

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Demam Berdarah Dengue**

##### **2.1.1 Etiologi**

Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah penyakit infeksi akibat virus dengue, yang termasuk kelompok Arthropoda Virus (Arbovirosis) dan termasuk famili Flaviviridae (Flavivirus). Ada 4 serotipe diketahui yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4. Serotipe DEN-3 merupakan serotipe yang dominan dan diasumsikan banyak menunjukkan manifestasi klinis yang berat (Hadinegoro S, Soegijanto S, Suroso T, Wuryadi S, 2006).

##### **2.1.2 Pathogenesis**

###### **a. Penularan Virus Dengue**

Terdapat 3 Faktor yang memegang peranan pada penularan virus dengue, yaitu manusia, virus dan vektor perantara. Virus dengue ditularkan kepada manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti*. (Hadinegoro S, Soegijanto S, Suroso T, Wuryadi S, 2006).

Seseorang yang di dalam darahnya mengandung virus dengue merupakan sumber penular DBD. Virus dengue berada dalam darah selama 4-7 hari mulai 1-2 hari sebelum demam.

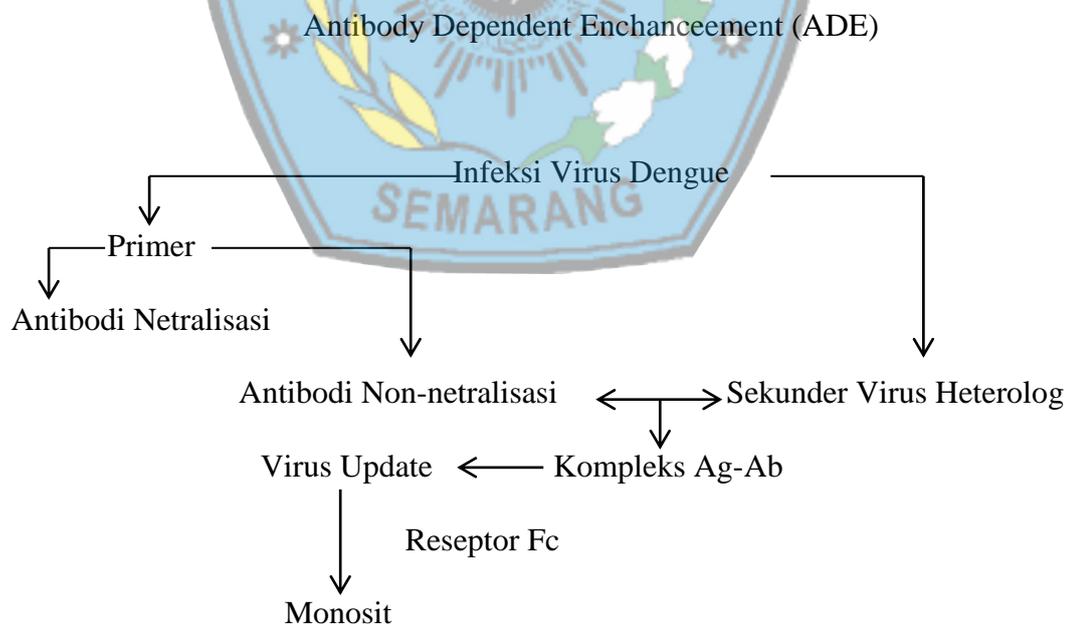
###### **b. Imuno Patogenesis DBD**

Secara garis besar ada dua hipotesis yang banyak dianut untuk menjelaskan perubahan patogenesis pada DBD dan Sindrome Syok Dengue (SSD)

yaitu 1) hipotesis infeksi sekunder (*secondary heterologous infection theory*), 2) teori *antibody dependent enhancement* (ADE) (Shepherd, 2007), (Soegijanto, S, 2006).

### 1. Hipotesis Infeksi Sekunder

Teori tersebut menyebutkan seorang yang telah mendapat infeksi primer virus dengue, akan mempunyai antibodi yang dapat menetralkan DEN yang sama (homolog). Terjadinya infeksi sekunder dengan serotipe virus yang lain, menyebabkan infeksi yang berat. Hal ini diakibatkan oleh antibodi heterolog yang terbentuk pada infeksi primer yang akan membentuk kompleks dengan virus dengue baru dari serotipe yang berbeda, yaitu kompleks virus antibodi. Ikatan ini berikatan pada reseptor Frakmen gama pada sel (Soedarmo, S, 2008).



Gambar 1. Teori Infeksi Sekunder dan ADE (Dikutip: Sutaryo, 2004).

Karena antibodi bersifat heterolog, maka virus tidak dapat dinetralkan tetapi bebas bereplikasi didalam makrofag. Tumor Necrotic Faktor (TNF) alfa baik yang terangsang Interferon (INF) gama maupun dari makrofag teraktifasi antigen antibodi kompleks akan mengaktifkan sistem komplemen yang menghasilkan anafilaktosin C3A, C5A yang selanjutnya menyebabkan kebocoran dinding pembuluh darah, merembesnya cairan plasma ke jaringan tubuh yang disebabkan kerusakan endotel pembuluh darah yang mekanismenya belum jelas dan akan menyebabkan syok (Soedarmo, S, 2008).

Perdarahan bervariasi mulai dari petekia, uji torniquet positif, hingga perdarahan saluran pencernaan. Virus antibodi kompleks yang terbentuk akan merangsang komplemen yang farmakologis cepat dan pendek, bahan ini bersifat vasoaktif dan prokoagulan sehingga menimbulkan kebocoran plasma (syok hipovolemia) dan perdarahan.

## 2. Teori Anti Body Dependent Enhancement (ADE)

Teori ini juga menyebutkan tiga hal yaitu: ADE, T Cel Enhancement Infection serta Limfosit T dan Monosit akan melepaskan sitokin yang berkontribusi terhadap terjadinya DBD dan SSD. Terbentuk antibodi yang spesifik maka akan mencegah penyakit, jika terbentuk antibodi tidak spesifik tidak dapat menetralkan virus, justru dapat menimbulkan penyakit berat. Gambaran darah tepi sering dijumpai lekopeni, walaupun kadang-kadang lekosit meninggi, dengan Neutrofil yang menonjol, relative limfositosis dengan munculnya gambaran Atypical Lymphosit. Jumlah Atypical Lymphosit lebih banyak pada DBD dibandingkan dengan Demam Denge (DD). Sel ini merupakan transformasi

dari aktivasi Lymphosit B dan T. Penurunan trombosit selalu diikuti oleh penurunan jumlah leukosit. Trombosit raksasa dijumpai pada hapusan darah tepi sebagai cerminan peninggian produksi. Perubahan pada sumsum tulang saat panas terjadi dengan gangguan pematangan elemen, megakariosit yang menyebabkan trombositopeni, gangguan granulopoiesis. Trombositopenia yang terjadi karena peningkatan kebutuhan dan peningkatan penghancuran (Doveren, 2006).

### **2.1.3 Gambaran Klinis Demam Hemorrhagic Fever (DHF)**

#### **1) Demam**

Demam mendadak disertai dengan gejala yang tidak spesifik seperti anoreksia, lemah, nyeri pada punggung, tulang sendi dan kepala.

#### **2) Perdarahan**

Perdarahan ini terjadi disemua organ. Bentuk perdarahan dapat hanya berupa uji tourniquet (Rumplee Leede) positif

#### **3) Hepatomegali/ Perbesaran hati**

Hati pada umumnya dapat diraba pada permulaan demam, kadang-kadang juga ditemukan nyeri, tetapi biasanya tanpa disertai ikterus.

#### **4) Shock**

Shock biasanya terjadi pada saat demam menurun yaitu hari ketiga dan ketujuh sakit. Shock yang terjadi dalam periode demam biasanya mempunyai prognosa buruk.

#### 5) Trombositopenia

Trombositopenia adalah berkurangnya jumlah trombosit, apabila dibawah 100.000/mm<sup>3</sup> darah. Biasanya ditemukan di antara hari ketiga sampai ketujuh sakit.

#### 6) Kenaikan Nilai Hematokrit (Hemokonsentrasi)

Meningkatnya nilai hematokrit merupakan indikator yang peka terhadap terjadinya perembesan plasma (syok) sehingga perlu dilakukan pemeriksaan secara periodik.

#### 7) Gejala Klinik Lain

Gejala klinik lain yang dapat menyertai penderita adalah epigastrium, muntah-muntah, diare dan kejang-kejang (DepKes RI, 2012).

### 2.1.4 Derajat Beratnya Penyakit DHF

Derajat penyakit DBD berdasar kriteria WHO 1997, dibagi dalam 4 derajat :

- a. Derajat I : Demam disertai gejala tidak khas dan satu-satunya manifestasi perdarahan adalah uji tourniquet positif.
- b. Derajat II : Seperti derajat I, disertai perdarahan spontan di kulit dan atau perdarahan lain.
- c. Derajat III : Didapatkan kegagalan sirkulasi yaitu nadi cepat dan lembut, tekanan nadi menurun (20mmHg atau kurang) atau hipotensi, sianosis di sekitar mulut, kulit dingin dan lembab dan anak tampak gelisah.
- d. Derajat IV : Syok berat (profound shock), nadi tidak teraba dan tekanan darah tidak terukur.

### 2.1.5 Penegakan Diagnosis

Penegakan diagnosis ini perlu dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan darah lengkap.

#### 1. Anamnesis

Anamnesis pasien sebaiknya meliputi hal-hal berikut:

- 1) Hari pertama demam.
- 2) Penilaian adanya tanda bahaya yang meliputi nyeri perut, muntah, persisten, perdarahan mukosa, letargi, dan adanya kegelisahan.
- 3) Adanya diare
- 4) Adanya perubahan status mental/kejang/nyeri kepala.
- 5) Output urin (frekuensi dan volume)
- 6) Riwayat penting lainnya seperti adanya keluarga atau tetangga yang menderita DBD, riwayat perjalanan ke tempat yang endemik DBD dan kondisi penyerta lain (kehamilan, obesitas, diabetes mellitus, hipertensi).

#### 2. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik pasien sebaiknya meliputi hal-hal berikut: penilaian status mental, penilaian status hidrasi, penilaian status hemodinamik, penilaian adanya takipneu/asidosis respirasi/efusi pleura, penilaian abdomen, hepatomegali, ascites. Pemeriksaan ruam dan manifestasi perdarahan lainnya, uji Tourniquet/Rumple Leed.

#### 3. Pemeriksaan Penunjang

- 1) Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan darah yang rutin dilakukan untuk menapis pasien tersangka demam dengue adalah melalui kadar hemoglobin, kadar hematokrit, jumlah trombosit dan hapusan darah tepi untuk melihat adanya limfositosis relative disertai gambaran limfosit plasma biru. Parameter laboratorium yang dapat diperiksa, antara lain:

a. Pemeriksaan Hemoglobin

Kasus DHF terjadi peningkatan kadar hemoglobin dikarenakan kebocoran atau perembesan pembuluh darah sehingga cairan plasmanya akan keluar dan menyebabkan hemokonsentrasi. Kenaikan kadar hemoglobin  $>14$  gr/100ml. Pemeriksaan kadar hemoglobin dapat dilakukan dengan cara metode sahli maupun fotoelektrik (sianmeth hemoglobin) (Gandasoebrata, 2004).

b. Pemeriksaan Hematokrit

Peningkatan nilai hematokrit menggambarkan terjadinya hemokonsentrasi, yang merupakan indikator terjadinya perbesaran plasma. Nilai peningkatan ini lebih dari 20%. Pemeriksaan kadar hematokrit dapat dilakukan dengan metode makro dan mikro (Gandasoebrata, 2004).

c. Pemeriksaan Trombosit

Pemeriksaan jumlah trombosit ini dilakukan pertama kali saat pasien didiagnosa sebagai pasien DHF. Pemeriksaan trombosit perlu dilakukan pengulangan sampai terbukti bahwa jumlah trombosit tersebut tetap normal atau menurun. Penurunan jumlah trombosit  $<100.000/\mu\text{l}$ . Umumnya terdapat trombositopenia pada hari ke 3-8 akibat depresi sumsum tulang (Gandasoebrata, 2004).

#### d. Pemeriksaan Leukosit

Kasus DHF ditemukan jumlah bervariasi mulai dari leukositosis ringan sampai leukopenia ringan. Mulai hari ke-3 ditemui limfositosis relatif (>45% dari total leukosit) disertai adanya limfosit plasma biru (LPB) >15% dari jumlah total leukosit yang pada fase syok akan meningkat.

#### e. Pemeriksaan Limfosit Plasma Biru

Limfosit Plasma Biru dijumpai >10 % setelah hari ketiga panas, *buffy coat* di pemeriksaan darah hapus ditemukan limfosit atipik atau limfosit plasma biru >4% dengan berbagai bentuk: monositoid, plasmositoid dan blastoid limfosit. Terdapat limfosit Monositoid (Sel Downey I) mempunyai hubungan dengan DHF derajat-II dan IgG positif dan limfosit non monositoid (plasmositoid dan blastoid atau sel Downey II dan sel Downey III) dengan derajat I dan IgM positif (Imam Budiwiyono, 2012).

#### 2) Uji Serologi

##### a. Tes IgG IgM Dengue

Dalam kasus yang meragukan sangat ideal bila tersedia tes yang dapat memberikan hasil yang akurat dan cepat. Dewasa ini telah dipasarkan pemeriksaan yang dikatakan sederhana, cepat dan sensitif yaitu tes Dengue baik untuk IgM ataupun untuk IgG. Hasil positif IgG menandakan adanya infeksi sekunder dengue dan IgM positif menandakan infeksi primer. Namun demikian dalam penilaiannya harus hati-hati karena adanya negatif palsu dan positif palsu untuk IgM maupun IgG terlebih di daerah endemis DBD, karena kadar IgM terutama IgG masih tetap tinggi berbulan-bulan setelah infeksi Dengue.

Kelemahan lain pada test ini adalah sensitifitas pada infeksi sekunder lebih tinggi, tetapi pada infeksi primer lebih rendah, serta harganya yang relatif mahal (Suroso & Torry C, 2004).

b. NS1 (Non Struktural Antigen 1)

Antigen NS1 dapat dideteksi pada awal demam hari pertama sampai hari kedelapan. Sensitifitas antigen NS1 berkisar 63-93,4% dengan spesifisitas 100% sama tingginya dengan spesifisitas gold standar kultur virus

### **2.1.6 Hal – hal yang mempengaruhi Pemeriksaan Laboratorium**

a. Spesimen

Spesimen yang digunakan adalah spesimen yang memenuhi syarat baik volume, ketepatan perbandingan jumlah anti koagulan dengan darah, tidak ada bekuan atau beku dan tidak lisis.

b. Kalibrasi Alat

Kalibrasi peralatan sangat diperlukan untuk mendapatkan hasil pemeriksaan laboratorium yang terpercaya menjamin penampilan hasil pemeriksaan (DepKes RI, 2004).

c. Reagen

Kualitas reagen perlu diperhatikan, termasuk penyimpanan dan control terhadap reagen.

d. Tehnis/ Ketrampilan

Ketrampilan seorang analis sangat mempengaruhi terhadap pemeriksaan laboratorium.

## 2.2 Limfosit Plasma Biru

### 2.2.1 Pengertian

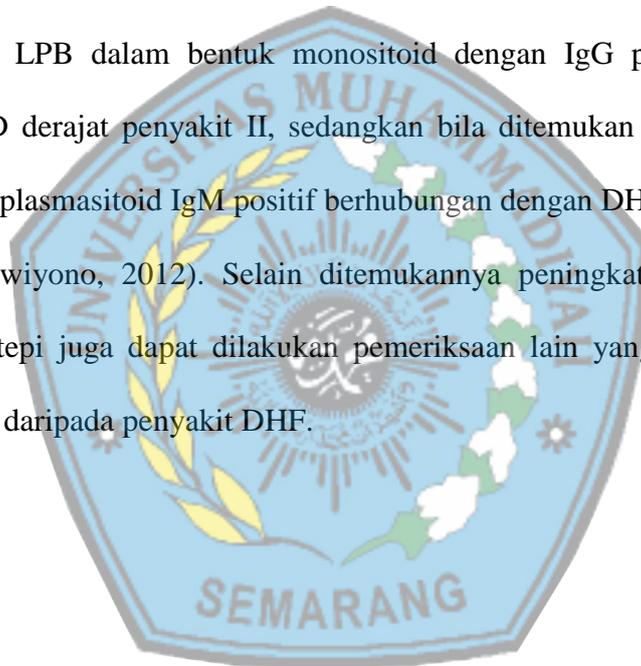
Limfosit Plasma Biru (LPB) atau limfosit reaktif merupakan salah satu bentuk leukosit mononuklear non-maligna dengan struktur kromatin inti yang halus serta sitoplasma yang relatif banyak dan berwarna biru tua. Fungsi dari LPB belum diketahui secara jelas, namun LPB secara konsisten ditemukan pada sediaan apus darah tepi pasien demam dengue dan dinilai berperan dalam menunjang diagnosis infeksi dengue. DBD ditemukan limfosit reaktif atau limfosit plasma biru (sel Downey), selain jumlahnya meningkat lebih dari 4% (Sutaryo, 2004). Ditemukan pula bentuk-bentuk monositoid (sel Downey I), Plasmasitoid (sel Downey II) dan Blastoid (sel Downey III) dapat membantu diagnosis klinis keparahan penyakit DBD (Imam Budiwiyono, 2012). Pemeriksaan Sediaan Apus Darah Tepi ditemukan limfosit yang tersensitisasi virus dengan bentuk-bentuk yang khas (Imam Budiwiyono, 2012).

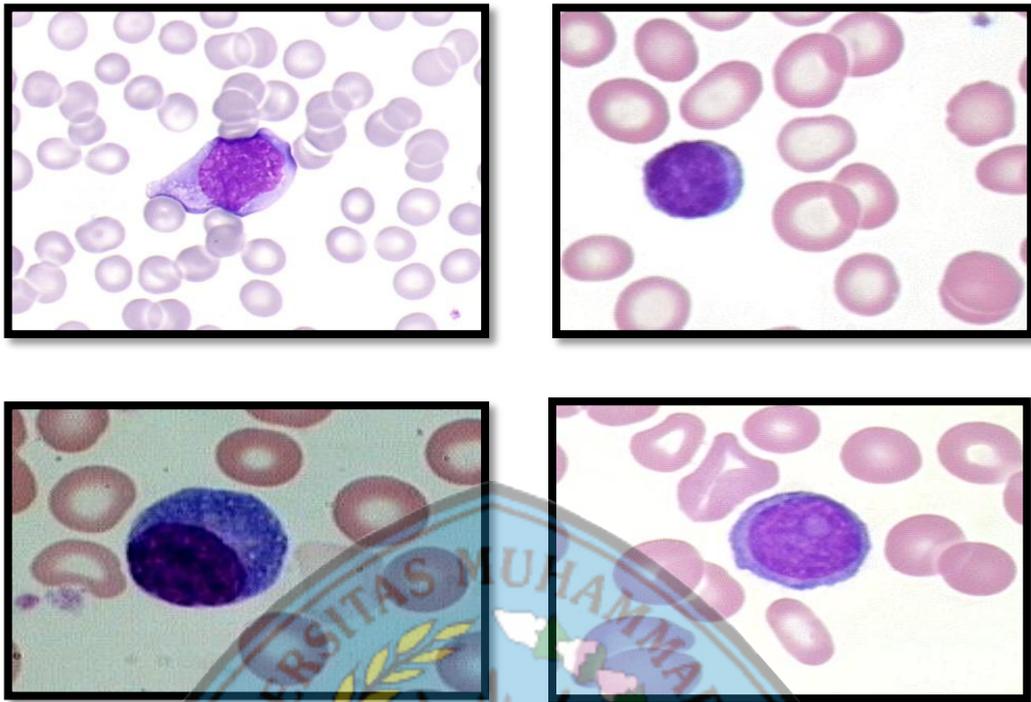
LPB merupakan reaktif limfosit dari limfoid muncul sebagai respon imun yang spesifik, sebagai respon terhadap berbagai rangsangan antigen, infeksi, toksin, sitokain. Salah satu tanda khas dari limfosit atipik pada infeksi Dengue adalah Limfosit Plasma Biru. LPB berbentuk bulat tetapi ada kalanya berbentuk amuboid. Sitoplasma tampak biru tua sampai gelap dengan vakuolisasi. Vakuolisasi dapat halus sampai sangat nyata, hampir seperti sel lemak, inti pada umumnya bulat, oval atau berbentuk ginjal dengan kromatin renggang, kadang-kadang tampak ada nukleoli, sering ada daerah perinuklear yang jernih (Sutaryo, 2004). LPB mempunyai bentuk inti teratur, sitoplasma biru tua bervakuola halus,

tepi sitoplasma rata, tidak melekek walau dekat eritrosit, tidak ada granula azzurofilik (Djajadiman, 2004). Perubahan morfologi pada limfosit yang terinfeksi nampak pada sediaan apus darah tepi. Sitoplasma sel tersebut sangat biru dan mudah dibedakan dari limfosit yang normal dan limfosit atipik yang lain, sehingga limfosit itu disebut LPB. Penderita Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) sering muncul limfosit plasma biru, hal ini disebabkan karena limfosit merupakan satu-satunya sel tubuh yang mampu mengenal antigen secara spesifik dan mampu membedakan penentu antigenik, sehingga respon imunnya bersifat spesifik. Respon imun spesifik adalah reaksi tubuh terhadap antigen mencakup rangkaian interaksi seluler yang di ekspresikan dengan penyebaran produk-produk sel spesifik. Sel yang berperan dalam respon imun spesifik adalah limfosit, yaitu limfosit B dan limfosit T (Hoffbrand, 2006). Limfosit yang berstimulasi dengan antigen akan mengalami perubahan struktural dan biokimia. Istilah yang biasa untuk menggambarkan perubahan morfologi tersebut antara lain LPB, limfosit reaktif, limfosit atipik. Jumlah LPB yang ditemukan pada preparat darah hapus untuk penyakit DHF biasanya 4% dan apabila dilakukan pemeriksaan LPB pada buffy coat akan terlihat lebih banyak/ meningkat 20% - 50% ( Imam Budiwiyono, 2012) Peningkatan jumlah limfosit atipik/ LPB 4% di daerah darah tepi dan dijumpai pada hari sakit 3-7 (Hadinegoro S, 2006). LPB pada preparat darah tepi ada bermacam-macam. Macam-macam LPB yang dapat kita lihat pada preparat darah hapus adalah bentuk monositoid, plasmasitoid dan bentuk blastoid.

1. Bentuk monositoid cirinya yaitu sel oval besar, inti berbentuk oval atau melekuk kromatin inti menggumpal. Irregular pada sitoplasma terdapat vakuolisasi.
2. Bentuk plasmasitoid cirinya yaitu sitoplasma lebar dengan inti seperti pada sel plasma sitoplasma biru muda/ biru gelap dan ada daerah perinuklear yang jernih.
3. Bentuk blastoid cirinya yaitu sel bulat inti terdapat nukleoli sitoplasma biru gelap.

Terdapat LPB dalam bentuk monositoid dengan IgG positif berhubungan dengan DBD derajat penyakit II, sedangkan bila ditemukan LPB dalam bentuk blastoid dan plasmasitoid IgM positif berhubungan dengan DHF derajat penyakit I (Imam Budiwiyono, 2012). Selain ditemukannya peningkatan jumlah limfosit pada darah tepi juga dapat dilakukan pemeriksaan lain yang juga menunjukkan kespesifikan daripada penyakit DHF.





Gambar 2: Gambar macam- macam Limfosit Plasma Biru (Dikutip: Harun N, 2014)

### 2.2.2 Asal

Proses pembentukan darah dan perkembangan darah disebut hematopoiesis lebih 100 miliar sel dihasilkan setiap hari sehingga sumsum tulang salah satu dari organ yang aktif adalah vertebra sternum, iga dan tulang panjang pada anak. Proses diferensiasi dari stem cell menjadi sebuah sel darah yang masak, eritrosit, granulosit, monosit, limfosit dan trombosit, melibatkan sitokain. Pembentukan eritrosit dirangsang hormon erythropoitin yang diproduksi ginjal dan mengatur sel darah merah dengan sistem umpan balik (Jeffrey, 2006).

Monosit dan limfosit dihasilkan oleh Stem cell, monosit berusia panjang sering berbulan-bulan tapi bila dalam sirkulasi masa hidup 3 hari, kebanyakan tinggal di jaringan sebagai sel imun yang menfagosit kuman dan mampu

menghadirkan komponen kuman sebagai sinyal ke limfosit untuk memperkuat dan merangsang respon imun, prekursor limfosit meninggalkan sumsum tulang dan memerlukan ekstramedulari di luar sumsum tulang untuk pematangan sehingga berfungsi sebagai sel imun pada darah dan sistem limfatik (Jeffrey, 2006).

### 2.2.3 Respon Leukosit

Perjalanan penyakit DBD, sejak demam hari ketiga terlihat peningkatan limfosit atopik yang berlangsung sampai hari ke delapan. Penelitian yang lebih mendalam dilakukan oleh Sutaryo yang menyebutnya sebagai LPB. Pemeriksaan LPB secara seri dari preparat hapus darah tepi memperlihatkan bahwa LPB pada infeksi dengue mencapai puncak pada hari demam ke enam. Selanjutnya dibuktikan pula bahwa diantara hari keempat dan kedelapan demam terdapat perbedaan bermakna porposi LPB pada DBD dengan demam dengue. Namun antara hari kedua sampai hari kesembilan demam tidak terdapat perbedaan bermakna porposi LPB pada DBD syok dan tanpa syok. Berdasarkan uji diagnostik maka dipilih titik potong (cut off point) LPB 4%. Nilai titik potong itu secara praktis mampu membantu diagnosis dini infeksi dengue dan sejak hari ketiga demam dapat dipergunakan untuk membedakan infeksi dengue dan non dengue. Dari penelitian imunologi dapat disimpulkan bahwa LPB merupakan campuran antara Limfosit B dan Limfosit T.

## 2.3 Trombosit

### 2.3.1 Pengertian

Trombosit adalah fragmen atau kepingan-kepingan tidak berinti dari sitoplasma megakariosit yang berukuran 1-4 mikron dan beredar dalam sirkulasi

darah selama 10 hari. Trombosit memiliki peran dalam sistem hemostasis, suatu mekanisme faal tubuh untuk melindungi diri terhadap kemungkinan perdarahan atau kehilangan darah (Soegijanto, S, 2006).

### **2.3.2 Penurunan Nilai Trombosit pada DBD**

Trombositopenia pada penderita DBD diduga terjadi akibat peningkatan destruksi trombosit oleh sistem retikuloendotelial, agregasi trombosit akibat endotel yang rusak serta penurunan produksi trombosit oleh sumsum tulang. Penyebab utamanya adalah peningkatan pemakaian dan destruksi trombosit perifer (Soegijanto, S, 2006). Destruksi trombosit diperani oleh aktivasi komplemen, seperti ikatan antara trombosit dengan fragmen C3g dan ikatan antara trombosit dan antigen virus Dengue. ditemukannya kompleks imun dipermukaan trombosit diduga sebagai penyebab terjadinya agregasi trombosit yang kemudian akan dimusnahkan oleh sistem retikuloendotelial, terutama dalam hati dan limpa (Soegijanto, S, 2006).

Terjadinya trombositopenia disebabkan karena banyaknya trombosit yang melekat pada sel-sel endotel yang terinfeksi oleh virus Dengue (Soegijanto, S, 2006).

Trombositopenia merupakan kelainan hematologis yang ditemukan pada sebagian besar kasus DBD. Nilai trombosit mulai menurun pada masa demam dan mencapai nilai terendah pada masa syok. Jumlah trombosit secara cepat meningkat pada masa konvalesen dan nilai normal biasanya tercapai 7 sampai 10 hari sejak permulaan penyakit. Trombositopenia yang dihubungkan dengan meningkatnya megakariosit muda dalam sumsum tulang dan pendeknya masa hidup trombosit diduga akibat meningkatnya destruksi trombosit. Lebih lanjut

fungsi trombosit pada DBD terbukti menurun mungkin disebabkan proses imunologis terbukti ditemui kompleks imun dalam peredaran darah. Trombositopenia dan gangguan fungsi trombosit dianggap sebagai penyebab utama terjadinya perdarahan pada DBD (Sumarmo, 2002).

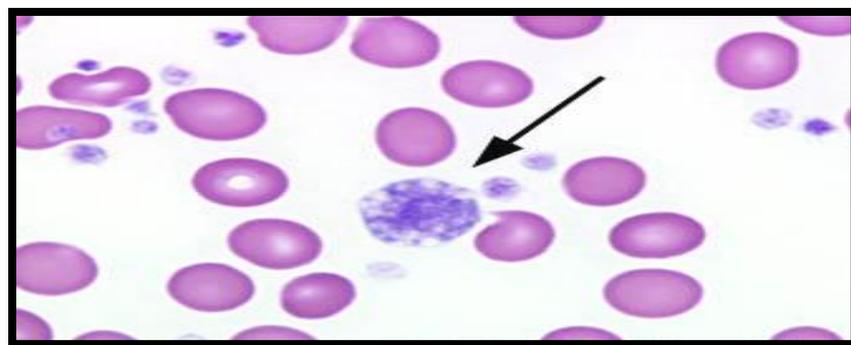
### **2.3.3 Giant Trombosit atau Trombosit muda**

Trombosit merupakan bagian dari sel multinukleat di sumsum tulang disebut megakariosit trombosit. Trombosit dihasilkan oleh rangsangan berbagai sitokin, yaitu Inter Leukin (IL)-3, IL-6, IL-11 dan Thrombopoietin yang dihasilkan oleh hati. Jumlah trombosit yang rendah merangsang thrombopoiesis sebagian besar dalam sirkulasi sebagian kecil ada di limpa (Jeffrey, 2006). Penurunan trombosit selalu diikuti oleh penurunan jumlah lekosit. Trombosit raksasa dijumpai pada hapusan darah tepi sebagai cerminan peninggian produksi (Doveren, 2006). Trombosit menempel pada endotel yang rusak, kompleks imun dan antibodi spesifik terhadap trombosit merupakan faktor faktor yang akan menimbulkan trombositopeni. Lama waktu hidup trombosit disirkulasi darah adalah 8-12 hari. Pada fase akut DHF, DBD lama hidup trombosit berkurang dan trombosit rusak di hepar dan lien. Munculnya trombosit yang besar pernah dilaporkan. Trombosit yang besar secara metabolik lebih aktif dan kenaikan besarnya trombosit ditunjukkan secara invitro (Sutaryo, 2004).

### **2.3.4. Platelet Large Cell Ratio (P-LCR)**

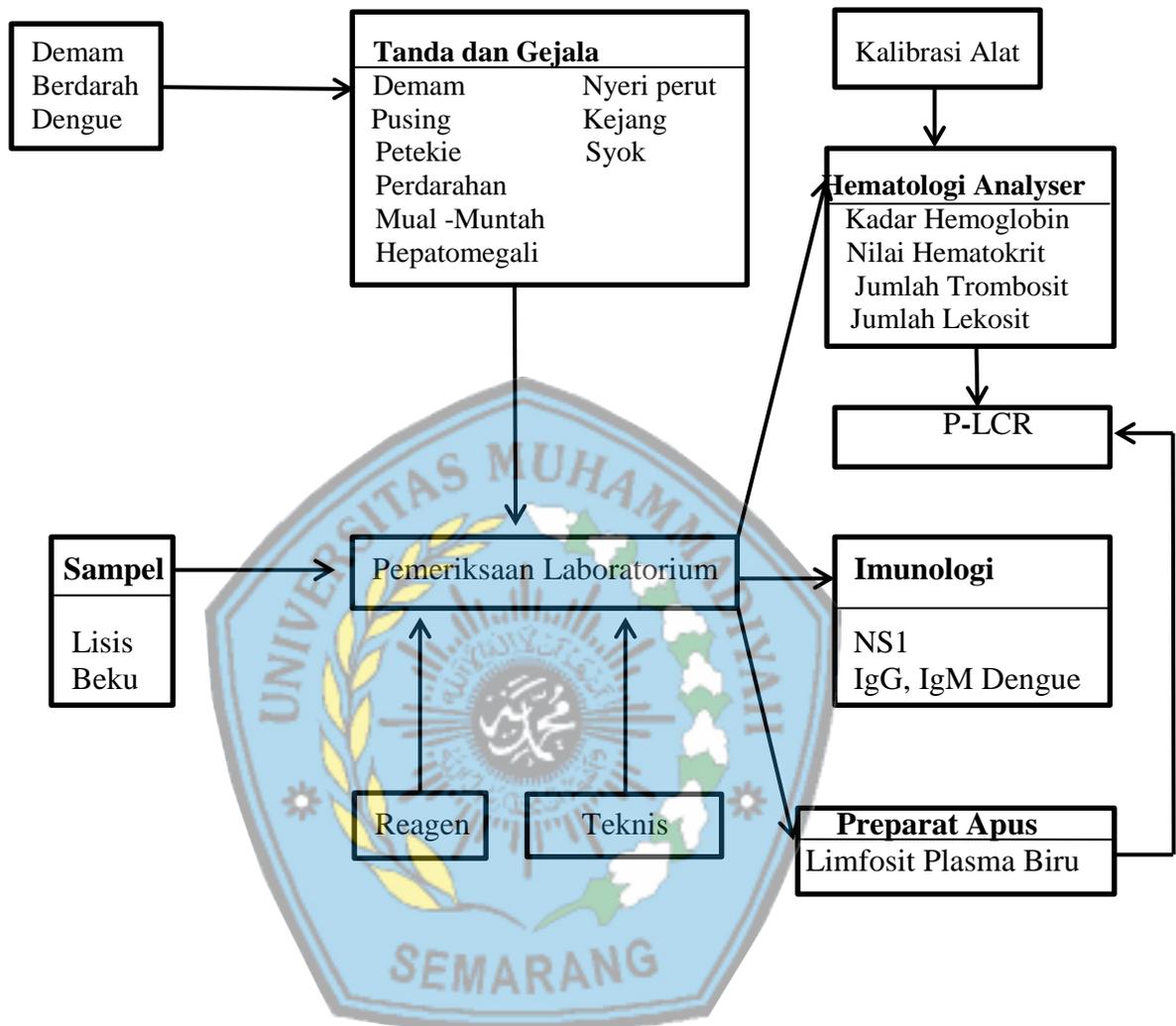
Berbagai menimbulkan berat-ringannya infeksi ini, dari parameter yang paling sederhana (pemeriksaan laboratorium klinis rutin/ dasar) hingga pemeriksaan laboratorium canggih aspek mengenai infeksi *Dengue* telah diteliti untuk

mengetahui faktor-faktor yang berperan yang berkaitan dengan faktor risiko syok pada DBD (Mayetti, 2010). Kemajuan analiser otomatis bidang hematologi telah memungkinkan mengukur berbagai parameter sel darah secara otomatis. Parameter hasil pemeriksaan darah rutin yang kita lakukan belum dimanfaatkan secara optimal dalam memperkirakan progresivitas suatu penyakit, khususnya pada kasus DBD, seperti parameter indeks trombosit yaitu P-LCR (Mayetti, 2006). Indeks trombosit seperti P-LCR telah diteliti sebagai petanda fungsi dan aktifitas trombosit yang dapat diukur menggunakan analiser hematologi. P-LCR adalah petanda pengganti lain untuk volume trombosit yang mengidentifikasi fraksi-fraksi trombosit berukuran besar atau *giant*. P-LCR sebagai parameter indeks trombosit, diukur menggunakan analiser hematologi otomatis yang merupakan hasil perbandingan antara jumlah trombosit besar yang berukuran 12-30 fl (PLCC) dengan jumlah total trombosit (TC) (AG, dr, 2006). Peningkatan P-LCR pada DBD biasanya mengindikasikan adanya peningkatan aktifitas trombosit atau trombosit muda berukuran *giant* (Hadinegoro S, 2006), (AG, dr , 2015), (Bashir , 2015).

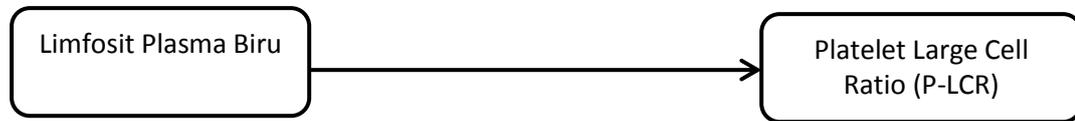


Gambar 3: Giant trombosit (Dikutip: Harun. N, 2014)

## 2.4 Kerangka Teori



## 2.5 Kerangka Konsep



## 2.6 Hipotesa

Ada Hubungan antara Limfosit Plasma Biru dengan Platelet Large Cell Ratio (P-LCR) pada pasien Demam Berdarah Dengue.

