

BAB II

LANDASAN TEORI

A. Demam Berdarah Dengue

1. Pengertian Demam Berdarah *Dengue*

Demam Berdarah *Dengue* (DBD) merupakan salah satu masalah kesehatan di negara berkembang dan seluruh dunia. Demam Berdarah *Dengue* (DBD) adalah penyakit infeksi akut yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* atau *Aedes albopictus* yang membawa virus *dengue* yang ditandai gejala demam 2-7 hari disertai dengan manifestasi perdarahan, penurunan trombosit (trombositopenia), adanya hemokonsentrasi yang ditandai dengan kebocoran plasma (peningkatan hematokrit, asites, efusi pleura, hipoalbuminemia). Serta disertai gejala-gejala tidak khas seperti nyeri kepala, nyeri otot & tulang, ruam kulit atau nyeri belakang bola mata (Kemenkes, 2017).

2. Etiologi

Virus *dengue* masuk ke dalam tubuh manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes* khususnya *Aedes aegypti* yang terinfeksi virus *dengue*. Semua serotipe virus *dengue* dapat ditularkan melalui gigitan nyamuk ini. Selain *Aedes aegypti* wabah demam berdarah juga dikaitkan dengan nyamuk *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis*, dan *Aedes scutellaris*. Setiap spesies nyamuk memiliki ekologi, perilaku, dan distribusi geografis tertentu. Nyamuk *Aedes aegypti* tidak dapat hidup di udara

dingin, sehingga nyamuk relatif tidak terlihat di atas ketinggian 1000 meter. *Aedes albopictus* telah menyebar dari Asia ke Afrika, Amerika dan Eropa dalam beberapa dekade terakhir. Penyebaran ini terkait dengan perdagangan internasional yang menggunakan ban atau benda yang dapat menampung air hujan sehingga dapat menjadi wadah telur nyamuk. Telur nyamuk bahkan bisa bertahan hidup tanpa air selama berbulan-bulan (KEMENKES RI, 2020).



Gambar 2.1. Nyamuk *Aedes aegypti*
Sumber : (Isna & Sjamsul, 2021)



Gambar 2.2. Nyamuk *Aedes albopictus*
Sumber : (Isna & Sjamsul, 2021)

3. Epidemiologi

Demam berdarah dengue merupakan penyakit virus yang ditularkan oleh nyamuk yang telah menyebar dengan cepat ke seluruh belahan dunia dalam beberapa tahun terakhir. Virus dengue ditularkan

oleh nyamuk betina, terutama spesies *Aedes aegypti* atau *Aedes albopictus*. Demam berdarah dengue tersebar luas di daerah tropis, dengan variasi risiko lokal tergantung pada curah hujan, suhu, kelembapan, dan urbanisasi yang tidak direncanakan (WHO, 2021).

Epidemi demam berdarah pertama kali muncul di French West Indies (Kepulauan Karibia) pada tahun 1653, meskipun penyakit itu sendiri sudah menyebar sejak tahun 992 SM. Di Tiongkok. Dalam dua puluh tahun berikutnya telah terjadi peningkatan kasus dan wilayah penyebaran yang luar biasa, dan kini terjadi epidemi di beberapa negara Asia Tenggara setiap tahunnya. Serotipe virus dengue yang berbeda bersifat endemik di berbagai negara tropis. Sedangkan penyakit dengue pertama kali dilaporkan di Indonesia pada tahun 1968 di Jakarta dan Surabaya. Pada tahun 2010, dengue telah menyebar ke 33 provinsi (Kemenkes, 2017).

Kasus demam berdarah terbesar di dunia yang pernah dilaporkan terjadi pada tahun 2019. Di Amerika saja, terdapat 3,1 juta kasus, dengan lebih dari 25.000 kasus ini tergolong parah. Terlepas dari jumlah kasus yang mengkhawatirkan ini, kematian terkait demam berdarah lebih rendah dari tahun-tahun sebelumnya. Di kawasan Asia, di mana sejumlah besar kasus dilaporkan, Bangladesh memiliki 101.000 kasus, Malaysia 131.000, Filipina 420.000, Vietnam 320.000 (WHO, 2021).

Pada tahun 2019 terdapat kasus sebanyak 138.127 dengan jumlah kematian mencapai 919 jiwa di Indonesia. Angka kesakitan atau incidence rate sebesar 51,53 per 100.000 penduduk dengan CFR sebesar 0,67%. Kasus dengan jumlah terbanyak berada di wilayah Provinsi Kalimantan Utara dengan *incidence rate* sebesar 239 per 100.000 penduduk, Provinsi Kalimantan Timur sebesar 180,66 per 100.000 penduduk, dan Provinsi Bali 114,8 (KEMENKES RI, 2020).

4. Patofisiologi

Di Indonesia virus *Dengue* ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* atau *Albopictus*. Nyamuk ini akan mengigit manusia dan virus *dengue* akan masuk dan berkembang di dalam darah manusia dan memperbanyak diri (Siswanto & Usnawati, 2019).

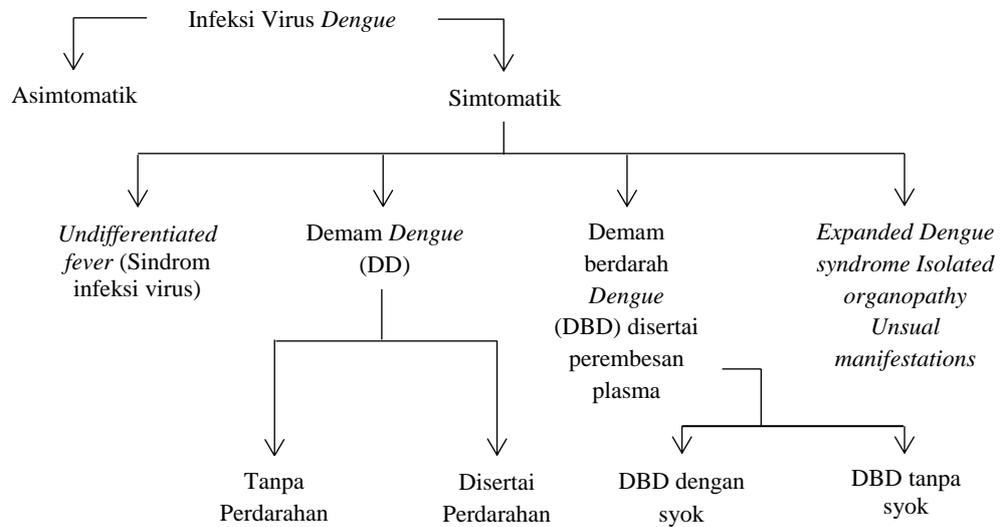
Setelah ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* atau *Albopictus*, virus *dengue* akan bekerja atau menginkubasi selama 3-15 hari. Masa inkubasi virus dengue dalam manusia (inkubasi intrinsik) berkisar antara 3 sampai 14 hari sebelum gejala muncul, gejala klinis rata-rata muncul pada hari keempat sampai hari ketujuh, sedangkan masa inkubasi ekstinsik (di dalam tubuh nyamuk) berlangsung sekitar 8-10 hari (Siswanto & Usnawati, 2019).

Dengue ini kemudian muncul dengan tanda dan gejala mirip flu dan nyeri, serta demam tinggi. Gejala klasik demam *dengue* yaitu demam yang muncul secara tiba-tiba, sakit kepala (biasanya di belakang mata), ruam, nyeri otot dan nyeri sendi serta kehilangan nafsu

makan. Suhu tubuh dapat mencapai 40°C (104°F). Pada saat fase febrile terjadi selama 2-7 hari, sekitar 50-80% pasien mengalami gejala ruam. Hari pertama atau kedua ruam akan muncul dan tampak seperti kulit terkena panas (kemerahan). Pada hari ke-4 hingga ke-7, ruam akan berubah tampak seperti campak dan bintik merah kecil yang tidak hilang jika kulit ditekan (*petechia*) di permukaan kulit karena pembuluh darah kapiler yang pecah (Siswanto & Usnawati, 2019).

5. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis pada infeksi virus *dengue* dapat bersifat asimtomatik dan simptomatik. Manifestasi infeksi *dengue* yang bersifat simptomatik dapat berupa demam yang tidak jelas (sindroma infeksi virus), demam *dengue*, infeksi *dengue* hingga sindroma syok *dengue*. Infeksi dengan salah satu serotipe virus *dengue* akan memberikan kekebalan seumur hidup terhadap serotipe virus yang sama tetapi hanya akan memberikan perlindungan silang jangka pendek yaitu 2-3 bulan terhadap infeksi serotipe yang lain (KEMENKES RI, 2020). Tanda klinis infeksi *dengue* dapat berupa *flu-like syndrome*, demam mendadak tinggi, mialgia, artralgia, nyeri retro-orbital, terdapat ruam, mimisan, gusi berdarah, limfadenopati, trombositopenia, leukopenia, peningkatan hematokrit, hipoalbuminemia, diatesis hemoragik, syok hingga kematian (KEMENKES RI, 2020).



Gambar 2.3. Skema kriteria diagnosis infeksi *dengue* menurut

Sumber : (WHO, 2011)

6. Infeksi *Dengue*

Berdasarkan kriteria WHO tahun 2011 infeksi *dengue* dibagi menjadi :

a. Demam yang tidak berdiferensiasi (demam tidak jelas)

Pada kategori ini demam terlihat pada infeksi *dengue* primer namun meskipun demikian keadaan ini masih mungkin terjadi pada infeksi sekunder fase awal. Secara klinis, pada keadaan ini demam sulit dibedakan dengan demam yang disebabkan oleh infeksi virus lainnya dan seringkali tidak terdiagnosis. Ruam makulopapular dapat menyertai atau dapat juga muncul selama fase *defervescence*. Gejala seperti gangguan pernafasan atas dan gastrointestinal juga sering terjadi (KEMENKES RI, 2020).

b. Demam *Dengue*

Demam *Dengue* (DD) sering terjadi pada anak, remaja, dan orang dewasa. Demam yang terjadi dapat berupa demam akut, terkadang juga berupa demam bifasik, disertai gejala sakit kepala berat, mialgia, artralgia, ruam, leukopenia dan trombositopenia. Ruam kulit umumnya tanpa gejala dan hanya terjadi pada 16-27% kasus disertai dengan pruritus. Pada DD perdarahan jarang terlihat, namun dapat terjadi epistaksis dan perdarahan gingiva, hipermenore, petekie atau pupura, dan perdarahan saluran gastrointestinal. Di daerah endemik *dengue*, wabah DD jarang terjadi. Wabah infeksi DEN-1 yang terjadi di Taiwan menunjukkan bahwa perdarahan gastrointestinal yang berat dapat terjadi pada orang-orang yang sebelumnya sudah mempunyai penyakit ulkus peptikum. Perdarahan berat dapat menyebabkan kematian. Angka mortalitas kasus DD kurang dari 1%. Penting untuk membedakan kasus DD dengan perdarahan dan kasus DBD. Pada DBD terjadi hemokonsentrasi yang timbul akibat adanya peningkatan permeabilitas vaskular (KEMENKES RI, 2020).

c. Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

Di daerah hiperendemik infeksi *dengue*, kasus DBD lebih sering terjadi pada anak usia di bawah 15 tahun. Hal tersebut sering dihubungkan dengan infeksi *dengue* berulang. DBD paling sering ditemukan pada infeksi *dengue* sekunder. Angka kejadian DBD pada

orang dewasa meningkat belakangan ini. DBD ditandai dengan demam mendadak tinggi disertai dengan gejala yang mirip dengan DD fase akut. Manifestasi perdarahan juga dapat terjadi. Manifestasi perdarahan pada DBD disebabkan oleh beberapa faktor seperti vaskulopati, defisiensi dan disfungsi trombosit, dan defek pada jalur pembekuan darah (KEMENKES RI, 2020).

Jumlah trombosit dibawah nilai normal dan meningkatnya hematokrit (hemokonsentrasi), merupakan manifestasi yang sering didapat pada DBD dan umumnya terjadi ketika demam mulai turun (fase *defervens*). Penurunan produksi trombosit dan peningkatan destruksi trombosit menyebabkan trombositopenia pada DBD. Jumlah dan fungsi trombosit yang menurun dapat memperburuk resiko perdarahan. Timbulnya syok hipovolemik (sindroma syok *dengue*) akibat kebocoran plasma umumnya terjadi pada fase kritis. Tanda peringatan (*warning signs*) dini seperti muntah terus-menerus dan tidak dapat minum, nyeri perut hebat, letargi dan atau gelisah, perdarahan, pusing atau lemas, akral pucat, dingin dan basah, dan oliguria sangat penting untuk diketahui karena keadaan tersebut dapat menjadi *warning* terjadinya syok. Hemostasis tidak normal dan kebocoran plasma merupakan peran utama dalam patofisiologi DBD (KEMENKES RI, 2020).

d. *Expanded Dengue Syndrome*

Manifestasi yang tidak lazim pada penderita *dengue* yaitu dengan keterlibatan organ berat seperti hati, ginjal, otak atau jantung semakin banyak dilaporkan baik pada kasus DBD dan juga pada penderita infeksi *dengue* yang tidak mengalami kebocoran plasma (Demam *Dengue*/DD). Sebagian besar kasus itu timbul akibat terjadinya syok yang berkepanjangan (*prolonged shock*) serta kegagalan organ (*organ failure*) atau penderita dengan komorbiditas atau koinfeksi (KEMENKES RI, 2020).

Ensefalopati juga dapat terjadi pada infeksi *dengue*. Pada ensefalopati sering dijumpai gejala seperti kejang, penurunan kesadaran, dan paresis. Ensefalopati *dengue* disebabkan oleh perdarahan atau oklusi (sumbatan) pembuluh darah. Pada kasus infeksi *dengue* otopsi sangat jarang dilakukan sehingga penyebab yang sebenarnya sulit dibuktikan. Selain itu, terdapat laporan bahwa virus *dengue* dapat melewati pembuluh darah otak sehingga menyebabkan ensefalitis (KEMENKES RI, 2020).

7. Tanda dan Gejala Pasien DBD

Menurut Kemenkes RI (2017), tanda dan gejala pada penderita DBD adalah:

a. Demam

DBD didahului oleh demam tinggi yang mendadak, terus menerus, berlangsung selama 2-7 hari naik turun, tidak mempan

dengan antipiretik. Kadang suhu tubuh sangat tinggi sampai 40°C dan dapat terjadi kejang. Saat demam mulai turun merupakan tanda fase kritis pada DBD. Saat demam mulai cenderung menurun dan pasien tampak seakan sembuh, perlu adanya kewaspadaan karena fase tersebut dapat sebagai awal kejadian syok. Biasanya terjadi pada hari ketiga demam. Hari ke 3,4,5 merupakan fase kritis yang harus dicermati, lalu pada hari ke 6 dapat terjadi syok. Kemungkinan perdarahan dan kadar trombosit sangat rendah ($<20.000/\mu\text{l}$) dapat terjadi.

b. Tanda-tanda perdarahan

Penyebab terjadinya perdarahan pada pasien DBD disebabkan karena vaskulopati, trombositopenia, gangguan fungsi trombosit, serta koagulasi intravaskular yang menyeluruh. Perdarahan yang paling banyak muncul adalah perdarahan kulit seperti uji Tourniquet (uji Rumpel Leed/uji bendung), petekie, purpura, ekimosis dan perdarahan konjungtiva. Petekie dapat muncul pada hari-hari pertama demam tetapi dapat pula dijumpai pada hari ke 3,4,5 demam. Perdarahan lain yaitu epistaksis, perdarahan gusi, melena dan hematemesis. Tidak semua tanda perdarahan terjadi pada seorang pasien DBD. Perdarahan paling ringan terjadi adalah uji Tourniquet, bila didapatkan hasil positif berarti fragilitas kapiler meningkat.

c. Hepatomegali

Hepatomegali umumnya dapat ditemukan pada permulaan penyakit, bervariasi dari sekedar dapat diraba (*just palpable*) hingga 2-4 cm di bawah lengkungan iga kanan. Saat hati dapat diraba dari semula tidak dapat diraba dapat meramalkan perjalanan penyakit DBD. Derajat pembesaran hati tidak sejajar dengan beratnya penyakit, namun nyeri tekan pada daerah tepi hati, berhubungan dengan adanya perdarahan. Pada sebagian kecil kasus dapat dijumpai ikterus.

d. Syok

Syok adalah kondisi di mana sel mengalami hipoksia, menyebabkan ketidakseimbangan antara oksigen yang didistribusikan ke seluruh tubuh dan oksigen yang dibutuhkan oleh tubuh. Hal ini sering disebabkan oleh penurunan perfusi jaringan dan kegagalan sirkulasi (James Simmons & Ventetuolo, 2018).

Pada kasus ringan dan sedang, semua tanda dan gejala klinis hilang setelah demam mereda. Hal ini disertai dengan keringat, nadi dan tekanan darah berubah, akral (ujung) ekstremitas dingin, disertai kongesti kulit. Perubahan ini menunjukkan gejala gangguan sirkulasi akibat kebocoran plasma, yang dapat bersifat ringan atau sementara. Pasien biasanya akan pulih secara spontan dengan pemberian cairan dan elektrolit. Pada kasus berat atau beberapa saat setelah penurunan suhu tubuh antara

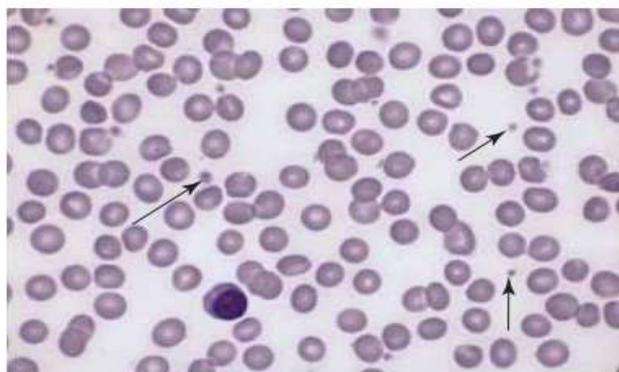
hari ke 3-7, terdapat tanda-tanda kegagalan sirkulasi: kulit terasa dingin dan lembap, terutama pada ujung jari dan kaki, sianosis di sekitar mulut, pasien menjadi gelisah, denyut nadi pasien tampak sangat lemah dan sangat gelisah. Sesaat sebelum syok, pasien sering mengeluh sakit perut. Syok ditandai dengan denyut nadi yang cepat dan lemah, nadi menurun (menjadi 20 mm Hg atau kurang). Syok merupakan tanda kegawatdaruratan yang memerlukan perhatian serius, karena bisa berakibat fatal jika tidak ditangani dengan baik dan segera. Pasien dapat dengan cepat memasuki fase kritis, yaitu syok berat (*profound shock*), di mana tekanan darah dan denyut nadi tidak dapat diukur lagi. Syok dapat terjadi dalam waktu yang sangat singkat, penderita dapat meninggal dalam waktu 12 sampai 24 jam, atau sembuh dengan cepat setelah mendapat penggantian cairan yang adekuat. Jika syok tidak dapat segera diobati, timbul komplikasi, termasuk asidosis metabolik, perdarahan gastrointestinal yang parah, atau perdarahan lainnya. Hal ini merupakan tanda prognostik yang buruk.

B. Trombosit

1. Pengertian Trombosit

Trombosit disebut juga platelet merupakan pecahan sel yang beredar di dalam darah dengan rentang hidup sekitar 10 hari. Trombosit merupakan komponen darah yang bekerja dengan faktor pembekuan untuk menghentikan pendarahan dengan terjadi penggumpalan saat

mendeteksi cedera pada pembuluh darah. Hitung trombosit (PLT) adalah jumlah trombosit per mikroliter darah. Peningkatan jumlah trombosit (trombositosis) dapat bersifat reaktif atau neoplastik. Trombositosis reaktif biasanya terjadi pada anemia defisiensi besi dan juga dapat terlihat pada penyakit inflamasi dan infeksi. Jumlah trombosit yang rendah (trombositopenia) dapat mengindikasikan penghancuran, sekuestrasi, atau produksi trombosit yang tidak efektif. Beberapa penyebab paling umum dari trombositopenia imun primer adalah trombositopenia akibat obat, infeksi, anemia aplastik, hipersplenisme, penyakit keturunan, dan supresi sumsum tulang. Trombosit berbentuk bulat, berdiameter 0,75 hingga 2,25 mm, dan tidak berinti. Sitoplasma trombosit mengandung beberapa RNA, sehingga trombosit masih dapat membuat protein. Trombosit juga memiliki mitokondria dengan dua jenis granula (α dan solid). Jumlah normal trombosit dalam darah adalah sekitar 150.000 hingga 300.000 per milimeter. (Zaidi & Green, 2019).



Gambar 2.4. Gambar Trombosit dalam Apusan

Sumber : (Mckenzie & Williams, 2016)

2. Produksi Trombosit

Trombosit dihasilkan di sumsum tulang melalui fragmentasi sitoplasma pada megakariosit. Prekursor megakariosit, megakarrioblast, muncul dari proses diferensiasi. Megakariosit mengalami proses pematangan melalui replikasi sinkron endomitotik tanpa pembelahan inti atau sitoplasma, menggandakan volume sitoplasma dengan setiap peningkatan jumlah lobus inti (Hoffbrand & Moss, 2016).

Pada tahap awal terjadi invaginasi membran plasma, yang disebut membran pembatas yang berkembang selama pembentukan megakariosit menjadi anyaman yang bercabang-cabang. Pada berbagai tahap perkembangan, terutama pada tahap nukleus berjumlah 8, sitoplasma membentuk granular. Megakariosit matang berukuran sangat besar, dengan satu nukleus berlobus yang terletak di tepi dan nukleus dan sitoplasma yang rendah. Trombosit dibentuk oleh fragmentasi ujung-ujung perluasan plasma megakariosit. Interval waktu dari diferensiasi sel punca manusia hingga produksi trombosit sekitar 10 hari (Hoffbrand & Moss, 2016).

3. Struktur Trombosit

Trombosit berukuran sangat kecil dan berbentuk cakram, berdiameter $3,0 \times 0,5 \mu\text{m}$, dengan volume rata-rata 7-11 fl. Ultrastruktur trombosit dibagi menjadi tiga komponen: membran trombosit, sitoskeleton, dan organel (Hoffbrand & Moss, 2016).

4. Mekanisme Trombositopenia pada DBD

Trombositopenia merupakan gambaran paling sederhana yang disarankan oleh WHO dalam mendiagnosis DBD. Trombositopenia terjadi ketika pembentukan trombosit (trombopoiesis) tidak mencukupi untuk menyeimbangkan konsumsi trombosit fisiologis dan patologis. Penyebab trombositopenia pada DBD masih kontroversial. Pada penderita DBD, trombositopenia disebabkan oleh penurunan produksi trombosit di sumsum tulang, peningkatan destruksi trombosit pada sistem retikuloendotelial, dan agregasi trombosit akibat aktivasi endotelium akibat infeksi DBD virus dengue. Endotelium yang teraktivasi menyebabkan trombosit dalam sirkulasi pembuluh darah berinteraksi dengan kolagen pada lapisan sub-endotel dan memicu agregasi trombosit, sehingga terjadi trombositopenia (De Azeredo *et al.*, 2015).

Supresi sumsum tulang, destruksi serta pemendekan umur trombosit merupakan faktor yang berhubungan dengan trombositopenia pada infeksi DEN-V. Pada fase awal infeksi (<5 hari) sumsum tulang tampak hiposeluler dan terjadi penekanan produksi megakariosit dan setelah batasnya tercapai, muncul hemapoiesis dan megakriopoiesis secara masif. Trombositopoiesis juga dapat terjadi karena mekanisme kompensasi trombositopenia. Fragmen C3g, antibodi DEN-V, konsumsi trombosit pada fase koagulopati dan sekuestrasi di perifer menyebabkan kerusakan trombosit. Mekanisme degranulasi trombosit ditandai dengan gangguan sekresi ADP, peningkatan kadar PF4 dan β -tromboglobulin

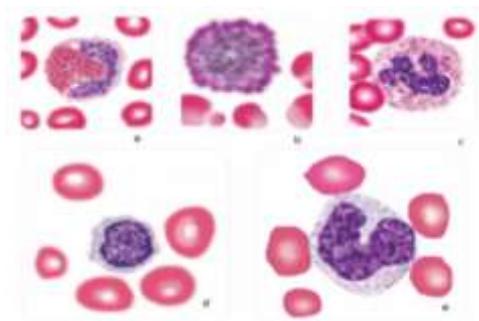
yang menyebabkan gangguan fungsi trombosit, sehingga umur trombosit menjadi lebih pendek (De Azeredo *et al.*, 2015).

C. Leukosit

1. Pengertian Leukosit

Leukosit atau dikenal juga dengan sel darah putih merupakan sel darah yang berperan dalam pertahanan tubuh. Leukosit terbentuk di sumsum tulang dan di jaringan limfatik. Leukosit memiliki karakteristik seluler yang berbeda-beda, pada umumnya leukosit berukuran lebih besar dari sel eritrosit, tidak berwarna, dan dapat bergerak dengan kaki semu (pseudopod). Leukosit memiliki umur 13 sampai 20 hari. Jumlah leukosit normal dalam tubuh sekitar 4.000 – 11.000/mm³. Bila jumlah leukosit lebih dari 11.000 sel/mm³ disebut leukositosis, sedangkan bila jumlah leukosit kurang dari 4.000 sel/mm³ disebut leukopenia (Nugraha, 2017).

Dalam keadaan normal leukosit dapat dijumpai menurut ukuran yang telah dibakukan yaitu basofil, eosinofil, neutrofil, limfosit dan monosit (Mansyur Arif, 2015).



Gambar 2.5. Lima jenis leukosit: (a) eosinofil, (b) basofil, (c) neutrofil, (d) limfosit, dan (e) monosit

Sumber : (Nugraha, 2017)

Tabel 2.1 Jumlah Leukosit Berdasarkan Umur

Umur	Jumlah Leukosit
Bayi Baru Lahir	9.000 – 30.000 sel/mm ³
Ana Usia 4 tahun	6.000 – 17.000 sel/mm ³
Anak Usia 10 tahun	4.500 – 13.500 sel/mm ³
Dewasa	4.500 – 10.000 sel/mm ³

Sumber : (Effendi, 2003)

2. Fungsi Leukosit

Leukosit memiliki fungsi membantu tubuh melawan berbagai penyakit infeksi sebagai bagian dari imunitas tubuh. Fungsi leukosit lebih banyak dilakukan di dalam jaringan dibandingkan di dalam darah. Di dalam darah, leukosit hanya sementara mengikuti aliran darah ke seluruh tubuh. Ketika terjadi peradangan pada jaringan tubuh, leukosit bermigrasi ke jaringan yang meradang dengan cara menembus dinding pembuluh darah (kapiler). Ketika tubuh terinfeksi bakteri, sistem kekebalan berperan dalam menghancurkan mikroba. Sistem kekebalan

yang lemah memfasilitasi serangan berbagai mikroorganisme patogen, termasuk bakteri, virus, *protozoa*, dan jamur (Kiswari, 2014).

3. Kelainan Jumlah Leukosit

a. Peningkatan jumlah leukosit

Peningkatan jumlah leukosit atau leukositosis dapat disebabkan oleh infeksi akut (pneumonia, meningitis, radang usus buntu, kolitis, peritonitis, pankreatitis, pielonefritis, tuberkulosis, tonsilitis, divertikulitis, sepsis, demam rematik), nekrosis jaringan (infark miokard, sirosis hati, luka bakar, kanker organ, emfisema, tukak lambung), leukemia, penyakit kolagen, anemia hemolitik, anemia sel sabit, penyakit parasit, stres (pembedahan, demam, gangguan emosi jangka panjang) (Nugraha, 2017).

b. Penurunan Jumlah Leukosit

Penurunan jumlah leukosit atau leukopenia dapat disebabkan oleh penyakit hematopoietik (anemia aplastik, anemia pernisiiosa, alkoholisme, lupus eritematosus sistemik (SLE), rheumatoid arthritis (Nugraha, 2017).

4. Hubungan Jumlah Leukosit dengan DBD

Saat tubuh terinfeksi virus dengue, sel darah menghasilkan leukosit yang digunakan untuk melindungi tubuh dari infeksi virus dengue, sehingga jumlah leukosit meningkat saat demam berdarah berlangsung. Namun, ketika demam berdarah ini semakin berkembang menjadi demam berdarah dengue, kekebalan tubuh tidak cukup kuat untuk melawan infeksi

virus dengue yang semakin meningkat. Salah satu dampak produksi leukosit yang terus meningkat selama demam berdarah adalah penurunan produksi leukosit selama demam berdarah akibat depresi sumsum tulang (Nadesul, 2007).

Awal mula penyakit DBD ditemukan leukopenia yang diakibatkan oleh dekstruksi leukosit PMN (polimorfonuklear) matang, sedangkan pada fase akhir penyakit ditemukan peningkatan jumlah sel limfoblastoid. Leukopenia terjadi karena penghancuran leukosit matang. Ditemukan bahwa 75% leukosit adalah granulosit/PMN. Granulosit bertindak sebagai sel fagosit yang memakan kuman yang masuk ke aliran darah. Granulosit memiliki enzim yang dapat memecah protein, yang memungkinkan merusak jaringan hidup, menghancurkan dan kemudian membuangnya. Pada fase akhir penyakit, terjadi peningkatan jumlah sel limfoblastoid (berasal dari transformasi sel T pada leukosit), sel T terlibat dalam respon imun seluler, mengenali dan menghancurkan sel yang terinfeksi virus, serta mengaktifkan makrofag dalam proses fagositosis akibat imunostimulasi pada DBD (Marlini, 2019).

D. Lama Rawat Inap

1. Definisi

Lama rawat inap adalah jumlah hari dirawat sebagai pasien rawat inap di rumah sakit, dihitung sejak pasien masuk sampai keluar dari rumah sakit. Istilah ini harus diukur (ditetapkan) selama periode rawat inap. Penelitian yang dilakukan oleh Anindya *et al.*, (2018) di RSUP

Sanglah tahun 2014 menunjukkan bahwa lama rawat inap pasien DBD dapat kurang dari 5 hari dan dapat lebih dari 5 hari.

2. Faktor yang mempengaruhi lama rawat inap pasien DBD

Pasien DBD dirawat di ruang perawatan intensif dengan indikasi rawat inap berikut:

- a. DBD tanpa perdarahan masif, dengan:
 - 1) Hemoglobin dan hematokrit normal dengan trombosit ≤ 100.000 sel/mm³
 - 2) Hemoglobin dan hematokrit meningkat dengan trombosit ≤ 150.000 sel/mm³
- b. DBD dengan perdarahan masif dengan atau tanpa syok.
- c. DBD syok dengan/tanpa perdarahan (Hadinegoro *et al.*, 2006)

Lama rawat inap pasien DBD dipengaruhi oleh karakteristik masing-masing individu, antara lain:

a. Jenis kelamin

Risikonya sama untuk laki-laki dan perempuan dengan perawatan yang lebih lama. Namun, menurut dugaan Kasper *et al.* (2018), dinding kapiler darah pada perempuan cenderung lebih meningkat permeabilitasnya dibandingkan laki-laki, oleh karena itu manifestasi klinis yang terjadi pada perempuan yang terinfeksi virus dengue lebih berat dibandingkan laki-laki.

b. Usia

Usia merupakan faktor risiko infeksi dengue berat dan kematian. Anak-anak memiliki faktor risiko demam berdarah dengue lebih tinggi dibandingkan dengan orang dewasa. Hal ini dimungkinkan karena pembuluh darah bayi dan anak-anak lebih *permeabel* (berpori) dibandingkan orang dewasa.

c. Imunitas

Menurut Sutaryo (2004), imunitas memegang peranan penting ketika suatu wabah terjadi dalam suatu kelompok masyarakat, meskipun perannya masih kontroversial dan belum dapat dijelaskan secara rinci. Ketika terjadi endemik, lebih banyak kasus tercatat pada anak-anak, remaja, dan orang dewasa dibandingkan pada anak-anak dibawah umur (balita).

d. Status gizi

Individu dengan malnutrisi memiliki jumlah kasus lebih banyak daripada orang dengan kondisi status gizi yang baik (Kasper *et al.* 2018). Pada orang obesitas dan memiliki indeks massa tubuh yang tinggi lebih cenderung mengalami kebocoran kapiler darah, sehingga memiliki efek yang lebih buruk jika terinfeksi. Komplikasi berupa penumpukan cairan dalam jumlah besar di paru-paru, yang berujung pada sesak napas akibat peningkatan permeabilitas kapiler, juga bisa terjadi pada pasien tersebut.

3. Ruang Rawat Intensif untuk pasien DBD

Dalam rangka mendapatkan penatalaksanaan yang komprehensif dan efektif, maka di rumah sakit perlu ada ruang rawat khusus pada pasien DBD yang dilengkapi dengan alat perlengkapan kegawatan. Di dalamnya, pasien didampingi oleh orangtua maupun keluarga untuk mencatat jumlah cairan intake ke dalam tubuh yang diminum dan dimasukkan secara intravena maupun mencatat jumlah urin yang ada dalam wadah penampung. Ruang tersebut dilengkapi dengan fasilitas laboratorium berupa pemeriksaan hematokrit, hemoglobin maupun trombosit yang aktif selama 24 jam (Kemenkes, 2017).

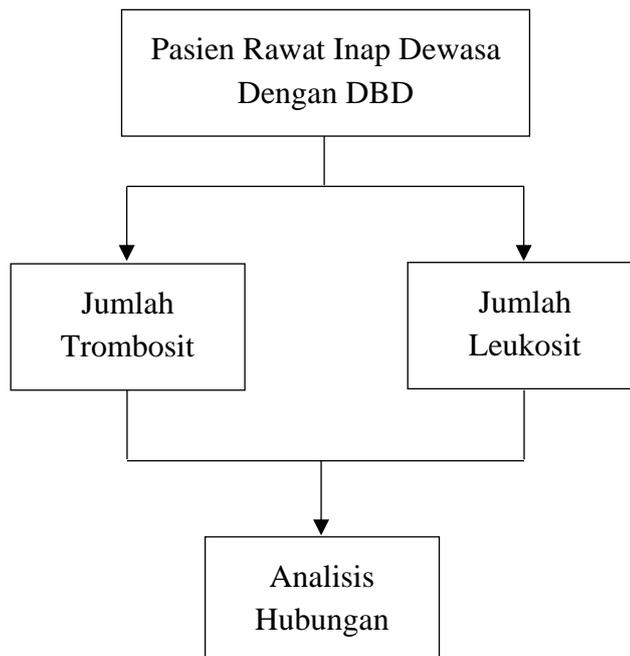
4. Kriteria Keluar Rumah Sakit

Dalam penentuan Keluar Rumah Sakit (KRS) bagi pasien, Kemenkes RI (2017) memberikan kriteria yang harus terpenuhi sebagai berikut:

- a. Adanya tanda membaik secara klinis
- b. Tidak adanya demam minimal dalam waktu 24 jam tanpa pemberian obat antipiretik
- c. Hematokrit stabil
- d. Tidak adanya *distress* napas
- e. Trombosit $>50.000 \text{ sel/mm}^3$ dan menunjukkan tanda-tanda cenderung terus meningkat
- f. Nafsu makan membaik 29 g. Minimal 3 hari setelah adanya syok teratasi (hemodinamik stabil)

E. Kerangka Pemikiran

Pada penelitian ini kerangka konsep mengenai hubungan jumlah trombosit dan jumlah leukosit dengan lama rawat inap pasien DBD sebagai berikut :



F. Hipotesis

Ho : Tidak ada hubungan antara jumlah trombosit dan leukosit pada pasien dewasa dengan DBD terhadap lama rawat inap di RSI Fatimah Cilacap Bulan Februari – Maret 2022.

H1 : Ada hubungan antara jumlah trombosit dan leukosit pada pasien dewasa dengan DBD terhadap lama rawat inap di RSI Fatimah Cilacap Bulan Februari – Maret 2022.