenia and followed by thrombocytopenia.*

***Objective:*** *To determine whether leukopenia can be used as a predictor for severe thrombocytopenia in dengue fever patients at West Nusa Tenggara General Hospital In January-December 2016.*

***Methods:*** *This study was a cross sectional research using data from medical records of patients. There were 380 dengue fever patients in hospital of NTB in January to December 2016. This study sample of 57 people which were obtained using consecutive sampling technique and based on inclusion and exclusion criteria.*

***Results:*** *Chi-square analysis showed that there was a significant correlation between leukopenia and severe thrombocytopenia (p=0,001), this implies that leukopenia could be used as a predictor of severe thrombocytopenia in dengue fever patient.*

***Conclusion:*** *This study concluded that leukopenia could be used as a predictor of severe thrombocytopenia in dengue fever patient.*

***Key words:*** *Leukopenia, severe thrombocytopenia, dengue fever.*

# DAFTAR ISI

|  |  |
| --- | --- |
|   | Halaman |
| HALAMAN JUDUL  | i |
| HALAMAN PERSETUJUAN  | ii |
| HALAMAN PENGESAHAN  | iii |
| PRAKATA  | iv |
| PERNYATAAN  | vii |
| ABSTRAK  | viii |
| ABSTRACT  | ix |
| DAFTAR ISI  | x |
| DAFTAR TABEL  | xiii |
| DAFTAR GAMBAR  | xiv |
| DAFTAR LAMPIRAN  | xv |
| BAB I PENDAHULUAN  | 1 |
| 1.1 Latar Belakang  | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah  | 3 |
| 1.3 Tujuan Penelitian  | 3 |
| 1.4 Manfaat Penelitian  | 4 |
| 1.4.1 Manfaat bagi Peneliti  | 4 |
| 1.4.2 Manfaat bagi Pengetahuan dan Penelitian  | 4 |
| 1.4.3 Manfaat Bagi Klinisi  | 4 |
| 1.4.4 Manfaat bagi Masyarakat atau Pelayanan Kesehatan  | 4 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA  | 5 |
| 2.1 Demam *Dengue*  | 5 |
| 2.1.1 Definisi  | 5 |
| 2.1.2 Etiologi  | 5 |
| 2.1.3 Epidemiologi  | 6 |
| 2.1.4 Klasifikasi  | 9 |
| 2.1.5 Patogenesis  | 10 |
| 2.1.6 Diagnosis  | 13 |
| 2.1.7 Gejala Klinis  | 16 |
| 2.2 Leukosit  | 18 |
| 2.3 Trombosit  | 19 |
| BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS  | 21 |
| 3.1 Kerangka Konsep  | 21 |
| 3.2 Hipotesis Penelitian  | 22 |
| BAB IV METODOLOGI PENELITIAN  | 23 |
| 4.1 Desain Penelitian  | 23 |
| 4.2 Tempat dan Waktu Penelitian  | 23 |
| 3.3 Subjek Penelitian  | 23 |
|  | 4.3.1 Populasi Penelitian  | 23 |
|  | 4.3.2 Sampel Penelitian  | 23 |
|  | 4.3.3 Kriteria Inklusi  | 24 |
|  | 4.3.4 Kriteria Eksklusi  | 24 |
|  | 4.3.5 Besar Sampel  | 24 |
|  | 4.3.6 Pengambilan Sampel  | 25 |
| 4.4 Variabel Penelitian  | 26 |
|  4.4.1 Variabel Bebas  | 26 |
|  4.4.2 Variabel Terikat  | 26 |
| 4.5 Definisi Operasional  | 26 |
| 4.6 Instrumen Penelitian  | 27 |
| 4.7 Pengumpulan Data Penelitian  | 27 |
| 4.8 Analisis Data  | 27 |
| 4.9 Alur Penelitian  | 28 |
| BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN  | 29 |
| 5.1 Hasil Penelitian  | 29 |
|  | 5.1.1 Distribusi Frekuensi Sampel Berdasarkan Jenis Kelamin  | 29 |
|  | 5.1.2 Distribusi Frekuensi Sampel Berdasarkan Hari Demam  | 30 |
|  | 5.1.3 Distribusi Frekuensi Sampel Berdasarkan Jumlah Leukosit  | 30 |
|  | 5.1.4Distribusi Frekuensi Sampel Berdasarkan Perburukan Trombositopenia 3 | 31 |
|  | 5.1.5 Jumlah Leukosit Berdasarkan Perburukan Trombositopenia  | 32 |
|  | 5.1.6 Hasil Uji *Chi Square*  | 33 |
| 5.2 Pembahasan  | 33 |
| BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN  | 37 |
|  | 6.1 Kesimpulan  | 37 |
|  | 6.2 Saran  | 37 |
| DAFTAR PUSTAKA  | 38 |

**DAFTAR TABEL**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Halaman** |
| Tabel 1.1  | Jumlah Kasus DBD Menurut Jenis Kelamin Dan Kabupaten Provinsi Nusa Tenggara Barat Tahun 2015  | 7 |
| Tabel 1.2  | Klasifikasi dengue berdasarkan tingkat keparahan penyakitnya  | 10 |
| Tabel 5.1 | Distribusi Frekuensi Sampel Berdasarkan Jenis Kelamin  | 29 |
| Tabel 5.2 | Distribusi Frekuensi Sampel Berdasarkan Hari Demam  | 30 |
| Tabel 5.3 | Distribusi Frekuensi Sampel Berdasarkan Jumlah Leukosit  | 30 |
| Tabel 5.4 | Distribusi Frekuensi Sampel Berdasarkan Perburukan Trombositopenia  | 31 |
| Tabel 5.5 | Hasil Tabulasi Silang Jumlah Leukosit Terhadap Perburukan Trombositopenia  | 32 |
| Tabel 5.6 | Hasil Uji *Chi Square* antara Leukopenia dengan Perburukan Trombositopenia  | 33 |

**DAFTAR GAMBAR**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Halaman** |
| Gambar 1  | Angka Kesakitan Demam Berdarah Dengue Per 100.000 Penduduk Tahun 2008-2015  | 6 |
| Gambar 2 | Kasus dan Insidensi DBD di Provinsi NTB tahun 2006-2014  | 8 |
| Gambar 3 | Klasifikasi dengue menurut WHO tahun 2009 | 9 |
| Gambar 4 | Patogenesis *dengue* menurut teori *secondary heterologous infection*  | 12 |

**DAFTAR LAMPIRAN**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Halaman** |
| Lampiran 1 | Sampel Pasien *Dengue* di RSUD Provinsi NTB periode Januari-Desember 2016  | 44 |
| Lampiran 2 | Hasil Analisa Data Menggunakan SPSS  | 45 |
| Lampiran 3 | *Etichal Clearance*  | 47 |
| Lampiran 4 | Surat Izin Penelitian/Pengambilan Data  | 48 |

**BAB I**

**PENDAHULUAN**

* 1. **Latar Belakang**

Penyakit *dengue* merupakan penyakit infeksi akut yang disebabkan oleh virus dengue dalam bentuk empat serotipe yang berbeda. Sebanyak 1,8 miliar dari populasi berisiko terkena virus dengue tinggal di beberapa negara Asia Tenggara dan Kawasan Pasifik Barat (Ho *et al*., 2013). Diperkirakan terjadi sekitar 50 juta infeksi dengue setiap tahunnya, terutama di negara-negara yang merupakan daerah endemik dengue, yakni negara-negara yang berada di wilayah tropis dan zona khatulistiwa, seperti di Myanmar, Sri Lanka, Thailand Indonesia dan Timor-Leste (WHO, 2009).

Di Indonesia Demam Berdarah *Dengue* (DBD) telah menjadi masalah kesehatan masyarakat selama 41 tahun terakhir. Sejak tahun 1968 telah terjadi peningkatan persebaran jumlah provinsi dan kabupaten/kota yang endemis DBD. Pada tahun 2013 dilaporkan sebanyak 112.511 kasus penderita DBD dengan jumlah kematian 871 orang. Jumlah angka kesakitan*/Incidence Rate* = 45,85 per 100.000 penduduk dan angka kematian/CFR sebanyak 0,77% (Depkes RI, 2010 ; Kemenkes RI, 2014).

Di Provinsi Nusa Tenggara Barat, kasus *dengue* tertinggi terjadi di Kabupaten Bima dengan prevalensi 0,1-6,6%. Hal ini dikarenakan penyebaran demam dengue kini tidak terbatas di daerah perkotaan, melainkan sudah meluas ke wilayah rural. Jika dibandingkan dengan prevalensi nasional yang sebesar 0,6%, maka angka prevalensi demam dengue di Nusa Tenggara Barat berada di atas rata-rata nasional (Riskesdas, 2007).

Virus dengue dapat menyebabkan infeksi yang bersifat asimtomatik maupun simtomatik dengan gejala ringan hingga berat. Setelah masa inkubasi, penyakit ini timbul secara mendadak dan diikuti oleh tiga fase, antara lain fase demam, fase kritis dan fase penyembuhan. Ketiga fase tersebut memiliki indikator berbeda untuk membantu menegakkan diagnosis serta memantau perkembangan penyakit *dengue* (WHO, 2012).

Fase demam berlangsung akut selama 2-7 hari yang ditandai dengan penurunan jumlah leukosit (leukopenia) (WBC ≤ 5.000 sel/mm3) dan uji tourniquet positif. Oleh karena itu, indikator yang dapat digunakan adalah jumlah leukosit (Kalayanarooj, 2011 ; Risniati, Tarigan, & Tjitra, 2011). Setelah fase demam berakhir, selanjutnya pasien dengue memasuki fase kritis (hari ke 3-8) yang ditandai dengan terjadinya kebocoran plasma. Indikator yang digunakan untuk mengetahui terjadinya kebocoran plasma pada fase ini yaitu jumlah trombosit dan nilai hematokrit.Bukti lain dari kebocoran plasma yaitu terjadinya penurunan albumin serum (<3,5 g / dl) dan serum kolesterol non-puasa (<100 mg / dl) (Sri Lanka Epidemiological Unit, 2010 ; Kalayanarooj, 2011 ; WHO, 2012**).**

Hitung darah lengkap merupakan bagian penting dari pemeriksaan diagnostik pasien demam *dengue*. Menurut kriteria WHO (2012) terdapat beberapa hasil pemeriksaan darah seperti leukosit, trombosit, dan hematokrit yang berperan penting dalam perjalanan klinis infeksi dengue (Nusa, Mantik, & Rampengan, 2015 ; Tahir et al., 2012).

Tingkat keparahan penyakit dengue biasanya hanya akan terlihat pada awal fase kritis (pada hari ke 3). Pada fase ini sering terjadi terjadi kebocoran plasma yang didahului oleh leukopenia secara progresif dan diikuti dengan penurunan jumlah trombosit (trombositopenia) secara cepat (WHO, 2012). Leukopenia secara signifikan akan terlihat pada akhir fase demam (hari ke 3) dan mencapai puncaknya sesaat sebelum demam turun. Trombositopenia umumnya mengikuti leukopenia dan mencapai puncaknya bersamaan dengan turunnya demam (Gurugama *et al*.,2010 ; Risniati, Tarigan, & Tjitra, 2011).

 Indikator perkembangan penyakit *dengue* umumnya dinilai dari kondisi klinis pasien, jumlah trombosit dan nilai hematokrit. Jumlah leukosit seringkali diabaikan walaupun pada infeksi virus biasanya disertai dengan leukopenia. Oleh karena itu, peneliti ingin mengetahui apakah leukopenia dapat dijadikan prediktor terhadap perburukan trombositopenia pada penderita demam dengue.

* 1. **Rumusan Masalah**

Apakah leukopenia dapat dijadikan prediktor perburukan trombositopenia pada penderita demam dengue?

* 1. **Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui apakah leukopenia dapat dijadikan prediktor perburukan trombositopenia pada penderita demam dengue.

* 1. **Manfaat Penelitian**
		+ 1. **Manfaat bagi peneliti**

Untuk menambah wawasan dan pengetahuan terhadap bidang yang diteliti.

* + - 1. **Manfaat bagi ilmu pengetahuan dan penelitian**

Dapat digunakan sebagai referensi untuk menambah ilmu dan wawasan baik untuk ilmu pengetahuan maupun dalam rangka pengembangan penelitian lebih lanjut.

 **1.4.1.3 Manfaat bagi klinisi**

Dapat memperkirakan perjalanan penyakit demam dengue.

* + - 1. **Manfaat bagi masyarakat dan pelayanan kesehatan**

Dapat digunakansebagai salah satu sumber informasi bagi masyarakat dan pelayanan kesehatan mengenai penyakit dengue.

**BAB II**

**TINJAUAN PUSTAKA**

**2.1 Demam *Dengue***

**2.1.1 Definisi**

Demam *dengue* merupakan demam akut yang disebabkan oleh virus dengue yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan nyamuk *Aedes albopictus*. Penyakit ini memberikan manifestasi klinis seperti demam, nyeri otot atau nyeri sendi, yang disertai leukopenia, ruam, limfadenopati, trombositopenia, dan hemoragik (Sudoyo *et al*., 2009 ; Patel *et al*., 2016).

**2.1.2 Etiologi**

Demam *dengue* disebabkan oleh virus *dengue* yang termasuk dalam genus Flavivirus, keluarga Flaviviridae. Vektor utama yang berperan dalam transmisi virus *dengue* adalah nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Dari beberapa cara penularannya, yang paling tinggi adalah penularan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti.* Kedua spesies nyamuk itu ditemukan di seluruh wilayah Indonesia dan hidup optimal pada ketinggian di atas 1000 di atas permukaan laut (Candra, 2010).

Terdapat empat serotipe virus yang menyebabkan demam *dengue*, yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4. Dari keempat serotipe tersebut, DEN-3 merupakan serotipe terbanyak yang ditemukan di Indonesia. Secara klinis keempat varian virus tersebut tidak dapat dibedakan. Virus ini terdiri dari asam ribonukleat rantai tunggal yang memiliki genus yang sama dengan *Yellow Fever* dan *West Nile* virus. Masa inkubasi ekstrinsik (di dalam tubuh nyamuk) berlangsung sekitar 8-10 hari, sedangkan inkubasi intrinsik (dalam tubuh manusia) berkisar antara 4-6 hari dan diikuti dengan respon imun. (Sudoyo *et al*., 2009 ; Guerdan, 2010 ; Candra, 2010).

**2.1.3 Epidemiologi**

Penyakit *dengue* merupakan penyakit infeksi akut yang disebabkan oleh virus *dengue*. Sebanyak 1,8 miliar dari populasi berisiko terkena virus *dengue* tinggal di beberapa negara Asia Tenggara dan Kawasan Pasifik Barat. Saat ini lebih dari 125 negara diketahui sebagai daerah endemis *dengue*, terutama di negara-negara yang beriklim tropis dan terletak di zona khatulistiwa seperti Indonesia, Myanmar, Sri Lanka, Thailand dan Timor-Leste (Ho *et al*., 2013 ; WHO, 2009).

Indonesia merupakan salah satu negara endemis *dengue* terbesar dan termasuk sebagai 5 negara tertinggi dalam kasus penyakit *dengue* di Asia Tenggara. Kasus *dengue* di Indonesia pertama dilaporkan di Surabaya pada tahun 1968 dengan jumlah penderita 58 orang. Pada tahun 2014 jumlah penderita Demam Berdarah *Dengue* (DBD) sebanyak 100.347 dengan *Insidence Rate* (IR) 39,80. Jumlah tersebut kemudian meningkat pada tahun 2015 dengan jumlah penderita sebanyak 129.650 kasus dengan jumlah kematian sebanyak 1.071 orang (IR 50,75 per 100.000 penduduk dan CFR/angka kematian = 0,83%) dapat dilihat pada gambar 1 (Inayati, Supargiyono, & Umniyati, 2014 ; Kemenkes RI, 2016).



Gambar 1. Angka Kesakitan Demam Berdarah Dengue Per 100.000 Penduduk Tahun 2008-2015 (Kemenkes RI, 2016)

Sampai saat ini penyakit *dengue* masih menjadi sebagai salah satu penyakit menular yang menyebabkan masalah kesehatan masyarakat di Provinsi NTB karena penyebarannya yang cepat dan mematikan. Pada tahun 2014 jumlah kasus DBD yang ditemukan adalah 872 kasus, meningkat sangat signifikan menjadi 1.340 kasus atau mengalami peningkatan sebesar 53,67% di tahun 2015. Kasus terbanyak dilaporkan terjadi di Kabupaten Sumbawa, Lombok Timur dan Kota Mataram. Data terinci mengenai kasus DBD yang dilaporkan di setiap kabupaten/kota dapat dilihat pada tabel 1.1 (Dinkesprov, 2015).

Tabel 1.1 Jumlah Kasus DBD Menurut Jenis Kelamin Dan Kabupaten Provinsi Nusa Tenggara Barat Tahun 2015.

*Insidence Rate* (IR) tahun 2015 naik menjadi 27,8 per 100.000 penduduk dengan kasus meninggal 4 orang dibandingkan tahun 2014 yakni 18,4 per 100.000 penduduk dengan kasus meninggal sebanyak 1 orang. Gambar 2 memperlihatkan IR 2015 meningkat dibandingkan tahun 2014 bahkan melampaui ambang batas yang ditetapkan secara nasional (< 20/100.000 penduduk) dengan kasus meninggal 4 orang (Dinkesprov, 2014 ; Dinkesprov, 2015).

Gambar 2. Kasus dan Insidensi DBD di Provinsi NTB tahun 2006-2014 (Dinkesprov, 2015)

Penyebaran *dengue* diperkirakan akan meningkat oleh beberapa faktor, seperti perubahan iklim, globalisasi, pariwisata, perdagangan, sosial ekonomi, pemukiman dan juga evolusi dari virus. Faktor lain yang diketahui berkaitan dengan peningkatan transmisi biakan virus *dengue* yaitu: 1) vektor: perkembangbiakan vektor; 2) pejamu: mobilisasi dan paparan terhadap nyamuk; 3) lingkungan: sanitasi, curah hujan, dan kepadatan penduduk (Sudoyo *et al*., 2009 ; Karyanti *et al*., 2014).

**2.1.4 Klasifikasi**

 Klasifikasi *dengue* yang digunakan saat ini yakni klasifikasi baru pada tahun 2009. Gambar 3 dan tabel 1.2 menunjukkan klasifikasi *dengue* menurut WHO berdasarkan tingkat keparahan penyakitnya, yaitu: 1) *dengue* tanpa tanda-tanda bahaya; 2) *dengue* dengan tanda-tanda bahaya; 3) dan *dengue* berat. (Hadinegoro, 2012 ; WHO, 2009 ; WHO, 2012).

*Dengue*

*Dengue* dengan/tanpa tanda bahaya

*Dengue* berat

Gambar 3. Klasifikasi *dengue* menurut WHO tahun 2009 (WHO, 2009).

Tabel 1.2 Klasifikasi dengue berdasarkan tingkat keparahan penyakitnya (WHO,2009)

|  |  |
| --- | --- |
| **Dengue Dengan/Tanpa Tanda Bahaya** | **Dengue Berat** |
| **Tanpa Tanda Bahaya / *probable degue*** | **Dengan Tanda Bahaya** |
| * Tinggal di daerah endemic dengue
* Demam dan diikuti 2 gejala di bawah ini:
	+ Mual, muntah
	+ Ruam kulit
	+ Sakit dan nyeri
	+ Tes tourniquet positif
	+ Leukopenia
	+ Adanya tanda bahaya
 | * Nyeri abdomen
* Muntah persisten
* Didapatkan tanda klinis akumulasi cairan
* Perdarahan mukosa
* Letargi, lemah
* Pembesaran hati > 2 cm
* Hasil laboratorium: peningkatan hematokrit dengan penurunan cepat jumlah platelet.
 | 1. Kebocoran plasma berat

Memicu terjadinya:* Syok (*dengue shock syndrome*)
* Akumulasi cairan dengan distress pernapasan
1. Perdarahan berat yang dievaluasi berdasarkan klinis
2. Gangguan organ berat
* Hati: SGOT atau SGPT >= 1000
* Sistem saraf pusat: Penurunan kesadaran
* Jantung dan organ lainnya
 |

**2.1.5 Patogenesis**

Hingga saat ini patogenesis terjadinya demam *dengue* masih diperdebatkan. Terdapat dua teori atau hipotesis immunopatogenesis *dengue* yang digunakan saat ini yaitu *secondary heterologus infection* dan *Antibody* *Dependent Enhancement* (ADE) (Sudoyo *et al*., 2009 ; Candra, 2010).

Teori *secondary heterologus infection* menyatakan bahwa jika seseorang mendapatkan infeksi sekunder oleh satu serotipe virus *dengue,* makaakan terjadi proses kekebalan terhadap infeksi serotipe virus *dengue* tersebut untuk jangka waktu yang lama. Akan tetapi, jika orang tersebut mendapatkan infeksi sekunder oleh serotipe virus *dengue* yang lain, maka akan terjadi infeksi yang berat. Hal ini terjadi karena *antibody heterologus* yang terbentuk pada infeksi primer akan membentuk kompleks dengan infeksi virus *dengue* serotipe baru yang berbeda yang tidak dapat dinetralisasi dan membentuk kompleks yang infeksius. Infeksi sekunder dengan serotipe yang berbeda dalam mengikat virus baru menyebabkan reaksi silang dengan infeksi sebelumnya sehingga memungkinkan replikasi virus diperkuat). Teori ADE menjelaskan bahwa pembentukan antibodi non netralisasi akan mempermudah sel terinfeksi oleh virus dan memiliki sifat memacu replikasi virus (Chandra, 2010 ; Sellahewa, 2013)

Teori *secondary heterologus infection* dan ADE pada prinsipnya adalah sama, yakni mengenai reaksi antigen dan antibodi. Teori *secondary heterologus infection* memandang infeksi virus *dengue* dari serotipe yang berbeda, sedangkan ADE memandang dari akibat reaksi antigen-antibodi yang dapat memperburuk patogenesis *dengue*.Teori ADE berperan penting patogenesis *dengue*, karena teori ini dapat dihubungkan dengan berbagai mekanisme lanjutan seperti tromboskopenia, gangguan koagulasi dan kebocoran plasma. Untuk lebih jelasnya, kedua teori dapat dijelaskan pada gambar 4. (Lei et al., 2008 ; Yasa, Putra, & Rahmawati, 2012).

Aktivasi Hegeman

Infeksi virus *dengue*

Replikasi Virus

Respon amnestik antibodi

Kompleks virus antibodi

Agregasi platelet

Aktivasi komplemen

Aktivasi koagulai

Penghancuran platelet oleh RES

Trombositopenia

Platelet faktor III *release*

Fungsi platelet terganggu

konsumtif

Kinin

Faktor pembekuan

Pendarahan

Kini

FDP

Peningkatan permeabilitas PD

Anafilatoksik

Syok

Plasmin

Gambar 4. Patogenesis *dengue* (Sudoyo, 2009)

**2.1.6 Diagnosis**

Diagnosis yang tepat dan efisien dapat digunakan untuk kepentingan perawatan klinis (seperti deteksi dini kasus yang berat, penegakan kasus dan diagnosis banding dengan penyakit menular lainnya), kegiatan surveilans, pengendalian wabah, patogenesis, penelitian akademik, pengembangan vaksin, dan uji klinis (WHO, 2009 ; Sekaran, 2015).

Langkah-langkah yang dapat dilakukan dalam menegakkan diagnosis demam dengue, yaitu (WHO, 2009) :

1. *Anamnesis*

Ananmnesis yang harus digali adalah onset dan tipe demam, jumlah asupan nutrisi, tanda bahaya, diare, kemungkinan adanya gangguan kesadaran, dan juga adanya penyakit yang serupa di lingkungan rumah maupun sekitarnya.

1. *Pemeriksaan Fisik*

Pemeriksaan fisik yang dapat dilakukan yaitu memeriksa keadaan umum, tanda vital, status hidrasi, dan status hemodinamik pasien. Selanjutnya melakukan penilain terhadap tanda-tanda syok seperti takipnea / pernafasan kusmaul, efusi pleura, hepatomegali, asites, adanya ruam atau ptekie dan tanda perdarahan lainnya. Uji *tourniquet* dapat dilakukan apabila tidak ditemukan tanda perdarahan spontan.

1. *Pemeriksaan Penunjang*

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan yaitu pemeriksaan laboratorium, seperti tes serologi, pemeriksaan darah lengkap, dan tes fungsi hati. Dalam melakukan tes laboratorium yang efektif, diperlukan waktu yang tepat untuk pengambilan sampel darah dan untuk apa tes itu ditujukan (WHO, 2012; Cordeiro, 2012).

***Tes Serologi***

Beberapa tes serologi yang dapat digunakan untuk diagnosis dengue, yaitu:

1. Pemeriksaan Antigen NS1
2. Uji Hemaglutinasi Inhibisi
3. Dengue IgM Test
4. Indirect IgG ELISA Test

***Pemeriksaan darah Lengkap***

1. **Leukosit**

Leukosit merupakan sel darah yang mengandung inti dengan jumlah rata-rata 5.000-9.000/mm3 pada manusia normal, baik pada laki-laki maupun perempuan (Guyton & Hall, 2012). Kelainan awal pada hitung darah lengkap adalah penurunan jumlah sel darah putih secara progresif. Pada fase awal demam jumlah sel darah putih biasanya normal, tetapi akan menurun cepat seiring perkembangan penyakit. Hal tersebut cenderung menyebabkan terjadinya leukopenia (≤ 5000 cells/mm3) dan meningkatkan kecurigaan kemungkinan infeksi dengue (Sudoyo, 2009 ; Ministry of Health Malaysia, 2010 ;).

1. **Trombosit**

Jumlah trombosit darah normal dalam populasi umum baik pria maupun wanita adalah 150.000-450.000/μL (Guyton & Hall, 2012). Penurunan trombosit (trombositopenia) < 100.000 µL sering terjadi pada infeksi dengue. Jumlah trombosit biasanya dalam batas normal pada awal fase demam, namun akan menurun dengan cepat pada akhir fase demam (Sudoyo, 2009 ; WHO, 2009).

1. **Hematokrit**

Hematokrit menunjukan persentase sel darah merah tehadap volume darah total. Nilai normal pada pria berkisar 40%-50 %, sedangkan pada wanita 35%-45% (Kemenkes, 2011). Peningkatan hematokrit ≥20% merupakan penanda terjadinya kebocoran plasma pada infeksi dengue. Hal tersebut dapat tertutupi pada pasien yang menerima terapi pengganti cairan. Kebocoran plasma dibuktikan dengan ditemukannya peningkatan hematokrit dari hematokrit awal, umumnya dimulai pada hari ke-3 demam (Ministry of Health Malaysia, 2010).

***Tes Fungsi Hati***

Peningkatan enzim hati sering terjadi pada infeksi dengue dan ditandai dengan elevasi AST yang lebih besar dibandingkan dengan ALT (Ministry of Health Malaysia, 2010).

**2.1.7 Gejala Klinis**

Menurut WHO (2012), manifestasi klinis demam dengue terbagi dalam tiga fase, yakni:

1. Fase demam

Pada fase ini biasanya terjadi demam yang berlangsung akut selama 2-7 hari. Pasien biasanya mengalami demam tinggi mendadak dan sering disertai dengan kemerahan pada wajah, eritema kulit, mialgia, artralgia, nyeri pada mata bagian retro-orbital, fotofobia, sakit kepala, perdarahan ringan seperti peteki dan perdarahan membran mukosa (misalnya dari hidung dan gusi).

Pade fase awal demam cukup sulit untuk membedakan demam *dengue* dan demam non-*dengue*. Oleh karena itu, uji tourniquet dapat dilakukan untuk menunjukkan kemungkinan infeksi *dengue*. Salah satu kelainan awal yang dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya demam dengue yaitu apabila pada saat hitung darah lengkap terjadi penurunan total hitung leukosit secara progresif.

1. Fase kritis

Fase kritis biasanya terjadi pada hari ke 3-8, dimana keadaan pasien semakin memburuk dengan penurunan suhu tubuh 37,5-38°C. Sebelum terjadi kebocoran plasma, biasanya terjadi leukopenia secara progresif yang diikuti dengan penurunan jumlah trombosit secara cepat. Periode kebocoran plasma yang signifikan biasanya berlangsung 24-48 jam yang ditandai dengan peningkatan nilai hematokrit. Kebocoran plasma yang berat dapat menyebabkan efusi pleura, asites hingga syok.

Syok sering didahului dengan tanda-tanda bahaya, dimana suhu tubuh dalam kondisi subnormal. Syok yang berlangsung lama dapat menyebabkan hipoperfusi hingga gangguan organ, asidosis metabolik dan koagulasi intravaskular. Hal tersebut dapat menyebabkan perdarahan hebat sehingga terjadi penurunan jumlah hematokrit. Pada fase ini jumlah leukosit meningkat sebagai respon stres pada pasien dengan perdarahan hebat.

1. Fase penyembuhan

Apabila saat fase kritis pasien dapat bertahan selama 24-48 jam, maka akan terjadi reabsorpsi cairan ekstravaskuler secara bertahap yang berlangsung pada 48-72 jam. Pada fase ini keadaan umum pasein mulai membaik, nafsu makan kembali normal, gejala gastrointestinal mereda, dan status hemodinamik stabil.

Nilai hematokrit kembali stabil atau mungkin lebih rendah karena efek dilusi cairan yang direabsorbsi. Jumlah leukosit biasanya mulai meningkat segera setelah demam turun, akan tetapi pemulihan jumlah trombosit biasanya lebih lama dibandingkan leukosit.

* 1. **Leukosit**

Leukosit (sel darah putih) merupakan sel darah yang mengandung inti dengan jumlah rata-rata 5.000-9.000/mm3 pada manusia normal. Leukosit terdiri dari dua golongan utama, yaitu agranular dan granular. Leukosit agranular mempunyai sitoplasma yang tampak homogeny dengan inti yang berbentuk bulat. Pada waktu lahir jumlah leukosit normal yakni 15.000-25.000/mm3, dan menjelang hari ke empat turun sampai 12.000, kemudian pada usia 4 tahun sesuai jumlah normal (Mescher, 2011 ; Guyton & Hall, 2012 ).

Leukosit berperan dalam pertahanan seluler dan humoral organisme terhadap zat-zat asing. Leukosit dapat melakukan gerakan amuboid dan melalui proses diapedesis leukosit dapat meninggalkan kapiler dengan menerobos antara sel-sel endotel dan menembus kedalam jaringan penyambung (Mescher, 2011).

Komponen pada setiap jenis sel darah putih di dalam darah tidak selalu seimbang dan dapat mengalami gangguan. Gangguan sel darah putih dapat berupa gangguan pembentukan atau penghancuran, dimana bila jumlah leukosit lebih dari 10.000/mm3, keadaan ini disebut leukositosis dan bila kurang dari 5.000/mm3 disebut leukopenia (Sudoyo et al., 2009 ; Guyton & Hall, 2012).

Salah satu penyebab terjadinya leukopenia pada infeksi virus dengue yaitu adanya penekanan sumsum tulang sebagai akibat dari proses penekanan virus secara langsung, ataupun karena mekanisme tidak langsung melalui produksi sitokin-sitokin proinflamasi yang menekan sumsum tulang (Rena et al., 2009).

* 1. **Trombosit**

Trombosit merupakan sel yang terlibat dalam proses hemostasis dan dihasilkan dari megakariosit. Jumlah trombosit darah normal dalam populasi umum adalah 150.000-450.000/μL. Regulator utama produksi trombosit adalah hormon trombopoietin (TPO) yang disintesis di hepar. Trombosit berada dalam sirkulasi dengan masa hidup 7-10 hari (Gauer & Braun, 2012 ; Sianipar, 2014).

Trombosit terutama di perlukan untuk menutup kebocoran-kebocoran kecil di kapiler dan pembuluh kecil lainnya. Penurunan trombosit (trombositopenia) berarti jumlah trombosit dalam darah yang bersirkulasi jumlahnya menurun (< 100.000 µL). Pasien trombositopenia cenderung mengalami pendarahan. Perdarahan biasanya berasal dari venula-venula atau kapiler-kapiler kecil. Sebagai akibatnya, timbul bintik-bintik perdarahan di seluruh jaringan tubuh (Guyton & Hall, 2012 ; WHO, 2012).

Trombositopenia pada infeksi dengue terjadi melalui mekanisme : 1) destruksi trombosit akibat adanya koagulopati dan antibodi dari virus *dengue*; 2) aktivasi komplemen yang menyebabkan terjadinya peningkatan permeabilitas kapiler sehingga menyebabkan kebocoran plasma; dan 3) supresi sum-sum tulang dengan cara mengurangi proliferasi sel hematopoietik (Azeredo et al., 2015 ; Sudoyo, 2009 ; Whitehorn & Simmons, 2011).

**BAB III**

**KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS**

**3.1 Kerangka konsep**

Infeksi virus dengue

Penekanan sum-sum tulang

Agregasi trombosit

Aktivasi komplemen

Kompleks virus antibodi

Leukopenia

Penghancuran trombosit oleh RES

Permeabilitas kapiler

Fase Kritis

Fase demam

Kebocoran Plasma

Trombositopenia

**Keterangan :**

:Leukopenia yang diiringi trombositopenia

 : Patofisiologi infeksi virus dengue yang menyebabkan timbulnya

 manifestasi klinis

**3.2 Hipotesis**

Leukopenia dapat dijadikan sebagai prediktor perburukan trombositopeia pada penderita demam dengue.

**BAB IV**

**METODOLOGI PENELITIAN**

**4.1 Desain Penelitian**

 Penelitian ini merupakan penelitian analitik retrospektif dengan pendekatan *cross sectional*, yaitu jenis penelitian yang menekankan pada waktu pengukuran atau observasi data variable bebas dan terikat hanya satu kali dan pada satu waktu.

**4.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilaksanakan di Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi NTB pada bulan Januari tahun 2017.

**4.3 Subjek Penelitian**

**4.3.1 Populasi Penelitian**

Populasi penelitian ini adalah pasien yang terinfeksi dengue di Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi NTB periode Januari-Desember 2016.

**4.3.2 Sampel Penelitian**

Sampel penelitian ini adalah pasien yang terinfeksi dengue yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

**4.3.3 Kriteria Inklusi**

1. Pasien dengue yang menjalani tes darah lengkap periode Januari-Desember 2016 lebih dari satu kali.
2. Laki-laki dan perempuan dewasa yang berusia ≥ 17 tahun.
3. Pasien dengue yang mengalami trombositopenia.
	* 1. **Kriteria Eksklusi**
4. Rekam medis dengan hasil pemeriksaan laboratorium kurang dari 2 kali.

**4.3.5 Besar Sampel**

Jumlah sampel minimal dihitung dengan menggunakan rumus (Dahlan, 2013) :

$$n=\left\{\frac{Z\_{α}+Z\_{β}}{0,5ln \left[\left(1+r\right)/\left(1-r\right)\right]}\right\}^{2}+3$$

$$n=\left\{\frac{1,64+1,28}{0,5ln \left[\left(1+0,4\right)/\left(1-0,4\right)\right]}\right\}^{2}+3$$

$$n=\left\{\frac{1,64+1,28}{0,5ln \left[\frac{1,4}{0,6}\right]}\right\}^{2}+3$$

$$n=\left\{\frac{2,92}{0,5ln [2,333]}\right\}^{2}+3$$

$$n=\left\{\frac{2,92}{0,424}\right\}^{2}+3$$

$$n=\left\{6,9\right\}^{2}+3$$

$$n=47,61+3$$

$n=50,61$ (dibulatkan menjadi 51)

Keterangan :

n = jumlah sampel yang diperlukan

Zα = deviat baku alfa (1,64)

Zβ = deviat baku beta (1,28)

r = korelasi minimal yang dianggap bermakna (0,4)

Hasil perhitungan menggunakan rumus di atas didapatkan jumlah sampel minimal sebanyak 51 orang.

**4.3.6 Pengambilan Sampel**

Teknik pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *consecutive sampling* yaitu semua subjek yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan menjadi sampel penelitian sampai jumlah sampel yang dibutuhkan terpenuhi (Dahlan, 2013).

**4.4 Variabel Peneliatian**

**4.4.1 Variabel Bebas**

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah penurunan kadar leukosit (leukopenia).

**4.4.2 Variabel Terikat**

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah perburukan trombositopenia.

**4.5 Definisi Operasional**

1. Demam dengue : pasien yang terdiagnosis *probable* *dengue* berdasarkan kriteria WHO tahun 2009 ditambah dengan hasil pemeriksaan darah lengkap (leukosit, trombosit, dan hematokrit).
2. Leukopenia : Leukopenia merupakan penurunan jumlah sel darah puith < 4.000/mm3 (Kemenkes RI, 2011).
3. Trombositopenia : penurnan jumlah trombosit dalam darah < 150.000 µL (Gauer & Braun, 2012).
4. Perburukan trombositopenia : Trombositopenia yang mengalami penurunan dalam waktu 24 jam setelah terdiagnosa trombositopenia pada saat pemeriksaan awal laboratorium.

**4.6 Instrumen Penelitian**

Instrumen penelitian adalah alat bantu yang digunakan untuk memperoleh data penelitian. Pada penelitian ini, instrumen yang digunakan antara lain:

1. Rekam medis lengkap
2. Alat tulis

**4.7 Pengumpulan Data Penelitian**

Sumber data pada penelitian ini adalah data sekunder, yaitu informasi yang tertulis dalam rekam medis pasien penderita *dengue*. Pengumpulan data dilakukan dengan mencatat informasi-informasi dalam rekam medis pasien. Data yang dicatat meliputi :

1. Nomor rekam medis pasien.
2. Umur pasien.
3. Jenis kelamin pasien.
4. Tanggal dan bulan masuk Rumah Sakit.
5. Diagnosis dengue.
6. Hasil pemeriksaan laboratorium pasien.

**4.8 Analisa Data**

Data dianalisis secara bivariat dengan menggunakan program *software Statistic Package for Social Science* (SPSS) versi 16.0. Data menggunakan pengukuran skala kategorikal, sehingga analisis bivariat yang digunakan adalah uji komparatif kategorik tidak berpasangan, yakni uji *Chi-Square* apabila nilai expected lebih dari 5 atau uji *fisher* apabila nilai *expected* kurang dari 5 (Dahlan, 2013).

**4.9 Alur Penelitian**

Pembuatan proposal

Kesimpulan dan saran

Pengajuan *ethical clearance*

Pengolahan dan analisis data

Penyajian data

Pengambilan data

**BAB V**

**HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN**

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* dengan menggunakan data rekam medis pasien dengue yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di RSUD Provinsi NTB pada periode bulan Januari – Desember 2016.

**5.1 Hasil Penelitian**

Dari hasil rekam medis periode Januari – Desember 2016 didapatkan kasus dengue sebanyak 380 pasien. Pengumpulan sampel dilakukan dengan metode *concecutive sampling* hingga diperoleh sampel penelitian sebanyak 57 sampel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.

**5.1.1 Distribusi Frekuensi Sampel Berdasarkan Jenis Kelamin**

Tabel 5.1 Distribusi Frekuensi Sampel Berdasarkan Jenis Kelamin

|  |  |
| --- | --- |
| **Jenis Kelamin** | **Jumlah** |
| **n** | **%** |
| **Laki-laki****Perempuan** | 3225 | 56,1443,86 |
| **Total** | 57 | 100 |

Sampel yang digunakan merupakan semua pasien dengue yang menjalani rawat inap dan mengalami trombositopenia pada pemeriksaan laboratorium, yakni sebanyak 57 sampel dengan jumlah 32 laki-laki (56,14%) dan 25 perempuan (43,86%).

**5.1.2 Distribusi Frekuensi Sampel Berdasarkan Hari Demam**

Tabel 5.2 Distribusi Frekuensi Sampel Berdasarkan Hari Demam

|  |  |
| --- | --- |
| **Hari Demam** | **Jumlah** |
| **n** | **%** |
| 3 hari4 hari5 hari6 hari7 hari8 hari9 hari | 5151115551 | 8,7826,3119,2926,318,788,781,75 |
| **Total** | 57 | 100% |

Berdasarkan hari demam dapat diketahui bahwa sampel terbanyak yang berkunjung ke rumah sakit yakni pada hari ke-4 dan ke-6 dengan jumlah sampel 15 sampel (26,31%).

**5.1.3 Distribusi Frekuensi Sampel Berdasarkan Jumlah Leukosit**

Tabel 5.3 Distribusi Frekuensi Sampel Berdasarkan Jumlah Leukosit

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Jumlah Leukosit** | **Laki-laki** | **Perempuan** | **Total** |
| **n** | **%** | **n** | **%** |
|  Leukopenia (<4000) | 15 | (26,31%) | 18 | (31,58%) | 33 (57,90%) |
|  Non-Leukopenia (≥4000) | 16 | (28,07%) | 8 | (14,03%) | 24 (42,10%) |

Dilihat dari karakteristik sampel berdasarkan jumlah leukositnya pada saat pemeriksaan labroratorium dimana trombositopenia terdeteksi pertama kali didapatkan sebanyak 33 sampel (57,90%) mengalami leukopenia dengan jumlah 15 laki-laki (26,31%) dan 18 perempuan (31,58%). Sedangkan jumlah sampel yang tidak mengalami leukopenia sebanyak 24 sampel (42,10%) dengan jumlah 16 laki-laki (28,07%) dan 8 perempuan (14,03%).

**5.1.4 Distribusi Frekuensi Sampel Berdasarkan Perburukan Trombositopenia**

Tabel 5.4 Distribusi Frekuensi Sampel Berdasarkan Perburukan Trombositopenia

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Trombositopenia** | **Laki-laki** | **Perempuan** | **Total (%)** |
| **n** | **%** | **n** | **%** |
| Perburukan | 22 | 38,60 | 16 | 28,07 | 38 (66,67) |
| Tidak mengalami perburukan | 10 | 17,54 | 9 | 15,79 | 19 (33,33) |
| **Total** | 57 (100) |

Jumlah sampel yang mengalami perburukan trombositopenia sebanyak 38 (66,67%) dengan jumlah 22 laki-laki (38,60%) dan 16 perempuan (28,07%). Perburukan trombositopenia diartikan sebagai trombositopenia yang mengalami penurunan dalam waktu 24 jam setelah terdiagnosa trombositopenia pada saat pemeriksaan awal laboratorum. Sedangkan jumlah sampel yang tidak mengalami perburukan sebanyak 19 (33,33%) dengan jumlah 10 laki-laki (17,54%) dan 9 perempuan (15,79%).

**5.1.5 Hasil Uji *Chi Square***

Tabel 5.5 Hasil Uji *Chi Square* antara Leukopenia dengan Perburukan

 Trombositopenia

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  | **Trombositopenia** | **Signifikansi** |
| **Perburukan** | **Tidak mengalami perburukan** |
| **n** | **%** | **n** | **%** |
| **Jumlah Leukosit** | LeukopeniaNon-Leukopenia | 2810 | 49,1217,54 | 514 | 8,7724,56 | 0,001 |
| **Total** | 38 | 66,67 | 19 | 33,33 |  |

Data Tabel 5.5 menunjukkan hasil analisis uji *Chi-Square*. Jumlah sampel yang mengalami perburukan trombositopenia paling banyak mengalami leukopenia dengan jumlah 28 (49,12%). Sedangkan sampel yang tidak mengalami leukopenia dengan perburukan trombositopenia sebanyak 10 orang (17,54%). Adapun sampel leukopenia yang tidak mengalami perburukan trombositopenia sebanyak 5 orang (8,77%). Sampel yang tidak mengalami leukopenia dan tidak mengalami perburukan trombositopenia sebanyak 14 orang (24,56).

Berdasarkan hasil uji *chi square* didapatkan nilai p = 0,001 (p<0,05). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat signifikansi antara leukopenia dengan perburukan trombositopenia, sehingga leukopenia dapat dijadikan sebagai prediktor perburukan trombositopenia pada demam dengue.

**5.2 Pembahasan**

Pada penelitian ini didapatkan sampel penelitian berjumlah 57 sampel pasien *dengue* yang menjalani rawat inap di RSUP NTB yang berusia ≥ 17 tahun. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah leukopenia dapat dijadikan prediktor terhadap perburukan trombositopenia pada penderita demam dengue. Sampel yang digunakan merupakan semua pasien dengue yang mengalami trombositopenia pada pemeriksaan laboratorium pertama, yakni sebanyak 57 dengan jumlah 32 laki-laki (56,14%) dan 25 perempuan (43,86%). Terlihat bahwa persentase sampel laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan dengan perbandingan 1,2 : 1. Hal tersebut serupa dengan penelitian lainnya yang memperlihatkan bahwa penderita laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan seperti yang dilaporkan oleh Rasyada (2014) dengan perbandingan 1,6 : 1.

Pada tabel 5.2 dapat dilihat bahwa sebagian besar pasien mulai masuk rumah sakit pada sekitar hari ke 3-8 demam. Sampel terbanyak yang berkunjung ke rumah sakit yakni pada hari ke-4 dan ke-6 dengan jumlah masing-masing 15 sampel (26,31%). Hal tersebut serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Ho *et al* (2013) di Rumah sakit Cheng Kung pada periode Januari – Desember 2007, dimana kebanyakan pasien dengue mulai masuk rumah sakit yakni pada hari ke–4 demam. Menurut WHO (2012) hari ke 3-8 merupakan fase kritis dari demam dengue. Adapun fase kritis ditandai dengan kebocoran plasma dan leukopenia secara progresif yang diikuti dengan penurunan jumlah trombosit secara cepat.

Data pada tabel 5.3 menunjukkan bahwa dari 57 sampel penelitian terdapat 33 sampel (57,89%) yang mengalami leukopenia, jumlah ini lebih banyak daripada jumlah sampel yang tidak mengalami leukopenia, yakni sebanyak 24 sampel (42,10%). Sebelumnya telah dijelaskan pada infeksi virus umumnya akan disertai leukopenia. Salah satu penyebab terjadinya leukopenia pada infeksi virus dengue yaitu adanya penekanan sumsum tulang sebagai akibat dari proses penekanan virus secara langsung, ataupun karena mekanisme tidak langsung melalui produksi sitokin-sitokin proinflamasi yang menekan sumsum tulang (Rena et al., 2009). Pada akhir fase demam (hari ke 3) biasanya akan terjadi leukopenia secara signifikan. Pada tabel 5.3 menunjukkan bahwa tidak semua sampel dengue mengalami leukopenia, seperti penelitian yang telah dilakukan oleh Masihor et al (2013). Pada penelitiannya tersebut didapatkan jumlah pasien leukopenia sebanyak 26,8% dan yang tidak mengalami leukopenia sebanyak 73,2%.

Menurut teori, leukopenia biasaanya diikuti oleh trombositopenia pada demam *dengue*. Perubahan pada jumlah sel darah putih (leukopenia) berguna untuk memprediksi periode kritis dari kebocoran plasma yang nantinya akan menyebabkan terjadinya trombositopenia (Nusa, Mantik, & Rampengan, 2015). Trombositopenia memiliki peran penting dalam patogenesis infeksi *dengue*. Jumlah trombosit pada pasien infeksi dengue mengalami penurunan pada hari ke tiga hingga hari ke tujuh dan mencapai normal kembali pada hari ke delapan atau sembilan. Trombositopenia pada infeksi dengue terjadi melalui mekanisme supresi sumsum tulang, destruksi trombosit dan pemendekan masa hidup trombosit (Masihor et al, 2013).

Dari keseluruhan sampel yang mengalami trombositopenia, terdapat sampel yang mengalami perburukan dan yang tidak mengalami perburukan trombositopenia. Perburukan trombositopenia diartikan sebagai trombositopenia yang mengalami penurunan dalam waktu 24 jam setelah terdiagnosa trombositopenia pada saat pemeriksaan awal laboratorum. Pada tabel 5.4 didapatkan jumlah sampel yang mengalami perburukan trombositopenia sebanyak 38 sampel (65,51%). Sedangkan, jumlah sampel yang tidak mengalami perburukan sebanyak 19 sampel (34,48%). Peneliti belum menemukan penelitian sebelumnya mengenai perburukan trombositopenia pada demam dengue.

Uji statistik (uji *Chi square*) dilakukan untuk menganalisa hubungan antara leukopenia perburukan trombositopenia. Dari hasil uji tersebut diperoleh *p*=0,001 (p<0,05) yang artinya terdapat hubungan yang bermakna antara leukopenia dengan perburukan trombositopenia. Dengan hasil tersebut leukopenia dapat dijadikan sebagai prediktor perburukan trombositopenia pada demam dengue. Terdapat penelitian sebelumnya yang menggunakan leukopenia sebagai prediktor Sindrom Syok Dengue (SSD) pada anak demam dengue (Risniati, Tarigan, & Tjitra, 2011). Sehingga, leukopenia tidak hanya dijadikan prediktor pada SSD, melainkan dapat juga dijadikan sebagai prediktor perburukan trombositopenia.

Penelitian ini tidak lepas dari berbagai kelemahan karena peneliti tidak mengendalikan faktor-faktor lain yang diduga dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan leukosit dan trombosit pasien. Faktor-faktor tersebut meliputi waktu pemeriksaan darah di laboratorium yang tidak seragam, adanya riwayat penyakit lain, imunitas pasien, serta jenis obat-obatan yang dikonsumsi (McPherson & Pincus, 2006 ; Fauci et al., 2008 ; Gauer & Braun, 2012).

**BAB VI**

**KESIMPULAN DAN SARAN**

**6.1 Kesimpulan**

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa leukopenia dapat dijadikan sebagai prediktor perburukan trombositopenia pada demam dengue.

**6.2 Saran**

1. Untuk penelitian lebih lanjut perlu ditambahkan *range* usia dan mengambil hasil laboratorium pada hari yang sama.
2. Mengontrol faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi jumlah leukosit dan trombosit pasien, meliputi waktu pemeriksaan darah di laboratorium yang tidak seragam, adanya riwayat penyakit lain, serta jenis obat-obatan yang dikonsumsi.

**Daftar Pustaka**

Arhana, B.N.P., 2006. Rasio IgM/IgG Fase Akut Untuk Menentukan Infeksi Dengue Sekunder. *Sari Pediatri*, 1, pp.2–8. Available at: <http://saripediatri.idai.or.id/pdfile/8-1-1.pdf>.

Azeredo, E.L. de, Monteiro, R.Q. & de-Oliveira Pinto, L.M., 2015. Thrombocytopenia in Dengue: Interrelationship between Virus and the Imbalance between Coagulation and Fibrinolysis and Inflammatory Mediators. *Mediators of Inflammation*, 2015, pp.1–16. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2015/313842/>.

Balitbang Departemen Kesehatan RI, 2007. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Nusa tenggara Barat. Jakarta : Departemen Kesehatan RI.

Candra, A., 2010. Demam Berdarah Dengue: Epidemiologi, Patogenesis, dan Faktor Risiko Penularan. *Journal of Vector-borne Diseases Studies*, 2. Available at: <http://ejournal.litbang.depkes.go.id/index.php/aspirator/article/view/2951>.

Cordeiro, M.T., 2012. Laboratory diagnosis for dengue. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 54, pp.10–12. Available at: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652012000700005&lng=en&nrm=iso&tlng=en>.

Depeartemen Kesehatan RI, 2010. Buletin Jendela Epidemiologi. Available at : <http://www.depkes.go.id/download.php?file=download/pusdatin/buletin/buletin-dbd.pdf>.

Depeartemen Kesehatan RI, 2015. Profil Kesehatan Indonesia. Available at : [www.depkes.go.id/.../profil-kesehatan-indonesia/profil-kesehatan-indonesia-2014.pdf](http://www.depkes.go.id/.../profil-kesehatan-indonesia/profil-kesehatan-indonesia-2014.pdf)

Dinas Kesehatan Provinsi NTB, 2014. Profil Kesehatan Provinsi Nusa Tenggara Barat. Available at : [www.depkes.go.id/resources/.../profil/profil\_kes\_provinsi\_2014/18\_ntb\_2014.pdf](http://www.depkes.go.id/resources/.../profil/profil_kes_provinsi_2014/18_ntb_2014.pdf)

Dinas Kesehatan Provinsi NTB, 2015. Profil Kesehatan Provinsi Nusa Tenggara Barat. Available at : [www.depkes.go.id/resources/.../profil/profil\_kes\_provinsi\_2015/18\_ntb\_2015.pdf](http://www.depkes.go.id/resources/.../profil/profil_kes_provinsi_2015/18_ntb_2015.pdf)

Fauci, A.S. et al. eds., 2008. *Harrison’s Principles of Internal Medicine* 17th ed., New York: McGraw Hill.

Gauer, R.L. & Braun, M.M., 2012. Thrombocytopenia. *American Family Physician*, 85. Available at: [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp).

Guerdan, B. R., 2010. Dengue Fever/Dengue Hemorrhagic Fever. American Journal of Clinical Medicine Vol: 7 No: 2 Hal: 51–52. Available at : <http://www.aapsus.org/img/documents/AJCMspinrg20100.pdf>.

Gurugama, P. et al., 2010. Dengue Viral Infections. *Indian Journal of Dermatology*, 55(1), pp.68–78. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2856379/#!po=67.1429>.

Guyton, A.C. & Hall, J.E., 2012. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran* 11th ed., Jakarta: EGC.

Hadinegoro, S.R.S., 2012. The revised WHO dengue case classification: does the system need to be modified? *Paediatrics and International Child Health*, 32(sup1), pp.33–38. Available at: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/2046904712Z.00000000052>.

Halstead, S.B., 2007. Dengue. *The Lancet*, 370(9599), pp.1644–1652. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673607616870>.

Ho, T. et al., 2013. Clinical and laboratory predictive markers for acute dengue infection. *Journal of Biomedical Science*, 20, pp.1–8. Available at: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/1423-0127-20-75>.

Inayati, N., Supargiyono & Umniyati, S.R., 2014. The Differences of the Prevalences and Serotypes of Dengue Virus on Aedes Aegypti Mosquitoes From Pagutan and Pagutan Timur in The Sub District of Mataram (Nurul Inayati). *Tropical Medicine Journal*, 2, pp.01–11. Available at: <https://jurnal.ugm.ac.id/tropmed/article/view/4290>.

Karyanti, M.R. et al., 2014. The changing incidence of Dengue Haemorrhagic Fever in Indonesia: a 45-year registry-based analysis. *BMC Infectious Diseases*, 14(1), p.412. Available at: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-412>.

 Kalayanarooj, S., 2011. Clinical Manifestations and Management of Dengue/DHF/DSS. *Tropical Medicine and Health*, 39(4SUPPLEMENT), pp.S83–S87. Available at: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/tmh/2011-S10?from=CrossRef>.

Kementrian Kesehatan RI, 2011. Pedoman Interpretasi Data Klinik. Jakarta : Kementrian Kesehatan RI.

Kementrian Kesehatan RI, 2014. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2013. Jakarta : Kementrian Kesehatan RI.

Lei, H.-Y. et al., 2008. Immunopathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever. *American Journal of Infectious Diseases*, 4, pp.1–9. Available at: <http://thescipub.com/PDF/ajidsp.2008.1.9.pdf>.

Masihor, J.J.. et al., 2013. Hubungan Jumlah Trombosit Dan Jumlah Leukosit Pada Pasien Anak Demam Berdarah Dengue. *Jurnal e-Biomedik*, 1. Available at : <http://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/ebiomedik/article/download/4152/3672>.

McPherson, R.A. & Pincus, M.R., 2006. *Henry’s clinical diagnosis and management by laboratory methods* 28th ed., St. Louis, Missouri: Elsevier.

Mescher, A.L., 2012. *Histologi Dasar JUNQUEIRA* 12th ed., Jakarta: EGC.

Ministry of Health Malaysia, 2010. Clinical Practice Guidelines. Available at : <http://www.moh.gov.my/attachments/5502.pdf>.

Nusa, K.C., Mantik, M.F.J. & Rampengan, N., 2015. Hubungan Ratio Neurtofil Dan Limfosit Pada Penderita Penyakit Infeksi Virus Dengue. *Jurnal E-Clinic (Ecl)*, 3. Available At: http://Download.Portalgaruda.Org/Article.Php?Article=291809&Val=1001&Title=Hubungan Ratio Neurtofil Dan Limfosit Pada Penderita Penyakit Infeksi Virus Dengue.

Patel, M. et al., 2016. Symmetrical peripheral gangrene: Unusual complication of dengue fever. *Advanced Biomedical Research*, 5(1), p.154. Available at: <http://www.advbiores.net/text.asp?2016/5/1/154/188940>.

Risniati, Y., Tarigan, L.H. & Tjitra, E., 2011. Leukopenia Sebagai Prediktor Terjadinya Sindrom Syok Dengue Pada Anak Dengan Demam Berdarah Dengue Di Rspi. Prof. Dr. Sulianti Saroso. *Media Litbang Kesehatan*, 21. Available At: [Http://Ejournal.Litbang.Depkes.Go.Id/Index.Php/MPK/Article/View/85](http://ejournal.litbang.depkes.go.id/index.php/MPK/article/view/85).

Rena, N.M.R.A., Utama, S. & M, T.P., 2009. *Kelainan Hematologi Pada Demam Berdarah Dengue*, 10. Available at: <http://ojs.unud.ac.id/index.php/jim/article/view/3932>.

 Sekaran, S.D., 2015. Laboratory Diagnosis of Dengue: A Review. *The International Medical Journal Malaysia*, 14. Available At: <http://journals.iium.edu.my/imjm/index.php/eimj/article/view/218/207>.

Sellahewa, K.H., 2013. Pathogenesis of Dengue Haemorrhagic Fever and Its Impact on Case Management. *ISRN Infectious Diseases*, 2013, pp.1–6. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/571646/>.

Sianipar, N.B., 2014. Trombositopenia dan Berbagai Penyebabnya. *CDK-217*, 41. Available at: [http://www.kalbemed.com/Portals/6/07\_217Trombositopenia dan Berbagai Penyebabnya.pdf](http://www.kalbemed.com/Portals/6/07_217Trombositopenia%20dan%20Berbagai%20Penyebabnya.pdf).

Sri Lanka Epidemiological Unit, 2010. Guidelines on Management of Dengue Fever & Dengue Haemorrhagic Fever In Adults. Available at : [www.epid.gov.lk](http://www.epid.gov.lk)

Sudoyo, A.W. et al., 2009. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* 5th ed., Jakarta: Internal Publishng.

Whitehorn, J. & Simmons, C.P., 2011. The pathogenesis of dengue. *Vaccine*, 29. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X11010437>.

World Health Organization, 2009. Dengue: Guidelines For Diagnosis, Treatment, Prevention And Control. Available at : <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>.

World Health Organization, 2012. Handbook for clinical management of dengue. Available at : <http://www.wpro.who.int/mvp/documents/handbook_for_clinical_management_of_dengue.pdf>.