

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Dengue

1 Definisi

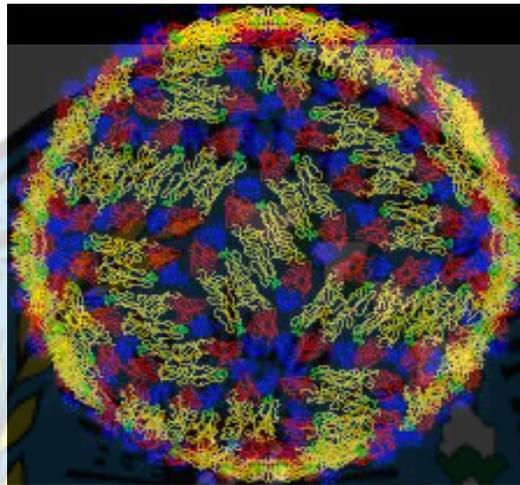
Indonesia termasuk daerah endemik untuk penyakit Demam Berdarah Dengue. Serangan wabah umumnya muncul sekali dalam 4 - 5 tahun. Faktor lingkungan memainkan peranan bagi terjadinya wabah. Lingkungan dengan kondisi banyak air tergenang dan barang-barang yang memungkinkan air tergenang merupakan tempat ideal bagi perkembangan penyakit tersebut. Penyakit Demam Berdarah Dengue adalah penyakit infeksi virus akut yang disebabkan oleh virus Dengue dan terutama menyerang anak-anak dengan ciri-ciri demam tinggi mendadak dengan manifestasi perdarahan dan bertendensi menimbulkan shock dan kematian. Penyakit ini ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan mungkin juga *Albopictus*. Kedua jenis nyamuk ini terdapat hampir di seluruh pelosok Indonesia, apa bila virus dengue ada di dalam darah selama 3 hari sejak ditularkan oleh nyamuk. Antibodi dan virus dengue yang dianggap sebagai benda asing oleh tubuh. Badan biasanya mengalami gejala demam dengan suhu tinggi antara 39 sampai 40 derajat celsius. Akibat pertempuran tersebut terjadi penurunan kadar trombosit dan bocornya pembuluh darah sehingga membuat plasma darah mengalir ke luar.

Penurunan trombosit ini mulai bisa dideteksi pada hari ketiga. Masa kritis penderita demam berdarah berlangsung sesudahnya, yakni pada hari keempat dan kelima. Fase ini berakibat pada, suhu badan turun dan biasanya diikuti oleh sindrom shock dengue karena perubahan yang tiba-tiba. Muka penderita pun menjadi memerah atau *facial flush*. Biasanya, penderita juga mengalami sakit pada kepala, tubuh bagian belakang, otot, tulang dan perut (antara pusar dan ulu hati). Tidak jarang diikuti dengan muntah yang berlanjut dan suhu dingin dan lembab pada ujung jari serta kaki (Lestari, 2007).

2. Karakteristik Virus Dengue

Virus dengue termasuk dalam virus RNA, genus falavivirus dan masuk kedalam family falvivirus. Sampai saat ini di kenal ada 4 sarotipe yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4. Terjadinya infeksi dengan salah satu sarotipe akan menimbulkan antibodi perotektif seumur hidup untuk sarotipe yang bersangkutan namun itu tidak berlaku pada sarotipe yang lain. Keempat sarotipe virus tersebut di temukan hampir di seluruh wilayah Indonesia, untuk sarotipe DEN-3 merupakan sarotipe yang sangat dominan di Indonesia dan berhubungan langsung pada kasus-kasus yang berakibat pada kejadian luar biasa. Virus dengue mempunyai diameter envelop 40-60 um kemudian mengandung RNA untai tunggal (ssRNA) dan untuk ukuran gantom 10.7 kb. Virion matur yang berkumpul dalam *casternae* reticulum endoplasma. Ganom untai tunggal tidak bersekmn. Klasifikasi untuk virus terutama bergantung pada untaian kemudian juga ukuran asam nukleat. Virus dengue termasuk

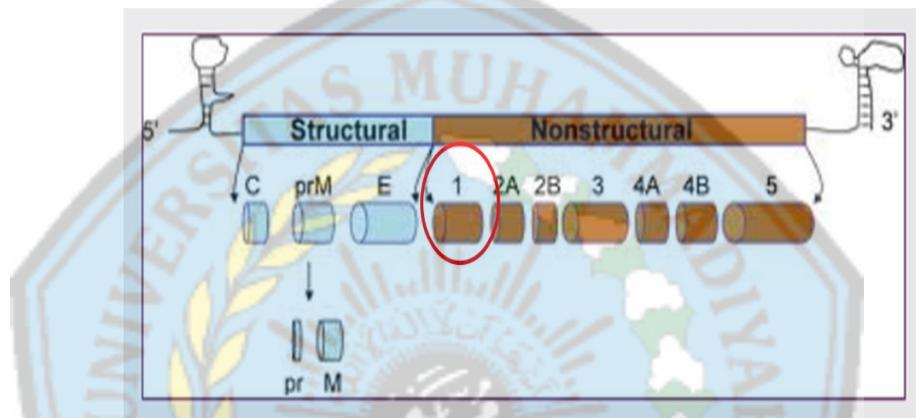
dalam kelompok virus yang labil terhadap suhu kemudian factor factor kimiawi lain, serta masa viremia yang pendek sehingga keberhasilan untuk identifikasi bakteri sangat berpengaruh pada ketepatan dan kecepatan pengambilan (Sudaryono, 2011).



Gambar 2.1 virus dengue dengan matur menggunakan pemeriksaan cryoelektron microscopy (Sudaryono, 2011).

Virus dengue mempunyai sekitar 10.700 basa di dalam genomnya kemudian di dalam genom terdapat yang disebut single open reading frame (SORF) yang mempunyai peranan sebagai pengkode terhadap 2 macam protein yaitu protein struktural dan nonstruktural. Protein struktural terdiri atas protein C (core), protein M (membrane), protein Prm (premembrane) dan yang terakhir protein E (envelop). Protein non struktural sendiri terdiri atas 7 macam untuk yang pertama yaitu: NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5. Struktur virus dengue sendiri mempunyai peranannya masing-masing dan sangat penting. Fungsi utama protein yang dimiliki oleh virus adalah sebagai alat untuk mempermudah perpindahan asam nukleat pada

virus ke sel host atau ke sel host yang lain. Protein ini juga berperan sebagai perlindungan gen virus terhadap inaktivasi oleh nukleus dan melengkapi partikel virus untuk mengintrvensi sel yang rentan. Respon imunitas secara langsung akan melawan factor antigen protein atau glikoprotein virus yang tidak terlindungi dari permukaan virus (Sudaryono, 2011).

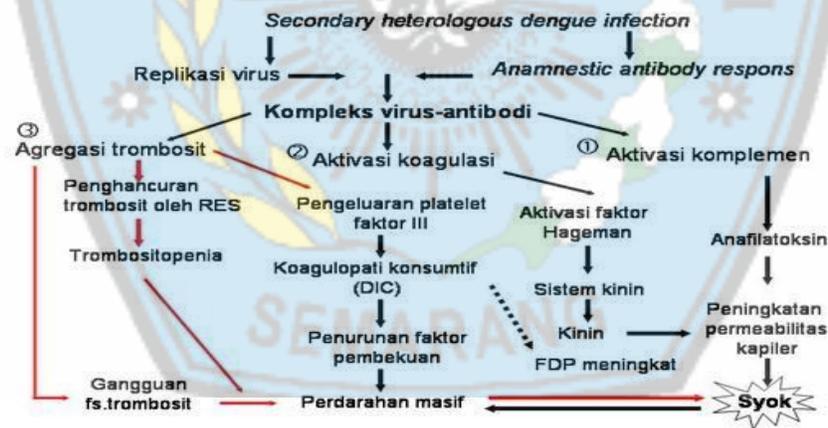


Gambar 2.2 struktur genom virus dengue. Protein struktural terdiri dari C , prM; dan dan E. protein non struktural terdiri dari 1, 2A, 2B, 3, 4A, 4B dan, 5 (Sudaryono, 2011).

Protein NS1 bukan bagian dari struktur virus tetapi diekspresikan pada permukaan sel yang terinfeksi. NS1 merupakan bagian perotein non struktural berupa glikoprotein yang fungsinya belum jelas. Meskipun demikian beberapa penelitian menunjukkan bahwa glikoprotein non struktural ini berperan pada replaksi RNA virus (Sekaran, Utama 2007). NS2 mempunyai 2 protein (NS₂A dan NS₂B) yang sangat berperan pada proses poliprotein sedangkan NS₃ berperan pada sebagian *serine proteinase*. Gen NS₄ memiliki 2 protein hidrofob yang berperan pada kompleks replikasi membrane RNA. NS₅ memiliki berat molekul 105.000 dan merupakan petanda protein *flavivirus* (Sudaryono, 2011).

3. Patogenesis Infeksi Dengue

Patogenesis infeksi dengue masih merupakan masalah yang controversial, pada tahun 1973 Halstead mengajukan hipotesis *Secondary Heterologous Infection*. Hipotesis ini menyatakan bahwa pasien yang mengalami infeksi yang kedua kalinya dengan serotipe virus dengue yang heterolog mempunyai risiko yang lebih besar untuk menderita DBD yang lebih berat. Antibodi heterolog yang telah ada sebelumnya akan mengenai virus lain yang akan menginfeksi dan kemudian membentuk kompleks antigen antibodi dalam tubuh pasien. Bagan patogenesis perdarahan berdasarkan hipotesis *the secondary heterologous infection* yang dirumuskan oleh Suvatte, tahun 1977



Gambar 2.3 Patogenesis perdarahan pada DBD (Valentino, 2012)

Terdapatnya kompleks antigen antibodi tersebut dapat menyebabkan hal-hal berikut:

- a. Monosit dan makrofag akan menjadi lebih aktif dalam proses fagositosis karena adanya proses opsonisasi antigen oleh antibodi. Namun proses fagositosis ini menyebabkan sekresi sitokin oleh makrofag. Sitokin tersebut diantaranya adalah TNF- α (*Tumor Necrosis Factor- α*), IL-1 (*Interleukin-1*), PAF (*Platelet Activating Factor*), IL-6 dan histamin yang menyebabkan terjadinya disfungsi sel endotel pembuluh darah dan terjadikebocoran plasma. Terjadinya infeksi makrofag oleh virus dengue menyebabkan aktivasi T-Helper dan T-Sitotoksik. Diferensiasi T-Helper yaitu Th1 akan memproduksi interferon γ , IL-2 dan limfokin. Sedangkan Th2 memproduksi IL-2, IL-4, IL-6, dan IL-10. Interferon γ yang dihasilkan oleh Th1 akhirnya juga merangsang pembentukan sitokin makrofag. IL-13 dan IL-18 meningkat pada infeksi dengue. Semakin berat derajat penyakit infeksi dengue, semakin tinggi kadar keduanya. Kompleks antigen antibodi akan mengaktivasi sistem komplemen (C3 dan C5) yang menyebabkan terbentuknya C3a dan C5a. Pelepasan C3a dan C5a menyebabkan peningkatan permeabilitas plasma dinding pembuluh darah dan perembesan plasma dari ruang intravaskuler ke ekstravaskuler (*plasma leakage*), suatu keadaan yang berperan dalam terjadinya syok. Kenaikan kadar C3a mempunyai korelasi dengan berat ringan penyakit. Kadar C3a pada DBD dengan syok secara bermakna lebih tinggi daripada kelompok lain yang lebih ringan. Peningkatan permeabilitas kapiler tersebut yang akan menyebabkan bocornya plasma sehingga menimbulkan hipovolemia, peningkatan

hemokonsentrasi, dan syok. Perembesan plasma ini terbukti dengan adanya peningkatan nilai hematokrit, penurunan kadar natrium darah, dan terdapatnya cairan di dalam rongga serosa (efusi pleura, ascites). Syok yang tidak ditanggulangi secara adekuat, akan menyebabkan asidosis dan anoksia, yang dapat berakibat fatal (Valentino, 2012)

- b. Aktivasi koagulasi akan menyebabkan aktivasi faktor Hageman sehingga terjadi aktivasi sistem kinin yang memicu peningkatan permeabilitas kapiler yang dapat mempercepat terjadinya syok (Valentino, 2012).
- c. Timbulnya agregasi trombosit akan menyebabkan pengeluaran platelet faktor III yang dapat mengakibatkan terjadinya koagulopati konsumtif atau DIC yang ditandai dengan meningkatnya FDP (*fibrinogen degradation product*) sehingga dapat terjadi penurunan faktor pembekuan yang dapat menyebabkan dan memperparah perdarahan. Adanya agregasi trombosit yang melepaskan ADP (*Adenosine diphosphate*) akan menyebabkan terjadinya perubahan bentuk trombosit tersebut sehingga dapat mengalami kerusakan dan akan dimusnahkan oleh sistem retikuloendotelial dengan akibat trombositopenia hebat dan perdarahan. Selain itu terjadinya trombositopenia pada DBD juga disebabkan oleh terjadinya depresi sumsum tulang, destruksi perifer, menempel pada endotel yang rusak, dan agregasi. Perdarahan masif yang terjadi pada DBD diakibatkan oleh trombositopenia, kelainan fungsi trombosit, dan kerusakan dinding endotel kapiler. Akhirnya perdarahan akan memperberat syok yang terjadi (Valentino, 2012)

B. DARAH

Darah adalah alat transportasi tubuh yang terdiri atas suspensi partikel dalam larutan koloid cair yang mengandung komponen diantaranya sel darah merah (eritrosit) dan sel darah putih (leukosit) dan trombosit darah. Darah pada manusia berwarna merah hal tersebut terjadi karena adanya hemoglobin yang berikatan dengan oksigen dan karbondioksida. Volume darah pada orang dewasa umumnya 4-5 Liter tergantung pada berat badan dan tinggi badan (Baldy, 2006).

Darah mempunyai fungsi yang spesifik yang paling umum darah sebagai alat transportasi dalam tubuh, mengantarkan bahan kimia, oksigen dan bahan makanan yang diperlukan oleh tubuh agar fungsinya dapat dijalankan, kemudian menyingkirkan karbondioksida dan hasil buangan lain. Sel darah merah (eritrosit) membawa oksigen ke seluruh jaringan tubuh sekaligus mengikat kembali karbondioksida sisa dari jaringan tubuh. Sel darah putih (leukosit) sebagai penyedia bahan perlindungan dikarenakan sel darah putih memiliki sifat fagosit terhadap bakteri yang dianggap asing, maka sel darah putih dapat dikatakan sebagai sistem pertahanan tubuh dari segala jenis penyakit kemudian plasma darah atau protein yang sangat diperlukan oleh tubuh untuk pertumbuhan jaringan atau bisa juga sebagai bahan makanan bagi sel tubuh yang terakhir adalah hormone dan enzim keduanya hanyalah menempel pada darah yang ikut beredar keseluruh tubuh dari organ ke organ (Baldy, 2006).

C. LEUKOSIT

Leukosit merupakan unit yang sangat aktif atau selalu bergerak sebagai sistem pertahanan tubuh dari bakteri dan virus . leukosit ini sebagian di bentuk di sumsum tulang belakang diantaranya yang di bentuk di sumsum tulang adalah granulosit, monosit dan sedikit lomfosit serta sebagian lagi di produksi oleh jaringan limfa yaitu limfosit dan sel plasma. Setelah sel-sel terbentuk kemudian diangkut dalam darah menuju bagian-bagian tubuh untuk digunakan (Guyton & Hall, 2008). Leukosit dan turunannya mempunyai beberapa peranan dalam tubuh yang sangat penting fungsinya yang pertama sebagai penahan invensi oleh patogen oleh mikroorganismen penyebab penyakit semisal bakteri dan virus melalui peroses yang di sebut fagositosis kemudian menjadi sisten identifikasi dan menghancurkan sel-sel kangker yang muncul dari dalam tubuh, sebagai alat pembersih yang membersihkan sampah tubuh dengan mengfagositosis debris atau sel-sel yang mati dan cidera. Sel leukosit sebagai penyembuhan luka kemudian perbaikan jaringan yang rusak akibat luka. Leukosit melakukan fungsinya menggunakan sistem kerja scarch and fight artinya sel sel leukosit tersebut pergi menuju pada jaringan yang mengalami invasi atau rusak (Harahap, 2008).

1. Fungsi Leukosit

Leukosit mempunyai peranan dalam sistem pertahanan tubuh secara seluler dan hormonal organisme dan zat-zat asing. Sebagai zat yang selalu aktif, leukosit

dapat melakukan gerakan amuboid dan melalui proses diapediesis yaitu proses leukosit meninggalkan kapiler dengan cara menerobos antara sel endotel kemudian menembus kedalam jaringan penyambung. Leukosit mempunyai fungsi yang sangat kompleks akan tetapi memiliki fungsi yang paling utama adalah apa bila terjadi infeksi atau peradangan yang serius maka leukosit akan ditransportkan ke pada bagian tersebut sebagai alat pertahanan diri oleh tubuh secara alami jadi bisa dikatakan leukosit sebagai alat pertahanan diri yang paling cepat dan kuat yang dimiliki oleh tubuh (Harahap, 2008)

2. Macam Leukosit

a. Netrofil

Netrofil berkembang dalam sum-sum tulang di keluarkan dalam sirkulasi sel-sel. Sel ini merupakan yang terbanyak yaitu 60-70% dari leukosit yang berbeda. Sel ini juga mempunyai garis tengah sekitar 12 um kemudian mempunyai satu inti dan memiliki 2-5 lobus. Sitoplasma yang banyak di isi oleh granula-granula spesifik (0,3-0,8 um) mendekati batas resolusi optik berwarna salmon pink oleh campuran jenis romanovsky.

Netrofil memiliki dua jenis granul yaitu:

- 1) Asurofilik yang mengandung enzim lisozim dan juga peroksidase.
- 2) Granul spesifik lebih kecil dan mengandung fosfatase alkali dan zat-zat bakterisidal (protein kationik) yang dinamakan fagosit.

Netrofil jarang mengandung reticulum endoplasma granuler, namun netrofil mempunyai sedikit mitokondria apparatus golgi rudimenter kemudian juga ada sedikit granula glikogen. Netrofil sebagai garis depan pertahanan seluler terhadap invasi jasad renik untuk menfagosit partikel kecil dengan aktif. Terdapatnya asam amino D oksidase dalam granula azurofilik merupakan proses penting dalam pemecahan dinding sel bakteri yang mengandung asam amino D, selama proses fagositosis dibentuk peroksidase. *Mieloperoxidase* yang terdapat dalam netrofil berikatan dengan peroksida dan helida bekerja pada molekul terosin dinding sel bakteri dan menghancurkannya (Harahap, 2008).

b. Eosinofil

Dalam leukosit jumlah eosinofil hanya 1-4% saja, eosinofil mempunyai garis tengah 9 um (sedikit lebih dari ukuran netrofil). Sedangkan untuk inti eosinofil mempunyai 2 lobus, reticulum endoplasma, mitokondria dan juga apparatus golgi kurang berkembang, kemudian juga mempunyai granula ovoid yang dengan juga eosin asidofilik, granula atau lisosom yang mengandung fosfatase asam, katepsin, ribonuklease tetapi tidak memiliki lisosom. Eosinofil mempunyai pergerakan amoboid dan juga dapat melakukan fagositosis layaknya netrofil namun eosinofil lebih lambat tetapi lebih selektif saat menfagosit di bandingkan neutrofil. Eosinofil bekerja dengan menfagositosis kompleks untuk antigen dan antibodi, ini merupakan fungsi eosinofil untuk melakukan fagositosis selektif terhadap kompleks antigen dan antibodi eosinofil mempunyai profibrolisisin berperan sebagai mempertahankan darah dari

pembekuan, khususnya terjadi apabila keadaan cairan tubuh masih dibutuhkan oleh proses-proses patologi (Harahap, 2008).

c. Basofil

Basofil dalam leukosit mempunyai persentase 0% atau yang artinya dalam leukosit yang normal harus tidak lebih dari 1 per 100 lapang pandang. Ukuran setiap sel basofil adalah garis tengahnya sekitar 12 μ m memiliki satu dan besar bentuk pilihan ireguler, umumnya berbentuk huruf "S" sitoplasma basofil berisi granul yang lebih besar dan seringkali granulnya menutupi inti, granul bentuknya ireguler, basofil merupakan sel utama pada tempat peradangan ini dinamakan hipersensitivitas kulit basofil. Hal ini menunjukkan bahwa basofil mempunyai hubungan kekebalan (Harahap, 2008).

d. Limfosit

Limfosit merupakan sel yang sferis sel ini mempunyai garis tengah 6-8 μ m untuk persentase jumlah limfosit dalam sel darah putih normal untuk inti relative besar, bulat sedikit cekung pada satu sisinya cekung, inti kromatinnya padat, anak inti baru terlihat dengan electron mikroskop. Sitoplasma sedikit dan sedikit basofilik mengandung granula-granula azurofilik yang berwarna ungu dengan romonovsky mengandung ribosom besar dan poli ribosom. Limfosit dalam sirkulasi darah normal dapat berukuran 10-12 μ m ukuran yang terlihat lebih besar disebabkan sitoplasmanya lebih banyak. Sel limfosit besar yang berbeda dalam kelenjar getah bening dan akan

tampak dalam darah, dalam keadaan pathogenesis pada sel limfosit besar ini inti vaskuler dengan anak inti yang jelas (Harahap, 2008).

e. Monosit

Merupakan sel leukosit yang besar yang mempunyai persentase 3-8% dari jumlah leukosit normal, diameter 9-10um tetapi pada sediaan darah kering diameter mencapai 20um, atau lebih. Inti eksentris adanya lekukan yang dalam berbentuk tapal kuda. kromatin kurang padat, susunannya lebih fibriler, ini merupakan sifat tetap monosit. Sitoplasma relatif banyak dengan pulsaan wright berupa bim abu abu pada sajian kering. Granula azurofil, merupakan lisosom primer, lebih banyak akan tetapi lebih kecil. Dapat di temukan reticulum endoplasma sedikit. Juga ribosom poliribosom sedikit, banyak mitokondria. Aparatus golgi berkembang dengan baik ditemukan mikrofilamen dan mikrotubulus pada darah identasi inti (Harahap, 2008).

D. Mekanisme Sistem Imunitas Terhadap Virus

Respons imun terhadap bakteri intraseluler meliputi sistem imun spesifik dan sistem imun nonspesifik. Respon imun nonspesifik dimulai dengan pengenalan komponen bakteri seperti LPS dan DNA, diikuti dengan pengambilan dan penghancuran bakteri oleh sel fagosit yang memfasilitasi proteksi host terhadap infeksi. Peran ini dilakukan oleh makrofag, sel NK dan neutrofil. Sistem imun spesifik mempunyai kemampuan untuk mengenal benda yang dianggap asing. Terdiri dari imun spesifik humoral dan sistem imun spesifik seluler. Sistem imun spesifik

humoral terutama diperankan oleh sel B atau Limfosit B, sedangkan sistem imun spesifik seluler diperankan oleh sel T. Pematangan limfosit terjadi melalui proses yang disebut seleksi. Seleksi pematangan primer terjadi dalam organ limfoid primer. Sel diseleksi melalui interaksi dengan molekul MHC. Limfosit dengan seleksi positif akan masuk ke jaringan limfoid perifer (sekunder) untuk selanjutnya berproliferasi dan menjadi matang, kemudian sel B dirangsang oleh benda asing, sel tersebut akan proliferasi, berdiferensiasi dan berkembang menjadi sel plasma yang membentuk antibodi. Fungsi utama antibodi ialah pertahanan terhadap infeksi ekstraseluler, virus dan bakteri serta menetralkan toksinnya (Khasanah, 2009).

Limfosit T atau sel T berperan pada sistem imun spesifik seluler. Sel T terdiri dari beberapa sel subset dengan fungsi yang berlainan, yaitu Th1, Th2, *T delayed type hypersensitivity*, *Cytotoxic T lymphocyte* (CTL) atau *Tcytotoxic* dan Ts (supresor) atau Th3. Th1 dan Tdth berperan dalam reaksi hipersensitivitas lambat. Th2 merangsang sel B untuk meningkatkan produksi antibodi. CTL berfungsi membunuh sel yang terinfeksi. Ts berfungsi menekan aktivitas sel efektor T yang lain dan sel B. Fungsi utama sistem imun spesifik seluler adalah pertahanan terhadap bakteri yang hidup intraseluler, virus, jamur, parasit dan keganasan. Sel CD4⁺ merupakan sel yang berperan pada imunitas seluler dan mengaktifkan sel Th1 yang selanjutnya mengaktifkan makrofag untuk menghancurkan mikroba sedangkan sel CD8⁺ berperan membunuh sel terinfeksi. Sel T diperlukan untuk ekspresi penuh imunitas terhadap bakteri intraseluler. Sel T dengan *Cluster designation* 4 (CD4) berfungsi

dalam membantu aktivasi dan diferensiasi sel B.2 Proteksi utama respons imun spesifik terhadap bakteri intraseluler berupa imunitas seluler, yang terdiri atas dua tipe reaksi, yaitu aktivasi makrofag oleh sel CD4+Th1 yang memproduksi IFN γ (DTH) yang memacu pembunuhan mikroba dan lisis sel terinfeksi oleh CD8+ /CTL. Makrofag yang diaktifkan sebagai respons terhadap mikroba intraseluler dapat pula menimbulkan kerusakan jaringan berupa granuloma yang terjadi pada DTH terhadap protein mikroba. Bakteri intraseluler yang dimakan makrofag dapat hidup dalam fagosom dan masuk dalam sitoplasma. CD4+ memberikan respons terhadap peptide antigen-MHC-II asal bakteri intravesikuler, memproduksi IFN γ yang mengaktifkan makrofag untuk menghancurkan mikroba dalam fagosom. CD8+ memberikan respons terhadap peptide-MHC-I yang berasal dari antigen sitosol dan membunuh sel terinfeksi (Khasanah, 2009).

Respon dari antigen serta faktor pertumbuhan yang disekresikan oleh limfosit yang teraktivasi dan sel-sel imun lain, akan terjadi pembelahan limfosit. Selain itu juga terdapat peningkatan jumlah sel yang disebut proliferasi. Limfosit akan berdiferensiasi menjadi sel efektor dan sel memori. Sel efektor, misalnya sel Th, CTL dan sel B yang mensekresi antibodi. Beberapa dari sel T dan sel B juga membentuk sel memori (Khasanah, 2009).

E. Keterkaitan Jumlah Dan Jenis Leukosit Pada DBD

1. Pengaruh DBD terhadap jumlah leukosit.

Demam berdarah dengue merupakan penyakit demam akut dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi di banyak daerah di dunia. Leukopenia merupakan temuan laboratorium yang sering diperhatikan pada perjalanan penyakit DBD. Penderita DBD dapat terjadi leukopenia ringan sampai leukositosis sedang. Leukopenia dapat terjadi pada hari demam pertama dan ke-3 sekitar 50% terjadi pada kasus DBD ringan. Hal ini sebagian besar disebabkan oleh adanya degenerasi sel *polimorfonukleus* (PMN) yang matur dan pembentukan sel PMN muda. Pada saat demam, mulai terjadi pengurangan jumlah leukosit dan netrofil disertai limfositosis relatif. Leukopenia mencapai puncaknya sesaat sebelum demam turun dan normal kembali pada 2-3 hari setelah *defervescence* (demam turun). Penurunan trombosit umumnya mengikuti turunnya leukosit dan mencapai puncaknya bersamaan dengan turunnya demam (Masihor, Mantik, & Mongan, 2009).

Leukopeni yang terjadi yang disebabkan oleh penekanan sumsum tulang oleh virus dengue derajatnya berhubungan dengan *viral load*, tingginya *viral load* akan mengakibatkan gangguan pada dinding pembuluh darah yang pada akhirnya mengakibatkan terjadinya koagulopati sehingga terjadi perdarahan. Hemokonsentrasi yang terjadi pada DBD mengakibatkan terjadinya viskositas darah dan plasma meningkat yang akan mengakibatkan agregasi trombosit. Pendarahan masif tersebut masih merupakan penyebab kematian pada DBD/SSD (Sindrom Syok Dengue),

sehingga penting untuk diteliti dan diketahui faktor-faktor yang berpengaruh terhadap terjadinya pendarahan tersebut sehingga penatalaksanaan pasien dengan perdarahan dapat ditingkatkan (Tallo, Arhana, & Utama, 2013).

2. Pengaruh DBD terhadap jumlah leukosit.

Jenis leukosit terdiri dari dua golongan utama, yaitu agranular dan granular. Terdapat dua jenis leukosit agranular yaitu limfosit yang terdiri dari sel-sel kecil dengan sitoplasma sedikit, dan monosit yang terdiri dari sel-sel yang agak besar dan mengandung sitoplasma lebih banyak. Terdapat tiga jenis leukosit granular yaitu eosinofil, neutrofil, dan basofil. Salah satu respons fisiologis pada sistem imunitas terhadap inflamasi sistemik adalah peningkatan jumlah neutrofil serta penurunan jumlah limfosit. Seorang peneliti yang bernama *Zahorec et al*, mendokumentasikan bahwa nilai *Neutrophil Lymphocyte Count Ratio* (NLCR) merupakan salah satu parameter yang dapat diukur secara mudah untuk mengindikasikan tingkat keparahan inflamasi sistemik.

NLCR merupakan parameter yang berguna dalam mendeteksi bakteremia dalam penanganan emergensi. Namun terdapat kekurangan informasi mengenai potensi kegunaan NLCR untuk membedakan infeksi bakteri yang parah dengan infeksi virus. Dijelaskan bahwa NLCR merupakan marker diagnostik yang murah dan mudah untuk dinilai karena tidak memerlukan alat yang khusus dalam pengukurannya. Sama dengan PCT, Perubahan pada hitung sel darah putih sangat

cepat, menunjukkan peran neutrofil pada respon inflamasi tingkat awal. Hal lain yang dapat dilihat pada infeksi virus dengue yaitu ditemukan hasil hitung darah putih dapat normal atau ditemukan demam. Setelah itu, terjadi penurunan total dari jumlah sel darah putih dan neutrofil, mencapai level terendah pada akhir fase dari demam. Perubahan pada jumlah sel darah putih (≤ 5000 sel/mm³) dan ratio neutrofil terhadap limfosit (neutrofil < limfosit) berguna untuk memprediksi periode kritis dari kebocoran plasma. Perubahan tadi muncul sebelum terjadinya trombositopenia atau peningkatan hematokrit. Limfositosis relatif dengan peningkatan limfositosis atipikal biasanya ditemukan pada fase akhir demam atau pada masa perbaikan (Nusa & Mantik, 2015).

E. Metode Pemeriksaan

1. Hitung Jumlah leukosit

Hitung leukosit adalah menghitung jumlah leukosit per millimeter kubik dan mikroliter darah. Metode yang digunakan dalam pemeriksaan hitung leukosit menggunakan cara manual dengan menggunakan pipet leukosit, kamar hitung, dan mikroskop. Darah diencerkan dengan larutan turk dengan jumlah pengenceran 20kali menggunakan pipet thoma leukosit, kemudian di hitung menggunakan kamar hitung dengan perbesaran lensa objektif 40 kali. (Wahyuningati, 2016)

2. Hitung jenis leukosit

Pemeriksaan hitung jenis merupakan salah satu pemeriksaan hematologi rutin yang berguna untuk mengetahui jumlah prosentase masing-masing jenis sel. Sediaan apus untuk pemeriksaan ini dibuat dengan teknik *two slides I wedge*, sediaan apus tidak boleh terlalu tipis dan bagian ekor tidak boleh berbentuk bendera robek, untuk mendapatkan sediaan apus yang baik dibuat dengan cara menggerakkan penggeser secara cepat dan halus. Pada sediaan apus yang baik distribusi eritrosit tidak boleh bertumpuk, semakin ke arah ekor semakin menipis. Jika sediaan apus terlalu tipis atau menggunakan penggeser yang kasar, hampir 50 % leukosit akan terkumpul di daerah pinggir atau ekor. Distribusi leukosit pada preparat SADT neutrofil dan monosit lebih banyak di daerah pinggir dan ekor, sedangkan limfosit berada dibagian tengah sediaan apus (Afida, 2005)

F. Sumber Kesalahan

1. Pra Analitik

Tahapan ini dapat dikatakan sebagai tahap persiapan awal, dimana tahap ini sangat menentukan kualitas sampel yang nantinya akan di hasilkan dan mempengaruhi proses kerja berikutnya. Tahapan pra analitik meliputi kondisi pasien, cara dan waktu pengambilan sampel, perlakuan terhadap proses persiapan sampel sampai sampel selesai dikerjakan.

2. Analitik

Tahapan ini merupakan proses pengerjaan pengujian sampel sehingga diperoleh hasil pemeriksaan.

3. Paska Analitik

Tahapan ini bisa dikatakan sebagai tahapan terakhir pemeriksaan yang dikeluarkan untuk meyakinkan bahwa hasil pemeriksaan yang dikeluarkan benar – benar valid. Tahapan paska analitik ini sangat dipengaruhi oleh banyak faktor sehingga jika terjadi kesalahan pada hasil pemeriksaan sangat sulit untuk di telusuri atau dilacak. Selain faktor pengerjaan dari internal pada tahap ini juga sangat tergantung pada kondisi pasien saat itu, kejujuran dan kelengkapan pasien dalam memberi informasi.

G. Kerangka teori

