

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah jumlah leukosit, limfosit, monosit, dan neutrofil dapat dijadikan penanda untuk menentukan prognosis terjadinya syok pada infeksi *Dengue*. Hal tersebut dilakukan dengan metode penelitian kohort dengan cara pengambilan *consecutive sampling* dan dilanjutkan dengan melihat diagnosis pasien di rekam medis untuk mengetahui berapa *relative risk* terjadinya syok pada pasien anak yang terinfeksi *Dengue*.

Pada penelitian ini didapatkan pasien yang terinfeksi *Dengue* pada periode Mei 2016 sampai April 2017 adalah sebanyak 50 subjek terdiri dari 23 subjek non syok dan 27 subjek syok. Berdasar usia yang terbanyak adalah 0-3 tahun dan jenis kelamin terbanyak adalah perempuan. Data di kota Malang tahun 2014 terdapat kasus Demam Berdarah *Dengue* sebanyak 160 kasus dengan 1 kasus mortalitas, dengan pasien laki-laki sejumlah 94 orang dan pasien perempuan sejumlah 66 orang (Dinkes Malang, 2015).

Pada penelitian ini ditemukan bahwa tidak dapat terdapat perbedaan yang signifikan jumlah leukosit hari pertama, limfosit hari pertama, monosit hari pertama, neutrofil hari pertama pada derajat syok maupun non syok. Menurut peneliti ini dikarenakan ketidaktepatan peneliti pada saat pengambilan data di laboratorium. Laboratorium Klinik RS Saiful Anwar menggunakan metode *flowcytometry* untuk menghitung sel darah putih. *Flowcytometry* adalah metode pengukuran jumlah dan sifat sel darah dengan cara sel darah dialirkan melalui suatu celah sempit satu per satu. Pada celah tersebut terdapat *sensing area* dan

berkas cahaya akan difokuskan di *sensing area* tersebut sehingga terhitunglah berbagai sel darah beserta ukurannya. Keuntungan dari *flowcytometry* ini adalah tingkat efisiensi dan sensitivitasnya yang tinggi. Sedangkan kekurangan dari metode ini adalah lebih mahal dari radioimmunoassay dan lebih lambat dibanding dengan sistem otomatis image processing (Carey *et al.*, 2010).

Pada penelitian pendahulu, penelitian merupakan penelitian analitik, yaitu untuk mengetahui perbedaan hasil pemeriksaan hitung jenis leukosit dengan teknik manual dan teknik *laser-based flowcytometry* menggunakan alat *hematology analyzer* dari segi keakuratan hasil. Dari uji statistik menggunakan Uji Wilcoxon diperoleh nilai signifikansi monosit 0,744 ($>0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara hitung jenis monosit metode otomatis dan manual. Sedangkan pada uji statistik menggunakan Uji T-Berpasangan diperoleh nilai signifikansi netrofil 0,530 ($>0,05$) dan limfosit 0,310 ($>0,05$) yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada hitung jenis netrofil dan limfosit metode otomatis dan manual. Dari penelitian tersebut dapat disimpulkan tidak ada metode yang menunjukkan hasil keakuratan yang lebih dibanding yang lain. Jadi alat yang digunakan sudah akurat namun peneliti yang kurang tepat dalam pengambilan data (Wahid dkk., 2015).

Pada selisih hari berikutnya dengan pertama (delta) untuk leukosit, limfosit, monosit dan neutrofil terdapat perbedaan pada syok dan non syok. Pada syok *Dengue* didapat penurunan jumlah leukosit pada hari berikutnya dibanding hari pertama dikarenakan penekanan pada sumsum tulang baik secara langsung atau melalui produksi sitokin proinflamasi yang menekan sumsum tulang. Hitung jumlah leukosit seperti limfosit dan monosit mengalami peningkatan, sedangkan

neutrofil mengalami penurunan pada keadaan syok *Dengue*. Mekanisme ini disebabkan karena respon imun untuk melawan infeksi virus lebih banyak pada sel sel tipe mononuklear. Peningkatan jumlah limfosit dan monosit relatif dibanding netrofil disebut *shift to the right*. Penurunan jumlah neutrofil, baik batang maupun segmen, serta peningkatan limfosit dan monosit, merupakan hal yang lazim ditemukan terutama pada subjek yang diduga mengalami infeksi virus. Ini sesuai dengan penelitian terdahulu di Manado dengan jumlah subjek 36 dan hasil pemeriksaan terhadap jumlah leukosit yang ditemukan 24 orang (66,7%) mengalami leukopenia, 24 orang (64,8%) mengalami penurunan neutrofil, 20 orang (54%) mengalami peningkatan limfosit dan 22 (59,4%) orang mengalami peningkatan monosit (Harahap dkk., 2105).

Pada penelitian kali ini menggunakan leukosit, limfosit, monosit, dan neutrofil baik jumlah pada hari pertama maupun selisih dari hari berikutnya dari hari pertama (Δ) yang dapat digunakan sebagai prognostik menjadi syok pada infeksi *Dengue* adalah jumlah limfosit dan monosit. Antibodi terhadap virus *Dengue* berperan dalam mempercepat replikasi virus pada monosit atau makrofag. Hipotesis ini disebut *antibody dependent enhancement* (ADE). Limfosit T baik T-helper (CD4) dan T- sitotoksik (CDS) berperan dalam respon imun seluler terhadap virus *Dengue*. Diferensiasi T helper yaitu TH1 akan memproduksi interferon gamma, IL-2 dan limfokin, sedangkan TH2 memproduksi IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10. Monosit dan makrofag berperan dalam fagositosis virus dengan opsonisasi antibodi. Ini sesuai dengan penelitian di RS Hasan Sadikin Bandung dengan menggunakan titik potong yang didapatkan dari kurva ROC yaitu jumlah monosit $>96/\text{mm}^3$ mempunyai sensitivitas 86%, spesifisitas 60%, dan akurasi 73%, sedangkan jumlah limfosit $>1.472/\text{mm}^3$ mempunyai sensitivitas

90%, spesifisitas 86%, dan akurasi 88%. Setelah dilakukan analisis regresi ganda didapatkan bahwa monositosis dan limfositosis merupakan faktor risiko syok dengan OR limfositosis (interval kepercayaan 95%) = 43,76 (11,37-168,41); $p < 0,001$ dan OR monositosis (interval kepercayaan 95%) = 6,55 (1,55-27,70); $p = 0,011$. Infeksi *Dengue* dengan limfositosis berpeluang 43,76 kali untuk terjadinya syok dibandingkan dengan infeksi *Dengue* tanpa adanya limfositosis dan pada infeksi *Dengue* dengan monositosis berpeluang 6,55 kali untuk terjadinya syok dibandingkan dengan infeksi *Dengue* tanpa adanya monositosis (Prihadi dkk., 2009).

Namun hasil dari uji prognostik ini masih lemah. Ini disebabkan data pada hari berikutnya tidak sama antara pasien satu dengan pasien lain. Ada data hari berikutnya yang diambil pada hari kedua, hari ketiga, bahkan hari ketujuh. Jika data diambil sama pada hari keempat yaitu ketika terjadi puncak leukopenia seperti penelitian yang dilakukan di Universitas Andalas mendapat hasil dengan jumlah leukosit dibawah $5000/\text{mm}^3$ didapatkan risiko untuk menjadi syok sebesar 2,2. Pada penelitian lain di Universitas Indonesia dengan jumlah leukosit dibawah $3500/\text{mm}^3$ didapat risiko untuk menjadi syok sebesar 2,9. Risiko ini masih lebih kecil dibandingkan peningkatan nilai hematokrit. Sampai saat ini nilai hematokrit masih menjadi prediktor yang paling kuat diantara parameter lain. Ini dikarenakan peningkatan nilai hematokrit adalah efek langsung dari kebocoran plasma sehingga merupakan penanda syok yang paling kuat. Sedangkan aktivitas sel sel darah putih kurang berperan langsung menyebabkan kebocoran plasma hanya lebih berpengaruh ke peningkatan permeabilitas kapiler. Ini sesuai dengan penelitian di Universitas Andalas yang menunjukkan jika terjadi peningkatan hematokrit lebih dari 20% didapat risiko menjadi syok sebesar 2,7.

Penelitian tersebut juga didukung oleh penelitian di Universitas Indonesia dengan peningkatan hematokrit lebih dari 20% didapat risiko menjadi syok sebesar 4. Jadi nilai leukosit dan hitung jenis leukosit kurang kuat menjadi prediktor dan belum ada yang mengalahkan nilai hematokrit sebagai prediktor paling kuat pada syok (Mayetti dkk., 2012).

6.2 Implikasi terhadap Bidang Kedokteran

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai pengobatan terhadap pasien infeksi *Dengue*. Dengan mengetahui jumlah leukosit limfosit, monosit, dan neutrofil dapat memprediksi keparahan dari infeksi *Dengue* pada pasien. Berpindahannya sel sel tersebut dari vaskuler ke jaringan akan menyebabkan permeabilitas dinding pembuluh darah meningkat sehingga cairan vaskuler yang keluar semakin banyak. Hal ini lama lama bisa mengakibatkan terjadinya syok. Perkiraan hilangnya cairan saat syok dapat diprediksi sehingga pengobatan dengan menggunakan terapi cairan dapat mencapai hasil yang optimal.

6.3 Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan penelitian ini adalah pengambilan dan pemeriksaan sampel darah tidak sama pada setiap pasien. Pemeriksaan yang baik dilakukan pada hari pertama demam dan hari kedua demam tapi pada penelitian ini tidak sama.

Keterbatasan lain dalam penelitian ini adalah desain penelitian yang masih cohort retrospektif sehingga tidak dapat melihat peningkatan atau penurunan leukosit dan hitung jenis leukosit yang dinamis dari hari ke hari. Cara pengambilan subjek yang masih menggunakan teknik *consecutive sampling* dan juga menggunakan data sekunder juga menjadi keterbatasan dalam penelitian.