

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Berdarah Dengue (DBD)

Demam dengue atau *dengue fever* (DF) dan demam berdarah dengue (DBD) atau *dengue haemorrhagic fever* (DHF) adalah penyakit infeksi yang disebabkan virus *dengue* dengan manifestasi klinis demam, nyeri otot dan atau nyeri sendi disertai *leukopenia*, ruam, *limfadenopati*, *trombositopenia* dan *diathesis hemoragik*. Perembesan plasma yang terjadi pada DBD ditandai dengan *hemokonsentrasi* (peningkatan hematokrit) atau penumpukan cairan di rongga tubuh (Suhendro, Nainggolan, Chen, 2006).

Masa inkubasi virus *dengue* dalam tubuh manusia (inkubasi intrinsik) berkisar antara 3-14 hari sebelum gejala muncul. Gejala klinis rata-rata muncul pada hari keempat sampai hari ketujuh. Masa inkubasi ekstrinsik (di dalam tubuh nyamuk) berlangsung sekitar 8-10 hari (Kurane, 2007). Manifestasi klinis mulai dari infeksi tanpa gejala demam, DD dan DBD ditandai dengan demam tinggi terus menerus selama 2-7 hari, pendarahan diatesis seperti uji tourniquet positif, trombositopenia dengan jumlah trombosit $\leq 100 \times 10^9/L$ dan kebocoran plasma akibat peningkatan permeabilitas pembuluh (WHO, 2003).

Tiga tahap presentasi klinis diklasifikasikan sebagai demam, beracun dan pemulihan. Tahap beracun, yang berlangsung 24-48 jam, merupakan masa paling kritis dengan kebocoran plasma cepat yang mengarah ke gangguan peredaran darah. Terdapat empat tahapan derajat keparahan DBD, yaitu derajat I ditandai

dengan demam disertai gejala tidak khas dan uji torniquet positif. Derajat II yaitu derajat I ditambah perdarahan spontan di kulit atau perdarahan lain. Derajat III ditandai adanya kegagalan sirkulasi yaitu nadi cepat dan lemah serta penurunan tekanan nadi (<20 mmHg), hipotensi (sistolik menurun sampai <80 mmHg), sianosis di sekitar mulut, akral dingin, kulit lembab dan pasien tampak gelisah. Derajat IV ditandai dengan syok berat (*profound shock*) yaitu nadi tidak dapat diraba dan tekanan darah tidak terukur (Hadinegoro, 2006).

Tingkat keparahan infeksi dengue biasanya terjadi pada awal fase kritis. Pada fase awal kritis sering terjadi kebocoran plasma yang didahului oleh penurunan jumlah lekosit secara progresif dan diikuti dengan penurunan jumlah trombosit secara cepat. Indikator yang digunakan untuk mengetahui terjadinya kebocoran plasma pada fase kritis (hari ke 3-8) selain jumlah trombosit dan nilai hematocrit adalah terjadinya penurunan albumin serum ($<3,5$ g/dl) (Aulannisa dkk, 2016).

Indikator perkembangan penyakit Dengue biasanya dinilai dari kondisi klinis pasien, jumlah trombosit dan nilai hematocrit. Jumlah lekosit sering diabaikan walaupun pada infeksi virus biasanya disertai dengan leukopenia. Indikator lain dari perkembangan penyakit Dengue bisa dilihat dari kadar albumin. Penurunan kadar albumin pada infeksi Dengue bisa menyebabkan penyakit Dengue semakin parah.

Pemeriksaan darah lengkap untuk pasien tersangka demam *dengue* adalah pemeriksaan kadar hemoglobin, hematokrit, jumlah lekosit, jumlah trombosit dan hapusan darah tepi untuk melihat adanya limfositosis relatif disertai gambaran

limfosit plasma biru. Tes serologis yang mendeteksi adanya antibodi spesifik terhadap dengue berupa antibodi total, IgM maupun IgG dan Antigen NS1. Selain pemeriksaan tersebut diatas yang tidak kalah penting adalah pemeriksaan kadar albumin dalam serum penderita.

2.2 Lekosit

2.2.1 Pengertian dan Fungsi Lekosit

Lekosit adalah bagian dari komponen darah, alamiahnya lekosit tidak berwarna, warna putih baru dapat dilihat bila sel-sel tersebut mengelompok melekat satu sama lain. Bentuknya lebih besar dari sel darah merah tetapi jumlahnya lebih sedikit. Lekosit mempunyai fungsi defensif dan reparatif. Fungsi defensif, adalah fungsi mempertahankan tubuh terhadap benda-benda asing termasuk kuman penyebab infeksi atau penyakit, lekosit yang berperan dalam hal ini adalah monosit, netrofil dan limfosit. Fungsi reparatif, adalah fungsi memperbaiki dan mencegah terjadinya kerusakan terutama kerusakan vaskuler dan yang berperan dalam hal ini adalah *basofil* (Pearce, 2009).

2.2.2 Lekosit Pada DBD

Jumlah lekosit pada pasien DBD dapat normal atau menurun. Mulai hari ketiga dapat ditemui *limfositosis* relatif (>45% dari total lekosit) disertai adanya limfosit plasma biru (LPB) > 15% dari jumlah total lekosit, pada fase syok akan meningkat. *Lekopenia* ringan sampai *lekositosis* sedang dapat terjadi pada penderita DBD. *Lekopenia* dapat terjadi pada hari demam pertama dan hari ke-3 pada 50% kasus DBD ringan. Hal ini sebagian besar disebabkan oleh adanya degenerasi sel PMN yang matur dan pembentukan sel PMN muda (Masihor,

2013). Penurunan jumlah leukosit dan netrofil disertai *limfositosis* relatif. Lekopenia mencapai puncaknya sesaat sebelum demam turun dan normal kembali pada 2-3 hari setelah *defervescence* (demam turun) (Risniati, 2011).

Penelitian yang dilakukan oleh Valentino (2012) di RSUP Dr. Kariadi Semarang menyimpulkan bahwa hasil analisis dengan uji korelasi *Spearman* didapatkan hubungan positif lemah yang bermakna antara jumlah lekosit dengan derajat klinik infeksi dengue ($p=0.033$; $r=0.2$) (Valentino, 2012).

Penelitian yang dilakukan oleh Masihor (2013) di RSUP Prof. Dr. R.D Kandou Manado, menyebutkan bahwa dari 56 pasien anak DBD ditemukan 15 anak (26,8%) dengan *lekopenia*, 33 anak (58,9%) dengan jumlah lekosit normal, dan 8 anak (14,3%) dengan *lekositosis*. Rata-rata jumlah lekosit sebesar $8,6502/\text{mm}^3$, nilai tertinggi $9,90/\text{mm}^3$, nilai terendah $7,65/\text{mm}^3$, dan simpang baku sebesar $0,51433/\text{mm}^3$. Hasil uji korelasi disimpulkan tidak terdapat hubungan signifikan antara jumlah lekosit pada pasien anak dengan DBD (Masihor, 2013).

2.2.3 Nilai Rujukan Jumlah Lekosit

Nilai rujukan jumlah lekosit bayi baru lahir 10.000 – 25.000 sel/ m^3 darah, anak usia 1 tahun 6.000–18.000 sel / mm^3 darah, usia 7 tahun 6.000–5.000 sel/ mm^3 darah, dan usia 8-12 tahun 4.500–13.500 sel / mm^3 darah.. Nilai rujukan orang dewasa 4.000–10.000 sel / mm^3 darah (Hofbrand, 2005).

2.2.4 Pemeriksaan Jumlah Lekosit

Sampel darah yang digunakan untuk pemeriksaan jumlah lekosit sebaiknya darah kapiler segar atau darah vena dengan antikoagulan EDTA untuk menghindari terjadinya pembekuan. Pemeriksaan hitung jumlah lekosit dapat dilakukan dengan cara manual menggunakan bilik hitung, dan cara otomatis menggunakan *Hematology analyzer*. Menghitung sel secara otomatis dilakukan dengan cara elektronik, dengan prinsip hamburan cahaya (Gandasoebrata, 2013).

Alat *hematology analyzer* dapat memberikan hasil lebih cepat, dan volume sampel yang digunakan sedikit. Hasil yang dikeluarkan tepat, karena hasil yang dikeluarkan alat *hematology analyzer* sudah melalui *quality control* yang dilakukan oleh intern laboratorium. Kekurangan *hematology analyzer*, antara lain tidak dapat menghitung sel abnormal sehingga dalam pemeriksaan, hitung jumlah lekosit akan rendah karena ada beberapa sel abnormal tidak dapat dihitung. Alat perlu mendapat perawatan dan perhatian khusus dalam hal suhu ruangan yang harus dilakukan kontrol secara berkala, reagen harus dalam penyimpanan yang baik, dan sampel dijaga supaya tidak terjadi aglutinasi (Sysmex).

2.3 Kadar Albumin

2.3.1 Pengertian

Albumin merupakan protein utama dalam plasma manusia dan menyusun sekitar 60% dari total protein plasma. Albumin memiliki massa molekul yang relatif rendah (kurang lebih 69 kDa) dan konsentrasi yang tinggi. Albumin berfungsi mengikat berbagai macam ligand yang mencakup asam lemak bebas (FFA), kalsium, hormon, dan *steroid* serta obat-obat yang terikat dengan albumin (Winda Yati, 2017).

2.3.2 Kadar Albumin Pada DBD

DBD menyebabkan terjadinya pergeseran cairan dan protein terutama albumin karena adanya kerusakan endotel pembuluh darah (Hapsari, 2010). Penurunan kadar albumin digunakan sebagai penanda awal kebocoran plasma, yang artinya perjalanan penyakit infeksi *dengue* menjadi bertambah berat. Kadar albumin pada pasien infeksi virus *dengue* akan menurun seiring beratnya penyakit. Keadaan *hipoalbuminemia* (<3,5 g/dL) pada infeksi virus *dengue* berkaitan dengan adanya proses inflamasi akut. Sitokin (TNF, IL-6) yang dilepaskan sebagai respon inflamasi terhadap infeksi dapat menurunkan kadar albumin serum dengan beberapa mekanisme, yaitu peningkatan permeabilitas pembuluh darah sehingga albumin akan berdifusi ke ruang ekstrasvaskuler. Adanya peningkatan degradasi dan penurunan sintesis akibat aktivasi TNF- α , akan menurunkan transkripsi gen albumin (Winda Yati, 2017).

Penelitian “Hubungan Kadar Kolesterol Total Dan Kadar Albumin Dengan Derajat Infeksi Dengue Pada Anak” yang dilakukan oleh Rachmawati (2012)

menyebutkan bahwa kadar albumin memiliki korelasi negatif berderajat kuat. Artinya semakin tinggi atau berat derajat infeksi *dengue*, maka kadar albumin akan semakin rendah (Rachmawati, 2012).

2.3.3 Nilai Rujukan

Nilai rujukan kadar albumin orang dewasa : 3,5-5,0 g/dL atau 5,2%-8% dari protein total. Kadar albumin pada bayi baru lahir 2,9-5,4 g/dL, bayi 4,4-5,4 g/dL dan anak 4,0-5,8 g/dL .

2.3.4 Pemeriksaan Kadar Albumin

Bahan pemeriksaan albumin adalah serum atau plasma yang diambil dari darah vena. Terdapat beberapa macam metode pemeriksaan albumin, antara lain :

1. Metode Elektrophoresis

Metode elektroporesis dilakukan berdasarkan pemisahan protein atas dasar muatan elektriknya. Prinsip metode ini, protein ditempatkan di suatu arus elektrik akan berpindah menurut gerakan dari aliran elektrik tersebut, pergerakannya ditentukan oleh larutan penyangga. Arus pergerakan tergantung oleh muatan yaitu muatan positif atau negatif, kation yang mempunyai muatan positif bergerak ke kutub katode (terminal negatif), sedangkan anion yang bermuatan negatif bergerak ke kutub anode (terminal positif). Metode ini memisahkan protein plasma menjadi albumin, globulin alpha-1, globulin alpha-2, beta globulin, gamma globulin. Metode ini sangat akurat, namun membutuhkan waktu yang lama dalam proses pengerjannya (Duben, 1999).

2. *Dye binding*

a. BCG (*Bromcressol Green*)

Merupakan indikator yang mempunyai rumus kimia $C_{21}H_{14}Br_4O_5S$ (3,3¹.5,5¹-tetrabromo-m-cresol sulfophatelin) dengan pH asam (4.0-5.6) yang umum dipakai untuk pemeriksaan kadar albumin (Alexander, 2000).

Prinsip metode ini adalah pengikatan albumin oleh BCG pada pH 4.2 (asam) menghasilkan warna biru kehijauan. Metode BCG tidak spesifik untuk pemeriksaan kadar albumin, selain mengikat albumin BCG juga mengikat globulin yang reaksinya terjadi secara perlahan-lahan, alpha globulin akan bereaksi dengan BCG dan memberikan intensitas warna pada pembacaannya sehingga memberikan hasil terlalu tinggi pada kadar albumin yang rendah. Metode pemeriksaan ini dapat dipengaruhi oleh bilirubin yang tinggi dan trigliserida tinggi. Pemeriksaan metode secara *in vitro*, kadar terendah yang dapat dibaca 0,02 g/dl dan kadar tertinggi 6,27 g/dl (Rhoce, 2006).

b. BCP (*Bromcresol Purple*)

Metode BCP merupakan standar emas (*gold standar*) untuk pemeriksaan kadar albumin. Prinsip metode BCP adalah BCP mengikat albumin secara spesifik tanpa ada campur tangan unsur lain yang mengganggu dalam proses reaksi, BCP tidak bereaksi dengan globulin. Bilirubin, trigliserida dan hemoglobin yang tinggi dapat mengganggu hasil pemeriksaan sehingga didapatkan nilai albumin lebih rendah dari seharusnya. Metode ini lebih sensitif, linier dan tepat dibanding dengan BCG. Kadar terendah dapat dibaca 0,06 g/dl dan kadar tertinggi 8,0 g/dl (Dade Behring).

3. Presipitasi

Metode presipitasi menempatkan serum ke suatu koloid yang cocok (reaksi koloid emas, timol, sefalin-kolesterol) albumin mempunyai daya kelarutan yang berbeda-beda didalam larutan garam pekat. Normalnya albumin dan alpha globulin menstabilkan sistem ini. Kelebihan immunoglobulin merusak stabilitas system ini dan timbul presipitasi atau flokulasi (Baron, 1995).

4. HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*)

HPLC merupakan metode kromatografi yang menggunakan bahan kimia untuk mengidentifikasi dan memisahkan suatu campuran berdasarkan popularitasnya per satuan detik. Komponen dasar dari HPLC meliputi suatu *reservoir* bahan pelarut, pompa, *injector*, kolom analitik, *detector*, perekam dan pembuangan sisa-sisa pemeriksaan. Metode ini merupakan metode rujukan. Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam metode ini adalah larutan penyangga dimana mempunyai pH yang stabil, biasanya dipakai larutan sodium phosphate. Metode ini merupakan metode paling akurat untuk pemeriksaan zat kimia. Harga normal albumin dengan metode ini adalah 2,7-3,8 g/dl (Baron, 1995).

Serum atau plasma yang digunakan harus dipisahkan dari sel-sel darah. Sampel yang tidak segera diperiksa sebaiknya disimpan di lemari es supaya kadar albumin tidak berubah. Sampel yang akan diperiksa hendaknya tidak lipemik, tidak hemolisis dan tidak ikterik karena dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan (Roche, 2006).

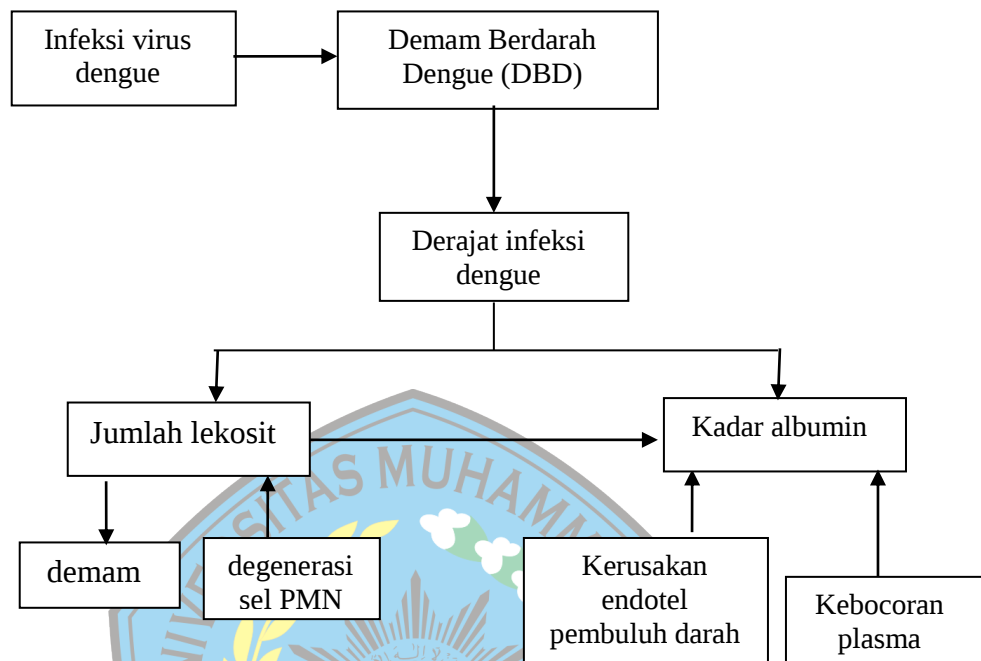
2.4 Hubungan Lekosit dan Albumin pada DBD

Infeksi virus *dengue* bias menyebabkan leukopenia karena penekanan sumsum tulang. Leukopenia disebabkan oleh adanya degenerasi sel PMN yang matur dan pembentukan sel PMN muda (Jurnal Biomedik 2013). Penekanan sumsum tulang disebabkan oleh proses infeksi virus secara langsung atau karena mekanisme tidak langsung melalui produksi sitokin – sitokin yang mempengaruhi sumsum tulang (Valentino, 2012).

Sitokin dihasilkan oleh limfosit dan monosit yang berinteraksi dengan sel-sel kekebalan tubuh untuk mengatur respon tubuh terhadap penyakit dan infeksi. Reaksi tubuh terhadap masuknya virus yang masuk ke peredaran darah ditangkap oleh *makrofag*. Dua hari akan terjadi viremia dan berakhir setelah lima hari timbul panas. Makrofag akan menjadi presenting cell (APC) dan mengaktifkan sel *T-helper* dan menarik makrofag lain untuk memfagosit lebih banyak virus. Sel *T-helper* akan mengaktififasi sel *T-sitotoksik* yang akan melisiskan makrofag yang sudah memfagosit virus dan mengaktifkan sel B. Sel B inilah yang akan melepaskan antibodi.

Produksi sitokin oleh sel-sel kekebalan tubuh seperti *makrofag*, *Limfosit B*, *Limfosit T* dan sel yang menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Peningkatan permeabilitas pembuluh darah mengakibatkan kebocoran plasma yang ditandai dengan peningkatan hematocrit, dan penurunan kadar albumin.

2.5 Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis Penelitian

Ada hubungan jumlah lekosit dengan kadar albumin pada DBD.