

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Infeksi virus dengue merupakan penyakit infeksi virus akut yang disebabkan oleh virus dengue yang memiliki empat serotipe melalui vektor nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*.<sup>1</sup> Penyakit ini dapat ditemukan hampir diseluruh belahan dunia baik di negara tropis maupun subtropis sebagai penyakit epidemik maupun endemik. Kejadian Luar Biasa (KLB) dengue biasanya terjadi di daerah endemik dan berkaitan dengan datangnya musim penghujan.<sup>2</sup>

Stratifikasi Demam Berdarah Dengue (DBD) oleh *World Health Organization* (WHO) tahun 2001 mengklasifikasi Indonesia masuk dalam kategori “A” yang mengindikasikan tingginya angka perawatan rumah sakit dan kematian akibat DBD, terutama pada anak.<sup>2</sup> *Incidence Rate* (IR) tahun 2011 telah mencapai 21 per 100.000 penduduk, *Case Fatality Rate* (CFR) sebesar 0,8%.<sup>3</sup>

Penyakit DBD juga telah menyebar ke berbagai daerah di Jawa Tengah, termasuk kota Semarang yang telah menjadi daerah endemis DBD. Data dari dinas Kesehatan kota Semarang pada tahun 2013 terdapat 296 kasus, 3 kasus diantaranya meninggal, CFR sebesar 1,01%; pada tahun 2014

terdapat 377 kasus, 3 kasus diantaranya meninggal, CFR menurun menjadi 0,6%.<sup>4</sup>

Penderita DBD di Indonesia paling banyak terjadi pada usia 5-11 tahun. Sistem imun pada anak yang relatif lebih lemah dibandingkan orang dewasa menjadi salah satu faktor anak lebih rentan terkena penyakit tersebut.<sup>5</sup>

Klasifikasi diagnosis DBD menurut WHO tahun 1997, infeksi virus dengue dibagi dalam tiga spektrum klinis yaitu *undifferentiated febrile illness*, demam dengue (DD) dan demam berdarah dengue. Demam berdarah dengue bukan merupakan lanjutan dari DD melainkan spektrum klinis yang berbeda.<sup>6</sup> Demam dengue dan DBD disebabkan oleh virus yang sama, namun mekanisme patofisiologinya berbeda sehingga menghasilkan perbedaan manifestasi klinis. Demam berdarah dengue terjadi kebocoran plasma akibat proses reaksi terhadap ikatan antigen-antibodi. Hal ini menyebabkan terjadinya renjatan yang khas pada DBD.<sup>7</sup> Derajat berat DBD terdiri dari empat derajat. Derajat I adalah demam disertai gejala yang tidak khas dan satu-satunya manifestasi perdarahan ialah uji torniket positif. Derajat II adalah derajat I ditambah dengan adanya perdarahan spontan di kulit atau perdarahan lain. Derajat III ditandai adanya kegagalan sirkulasi yaitu nadi cepat dan lemah serta penurunan tekanan darah ( $\leq 20$  mmHg), akral dingin, hipotensi (sistolik menurun sampai  $\leq 80$  mmHg), sianosis di sekitar mulut dan pasien tampak gelisah. Derajat IV ditandai adanya syok berat (*profound shock*) yaitu tekanan darah tidak terukur dan nadi tidak dapat diraba.<sup>8</sup>

Kebocoran plasma pada DBD terjadi ketika sel endotel teraktivasi atau mengalami kerusakan, diikuti dengan hilangnya fungsi pertahanan bersama peningkatan permeabilitas menghasilkan penurunan volume plasma, hemokonsentrasi dan mengancam kehidupan.<sup>9,10</sup> Kerusakan sel endotel disebabkan oleh virus dengue, sekresi dari monosit atau makrofag, aktivasi komplemen dan produksi sitokin.<sup>11,12,13,14</sup>

Kebocoran plasma tersebut akan mengaktivasi *tissue factor* seperti faktor XII (Hageman) menjadi faktor XIIa yang selanjutnya mengaktifkan faktor koagulasi lainnya secara berurutan mengikuti kaskade sehingga terbentuk fibrin. Selain mengaktifkan sistem koagulasi, faktor XIIa akan mengaktifkan sistem fibrinolisis dan komplemen sehingga memperberat perdarahan.<sup>15</sup> Kerusakan endotel menyebabkan trombosit mengalami proses adesi, aktivasi dan agregasi untuk menutupi kebocoran tersebut.

Salah satu temuan laboratorium yang sering ditemukan adalah trombositopenia (jumlah trombosit  $\leq 100.000$  sel/ $\mu$ l). Mekanisme terjadinya trombositopenia belum pasti, namun kemungkinan disebabkan adanya supresi sumsum tulang oleh virus, destruksi trombosit yang dimediasi oleh anti-dengue antibodi, konsumsi trombosit perifer dan replikasi virus dalam trombosit.<sup>16</sup> Seluruh proses yang mengakibatkan trombositopenia tersebut menyebabkan aktivasi megakariosit untuk menghasilkan trombosit imatur yang berukuran lebih besar dari trombosit normal. Trombositopenia

menyebabkan perdarahan meskipun jumlah trombosit mungkin tidak secara langsung berkorelasi dengan manifestasi perdarahan.<sup>17</sup>

Salah satu parameter trombosit adalah *Platelet Large Cell Ratio* (P-LCR). *Platelet Large Cell Ratio* merupakan salah satu penanda aktivasi trombosit.<sup>18</sup> *Platelet large cell ratio* merupakan proporsi jumlah trombosit yang berukuran lebih dari 12fl (normal P-LCR adalah <30% dari jumlah keseluruhan trombosit).<sup>19</sup> Hasil penelitian sebelumnya melaporkan P-LCR menurun secara bermakna pada pasien dengan trombositosis dibandingkan dengan pasien normal, sedangkan meningkat pada pasien dengan trombositopenia. Nilai P-LCR berbanding terbalik dengan jumlah trombosit dan berhubungan langsung dengan *Mean Platelet Volume* (MPV) dan *Platelet Distribution Width* (PDW).<sup>20</sup> Apabila didapatkan rasio terbalik dari P-LCR maka menggambarkan fungsi trombosit yang tidak normal sehingga meningkatkan resiko perdarahan. Demam berdarah dengue memiliki kebocoran plasma sehingga dicurigai bahwa P-LCR akan lebih tinggi daripada DD.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dan fakta yang berkaitan mendorong peneliti untuk meneliti apakah ada perbedaan P-LCR pada anak dengan demam dengue dan demam berdarah dengue.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut.

Apakah terdapat perbedaan nilai P-LCR pada anak dengan demam dengue dan demam berdarah dengue?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan perbedaan antara nilai P-LCR pada anak dengan demam dengue dan demam berdarah dengue.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- a) Mengetahui nilai P-LCR pada demam dengue
- b) Mengetahui nilai P-LCR pada demam berdarah dengue
- c) Menilai perbedaan nilai P-LCR antara demam dengue dengan demam berdarah dengue

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat untuk ilmu pengetahuan**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan tentang patofisiologi infeksi dengue khususnya tentang P-LCR pada demam dengue dan demam berdarah dengue.

#### 1.4.2 Manfaat untuk pelayanan kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan 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 dapat menjadi landasan untuk penelitian selanjutnya khususnya pemanfaatan P-LCR sebagai penanda yang dapat membedakan demam dengue dengan demam berdarah dengue.

### 1.5 Orisinalitas Penelitian

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian

No	Peneliti	Metode	Hasil
1	Bashir AB, et al. Role of Platelet Indices in Patients with Dengue Infection in Red Sea State, Sudan. IJSR 2015;4: 1573-6. <sup>17</sup>	<i>Case control</i> Subjek penelitian : 334 sampel sebagai kelompok kasus dan 101 sampel sebagai kelompok control	Rendahnya jumlah trombosit, MPV, serta PDW dapat digunakan sebagai indikator pada daerah endemik.
2	Nehara HR, et al. Evaluation of Platelet Indices in Patients With Dengue	<i>Case control</i> Subjek penelitian : 200 sampel sebagai kelompok kasus dan 200 sampel sebagai	Penurunan jumlah trombosit, penurunan MPV, peningkatan PDW dan peningkatan P-LCR mungkin dapat

No	Peneliti	Metode	Hasil
	Infections. IJSR 2016;5:78-81. <sup>16</sup>	kelompok control	digunakan sebagai indikator dengue pada daerah endemik. Rendahnya jumlah platelet dan PCT serta peningkatan PDW dapat digunakan sebagai prediktor derajat keparahan penyakit dengue.

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya terletak pada desain, variabel dan subyek penelitian. Desain penelitian sebelumnya *case-control* sedangkan pada penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional*. Penelitian sebelumnya oleh Bashir AB, et al variabel yang diteliti adalah MPV dan PDW yang digunakan sebagai indikator infeksi dengue pada daerah endemik. Penelitian Nehara HR, et al variabel yang diteliti adalah MPV, PDW dan P-LCR sebagai indikator infeksi dengue daerah endemik. Pada penelitian ini variabel penelitian adalah P-LCR dan akan dibedakan nilai P-LCR pada anak dengan DD dan DBD. Subyek penelitian sebelumnya oleh Bashir AB, et al dan Nehara, et al menggunakan pasien DBD dewasa sedangkan pada penelitian ini subyek penelitian ini adalah pasien DBD anak.