

Hubungan Jumlah Trombosit, Nilai Hematokrit dan Rasio Neutrofil-Limfosit Terhadap Lama Rawat Inap Pasien DBD Anak di RSUD Budhi Asih Bulan Januari – September Tahun 2019

S Cahyani¹, T Rizkianti² and T Susantiningsih³

¹Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta, Jakarta

²Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta, Jakarta

³Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta, Jakarta

E-mail : seliacahyani22@gmail.com

Abstrak. Demam berdarah dengue adalah penyakit infeksi virus yang dapat menimbulkan masalah ekonomi dan ancaman besar bagi kesehatan di Indonesia. Sebagian besar kasus terjadi pada anak berusia kurang dari 15 tahun. Deteksi dini dapat dilakukan untuk mencegah kerugian dan komplikasi penyakit. Parameter hematologi yang dapat digunakan untuk mendeteksi keparahan penyakit demam berdarah dengue, antara lain jumlah trombosit, nilai hematokrit serta rasio neutrofil-limfosit, yang pada titik tertentu mempengaruhi lama rawat inap pasien. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan jumlah trombosit, nilai hematokrit dan rasio neutrofil-limfosit terhadap lama rawat inap pasien demam berdarah dengue anak. Penelitian ini bersifat analitik observasional dengan desain *cross-sectional*. Sampel penelitian berupa data rekam medis berjumlah 78 sampel anak berusia 5-14 tahun. Penelitian dilakukan di RSUD Budhi Asih. Teknik pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*. Penelitian ini membuktikan terdapat hubungan bermakna antara jumlah trombosit ($p=0,000$), nilai hematokrit ($p=0,016$) dan rasio neutrofil-limfosit ($p=0,013$) terhadap lama rawat inap pasien demam berdarah dengue anak. Jumlah trombosit adalah faktor yang paling berpengaruh (OR: 7,529) terhadap lama rawat inap pasien demam berdarah dengue anak.

1. Latar Belakang

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan penyakit virus yang tersebar di seluruh daerah tropis, dan angka kejadiannya dipengaruhi oleh suhu, curah hujan, dan tingkat urbanisasi. Virus DBD diperkirakan menginfeksi sekitar 50 juta orang pertahunnya dengan 500.000 orang diantaranya memerlukan rawat inap, dan kurang lebih 90% dari pasien rawat inap merupakan anak-anak [1]. Angka kejadian penyakit DBD ini cukup tinggi setiap tahunnya, seperti pada tahun 2016 terjadi wabah demam berdarah besar di seluruh dunia. Tercatat 204.171 kasus terjadi di Indonesia dengan pasien rawat inap terbanyak berusia 5 – 14 tahun [2]. Namun, angka kejadian DBD ini mengalami penurunan di tahun 2017-2018 dan kembali terjadi peningkatan tajam angka kejadian DBD pada tahun 2019. Di Indonesia, DBD telah menjadi KLB pada beberapa wilayah pada tahun 2019 seperti di Provinsi

Sulawesi Utara, Kalimantan Tengah yaitu Kabupaten Kapuas, serta Kabupaten Manggarai Barat dan Kota Kupang di Nusa Tenggara Timur dan sebanyak 372 kabupaten atau kota telah melapor mendeteksi kasus DBD di daerahnya [3].

Berdasarkan data WHO, angka kejadian Demam Berdarah Dengue (DBD) di Asia Pasifik berkontribusi sebanyak 75 persen dari angka kejadian dengue di dunia pada tahun 2004 sampai 2010, serta Indonesia dilaporkan sebagai negara kedua dengan kasus DBD terbesar diantara 30 negara di wilayah endemis. Penyakit menular ini umumnya terjadi pada anak-anak dengan usia kurang dari 15 tahun tetapi tidak menutup kemungkinan penyakit ini terjadi pada orang dewasa. Dengue ditularkan oleh nyamuk oleh nyamuk spesies *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* sebagai vektor primer, selain itu terdapat vektor sekunder virus dengue seperti *Aedes polynesiensis*, *Aedes scutellaris*, dan *Ae (Finlaya) niveus*. Kepadatan penduduk, sanitasi yang kurang baik dan urbanisasi yang terjadi di perkotaan merupakan faktor risiko dari penyebaran penyakit dengue. Di Jakarta misalnya, angka kejadian DBD cenderung stabil setiap tahunnya setelah sebelumnya mengalami penurunan yang cukup baik dari tahun 2016. Akan tetapi, Jakarta masih menjadi salah satu provinsi di Indonesia dengan angka kejadian DBD yang cukup tinggi setiap tahunnya selain Jawa Barat, Jawa Timur, Sumatera Utara, Kalimantan Timur, dan Kalimantan Barat [2]. Wilayah di Jakarta dengan angka penderita DBD tertinggi adalah Jakarta Timur. Tahun 2017 misalnya, kasus DBD di Jakarta Timur mencapai 1.265 kasus dari total 3.333 kasus di Jakarta [4].

Angka kejadian penyakit DBD yang terus meningkat dapat menimbulkan masalah ekonomi serta menjadi ancaman besar pada kesehatan masyarakat [5]. Dampak merugikan ini paling banyak disebabkan karena angka rawat inap di rumah sakit yang tinggi dan sangat dipengaruhi oleh lama rawat inap pasien. Semakin lama masa rawat inap pasien maka semakin besar pula biaya yang harus dikeluarkan [6]. Deteksi dini dapat menjadi pilihan untuk mencegah terjadinya komplikasi penyakit dan kerugian yang besar [5]. WHO menentukan beberapa tanda dan gejala yang dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan maupun parameter untuk menentukan derajat keparahan penyakit, yaitu sakit pada bagian perut, muntah dengan frekuensi yang sering, akumulasi cairan, perdarahan mukosa, letih, lesu, hemokonsentrasi, hepatomegali (>2 cm), serta trombositopenia [7]. Selain itu, terdapat pemeriksaan profil hematologi lainnya seperti rasio neutrofil-limfosit yang diketahui sebagai petanda infeksi yang berat dan parameter untuk menilai inflamasi yang berat [8]. Penelitian yang dilakukan Ayunani, et.al (2017) di Bandar Lampung yang menunjukkan hubungan yang bermakna antara derajat keparahan penyakit DBD dengan hemoglobin dan nilai hematokrit serta korelasi yang kuat dengan arah negatif antara derajat keparahan penyakit dengan jumlah trombosit [9]. Penelitian lain yang dilakukan oleh Nopianto, Hasri (2012) juga menunjukkan bahwa jumlah trombosit dan jumlah leukosit mempengaruhi lama rawat inap pada pasien DBD di RSUP Dr. Kariadi Semarang tetapi hematokrit dan parameter lain seperti usia dan jenis kelamin tidak mempengaruhi lama rawat inap [6].

Rumah Sakit Umum Daerah Budhi Asih (RSUD Budhi Asih) merupakan rumah sakit tipe B yang terletak di Kramat Jati, Jakarta Timur. Rumah sakit ini memiliki memiliki Poli Anak yang melayani terapi dan rawat inap pasien Demam Berdarah Dengue (DBD) anak dan merupakan salah satu rumah sakit rujukan pasien DBD di puskesmas wilayah Jakarta Timur sehingga sampel yang dibutuhkan cukup banyak ditemukan. Periode Januari-September 2019 misalnya, terdapat ± 820 pasien DBD yang memerlukan pelayanan rawat inap di RSUD Budhi Asih.

2. Metode Penelitian

2.1. Desain Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian analitik observasional yakni peneliti hanya melakukan pengamatan atau observasi atas perubahan alamiah yang terjadi tanpa melakukan manipulasi pemaparan (*exposure*). Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui alasan terjadinya suatu peristiwa atau hal yang mempengaruhi suatu peristiwa tersebut. Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan *cross sectional*, yaitu studi yang meneliti faktor pemaparan (*exposure*) dan penyakit secara bersamaan dan tanpa arah dimensi penyelidikan tertentu.

2.2. *Populasi Sampel*

Populasi pada penelitian ini adalah pasien rawat inap Demam Berdarah Dengue (DBD) anak di RSUD Budhi Asih bulan Januari – September tahun 2019. Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah pasien rawat inap Demam Berdarah Dengue (DBD) anak di RSUD Budhi Asih bulan Januari – September tahun 2019 berjumlah 78 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien rawat inap DBD anak berusia 5-14 tahun. Pasien dirawat inap dan memiliki hasil positif pada tes serologi IgG ataupun IgM serta memiliki data rekam medik yang lengkap. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien yang menderita penyakit infeksi lain (demam tifoid, TB paru, ISK, pneumonia), atau memiliki keadaan khusus seperti keadaan imunokompromais serta kelainan hematologi bawaan yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan laboratorium.

2.3. *Pengambilan Sampel*

Pada penelitian ini dilakukan pengambilan sampel menggunakan metode *non-probability sampling* dengan teknik *consecutive sampling*. Teknik *consecutive sampling* adalah cara pengambilan sampel yang dilakukan dengan memilih sampel yang memenuhi kriteria penelitian sampai kurun waktu tertentu sehingga jumlah sampel terpenuhi. Agar dapat menggambarkan populasi, sampel diambil dalam kurun waktu yang lama yaitu dari bulan Januari-September.

2.4. *Pengumpulan Data*

Sumber data yang digunakan pada penelitian ini adalah data sekunder. Data sekunder diperoleh dari lembar Rekam Medik yang berisi jumlah trombosit, nilai hematokrit, dan rasio neutrofil-limfosit pada pasien Demam Berdarah Dengue (DBD) anak.

2.5. *Prosedur Penelitian*

Peneliti melakukan pengambilan sampel dengan cara membuka rekam medis pasien rawat inap Demam Berdarah Dengue (DBD) anak lalu mencatat data yang diperlukan untuk penelitian, kemudian dilakukan pengolahan data menggunakan SPSS.

2.6. *Analisis Data*

Analisis bivariat pada penelitian ini menggunakan uji statistik Chi-Square dengan variabel independen berupa data kategorik ordinal dan variabel dependen berupa data kategorik nominal yang berbentuk tabel 2 x 2 dengan syarat sel yang memiliki expected count kurang dari 5 tidak melebihi 20% dari jumlah sel. Bila tidak memenuhi syarat tersebut maka akan dilakukan uji Fisher dengan ketentuan bila nilai $p < 0,05$ maka terdapat hubungan antara variabel independen dan dependen. Di sisi lain, analisis multivariat yang digunakan pada penelitian ini adalah regresi logistik karena variabel terikat merupakan variabel dengan skala pengukuran kategorik dikotom. Syarat variabel yang dapat dianalisis dengan regresi logistik adalah variabel yang pada analisis bivariat mempunyai nilai $p < 0,25$. Hasil dari analisis multivariat regresi logistik ini berupa Odds Ratio (OR), yaitu rasio probabilitas terjadinya suatu peristiwa (variable dependen) karena suatu pemaparan (exposure / variabel independen terhadap probabilitas kejadian peristiwa yang tidak terjadi [10].

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. *Analisis Univariat*

Karakteristik sampel pada penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin, derajat klinis dan suhu saat masuk rumah sakit. Terdapat 78 responden pada penelitian ini yang sebagian besar berada pada kelompok usia 5-10 tahun yaitu sebanyak 45 orang (57,7%), serta sebagian besar responden berjenis kelamin laki-laki (51,29%). Di samping itu, distribusi pasien berdasarkan derajat keparahan yang terbanyak adalah Demam Berdarah Dengue (DBD) derajat I yaitu sebanyak 44 responden (56,4%).

Peningkatan suhu tubuh saat responden masuk IGD dapat mencapai >39 °C (2,6%), tetapi suhu $\leq 37,5$ °C merupakan suhu tubuh yang paling dominan saat pasien masuk IGD (70,5%).

Tabel 1. Karakteristik Responden Penelitian

No.	Karakteristik	N	%
1.	Usia		
	5-10	45	57,7
	10-14	33	42,3
	Total	78	100,0
2.	Jenis Kelamin		
	Laki-laki	40	51,3
	Perempuan	38	48,7
	Total	78	100,0
3.	Derajat Klinis		
	Demam Dengue	0	0
	DBD derajat I	44	56,4
	DBD derajat 2	17	21,8
	DBD derajat 3	15	19,2
	DBD derajat 4	2	2,6
	Total	78	100,0
4.	Suhu Saat Masuk (°C) (Mayetti, 2010)		
	$\leq 37,5$	55	70,5
	$>37,5-39$	21	26,9
	>39	2	2,6
	Total	78	100,0

Berdasarkan tabel 1 ditemukan bahwa responden dalam penelitian ini sebagian besar berada pada kelompok usia 5-10 tahun yaitu sebanyak 45 orang (57,7%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Mayetti (2010) bahwa usia 5-10 tahun merupakan kelompok usia terbanyak yang menderita DBD dibanding kelompok usia lainnya, dan hal ini sejalan dengan angka kejadian syok yang tinggi pada usia tersebut [11]. Pada usia tersebut pembentukan antibodi spesifik terhadap antigen tertentu serta fungsi makrofag untuk mensekresi sitokin khususnya interferon (IFN) pada infeksi virus belum sempurna sehingga kemampuan tubuh untuk menghambat infeksi serta replikasi virus belum berjalan dengan maksimal [12]. Di sisi lain, sebagian besar responden berjenis kelamin laki-laki yaitu 40 pasien (51,3%) dan 38 pasien (48,7%) lainnya berjenis kelamin perempuan. Hasil ini sesuai dengan riset yang dilakukan Susmaneli, Herlina (2011), yaitu tidak terdapat perbedaan signifikan pada angka kejadian Demam Berdarah Dengue (DBD) pada kedua jenis kelamin, baik pada laki-laki maupun perempuan [13].

Distribusi pasien berdasarkan derajat klinis atau keparahan penyakit pada penelitian ini menunjukkan sebagian besar pasien terdiagnosis DBD derajat I yaitu sebanyak 44 pasien (56,4%). Penelitian ini sesuai dengan penelitian di Bandar Lampung yaitu sebanyak 70,59% didiagnosis DBD derajat I serta 44,2% pasien di Semarang [9][12]. Di sisi lain, distribusi suhu pada responden penelitian ini sebagian besar memiliki suhu tubuh $\leq 37,5$ °C pada saat masuk IGD yaitu sebanyak 55 pasien (70,5%). Hasil ini sesuai dengan penelitian Mayetti (2010) yaitu terdapat 179 dari 259 pasien yang memiliki suhu tubuh $\leq 37,5$ °C pada saat masuk rumah sakit dan suhu tubuh ini selanjutnya menjadi salah satu faktor resiko terjadinya syok pada pasien DBD [11].

Tabel 2. Gambaran Lama Rawat Inap, Jumlah Trombosit, Nilai Hematokrit, dan Rasio Neutrofil Limfosit pada Responden Penelitian di RSUD Budhi Asih Jakarta

No.	Karakteristik	N	%
1.	Lama Rawat Inap		
	>4 hari	62	79,5
	≤4 hari	16	20,5
	Total	78	100,0
2.	Trombosit		
	Tinggi (≥100.000)	20	25,6
	Rendah (< 100.000)	58	74,4
	Total	78	100,0
3.	Hematokrit		
	Tinggi (≥35%)	62	79,5
	Rendah (< 35%)	16	20,5
	Total	78	100,0
4.	Rasio Neutrofil-Limfosit		
	Tinggi (≥1,01)	28	35,9
	Rendah (< 1,01)	50	64,1
	Total	78	100,0

Tabel 2 menunjukkan hasil analisis univariat penelitian di RSUD Budhi Asih Jakarta. Sebanyak 62 pasien (79,5%) dirawat inap di rumah sakit >4 hari, serta 16 pasien lainnya (20,5%) dirawat inap selama ≤4 hari. Hasil ini sesuai dengan penelitian Syam, et.al (2019), yaitu sebagian besar pasien DBD yang dirawat inap di RSUD Barru di Makassar (83,3%) dirawat inap ≥4 hari [14]. Hal ini sesuai dengan manifestasi klinis DBD yaitu fase demam yang berlangsung 2-7 hari, fase kritis 12-24 jam dan dapat berlanjut pada keadaan syok, serta fase pemulihan 2-3 hari [15][16]. Untuk itu, dapat disimpulkan dari fase demam hingga fase pemulihan membutuhkan waktu kurang lebih 12 hari. Adapun perbedaan lama rawat inap ini dapat dipengaruhi oleh jenis kelamin dan usia, kelas perawatan, lama sakit sebelum masuk rumah sakit, penyulit selama perawatan, jumlah trombosit dan leukosit, jenis cairan intravena, dan jenis obat yang diberikan [17]. Lama rawat inap yang bervariasi mungkin juga terjadi karena pasien telah lebih dulu mendapatkan perawatan di puskesmas, klinik atau sarana kesehatan lainnya serta imunitas masing-masing individu [18].

Gambaran jumlah trombosit pada pasien DBD anak yang dirawat inap di RSUD Budhi Asih bulan Januari – September tahun 2019 memperlihatkan terdapat 58 pasien (74,4%) yang memiliki jumlah trombosit rendah (<100.000/mm³). Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian Perwira, Ita (2011) di Jakarta, yaitu terdapat sebanyak 92,4% pasien yang memiliki jumlah trombosit <100.000/mm³ [17]. Trombositopenia (jumlah trombosit <100.000/mm³) merupakan salah satu syarat rawat inap pada pasien DBD dan merupakan salah satu faktor penentu terjadinya syok pada pasien DBD [11]. Trombositopenia umumnya terjadi pada hari ketiga sampai kedelapan karena terdapatnya sitokin inflamasi yang mensupresi pembentukan trombosit pada sumsum tulang, pemendekan masa hidup trombosit dan destruksi trombosit [18][19].

Penelitian yang dilakukan pada pasien DBD anak yang dirawat inap di RSUD Budhi Asih bulan Januari – September 2019 menunjukkan bahwa terdapat 62 pasien (79,5%) memiliki nilai hematokrit yang tinggi (≥35%). Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian Nopianto, Hasri (2010) di Semarang, yaitu sebanyak 101 dari 122 pasien (82,8%) memiliki nilai hematokrit ≥35% [6]. Peningkatan nilai

hematokrit pada pasien DBD umumnya terjadi pada hari ketiga demam yang dapat mengindikasikan terjadinya kebocoran plasma apabila peningkatannya $>20\%$ dari nilai awal. Selain peningkatan nilai hematokrit, penurunan nilai hematokrit $>20\%$ setelah mendapat terapi cairan juga merupakan indikator diagnosis penyakit DBD [19].

Berdasarkan tabel 2, dapat diketahui sebanyak 50 pasien (64,1%) DBD anak yang dirawat inap memiliki rasio neutrofil-limfosit lebih rendah dari nilai *cut off* penelitian atau $< 1,01$. Nilai *cut off* ini memiliki sensitivitas 0,692 dan spesifisitas 0,385. Pada penelitian yang dilakukan Yuntoharjo, et.al (2018) terdapat perbedaan rasio neutrofil-limfosit antara setiap derajat klinis DBD, yaitu semakin berat derajat klinisnya semakin rendah pula rasio neutrofil-limfositnya. Rasio neutrofil-limfosit telah diketahui sebagai petanda infeksi dan inflamasi berat [1]. Baik neutrofil maupun limfosit memegang peran penting dalam infeksi virus dengue. Pada infeksi dengue, penurunan neutrofil terjadi pada hari ke-3 sampai hari ke-8 demam [8]. Penurunan ini terjadi akibat apoptosis neutrofil akibat infeksi dengue serta depresi sumsum tulang baik oleh virus secara langsung ataupun melalui sitokin proinflamasi. Tingkat apoptosis ini berkorelasi positif dengan tingkat keparahan penyakit, sehingga semakin berat apoptosisnya, semakin berat pula derajat keparahan penyakitnya [1]. Sebaliknya, pada infeksi dengue terjadi limfositosis relatif yang mencerminkan peran limfosit dalam mekanisme pertahanan tubuh terhadap virus dengue. Rasio neutrofil-limfosit yang menurun cenderung diakibatkan oleh aktivitas limfosit yang meningkat dan jumlah neutrofil yang cenderung turun pada pasien Demam Berdarah Dengue (DBD) [20].

3.2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat pada penelitian ini menggunakan uji statistik Chi-Square dengan variabel independen berupa data kategorik ordinal dan variabel dependen berupa data kategorik nominal yang berbentuk tabel 2 x 2 dengan syarat sel yang memiliki expected count kurang dari 5 tidak melebihi 20% dari jumlah sel.

Tabel 3. Hubungan Jumlah Trombosit dengan Lama Rawat Inap Pasien DBD Anak

Trombosit	Lama Rawat Inap Pasien DBD Anak						Nilai p <i>chi-square</i>	Nilai p <i>Fisher</i>
	>4 hari		≤ 4 hari		Total			
	N	%	N	%	n	%		
Tinggi	10	50,0	10	50	20	100	0,000	0,000
Rendah	52	89,7	6	10,3	58	100		
Total	62	79,5	16	20,5	78	100		

Berdasarkan tabel analisis 3, terdapat 52 pasien (89,7%) dirawat inap >4 hari memiliki jumlah trombosit yang rendah ($<100.000/\text{mm}^3$). Hasil tabulasi silang yang dilakukan antara lama rawat inap dengan jumlah trombosit pasien DBD anak didapatkan sebanyak 1 sel (25,0%) memiliki nilai *expected count* <5 atau syarat untuk uji *chi square* tidak terpenuhi. dan untuk mengatasi hal tersebut dilakukan uji alternatif yaitu uji *fisher*. Berdasarkan hasil uji Fisher didapatkan *p-value* sebesar 0,000. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna atau signifikan antara jumlah trombosit dengan lama rawat inap pasien DBD anak. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Perwira, Ita (2011) yang menyatakan bahwa terdapat hubungan bermakna antara jumlah trombosit dengan lama rawat inap. Pada penelitian ini didapatkan 271 dari 416 pasien dengan jumlah trombosit rendah ($<100.000/\text{mm}^3$) dirawat di rumah sakit > 5 hari. Pasien dengan jumlah trombosit $< 100.000/\text{mm}^3$ mempunyai resiko dirawat > 5 hari sebanyak 2.670 kali dibanding pasien dengan jumlah trombosit $>100.000/\text{mm}^3$ [17]. Penelitian serupa yang dilakukan oleh Alfiana, Salma (2019) menunjukkan terdapat korelasi negatif antara jumlah trombosit dengan lama rawat inap dengan kekuatan korelasi

sedang. Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa semakin rendah jumlah trombosit maka semakin panjang durasi lama rawat inap pasien [5].

Infeksi virus dengue pada sumsum tulang dapat menyebabkan lesi sel progenitor, infeksi sel stroma dan perubahan pada regulasi sumsum tulang [21]. Infeksi virus dengue pada sel stroma sumsum tulang menyebabkan sekresi sitokin-sitokin inflamasi seperti *Macrophage inflammatory protein-1 α* (MIP-1 α), IL6 dan IL8 yang menyebabkan terganggunya pertumbuhan sel punca hematopoietik sehingga menyebabkan supresi proses pembentukan trombosit atau trombopoiesis [15].

Selain itu, infeksi virus dengue menyebabkan destruksi dan gangguan fungsi trombosit. Destruksi trombosit terjadi melalui mekanisme pengikatan fragmen C3g, antibodi virus dengue (VD), koagulopati konsumtif dan sekuestrasi di perifer [22]. Pada infeksi yang diakibatkan oleh DENV-2, trombosit aktif dengan peningkatan ekspresi P-selectin (CD62P) termasuk tempat perlekatan fibrinogen. Selain itu, terdapat perubahan morfologis membran platelet, degranulasi, keberadaan filopodia, dan dilatasi sistem kanalikularis terbuka, dalam trombosit yang terinfeksi DENV-2 [21]. Gangguan fungsi trombosit yang terjadi pada infeksi virus Dengue berupa kelainan degranulasi ditandai dengan adanya peningkatan kadar β -thromboglobulin dan *platelet factor-4* [22].

Trombositopenia adalah salah satu faktor prognostik yang kuat dalam imunopatogenesis dengue. Disfungsi trombosit meningkatkan resiko komplikasi protrombotik yang terkait dengan kasus demam berdarah yang parah [23]. Hal ini sesuai dengan penelitian Mayetti (2010) yaitu pasien dengan jumlah trombosit rendah <100.000/mm memiliki resiko untuk mengalami syok sebanyak 1,815 kali, sedangkan apabila jumlah trombosit <50.000/mm maka risikonya akan bertambah menjadi 7,439 kali untuk mengalami syok. Dengan demikian, dapat disimpulkan semakin rendah jumlah trombosit, maka semakin tinggi resiko pasien untuk mengalami komplikasi dan semakin panjang masa pemulihannya [24].

Tabel 4. Hubungan Nilai Hematokrit dengan Lama Rawat Inap Pasien DBD Anak

Hematokrit	Lama Rawat Inap Pasien DBD Anak						Nilai p <i>chi-square</i>	Nilai p <i>Fisher</i>
	>4 hari		≤ 4 hari		Total			
	N	%	N	%	N	%		
Tinggi	53	85,5	9	14,5	62	100	0,010	0,016
Rendah	9	56,3	7	43,8	16	100		
Total	62	79,5	16	20,5	78	100		

Tabel analisis 4 menunjukkan bahwa terdapat 53 pasien (85,5%) yang dirawat inap di rumah sakit >4 hari memiliki nilai hematokrit yang tinggi ($\geq 35\%$). Berdasarkan hasil tabulasi silang antara nilai hematokrit dengan lama rawat inap pasien DBD anak, didapatkan sebanyak 1 sel (25,0%) memiliki nilai *expected count* <5. Hasil tersebut menunjukkan bahwa syarat untuk uji *chi square* tidak terpenuhi, sehingga *p-value* pada uji *chi-square* tidak dapat digunakan untuk interpretasi hasil penelitian. Untuk mengatasi hal tersebut, maka dilakukan uji alternatif yaitu uji *fisher* dan didapatkan nilai *p-value* sebesar 0,016. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan atau bermakna antara nilai hematokrit dengan lama rawat inap pasien DBD anak. Hal ini sesuai dengan penelitian Rosdiana, et.al (2017) yaitu pasien DBD dengan derajat klinis 1 sampai pasien dengan derajat klinis 4 memiliki rata-rata nilai hematokrit $\geq 35\%$ dan nilai hematokrit berkorelasi dengan derajat klinis pasien. Dengan demikian, semakin tinggi nilai hematokrit maka semakin berat derajat klinik pasien DBD [25].

Infeksi virus dengue menyebabkan perubahan aktivitas transkripsi, produksi protein dan ekspresi protein permukaan sel oleh sel endotel termasuk protein yang berperan dalam proses peradangan, apoptosis, dan koagulasi [26]. Sel yang terinfeksi memproduksi dan melepaskan TNF- α , IL-1, faktor pengaktif trombosit, IL-8, dan RANTES (kemokin tipe CC), yang bekerja secara sinergis dengan

limfokin, histamin, dan C3a dan C5a untuk menghasilkan disfungsi endotel vaskular transien yang menyebabkan kebocoran plasma [15]. Selain itu, sel dendritik yang terinfeksi juga mengakibatkan peningkatan permeabilitas karena down-regulasi molekul adhesi sel endotel platelet-1 (PECAM-1) dan ekspresi VE-cadherin serta re-organisasi F-actin. Infeksi DENV sel-sel endotel juga meningkatkan regulasi MMP-2 dan meningkatkan permeabilitas sehingga terjadi kebocoran plasma pada DBD. Kebocoran plasma ini ditandai dengan meningkatnya nilai hematokrit $>20\%$ dari nilai awal, atau terdapat bukti kebocoran plasma lainnya seperti efusi pleura, asites atau hipoproteinemia/albuminaemia [26].

Menurut WHO, parameter hematologi yang dapat digunakan untuk penegakkan diagnosis DBD adalah peningkatan nilai hematokrit dan trombositopenia. Peningkatan nilai hematokrit atau hemokonsentrasi umumnya jelas terlihat pada fase syok. Peningkatan hematokrit dapat menjadi indikasi terjadinya kebocoran plasma apabila peningkatannya $>20\%$ dari nilai awal [19].

Tabel 5. Hubungan Rasio Neutrofil-Limfosit dengan Lama Rawat Inap Pasien DBD Anak

Rasio Neutrofil - Limfosit	Lama Rawat Inap Pasien DBD Anak						Nilai p <i>chi-square</i>
	>4 hari		≤ 4 hari		Total		
	N	%	n	%	N	%	
Tinggi	18	64,3	10	35,7	28	100	0,013
Rendah	44	88,0	6	12,0	50	100	
Total	62	79,5	16	20,5	78	100	

Tabel analisis diatas menunjukkan bahwa diantara pasien yang memiliki rasio neutrofil-limfosit lebih rendah dari *cutoff* penelitian ($<1,01$), 44 pasien (88,0%) diantaranya dirawat inap >4 hari. Berdasarkan hasil uji *chi square* antara rasio neutrofil-limfosit dan lama rawat inap pasien DBD anak diatas, didapatkan nilai *p-value* sebesar 0,013. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan atau bermakna antara rasio neutrofil-limfosit dengan lama rawat inap pasien DBD anak. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Tanjung, et.al (2015) dimana terdapat neutropenia dan limfositosis pada awal demam yang dapat dijadikan prediktor untuk mendiagnosis infeksi pada beberapa hari pertama demam. Neutropenia dan limfositosis ini secara tidak langsung dapat menggambarkan nilai rasio neutrofil-limfosit yaitu jika nilai neutrofil semakin rendah maka rasio neutrofil-limfositnya akan semakin rendah juga. Sebaliknya, semakin tinggi nilai limfosit maka semakin rendah pula rasio neutrofil-limfositnya [20]. Penelitian lain yang dilakukan oleh Irmayanti, et.al (2017) menunjukkan hal serupa, yaitu pada pasien DBD derajat I rasio neutrofil-limfosit adalah 2,19, lebih tinggi dibandingkan pada pasien DBD kelas II yang memiliki rasio neutrofil-limfosit hanya sekitar 0,80. Hasil uji korelasi Spearman pada penelitian ini menggambarkan bahwa ada korelasi yang signifikan antara rasio neutrofil-limfosit dan derajat keparahan DBD dengan hubungan negatif, artinya semakin rendah rasio neutrofil-limfosit, maka derajat keparahan penyakit DBD akan semakin meningkat [27].

Neutrofil dan limfosit berperan penting pada infeksi dengue. Dalam tubuh, neutrofil akan bermigrasi ke daerah infeksi atau cedera jaringan dan kemudian akan bersirkulasi selama 7-10 jam sebelum bermigrasi ke daerah atau jaringan yang terinfeksi. Pada infeksi virus dengue terjadi karena penekanan sumsum tulang, baik karena virus langsung infeksi atau tidak langsung, melalui produksi sitokin proinflamasi menekan sumsum tulang [27]. Pada hari ke- demam, umumnya sumsum tulang mengalami hiposelular disertai tidak adanya granulopoiesis, sehingga menyebabkan terjadinya neutropenia dan monositopenia [20].

3.3. Analisis Multivariat

Analisis multivariat dalam penelitian ini digunakan untuk menentukan faktor yang paling berpengaruh terhadap lama rawat inap pasien DBD anak serta mendapatkan persamaan untuk memprediksi probabilitas terjadinya suatu kejadian, dalam hal ini lama rawat inap. Uji yang dilakukan adalah regresi logistik karena variabel terikat merupakan variabel dengan skala pengukuran kategorik dikotom.

Tabel 6. Hasil Analisis Multivariat

No.	Variabel	Koefisien B	p-value	OR (95% CI)
1	Jumlah trombosit	2,019	0,002	7,529 (2,143 – 26,449)
2	Nilai hematokrit	-1,271	0,065	0,281 (0,073 – 1,080)
3	Rasio neutrofil-limfosit	0,843	0,207	2,322 (0,627 – 8,597)

Berdasarkan hasil analisis uji statistik menggunakan regresi logistik dengan derajat kepercayaan 95%, didapatkan jumlah trombosit memiliki nilai *p-value* 0,002 ($p < 0,05$) yang berarti H_0 ditolak. Dengan kata lain, jumlah trombosit mempunyai pengaruh yang signifikan terhadap lama rawat inap pasien DBD anak di RSUD Budhi Asih pada periode bulan Januari-September 2019. Adapun kekuatan hubungan dapat dilihat dari nilai *Odds Ratio* (OR). Nilai OR untuk jumlah trombosit adalah sebesar 7,529 yang menunjukkan bahwa pasien demam berdarah dengue (DBD) anak yang dirawat inap dengan jumlah trombosit yang rendah memiliki risiko 7,529 kali lebih tinggi untuk dirawat inap di rumah sakit lebih lama.

Pada infeksi dengue, jumlah trombosit dapat menurun dengan cepat dari nilai >250.000 sel/ μ L menjadi <100.000 sel/ μ L selama 2-3 hari demam. Pada infeksi sekunder, antibodi heterolog yang telah ada sebelumnya dapat berikatan dengan virus lain, kemudian membentuk kompleks antigen antibodi yang kemudian berikatan dengan Fc receptor dari membran sel leukosit terutama makrofag sehingga makrofag tidak dapat menetralkan antigen heterolog tersebut [6]. Virus dengue tersebut kemudian mengaktifasi makrofag menyebabkan makrofag memfagositosis kompleks virus-antibody non netralisasi sehingga virus dapat bereplikasi di makrofag. Makrofag yang terinfeksi ini menyebabkan aktivasi sel T helper dan T sitotoksik sehingga berbagai mediator inflamasi seperti TNF- α , PAF, IL-1 dan IL-6 serta histamin disekresikan ke dalam sirkulasi. Akibatnya, terjadinya disfungsi sel endotel dan terjadi kebocoran plasma. Virus dengue juga mempengaruhi produksi dan ekspresi protein permukaan sel endotel seperti ekspresi ICAM-1 dan beta integrin, serta aktivitas transkripsi. Di sisi lain, komplemen C3a dan C5a juga meningkat melalui aktivasi oleh kompleks virus-antibody yang juga mengakibatkan terjadinya kebocoran plasma [28].

Jumlah trombosit dapat menurun pada infeksi virus dengue melalui supresi trombopoiesis, baik menyebabkan lesi sel progenitor, infeksi sel stroma maupun perubahan pada regulasi sumsum tulang. Selain itu, infeksi virus dengue juga menyebabkan destruksi dan gangguan fungsi trombosit. Destruksi trombosit terjadi melalui mekanisme pengikatan fragmen C3g, antibodi virus dengue (VD), koagulopati konsumtif dan sekuestrasi di perifer [21]. Koagulopati konsumtif selanjutnya, terjadi sebagai akibat interaksi virus dengue dengan endotel sehingga menyebabkan disfungsi endotel. Umumnya koagulopati konsumtif pada demam berdarah dengue terjadi pada DBD derajat III dan IV. Aktivasi sistem koagulasi pada DBD terjadi melalui aktivasi jalur ekstrinsik (*tissue factor pathway*). Jalur intrinsic juga berperan melalui aktivasi factor XIa namun tidak melalui aktivasi kontak (*kalikrein CI-inhibitor complex*) [28].

Jumlah trombosit ini secara tidak langsung menggambarkan derajat keparahan klinis yang terjadi pada pasien DBD. Jumlah trombosit sudah lazim digunakan pada pasien DBD baik sebagai salah satu faktor prediktor terjadinya syok pada pasien DBD maupun prediktor lama rawat inap pasien DBD [11][17][24]. Pada pasien DBD, semakin rendah jumlah trombosit maka semakin parah pula derajat klinisnya atau derajat keparahannya akan semakin berat [9][25]. Derajat keparahan DBD ini

selanjutnya mempengaruhi lama rawat inap pasien yaitu pasien dengan derajat klinis yang berat mempunyai risiko dirawat inap lebih lama sebanyak 1.124 kali [6][17].

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, maka dapat disimpulkan bahwa karakteristik pasien DBD anak pada penelitian ini sebagian besar berada pada kelompok usia 5-10 tahun yaitu sebanyak 45 orang (57,7%), berjenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 40 orang (51,3%) dengan derajat klinis yang paling dominan adalah DBD derajat I yaitu sebanyak 44 orang (56,4%), serta sebagian besar pasien memiliki suhu tubuh $\leq 37,5$ °C saat pertama masuk ke IGD yaitu sebanyak 55 orang (70,5%). Distribusi data jumlah trombosit pada responden didapatkan bahwa sebanyak 58 dari 78 pasien (74,4%) yang memiliki jumlah trombosit rendah ($< 100.000/\text{mm}^3$), 62 dari 78 pasien (79,5%) memiliki nilai hematokrit tinggi ($\geq 35\%$), sebanyak 50 dari 78 pasien (64,1%) memiliki rasio neutrofil-limfosit (NLCR) tinggi ($< 1,01$). Pada penelitian ini diketahui sebanyak 62 pasien (79,5%) dirawat inap di rumah sakit > 4 hari. Terdapat hubungan yang bermakna atau signifikan antara jumlah trombosit ($p=0,000$), nilai hematokrit ($p=0,016$), dan rasio neutrofil-limfosit ($p=0,013$) terhadap lama rawat inap pasien DBD anak di RSUD Budhi Asih. Berdasarkan hasil analisis multivariat diketahui variabel jumlah trombosit (OR: 7,529) merupakan variabel yang paling berpengaruh terhadap lama rawat inap pasien DBD anak di RSUD Budhi Asih.

5. References

- [1] Yuntoharjo PJI, Arkhaesi N, Hardian. Perbandingan Antara Nilai Rasio Neutrofil Limfosit (Nlcr) Pada Anak Dengan Demam Dengue Dan Demam Berdarah Dengue. *J Kedokt Diponegoro*. 2018;7(2):801–12.
- [2] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia 2017. 2018. 1–184 p.
- [3] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia 2018 [Internet]. 2019. 1–220 p. Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/Profil-Kesehatan-Indonesia-2016.pdf>
- [4] Dinas Kesehatan Provinsi DKI Jakarta. Profil Kesehatan Provinsi DKI Jakarta Tahun 2017 [Internet]. 2017. 1–156 p. Available from: <https://dinkes.jakarta.go.id/wp-content/uploads/2018/09/PROFIL-KES-DKI-JAKARTA-TAHUN-2017.pdf>
- [5] Alfiana S. Hubungan Jumlah Leukosit dan Trombosit Terhadap Lama Rawat Inap Pasien DBD Anak di RSUD DR. Harjono Ponorogo. 2019.
- [6] Nopianto H. Faktor - Faktor yang Berpengaruh Terhadap Lama Rawat Inap Pada Pasien Demam Berdarah Dengue di RSUP DR Kariadi Semarang. 2012.
- [7] Andre. Perubahan Jumlah Leukosit dan Hitung Jenis Leukosit terhadap Jumlah Trombosit pada Penderita dengan Dugaan Infeksi Dengue yang Dirawat di Departemen Ilmu Penyakit Dalam RS dr. Hassan Sadikin. 2012.
- [8] S K, Hendrianingtyas M. Hubungan Neutrophils/Lymphocytes Ratio Dan C-Reactive Protein Pada Infeksi Neonatal. *J Nutr Heal*. 2017;5(3):187–94.
- [9] Ayunani A, Tuntun M. Hubungan Tingkat Keparahan Demam Berdarah dengan Kadar Hemoglobin, Hematokrit, Dan Trombosit di Puskesmas Rawat Inap Way Kandis Bandar Lampung. *J Anal Kesehat*. 2017;6(2):616–24.
- [10] Dahlan MS. Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan. 2015. 1–89 p.
- [11] Mayetti M. Hubungan Gambaran Klinis dan Laboratorium Sebagai Faktor Risiko Syok pada Demam Berdarah Dengue. *Sari Pediatr*. 2010;11(5):367–73.
- [12] Permatasari DY, Ramaningrum G, Novitasari A. Hubungan status Gizi, umur, dan jenis kelamin dengan derajat infeksi dengue Pada anak. *J Kedokt Muhammadiyah*. 2015;2(1):24–8.
- [13] Susmaneli H. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian DBD di RSUD Kabupaten Rokan Hulu. *J Kesehat Komunitas*. 2011;1(3):149–54.
- [14] Syam I, Khair H, Studi P, Masyarakat K, Tinggi S, Kesehatan I. FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN LAMA HARI RAWAT INAP PADA PASIEN DBD DI RSUD

- BARRU FACTORS RELATING TO THE OLDEST IN-DAY IN DHF PATIENTS IN BARRU RSUD. *Info Kesehat.* 2019;9(2):158–63.
- [15] Bannett JE, Blaser MJ, Dolin R. *Flaviviruses.* 2015. 250–289 p.
- [16] Susilo NFY, Sugiarsi S, Nurifa M. Hubungan Karakteristik Pasien Dengan Lama Dirawat Pada Pasien Demam Berdarah Di RSUD Dr . Moewardi. *J Rekam Medis.* 2012;6(2):1–12.
- [17] Perwira I. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Lama Rawat Inap Pada Pasien Yang Terinfeksi Virus Dengue Di Rsup Persahabatan - Jakarta Timur Tesis Program Studi Epidemiologi Pascasarjana Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia Depok. 2011.
- [18] Faizah NK. Karakteristik Pasien Demam Berdarah Dengue yang Menjalani Rawat Inap di RSUD Kota Tangerang Selatan Tahun 2014-2015. 2016.
- [19] Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, K MS, Setiyohadi B, Syam AF. Demam Berdarah Dengue. 2014. 120–137 p.
- [20] Tanjung AH, Nurnaningsih N, Laksono IS. Jumlah Leukosit, Neutrofil, Limfosit, dan Monosit sebagai Prediktor Infeksi dengue pada Anak dengan Gizi Baik di Fasilitas Kesehatan dengan Sumber Daya Terbatas. *Sari Pediatr.* 2015;17(3):175.
- [21] De Azeredo EL, Monteiro RQ, De-Oliveira Pinto LM. Thrombocytopenia in dengue: Interrelationship between virus and the imbalance between coagulation and fibrinolysis and inflammatory mediators. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:1–16.
- [22] Vebriani L, Wardana Z, Fridayenti. Karakteristik Hematologi Pasien Demam Berdarah Dengue di Bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau Periode 1 Januari-31 Desember 2013. *J Online Mhs Fak Kedokt Univ Riau.* 2016;3(1):1–20.
- [23] Abrol P. Thrombocytopenia. 2018. 1–14 p.
- [24] R R, SAD T, L Y. Hubungan Karakteristik Pasien Demam Berdarah Dengue (DBD) dengan Kejadian Dengue Syok Sindrom (DSS) pada Anak 1. *Pros Penelit Sivitas Akad Unisba.* 2014;6(1):843–51.
- [25] Rosdiana, Tjeng WS, Sudarso S. Hubungan antara Hasil Pemeriksaan Leukosit, Trombosit dan Hematokrit dengan Derajat Klinik DBD pada Pasien Anak Di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *Sari Pediatr.* 2017;19(1):41.
- [26] Srikiatkhachorn A. Plasma Leakage in Dengue Hemorrhagic Fever Anon. *Thromb Haemost.* 2009;102(6):1042–9.
- [27] Irmayanti, Nurlita A, Sennang N. Neutrophil/Lymphocyte Count Ratio on Dengue Hemorrhagic Fever. *Indones J Clin Pathol Med Lab.* 2017;23(3):234–9.
- [28] Sunaryo. Hubungan Antara Trombositopenia Dengan Lamanya Hari Perawatan Pada Penderita Demam Berdarah Dengue (DBD) Di Rumah Sakit Umum Daerah Embung Fatimah Kota Batam Tahun 2012. 2013.