

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Teori**

##### **1. Demam Berdarah Dengue (DBD)**

Demam berdarah dengue merupakan menjadi penyakit yang menjadi tantangan kesehatan bagi penduduk yang tinggal di wilayah tropis dan subtropis di dunia. Penyebab penyakit DBD yaitu virus yang cara penularannya oleh nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* betina, yang biasanya menggigit manusia. Kondisi ini terlihat dari gejala pendarahan, nyeri sendi dan demam tinggi. Neutrofil dan limfosit merupakan komponen penting dalam sistem imun yang berperan sebagai respon terhadap infeksi. Virus tersebut dapat merusak pembuluh darah kecil dan sistem hemostasis, sehingga bisa menyebabkan perdarahan. DBD saat ini sebagai penyebab meningkatnya angka perawatan rumah sakit. Selain itu, DBD juga sebagai sebab dari kematian paling tinggi pada anak-anak di wilayah Asia Tenggara. Iklim yang berubah-ubah akan berdampak kasus DBD semakin tinggi. Indonesia sebagai suatu negara yang terbanyak memberitahukan kasus DBD. Menurut data yang didapatkan, penularan DBD di Indonesia penderitanya dominan usia dewasa-muda. Pada 2000, adanya wabah DBD di Indonesia. Kisaran 82% penderita DBD yang dilakukan perawatan rumah sakit merupakan orang dewasa. Akan tetapi, kasus kematian seluruhnya menyerang pasien dengan usia < 5 tahun (Sumampouw, 2020)

Demam Berdarah Dengue bisa terjadi akibat adanya infeksi virus dengue yang cara penularannya lewat serangan nyamuk *Aedes aegypti* betina. Nyamuk akan mengisap darah manusia, kemudian virus yang terdapat pada tubuh nyamuk akan masuk melalui air liur nyamuk, virus tersebut dapat menyebabkan proses pembekuan darah dan dapat mengakibatkan perdarahan. Dengue dapat terlihat dengan suhu tubuh yang tinggi yang secara tiba-tiba selama 2 hingga 7 hari tanpa penyebab yang begitu jelas, ditandai adanya petechiae, epistaksis, kadang diikuti dengan perdarahan, disentri, pingsan, cenderung syok hingga kematian. Virus

dengue menginfeksi tubuh secara intradermal lewat gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* betina. DENV akan mengkontaminasi sel dendritik dan makrofag. Sel dendritik dan makrofag merupakan sel-sel yang terdiri dalam golongan sistem kekebalan tubuh. Studi epidemiologi menunjukkan terlihat jelas adanya hubungan antara keparahan penyakit dan infeksi kedua DENV dengan serotipe yang berbeda. Pada masalah tertentu akan muncul *cross-reactive* anti-DENV, sehingga mampu menstimulasi *Antibodi-Dependent Enhancement* (ADE). Peristiwa ADE akan memperburuk kejadian penyakit pada pasien. ADE meningkatkan total virus melewati mekanisme peningkatan jumlah virus pada *Fcy receptor-bearing cells* (Renowati dkk, 2020)

Virus dengue setelah memasuki tubuh, virus dapat menyebar pada sirkulasi sistemik dan akan bertemu dengan sel tujuan utama infeksi virus dengue. Sebelum menggapai makrofag, virus kemudian dihadang oleh respons imun. Beberapa unsur imunitas nonspesifik melibatkan diantaranya sistem komplemen, sel NK dan fagosit dapat mengendalikan intervensi virus dengue. Virus dengue masuk, kemudian direspon oleh mekanisme mempertahankan nonspesifik dan spesifik. Dalam sistem imun nonspesifik akan mengikuti sertakan pertahanan humorai dan seluler. Imunitas spesifik melalui respons limfosit yang muncul lebih lama (Kemenkes RI, 2022).

a. Klasifikasi dengue

1) Demam Dengue

Penyakit akut, bisa sembuh spontan dan umumnya terjadi selama 5-7 hari, dengan gejalanya leukopenia, limfadenopati, ruam, nyeri kepala, nyeri otot berlebih, lesu, dan demam. Dengan hasil laboratorium, tes antibody dengue IgM positif dan IgG negatif menunjukkan bahwa infeksi dengue akut (infeksi primer). Lekopenia (leukosit  $\leq 5000/\text{mm}^3$ ) Trombositopenia (trombosit  $< 150.000/\text{mm}^3$ ) peningkatan hematokrit 5-10%, (Kemenkes, 2017).

## 2) Demam Berdarah Dengue

Proses berikutnya yang akut dari dengue klasik terlihat dari manifestasi perdarahannya misalnya hemokonsentrasi dan trombositopenia (Trombosit  $\leq 100.000/\text{mm}^3$ ), hematokrit/hemokonsentrasi meningkat  $\geq 20\%$  (Kemenkes, 2017).

## 3) Demam Syock Syndrome

Disertai gagalnya sirkulasi dan agitasi, syok berlebih ditambah tekanan darah dan tidak terasa denyut nadinya (Karla, 2015). Dengan hasil laboratorium, total trombositnya  $\leq 100.000/\mu\text{L}$ , Hemokonsentrasi dengan hematokrit meningkat  $> 20\%$  (misalnya nilai Hematokrit dari 35% menjadi 42%), normalnya total leukosit, namun umumnya mengalami penurunan dengan sel neutrofil yang mendominasi (Kemenkes, 2017).

### b. Epidemiologi

Epidemiologi penyakit menular disebabkan oleh adanya interaksi antara vektor, hospes inangnya dan ruang lingkup baik penularan secara langsung atau penularan tidak langsung yang dapat menyebabkan kesakitan atau kematian pada masyarakat atau populasi. DBD salah satu penyakit menular yang penyebabnya yaitu gigitan nyamuk *aedes aegypti* betina sebagai vektor utamanya yang memiliki kandungan virus dengue. DBD dapat dilihat dengan tanda gejala utama yaitu demam tinggi, adanya hemoragik, perbesaran hati dan jika sudah parah terdapat tanda-tanda kegagalan sirkulasi. Penyakit DBD awalnya diumumkan di Indonesia tahun 1968 selama wabah penyakit ini berlangsung di Surabaya dan Jakarta (CFR 41,3%) dan baru memperoleh kejelasan virologi pada tahun 1970. David Baylon melaporkan wabah DBD di Indonesia pada tahun 1779 (Hasan,2005). Kejadian epidemi DBD pada tahun 1998, sebanyak 47.573 penderita DBD diumumkan sebanyak 1.527 penderita meninggal dunia. Penelitian negara yang mendalami tentang kasus DBD awal dilakukan pada bulan juni tahun 2000, lalu pada tahun 2004 dengan CFR 1,12% Indonesia melaporkan yang menjadi nilai terbanyak di Asia Tenggara (Renowati dkk, 2020)

c. Etiologi

Etiologi demam dengue merupakan virus dengue berada dalam *family flaviridae* dan genus *flavivirus*, meliputi empat serotipe yaitu Den-1,Den-2,Den-3 dan Den-4. Dengue virus tersebut dapat menular melalui vektor nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* yang terkontaminasi oleh virus dengue. Pemeriksaan yang mendasar yaitu pemeriksaan serologis, infeksi virus dengue terdiri atas dua jenis yaitu infeksi primer dan sekunder. Infeksi yang pertama kali dengan serologi tipe tertentu mendorong terbentuknya antibodi penyeimbang yang mampu merusak virus, dengan demikian kebanyakan pada kasus dengue primer sifatnya yaitu asimptomatik. Penelitian yang dilakukan oleh budhy (2008) total infeksi primer yaitu 9,20% dan total infeksi sekunder yaitu 61,49% dari 174 sampel. Pasien dengue primer dapat berubah jadi DBD dikarenakan kekuatan virus yang tinggi serta adanya antibody anti-nonstuktural (NS1) yang dapat menimbulkan interaksi silang antara platelet dengan endotel. Dengan demikian dapat menimbulkan penurunan jumlah trombosit dan tidak berfungsinya endotel pada dengue primer. Pada DBD primer dan sekunder platelet akan menurun. Mekanisme nya mencakup produksi trombosit pada sumsum tulang yang menurun, meningkatnya penggunaan trombosit serta meningkatnya kerusakan trombosit di parifer. Kebocoran plasma akan terjadi apabila jumlah trombosit menurun (Utari dkk, 2018).

d. Patofisiologi

Patofisiologi merupakan terjadinya kegagalan dan perdarahan sirkulasi. Perdarahan dapat terjadi akibat adanya gangguan fungsi pada trombosit dan rendahnya jumlah trombosit, oleh karna itu perlu melakukan diagnosis trombosit. Adanya kenaikan pada hemoglobin dan hematokrit memperlihatkan tingkat hemokonsentrasi, dengan demikian perlu mengukur kebocoran plasma. Eksistensi angka yang tepat dari pemeriksaan trombosit, hematokrit dan hemoglobin pada setiap derajat klinik DBD diinginkan dapat mendukung petugas kesehatan untuk menegakkan diagnosa dan memastikan prediksi DBD. Organisasi

kesehatan dunia mencatat bahwa di Asia Tenggara sebagai negara tertinggi dengan kasus DBD khususnya di Indonesia. Beberapa penelitian tentang DHF berdampak dengan ekonomi dengan rerata lama rawat inap dirumah sakit selama 5 sampai 10 hari untuk pasien yang parah. Diumumkan sejumlah 58.301 kasus DBD terjadi di Indonesia sejak 1 Januari - 30 April 2004 dan kasus 658 kasus kematian, terjadi kejadian luar biasa (KLB) pada 30 provinsi pada 293 kota di 17 provinsi. Dari sebagian penelitian menyatakan bahwa kesakitan DBD banyak di derita oleh anak-anak berumur <15 tahun (Sidarti Soehita dkk, 2015).

e. Gejala Klinis

Pasien DBD secara umum ditandai dengan adanya gejala seperti demam dengan waktu 2 hingga 7 hari tanpa adanya akibat yang jelas diikuti adanya perdarahan pada saat tes Rumpel Leed (+), pemeriksaan pateki (+) hingga terjadi mimisan/perdarahan spontan, muntah darah atau buang air besar yang warnanya gelap serta didapati tanda kaget seperti adanya hipotensi atau lemahnya denyut nadi serta dapat juga ditemukan adanya perbesaran hati. Pada hasil pemeriksaan laboratorium di dapatkan trombositopenia ( $\leq 100.000/\mu\text{L}$ ), dengan adanya plasma yang bocor plasma seperti ditemukan cairan abnormal pada rongga pleura, hematokrit meningkat  $\geq 20\%$  dari angka normal atau menurunnya hematokrit  $\leq 20\%$  setelah dilakukan terapi medis dengan cairan. Dua kriteria klinis yang utama di tambahkan juga satu dari patokan laboratorium ataupun hematokrit meningkat  $\geq 20\%$  cukup untuk mendiagnosa DBD.

f. Diagnosa

1) Pemeriksaan darah lengkap laboratorium

Pemeriksaan darah lengkap merupakan salah satu faktor utama dari pemeriksaan darah rutin. Hasil pemeriksaan ini dapat membantu atau memantau kondisi hemostasis, membantu diagnosis, memantau perkembangan penyakit, mengevaluasi respons terhadap terapi, serta mengukur proses penyembuhan (Praptomo, 2018).

2) Radiologi

Dari hasil pemeriksaan fototoraks posisi “sisi kanan” pada gambar dada dapat dilihat adanya penumpukan cairan pada rongga pleura minimal pada paru bagian kanan. Pada saat yang sama terjadi menebalnya dinding kantung empedu dan adanya cairan pada pleura juga dapat terjadi yang di deteksi oleh *ultrasound* (USG)

3) Serologi

Pemeriksaan serologis berdasarkan dengan adanya antibody pada pasien dengan infeksi virus dengue.

a) Uji Serologi Hemagglutinasi Inhibisi

HI dikatakan sebagai standar emas, namun pada uji hemagglutinasi 2 sampel darah atau serum wajib diambil pada fase kritis dan fase pemulihan yang berdampak pada hasil tes yang relatif lama.

b) ELISA (IgM/IgG)

Pemeriksaan antibody IgG dan IgM dengue, pemeriksaan bisa dilaksanakan menggunakan satu sampel darah atau serum, sehingga dapat keluar hasil tanpa menunggu waktu yang lama. Tes demam berdarah cepat yang tersedia saat ini (*Rapid Strip Test*) menggunakan prinsip ELISA.

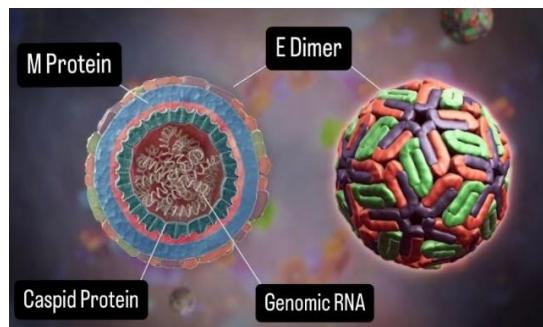
c) *Dengue Rapid Test*

Interpretasi hasil bila terdapat garis pada IgM dan control tanpa garis IgG, maka penyakit dengue tersebut infeksi primer positif (DD). Di sisi lain, jika control menunjukkan tiga garis, IgM dan IgG dilaporkan positif infeksi sekunder DBD.

g. Virus Dengue

Infeksi virus dengue, termasuk DBD penyebab yaitu nyamuk yang mengandung virus dengue. Penyakit tersebut di tularkan lewat gigitan nyamuk demam berdarah. Virus tersebut berasal dari genus Flavivirus dan mempunyai 4 serotipe yaitu: DEN-1,DEN-2,DEN-3 dan DEN-4. Serotipe antigen dari keempat serotipe, serupa dengan penyakit dengue jenis lainnya, tetapi antibodi pada setiap serotipe tidak mampu

memberikan perlindungan timbal balik. Variasi genetik pada keempat serotype tersebut mencakup genotype dan antar-serotype (Aryati, 2017).



Sumber: National Guideline,2024  
Gambar 2.1 Struktur virus dengue.

## 2. Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR)

Rasio Neutrofil Limfosit (NLR) merupakan salah satu metode yang murah, parameter laboratorium dan berpotensi sebagai prediktor infeksi sistemik serta dapat memprediksi kebocoran plasma pada periode kritis demam berdarah dengue. NLR merupakan perbandingan antara nilai neutrofil dan limfosit absolut. Neutrofil merupakan jenis leukosit yang paling banyak dijumpai, yaitu 50-70% dari leukosit yang bersirkulasi. Jenis leukosit ini berukuran dua kali lipat dari eritrosit dan disebut juga sebagai leukosit polimorfnuklear karena nukleusnya terdiri dari 2-5 struktur lobulus. Limfosit merupakan 20%-30% dari leukosit yang bersirkulasi. Limfosit berperan dalam respon pertahanan spesifik terhadap infeksi melalui pembentukan imunitas dan terbagi menjadi beberapa macam, di antaranya Sel T, Sel B dan sel pembunuh alami yaitu sel (NK). Neutrofil dan limfosit menyumbang 80% dari leukosit dan berperan dalam melawan proses peradangan dan infeksi, sehingga kedua jenis leukosit ini dapat digunakan sebagai indikator respons imun (Mahayanti, 2023). Pemeriksaan hitung leukosit menjadi tanda klasik dalam proses inflamasi *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) sudah dijadikan tanda baru inflamasi yang berpeluang guna melihat terjadinya inflamasi kronik. NLR yaitu tanda inflamasi yang bisa terlihat dengan cara yang terpercaya, efektif dan sederhana sebab tingginya kepekaan dan stabilitasnya. Tingginya total neutrofil menjadi tanda proses radang nonspesifik destruktif yang muncul

dan kurangnya total limfosit menjadi tanda tidak kuatnya daya tahan tubuh. Dalam inflamasi kronik perhitungan neutrofil dapat menambah dan terjadi penurunan pada perhitungan limfosit. Sejumlah riset membuktikan NLR lebih baik daripada perhitungan total limfosit, neutrofil ataupun leukosit yang menjadi tanda inflamasi karena tidak mendapat pengaruh dari sejumlah situasi fisiologis misalnya kegiatan fisik ataupun dehidrasi. Selain itu, pemeriksaan NLR menjadi hal yang unggul daripada tanda inflamasi lainnya, misalnya PCT, TNF- $\alpha$ , IL-6 dan CRP yakni dilakukan dengan mudah (Azab dkk, 2014)

Pada kejadian infeksi dengue, nilai rasio neutrofil limfosit ditentukan berdasarkan hasil dari pemeriksaan hematologi pasien DBD hasil neutrofil dan limfosit dimasukkan ke dalam rumus sebagai berikut:

$$\text{Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR)} = \frac{\text{Jumlah neutrofil sel}/\mu\text{l}}{\text{Jumlah limfosit sel}/\mu\text{l}}$$

Atau

$$\text{Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR)} = \frac{\text{Jumlah neutrofil sel}/\mu\text{l}}{\text{Jumlah limfosit sel}/\mu\text{l}} \times 100$$

### 3. Rawat Inap

Rawat inap adalah bentuk pelayanan medis di mana pasien di rawat di rumah sakit untuk memperoleh perawatan yang lebih intensif dan pemantauan lebih lanjut. Perawatan ini paling sering di butuhkan sebagai kondisi kesehatan yang memerlukan observasi, perawatan, atau intervensi yang tidak dapat dilakukan secara rawat jalan (Kemenkes, 2023).

Rawat inap yaitu suatu pelayanan medis kedokteran yang mendalam (*hospitalization*) yang dilakukan oleh pelayanan kesehatan. Pasien yang di rawat inap juga sangat bervariasi, rawat inap dengan banyak biaya yang dikeluarkan jika berlangsung lama. Lama rawat inap pasien DBD di RS Cut Meutia Kabupaten Aceh Utara pada tahun 2018 terbanyak adalah  $\leq 4$  hari yaitu sebanyak 67 orang (67,0%).

Hasil penelitian tersebut sesuai dengan penelitian Raudya (2016) pada pasien DBD di Rumah Sakit Umum Kota Tangerang Selatan yang menunjukkan  $\leq 7$  hari merupakan lama rawat inap terbanyak. Rawat inap paling pendek yaitu selama 1 hari. Kasus ini sesuai dengan penelitian Ni

Putu dkk, di RSUP Sanglah Bali pada bulan juli-desember 2014 yang menunjukkan rawat inap terpendek yaitu selama 1 hari. Lama rawat inap terpanjang yaitu 9 hari. Hal ini dikarenakan karena lama rawat inap juga berkaitan dengan tingkat keseriusan DBD tersebut. Komplikasi merupakan dimana keadaan yang memperparah dan mengikuti jalannya penyakit, bila terdapat komplikasi yang parah, maka pasien dapat jatuh dalam keadaan sakit yang parah. Studi yang dilakukan oleh Tursinawati dkk pada tahun 2016 menginformasikan ketika pasien DBD dengan kompleksitas perdarahan, syok serta efusi pleura memiliki waktu lama rawat inap lebih lama ( $>4$  hari). Pada pasien DBD dengan adanya komplikasi memiliki resiko perawatan di rumah sakit  $>5$  hari di bandingkan pasien yang tidak mengalami komplikasi. Pasien DBD mayoritas menjalani rawat inap di rumah sakit dengan durasi 4 hari. Pasien mengalami sakit ini selama 11 hari dengan durasi demam selama 6 hari (Novia, 2016).

#### 4. Jenis kelamin

Secara umum, laki-laki dan perempuan mempunyai daya imun yang berbeda jika telah memasuki masa reproduksi. Hal tersebut dikarenakan hormon yang timbul pada perempuan berjenis estrogen yang bisa mempengaruhi sintesis IgG dan IgA yang banyak, meningkatnya produksi IgA dan IgG ini mengakibatkan perempuan lebih tahan pada infeksi virus dengue (Tyas Ayu, 2016).

Sementara pada laki-laki memproduksi hormon endrogen dengan sifatnya yang imunosupresan atau mengurangi daya tahan tubuh sehingga meminimalisir resiko autoimun namun tidak menjadikan orang tersebut kebal akan infeksi berbagai virus, salah satunya virus dengue (Lisa Vebriani dkk, 2016). DBD dapat menjangkit laki-laki daripada perempuan karena laki-laki hanya sedikit memproduksi cytokine dibandingkan perempuan, yang kemudian akan mengurangi respon imun laki-laki (Novrita dkk, 2017).

#### 5. Usia

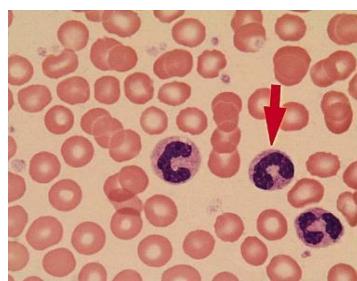
Usia merupakan menjadi suatu faktor yang mempengaruhi terinfeksi virus dengue. Seluruh usia bisa terkena virus dengue, bahkan ketika

berusia beberapa hari sesudah lahir (Kolondam dkk, 2020). Pada wilayah yang hiperendemik di Asia, DBD seringkali dialami anak-anak berumur kurang dari 15 tahun. Selain itu, di Amerika, semua usia dapat terkena virus ini dan sebagian besarnya dialami oleh anak-anak bahkan hingga mengalami kematian saat epidemi (Tantawichien, 2012). Data yang di peroleh dari Kemenkes tahun 2022, kasus dengue terjadi pada kelompok usia  $<1$  tahun sebanyak 2%, usia 1 – 4 tahun 12%, usia 5 – 14 tahun sebanyak 35%, 15 – 44 tahun sebanyak 39% dan usia  $> 44$  tahun sebanyak 12%.

## 6. Neutrofil

Hematologi analyzer merupakan alat untuk pemeriksaan sampel darah lengkap. Alat ini dapat membantu dalam diagnosis penyakit yang diderita pasien seperti kanker, diabetes dan sebagainya. Hematologi analyzer menghitung darah lengkap dengan cara mengukur sel darah berdasarkan impedansi aliran listrik atau berkas cahaya terhadap sel-sel yang dilewatkan, untuk nilai normal pemeriksaan sel neutrofil batang yaitu 2-6% (1500-8000 sel/ $\mu$ l) sedangkan pada neutrofil segmen yaitu 50-70% (1700-6000). Neutrofil berguna sebagai pertahanan tubuh pada zat lain terutama pada bakteri. Neutrofil memiliki sifat penghancur serta mampu masuk pada jaringan yang terinfeksi. Neutrofil pada sirkulasi darah mampu hidup selama 1 hingga 4 hari pada saat berada pada jaringan ekstravaskuler (Kiswari, 2014).

### a. Neutrofil Batang



Sumber: Harald Theml, 2011.

Gambar 2.2 Sel Neutrofil Batang.

### b. Nilai Normal sel neutrofil batang: 2-6% (1500-8000 sel/ $\mu$ l) (Kiswari, 2014).

c. Implikasi klinik

Neutrofil memiliki beberapa implikasi penting dalam konteks demam berdarah dengue (DBD). Berikut adalah beberapa poin utama mengenai peran neutrofil batang dalam DBD:

1) Respons Imun Awal.

Neutrofil batang berfungsi sebagai bagian dari respon imun awal terhadap infeksi virus dengue. Mereka membantu dalam mengenali dan menghancurkan patogen.

2) Indikasi infeksi.

Peningkatan jumlah neutrofil batang dapat menunjukkan adanya infeksi yang lebih berat, termasuk sekunder atau infeksi yang lebih parah.

3) Peradangan.

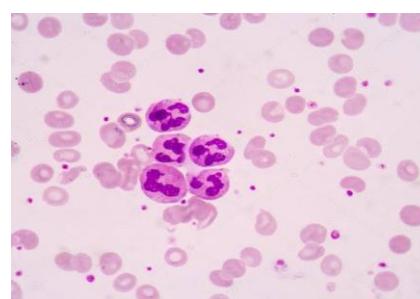
Neutrofil batang dapat berkontribusi pada proses peradangan yang terjadi selama infeksi dengue. Ini dapat berperan dalam pathogenesis penyakit, termasuk kerusakan jaringan.

4) Pengaruh terhadap prognosis

Jumlah neutrofil batang dalam darah dapat digunakan sebagai indikator prognosis. Peningkatan yang signifikan mungkin menunjukkan perkembangan menuju bentuk yang lebih parah dari penyakit, seperti dengue hemorrhagic fever (DHF).

5) Interaksi dengan sel lain

Neutrofil batang juga dapat berinteraksi dengan sel-sel imun lainnya, seperti makrofag dan limfosit, untuk memperkuat respon imun terhadap virus (WHO, 2023).



Sumber: Harald Thechl, 2011.

Gambar 2.3 Sel Neutrofil Segmen.

- d. Nilai normal sel neutrofil segmen: 50-70% (1700-6000 sel/ $\mu$ l) (Kiswari, 2014).

- e. Peranan Nutrofil pada DBD

- 1) Respon Inflamasi

Neutrofil segmen berperan dalam respon inflamasi awal terhadap infeksi virus dengue. Mereka akan bermigrasi ke Lokasi infeksi untuk membantu melawan patogen.

- 2) Fagositosis.

Neutrofil mampu melakukan fagositosis, yaitu proses menelan dan menghancurkan virus serta sel-sel yang terinfeksi.

- 3) Produksi Mediator Inflamasi.

Neutrofil segmen juga membebaskan berbagai mediator peradangan, seperti kemokin dan sitokin, yang dapat menarik lebih banyak sel imun ke area infeksi dan meningkatkan respon imun.

- 4) Peran dalam Pembekuan Darah.

Dalam beberapa kasus DBD, neutrofil juga terlibat dalam proses pembekuan darah, terutama ketika terjadi kebocoran plasma yang menyebabkan perdarahan.

- 5) Indikator Diagnostik

Jumlah neutrofil segmen dalam darah dapat digunakan sebagai indikator dalam mendiagnosis dan memantau keparahan infeksi DBD. Penurunan jumlah neutrofil dapat menunjukkan bahwa sistem kekebalan tubuh sedang tertekan (WHO, 2023).

## 7. Limfosit

Hematologi analyzer merupakan alat untuk pemeriksaan sampel darah lengkap. Alat ini bisa membantu dalam diagnosis penyakit yang diderita pasien misalnya diabetes, kanker, dan sebagainya. Hematologi analyzer menghitung darah lengkap meliputi eritrosit, limfosit, trombosit, serta parameter terkait lainnya seperti hemoglobin, hematokrit, dan indeksi eritrosit (MCV, MCH dan MCHC) dengan cara pengukuran sel darah berdasarkan impedansi aliran Listrik atau berkas cahaya terhadap sel-sel yang dilewatkan, untuk nilai normal limfosit itu sendiri yaitu 20-40%

(1.500-4.800). Limfosit berguna dalam sistem imun yang spesifik. Imun yang spesifik saja dikhususkan pada antigen spesifik yaitu antigen yang merupakan molekul pengikat. Respon imun spesifik juga menyebabkan rekaman imunologis yang dapat dengan segera merespons jika tubuh inang terserang kembali oleh antigen yang sama. Pada sistem imun diperoleh, akan membentuk antibodi dengan limfosit efektor yang spesifik pada antigen yang menstimulasi hingga terjadi pengurangan antigen. Sel yang memiliki peran pada imunitas adalah sel yang menampilkan antigen (*APC= antigen presenting cell = makrofag*) sel limfosit B masing-masing berfungsi pada imunitas seluler dan imunitas humorai (Sukendra, 2015).



Sumber: Harald Themi, 2011.

Gambar 2.4 Sel Limfosit.

- a. Nilai normal sel limfosit: 28% (2000 sel/ $\mu$ l) (Harald Themi, 2011).
- b. Implikasi klinik
  - 1) Limfositosis terjadi sebagai respon terhadap berbagai dan penyakit yang disebabkan virus, bakteri dan gangguan hormonal
  - 2) Limfopenia mengindikasikan masalah dengan sistem kekebalan tubuh dan dapat meningkatkan resiko infeksi terjadi pada penyakit autoimun, malnutrisi dan trauma.
  - 3) Virosites (limfosit atupikkal, sel tipe Downy, limfosit setres) merupakan jenis sel yang timbul karena, virus, infeksi jamur serta paratoksoid, sesudah transfusi darah, dan sebagai respons terhadap stress.
  - 4) Jumlah absolut limfosit <1000 sel/mikroliter menandakan anergi (kurangnya reaksi mekanisme pertahanan tubuh terhadap zat asing).

c. Peran Limfosit pada DBD

Limfosit memegang peran penting dalam respon imun terhadap demam berdarah dengue (DBD). Berikut adalah beberapa poin utama mengenai peran limfosit dalam DBD:

- 1) Respon Imun Spesifik. Limfosit, terutama limfosit T dan B, berperan dalam respons imun spesifik terhadap infeksi virus dengue. Limfosit T membantu mengidentifikasi dan menghancurkan sel yang terinfeksi, sementara limfosit B memproduksi antibodi untuk melawan virus.
- 2) Produksi Antibodi. Setelah terpapar virus dengue, limfosit B akan memproduksi antibodi yang dapat mengenali dan mengikat virus. Antibodi ini membantu menetralkan virus dan mencegah infeksi lebih lanjut.
- 3) Regulasi Respon Imun. Limfosit T regulator berperan dalam mengatur dan penyeimbangan respons imun, mengurangi reaksi berlebih yang bisa mengganggu jaringan sehat. Ini penting dalam konteks DBD, di mana peradangan yang berlebihan dapat memperburuk kondisi.
- 4) Peran dalam Fase Kritis. Pada fase kritis DBD, limfosit T dapat membantu dalam memerangi infeksi, tetapi jika respons imun tidak terkoordinasi dengan baik, dapat menyebabkan komplikasi, termasuk sindrom kebocoran plasma.
- 5) Pembentukan Memori Imun. Setelah infeksi, beberapa limfosit B dan T akan tetap sebagai sel memori, memungkinkan tubuh untuk merespons lebih cepat jika terpapar virus dengue di masa depan.
- 6) Indikator Keparahan Penyakit. Perubahan dalam jumlah dan aktivitas limfosit dapat digunakan sebagai indikator untuk menilai keparahan penyakit. Penurunan jumlah limfosit, khususnya limfosit T, sering kali terkait dengan perkembangan DBD yang lebih parah (WHO,2019).

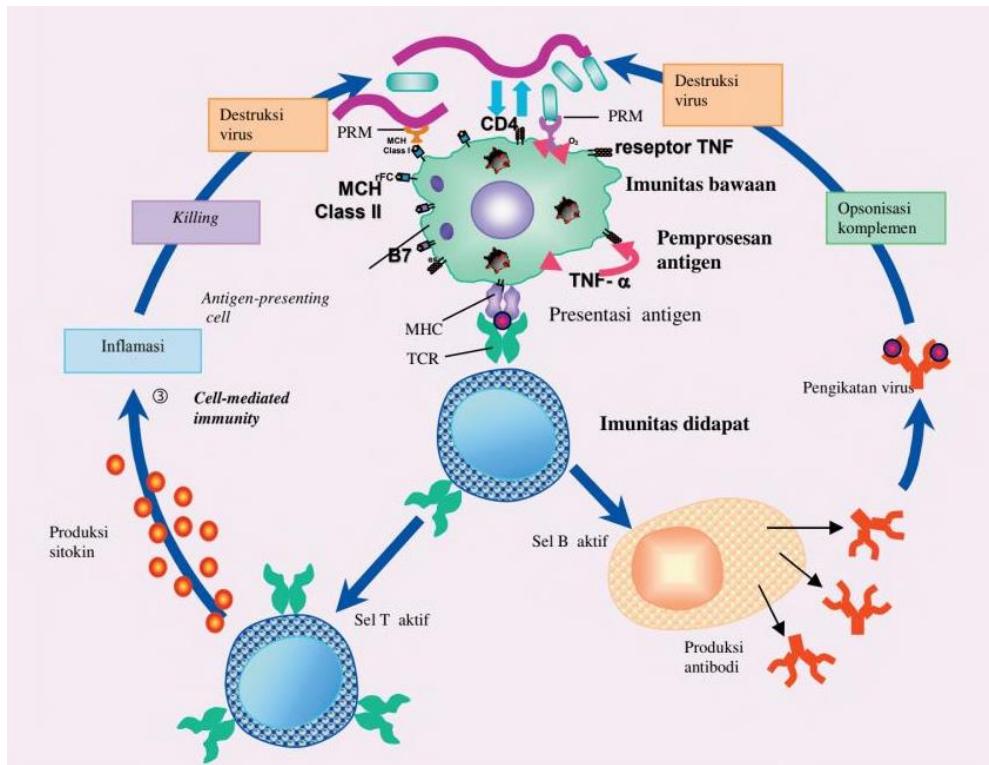
d. Mekanisme neutrofil limfosit terhadap Demam Berdarah Dengue.

Neutrofil dan limfosit memiliki peranan utama pada infeksi dengue. Didalam tubuh, neutrofil berpindah pada tempat yang terdapat inflamasi. Pada virus dengue adanya tekanan sumsum tulang, disebabkan virus langsung berinfeksi ataupun tidak langsung, dengan memproduksi sitokin proinflamasi yang di tekan oleh sumsum tulang, dihari ke-4 demam, biasanya sumsum tulang mengalami hiposelular diikuti dengan tidak adanya granulopoesis, sehingga akan penurunan neutrofil dan penurunan monosit (Cahyani dkk, 2020).

Infeksi dengue biasanya menimbulkan leukopenia. Leukopenia merupakan penanda bahwa demam segera turun dan pasien akan melalui waktu kritis. Kondisi tersebut menjadi prediksi fase kritis dimana adanya perembesan plasma. Limfositosis relative meningkat, limfositosis atipikal umumnya terjadi saat demam atau pemulihan (WHO, 2011).

8. Respon Imun Non-spesifik dan Respon Imun Spesifik

Sistem imun berguna sebagai sistem imunitas tubuh yang terdapat pada tubuh manusia yang berguna sebagai pertahanan manusia dari entitas luar sebagai sebab timbulnya penyakit seperti virus, bakteri, parasit dan fungi. Pada sistem imunitas tubuh terdapat terminologi yang dikenal dengan sebutan ketahanan. Sistem imun yakni ketahanan badan atau daya tahan tubuh pada penyakit, sistem imun dikelompokkan menjadi dua jenis, yaitu sistem imun non-spesifik dan sistem imun spesifik (Nasronudin dkk, 2011).



Sumber: Abbas dkk,2005

Gambar 2.5 Respon imun terhadap infeksi dengue.

Sistem imun non-spesifik menjadi sistem imun untuk menentang penyakit dengan metode yang serupa dengan setiap jenis penyakit dengan teknik yang serupa pada seluruh jenis penyakit. Respons imun spesifik merupakan respons imun yang memerlukan paparan ataupun dapat dikatakan harus mengetahui terlebih awal tipe mikroorganisme yang akan dihadapi. Respons tersebut akan berfungsi dengan spesifik, akibat respon pada setiap jenis mikroorganisme tidak sama. Pada respons imun spesifik, yang nanti terbentuknya antibodi dan limfosit yang tepat pada antigen sebagai pendorong, maka berlangsungnya pemusnahan antigen. Sel limfosit T dan limfosit B memiliki peran tersendiri tiap respons imun seluler dan respons imun humorai (Abbas, 2005).

**B. Kerangka Konsep**