

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dengue adalah suatu penyakit demam akut yang berpotensi fatal yang disebabkan oleh infeksi dari salah satu dari empat virus dengue (DENV-1, -2, -3, dan -4). Virus Dengue ditularkan terutama melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan nyamuk *Aedes albopictus*.¹

Infeksi virus dengue merupakan masalah kesehatan global. Demam berdarah dengue (DBD) menjadi perhatian di seluruh dunia terutama di Asia dikarenakan sebagai penyebab utama kesakitan dan kematian anak. Setiap tahun sekitar 50 juta manusia terinfeksi virus dengue yang 500.000 diantaranya memerlukan rawat inap, dan hampir 90% dari pasien rawat inap adalah anak-anak.²

Asia Tenggara dengan jumlah penduduk sekitar 1.3 miliar merupakan daerah endemis, Indonesia bersama Bangladesh, India, Maladewa, Myanmar, Sri Lanka, Thailand dan Timor Leste termasuk ke dalam kategori endemik A (endemik tinggi), dimana di negara tersebut penyakit dengue merupakan alasan utama rawat inap dan salah satu penyebab utama kematian pada anak.³

Demam berdarah dengue (DBD) telah menjadi masalah kesehatan masyarakat Indonesia selama 47 tahun terakhir. Sejak tahun 1968 di Indonesia terjadi peningkatan jumlah provinsi dan kabupaten/kota dari 2 provinsi dan 2 kota, menjadi 34 provinsi dan 436 (85%) kabupaten/kota pada tahun 2015. Jumlah kasus DBD juga terjadi peningkatan dari tahun 1968 yaitu 58 kasus menjadi 126.675 kasus pada tahun 2015. Angka kematian (*case fatality rate*/CFR) sangat tinggi, yaitu sebesar 41,4% pada awal kasus DBD merebak di Indonesia, namun kemudian menurun menjadi 24% pada tahun 1969 sampai sebesar 0,97 pada tahun 2015. Penurunan CFR tersebut terjadi kemungkinan karena tatalaksana penanganan kasus semakin baik dan kewaspadaan dini masyarakat terhadap DBD semakin meningkat. Namun, bila dilihat dari jumlah absolut kematian, terlihat jumlah kematian berfluktuasi walaupun CFR terus menurun.⁴

Data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, pada tahun 2012, 2013 dan 2014 disebutkan jumlah kasus DBD di Indonesia secara berurutan adalah 90.245, 112.511, dan 100.347 dengan jumlah kematian sebesar 816, 871, dan 907 orang. Jumlah *incident rate* (IR) DBD tiga tahun tersebut berturut-turut adalah 37,11, 45,85, dan 39,80 per 100.000 penduduk dan *case fatality rate* (CFR) sebesar 0,90%, 0,77%, dan 0,90%.⁵

Kementerian Kesehatan RI mencatat jumlah penderita DBD di Indonesia pada bulan Januari-Februari 2016 sebanyak 8.487 orang penderita DBD dengan jumlah kematian 108 orang. Golongan terbanyak yang mengalami DBD di Indonesia pada usia 5-14 tahun mencapai 43,44% dan usia 15-44 tahun mencapai 33,25%.⁶

Infeksi virus dengue pada manusia mengakibatkan suatu spektrum manifestasi klinis yang bervariasi. *World Health Organization* mengklasifikasikan spektrum manifestasi klinis infeksi virus menjadi tanpa gejala (asimtomatik) dan dengan gejala (simtomatik). Infeksi virus dengue simtomatik diklasifikasikan menjadi demam ringan yang tidak spesifik (*mild undifferentiated febrile illness*), demam dengue dengan perdarahan atau tanpa perdarahan, atau bentuk yang lebih berat yaitu demam berdarah dengue tanpa syok atau dengan syok (sindrom syok dengue/DSS), atau *expanded dengue syndrome*.² Infeksi dengue mempunyai spektrum manifestasi klinis yang luas, kadangkala sulit diramalkan baik secara klinis maupun prognosinya sehingga rawan dalam keterlambatan diagnosis. Walaupun sebagian besar kasus infeksi dengue akan sembuh tanpa pengobatan, adanya perembesan plasma dan perdarahan dapat mengakibatkan infeksi dengue berat dan berakibat fatal.⁷

Spektrum klinis DD dan DBD sering terjadi di masyarakat. Demam dengue (DD) dan demam berdarah dengue (DBD) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue dengan manifestasi klinis demam (2-7 hari), nyeri otot, dan atau nyeri sendi yang disertai leukopenia, ruam, limfadenopati, trombositopenia dan diastasis hemoragik. Perbedaan DD dan DBD adalah pada terjadi atau tidaknya perembesan plasma yang ditandai dengan hemokonsentrasi (peningkatan hematokrit) atau penumpukan cairan di rongga tubuh.⁸

Tanda dan gejala DBD yang karakteristik berupa tanda kebocoran plasma.⁹ Salah satu teori yang menjelaskan mengenai kebocoran plasma pada DBD adalah teori sitokin. Sel CD4 yang teraktivasi akan memproduksi *human cytotoxic factor*

(HCF) yang dapat menginduksi kaskade sitokin. Apabila Th2 yang teraktivasi maka akan melepaskan sitokin-sitokin (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, dan IL-13) yang dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular sehingga terjadinya perembesan plasma.¹⁰

Penatalaksanaan kasus DBD rawat inap di rumah sakit biasanya menggunakan nilai hematokrit dan jumlah trombosit sebagai indikator perkembangan penyakit selain kondisi klinis pasien. Pada infeksi virus umumnya disertai dengan leukopenia, namun jumlah leukosit seringkali diabaikan dalam penatalaksanaan kasus DBD.¹¹

Leukopeni adalah pertanda dalam 24 jam kemudian demam akan turun dan pasien akan masuk dalam masa kritis. Fase awal demam infeksi dengue, hitung leukosit dapat normal atau dengan peningkatan neutrofil, selanjutnya diikuti penurunan jumlah leukosit dan neutrofil, yang mencapai titik terendah pada akhir fase demam. Perubahan jumlah leukosit (< 5000 sel / mm^3) dan rasio antara neutrofil dan limfosit (neutrofil $<$ limfosit) berguna dalam memprediksi masa kritis perembesan plasma. Sering kali ditemukan limfositosis relatif dengan peningkatan limfosit atipik pada fase akhir demam.

Neutrophil to lymphocyte count ratio (NLCR) merupakan perhitungan perbandingan jumlah neutrofil absolut dengan jumlah limfosit absolut yang dapat digunakan sebagai prediktor atau marker inflamasi.^{12,13} Zahorec *et al*, mendokumentasikan bahwa nilai *neutrophil to lymphocyte count ratio* (NLCR) merupakan parameter yang dapat diukur secara mudah untuk mengindikasikan tingkat keparahan inflamasi sistemik dan sepsis pada 90 pasien onkologi. Pada

penelitian sebelumnya dijelaskan bahwa NLCR juga merupakan parameter yang berguna dalam mendeteksi bakteremia dalam penanganan emergensi.¹⁴

Neutrofil dan limfosit merupakan 80% dari keseluruhan jumlah leukosit serta berperan aktif sebagai respon terhadap inflamasi dan infeksi, sehingga sebagian besar respon imun dapat digambarkan dari proporsi kedua sel tersebut.^{15,16}

Nilai normal neutrofil dan limfosit pada *differential white blood cell count* berturut-turut adalah $2.0-7.0 \times 10^9/l$ (40–80%), $1.0-3.0 \times 10^9/l$ (20–40%).¹⁷ Pada keadaan infeksi bakteri nilai neutrofil meningkat atau terjadi neutrofilia sedangkan pada DBD yang disebabkan oleh infeksi virus, kadar neutrofil menurun atau neutropenia.^{13,3}

Keadaan neutropenia disebabkan oleh aktivitas neutrofil sebagai lini pertama pertahanan tubuh. Neutrofil memerangi mikroorganisme dengan cara fagositosis, selain itu melalui pelepasan *neutrophil extracellular traps* (NETs) dapat menjebak virus dan menonaktifkan virus tersebut melalui molekul antimikrobal yang terikat pada NETs.¹⁸

Infeksi virus dapat menyebabkan apoptosis pada neutrofil.¹⁸ Virus dengue yang masuk sel sasaran akan menyebabkan sel melepaskan sitokrom-c. Sitokrom-c melalui Apaf -1 akan mengaktivasi prokaspase-9 inaktif menjadi aktif. Kaspase-9 aktif akan mengaktivasi prokaspase-3 inaktif menjadi kaspase-3 aktif. Kaspase-3 aktif akan merangsang apoptosis.⁹ Tingkat apoptosis neutrofil berkorelasi positif dengan tingkat keparahan penyakit, sehingga diduga semakin berat proses apoptosisnya, semakin berat penyakitnya.^{18,9} Nilai neutrofil pada DBD diduga akan lebih rendah dibandingkan dengan DD. Nilai NLCR berbanding lurus dengan

neutrofil, sehingga diduga nilai NLCR pada DBD akan lebih rendah dibandingkan dengan nilai NLCR pada DD.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas disusun permasalahan penelitian sebagai berikut:

Apakah ada perbedaan antara nilai rasio neutrofil limfosit pada anak dengan DD dan anak dengan DBD?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Penelitian ini secara umum bertujuan untuk mengetahui perbedaan antara nilai rasio neutrofil limfosit pada anak dengan DD dan anak dengan DBD.

1.3.2 Tujuan khusus

Penelitian ini secara khusus bertujuan untuk:

1. Mengetahui rasio neutrofil limfosit darah tepi pasien DD
2. Mengetahui rasio neutrofil limfosit darah tepi pasien DBD
3. Menilai perbedaan antara nilai rasio neutrofil limfosit pada anak dengan DD dan anak dengan DBD

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk ilmu pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan memberikan manfaat untuk dapat menambah pengetahuan tentang perbedaan antara nilai NLCR pada anak dengan demam dengue dan demam berdarah dengue.

1.4.2 Manfaat untuk pelayanan kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan memberikan manfaat untuk dapat menjadi masukan bagi para dokter khususnya dokter spesialis anak dalam membedakan Demam Dengue dengan Demam Berdarah Dengue.

1.4.3 Manfaat untuk penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi landasan untuk penelitian selanjutnya khususnya pemanfaatan neutrofil-limfosit rasio (NLCR) dan sebagai penanda yang dapat membedakan demam dengue dan demam berdarah dengue.

1.5 Orisinalitas Penelitian

Berdasarkan hasil penelusuran pustaka dijumpai beberapa laporan penelitian yang berkaitan dengan penelitian ini seperti yang tercantum pada tabel sebagai berikut:

Tabel 1. Orisinalitas Karya

No	Penelitian	Metodologi	Hasil
1.	Karla C. Nusa, <i>et al.</i> Hubungan Ratio Neutrofil Dan Limfosit Pada Penderita Penyakit Infeksi Virus Dengue ¹⁹ . Jurnal e-clinic (eCl); Volume 3, nomor 1.2015.	Penelitian yang dilakukan bersifat analitik retrospektif, data diambil dari data rekam medik pasien anak yang dirawat di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUP Prof.Dr.R.D. Kandou Manado dari bulan November-Desember 2014. Sampel penelitian adalah semua anak yang didiagnosa menderita infeksi virus dengue periode Maret 2013-Mei	Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ratio neutrofil dan limfosit pada penderita infeksi virus dengue.

		2014. Variabel bebas adalah derajat klinis infeksi dengue, dan variabel terikat adalah ratio jumlah neutrofil dan limfosit. Analisis data menggunakan uji korelasi Spearman dengan program SPSS versi 20	
2.	Adek Herlina Tanjung, <i>et al.</i> Jumlah Leukosit, Neutrofil, Limfosit, dan Monosit sebagai Prediktor Infeksi dengue pada Anak dengan Gizi Baik di Fasilitas Kesehatan dengan Sumber Daya Terbatas ²⁰ . Sari Pediatri, vol. 17 no. 3. 2015	Penelitian observasional dengan rancangan <i>nested case control</i> . Populasi terjangkau pada <i>nested case control</i> berasal dari populasi studi kohort, yaitu pasien anak demam hari ke-3 dan ke-4 yang dirawat di In- dirawat di Instalasi Kesehatan Anak (INSKA) RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta mulai Januari 2009 sampai Januari 2011.	Leukopeni dan limfositosis pada anak dengan gizi baik merupakan prediktor untuk mendiagnosis infeksi dengue pada awal demam.
3.	Michal Holub, <i>et al.</i> <i>Neutrophil to Lymphocyte count ratio as biomarker of bacterial infection</i> ¹⁴ . <i>Central European Journal of Medicine</i> , 7(2).2012	Semua 87 orang dewasa yang terdaftar dalam studi prospektif. Studi ini disetujui oleh komite etika, dan pasien menandatangani formulir informed consent sebelum pendaftaran. Kohort dengan infeksi bakteri terdiri 45 pasien (22 perempuan dan 23 laki-laki) dengan usia rata-rata 45 thn mencakup 18-80 thn.	Median dari NLCR adalah 11.73 pada infeksi bakteri, 2.86 pada infeksi virus dan 1.86 di kontrol. Nilai cut-off NLCR 6.2 menunjukkan nilai sensitivitas 0.91 dan nilai spesifisitas 0.96 untuk infeksi bakteri. Hasil ini menunjukkan potensi diagnostik untuk NLCR.

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya terletak pada desain, variabel dan subyek penelitian. Penelitian sebelumnya oleh Karla C. Nusa, *et al*

variabel yang diteliti adalah hubungan NLCR pada penderita penyakit infeksi dengue dengan menggunakan metode analitik retrospektif sedangkan pada penelitian ini adalah perbedaan nilai NLCR pada DD dan DBD. Penelitian Adek Herlina Tanjung, *et al* variabel yang diteliti adalah jumlah leukosit, neutrofil, limfosit, dan monosit sebagai prediktor infeksi dengue pada anak dengan metode penelitian *nested case control*. Penelitian oleh Michal Holub, *et al* variabel yang diteliti adalah NLCR sebagai biomarker infeksi bakteri dengan metode studi prospektif. Pada penelitian ini variabel bebasnya adalah DD dan DBD dan variabel terikatnya adalah NLCR yang kemudian akan dibandingkan nilai NLCR pada anak dengan DD dan DBD. Subyek penelitian sebelumnya oleh Michal Holub, *et al* menggunakan pasien dewasa yang terinfeksi bakteri sedangkan pada penelitian ini subyek penelitian adalah pasien DBD anak. Desain penelitian ini menggunakan *Cross sectional*.