

BAB II

KAJIAN PUSTAKA, KERANGKA PEMIKIRAN, DIAGRAM KONSEP

PENELITIAN, HIPOTESIS KARYA TULIS ILMIAH

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Infeksi Dengue

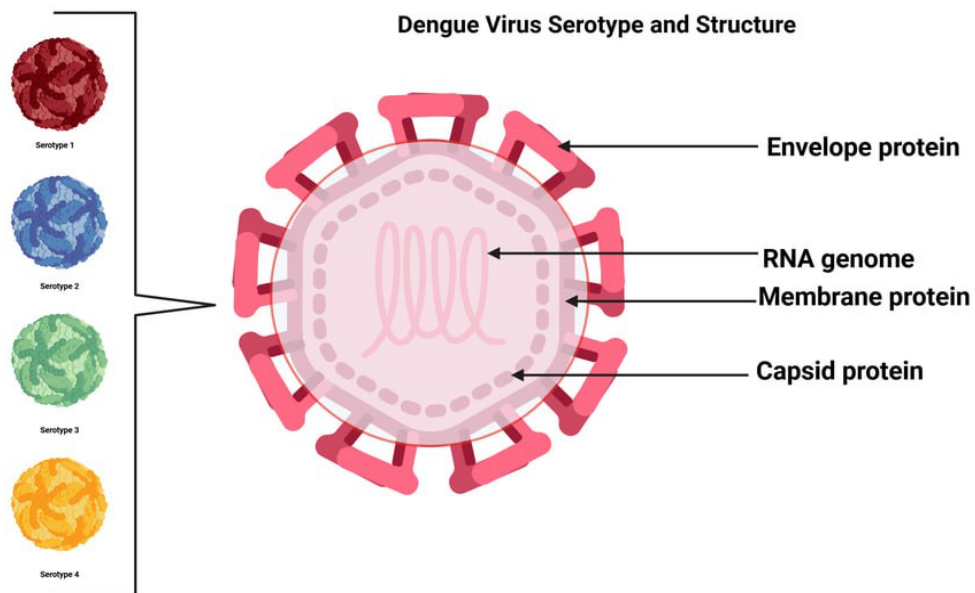
2.1.1.1 Definisi Dengue

Dengue adalah penyakit yang disebabkan virus dan ditularkan oleh nyamuk yang paling cepat penyebarannya diseluruh dunia.⁷ Nyamuk *Aedes aegypti* merupakan vektor yang menularkan virus dan umum ditemukan di wilayah tropis dan subtropis di dunia. Insiden Dengue telah meningkat secara dramatis selama beberapa dekade terakhir. Infeksi ini sekarang menjadi endemik di beberapa belahan dunia.¹⁹

Infeksi Dengue juga dikenal sebagai demam breakbone karena memiliki gejala kejang otot dan nyeri sendi, demam pesolek ataupun demam tujuh hari. Insiden Dengue telah meningkat secara drastis selama beberapa dekade terakhir, dan menjadi infeksi yang endemik di beberapa bagian dunia.¹⁹

2.1.1.2 Etiologi Dengue

Dengue disebabkan oleh virus Dengue, yang termasuk ke dalam kelompok Arthropoda Virus (*Arbovirosis*), genus *Flavivirus*, dan famili *Flaviviridae*. Ada empat serotipe yaitu: (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4). Serotipe DENV-3 merupakan serotipe yang dominan dan paling banyak menunjukkan manifestasi klinis yang berat.²⁰



Gambar 2.1 Struktur virus Dengue

Dengue disebabkan oleh salah satu dari empat serotipe berbeda (DENV 1-4) dari virus RNA beruntai tunggal dari genus *Flavivirus*. Infeksi oleh satu serotipe menghasilkan kekebalan seumur hidup terhadap serotipe tersebut tetapi tidak terhadap serotipe lain. Sebagai bagian dari keluarga *Flavivirus*, virus Dengue adalah virion 50 nm dengan tiga protein struktural dan tujuh protein nonstruktural,

selubung lipid, dan untai tunggal asam ribonukleat positif-sense berukuran 10,7 kb.²¹

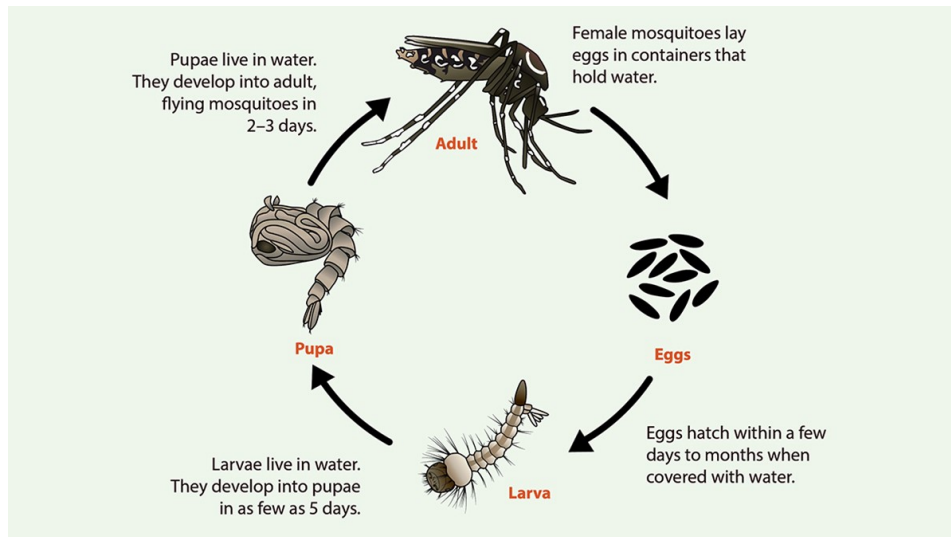
Serotipe Dengue dominan di Jawa Timur dan Jawa Tengah pada tahun 2012 adalah DENV-1, sedangkan di Bali serotipe dominan adalah DENV-3. Penelitian seroprevalensi pada anak-anak di Indonesia pada tahun 2014 menunjukkan proporsi tertinggi adalah DENV-2, diikuti oleh DENV-1, DENV-3, dan DENV-4.

Infeksi salah satu serotipe akan menimbulkan antibodi terhadap serotipe tersebut. Namun, antibodi yang terbentuk terhadap serotipe yang lainnya hanya sebagian, sehingga tidak dapat memberikan perlindungan yang memadai terhadap serotipe tersebut dan infeksi sekunder oleh serotipe lain akan meningkatkan risiko berkembangnya Dengue yang parah.⁸

2.1.1.3 Vektor Penularan Dengue

Aedes aegypti merupakan vektor yang paling dominan dalam penularan penyakit Dengue. Selain *Ae. aegypti*, *Ae. albopictus* merupakan vektor sekunder virus Dengue dan kedua spesies tersebut tersebar luas di Indonesia.

Nyamuk *Aedes aegypti* merupakan vektor utama penyebar virus Dengue yang menyebabkan penyakit demam berdarah, serta pembawa virus lain seperti Zika, Chikungunya, dan demam kuning. Spesies ini tersebar luas di daerah tropis, termasuk Indonesia, dan memiliki siklus hidup metamorfosis sempurna yang meliputi empat tahapan: telur, larva (jentik), pupa (kepompong), dan nyamuk dewasa.



Gambar 2.2 Siklus Hidup *Aedes aegypti*

Seluruh proses perkembangan dari telur hingga menjadi nyamuk dewasa membutuhkan waktu sekitar 7 sampai 10 hari. Nyamuk betina biasanya bertelur di dinding bagian dalam penampungan air dan mampu menghasilkan 80 hingga 100 butir telur yang dapat bertahan selama 8 bulan. Setelah menetas, larva yang dikenal sebagai "wiggler" akan melewati empat stadium (instar I-IV) selama kurang lebih 7 sampai 9 hari sebelum berubah menjadi pupa. Tahap pupa berlangsung singkat selama 1 hingga 2 hari, di mana bentuknya menyerupai tanda baca koma dan tidak makan. Nyamuk dewasa memiliki ciri fisik berwarna hitam kecoklatan dengan bercak putih pada kaki dan badan, dengan masa hidup betina mencapai 2 hingga 3 bulan, jauh lebih lama dibandingkan jantan yang hidup kurang dari satu minggu. Secara perilaku, *Aedes aegypti* bersifat *anthropofilic* atau lebih suka menghisap darah manusia dan *endophilic* karena lebih suka tinggal di dalam rumah. Aktivitas menggigitnya mencapai puncak pada pagi hari pukul 09.00–10.00 dan petang hari

pukul 16.00–17.00, serta sering beristirahat di tempat gelap dan lembab seperti di balik tirai atau di dalam lemari. Penularan virus terjadi ketika nyamuk menggigit penderita (viremi), lalu virus bereplikasi di dalam tubuh nyamuk selama masa inkubasi ekstrinsik 8 hingga 10 hari sebelum akhirnya diinjeksikan kembali ke manusia lain melalui air liur. Selain *Aedes aegypti*, spesies *Aedes albopictus* juga memiliki potensi menularkan virus Dengue kepada manusia.²²

2.1.1.4 Epidemiologi Dengue

Menurut Kemenkes tahun (2022), kasus Dengue di Indonesia pada akhir tahun 2022 kasus Dengue di Indonesia mencapai 143.000 dengan angka kejadian DENGUE terbanyak di provinsi Jawa Barat, Jawa Timur dan Jawa Tengah. Karena, 30% mencari pelayanan kesehatan dan sebagian besar *miss diagnosis*. Hambatan operasional, logistik dan teknis RS dan Dinas Kesehatan mengakibatkan Dengue kurang dilaporkan. Data Nasional pada tahun 2022, kasus Dengue terjadi pada perempuan (49%) dan laki-laki (51%) sebagian besar terjadi pada usia 15-44 tahun (39%). Namun, pola ini berbeda dengan kematian akibat Dengue yang lebih dominan pada perempuan (55%) dan usia yang lebih muda yaitu 5-14 tahun (45%).¹

Berdasarkan trias epidemiologi, Secara umum terbagi atas 3 faktor yang menjadi timbulnya suatu penyakit yaitu: faktor *host* (manusia/inang), faktor *environment* (lingkungan), dan faktor *agent* (penyebab penyakit). Faktor *host* berkaitan dengan manusia yang menjadi pemicu atau berpengaruh terhadap jumlah kasus Dengue. Faktor Lingkungan berkaitan dengan area rumah yang dekat dengan Tempat Penampungan AIR (TPA) yang terbuka, pekarangan yang kosong, keberadaan pakaian yang menggantung dan curah hujan yang tinggi. Faktor *Agent*

berkaitan dengan kemampuan virus Dengue yang menginfeksi manusia dalam bentuk gigitan nyamuk *Aedes aegypti* atau nyamuk *Aedes Albopictus*.⁸

Secara global penyakit Dengue telah menginfeksi lebih dari 100 juta manusia pertahun dan menyebabkan kematian 20-25.000 kematian di berbagai negara (Schaefer, Panda and Wolford, 2022). Berdasarkan data Kemenkes, kasus Dengue di Indonesia lebih banyak pada usia 15-44 tahun (31,54%), kedua pada usia 5-14 tahun (30,46%), ketiga pada usia >44 tahun (24,73%), keempat pada usia 1-4 tahun (10,68%), dan terakhir pada golongan usia <1 tahun (2,60%).¹

2.1.1.5 Perjalanan Penyakit Dengue

Fase awal demam ditandai dengan onset yang cepat diawali dengan demam tinggi secara tiba-tiba yang berlangsung antara 2 sampai dengan 7 hari, dengan fase demam penyakit yang ditandai dengan kemerahan pada kulit wajah, nyeri tubuh secara umum, myalgia, artralgia, nyeri mata retro-orbital, fotofobia, eksantema rubeliform sakit tenggorokan, anoreksia, mual dan muntah yang sering terjadi. Selama fase ini, tes tourniquet yang positif mampu membedakan demam Dengue dari penyakit lain yang memiliki gejala yang serupa. Fase demam akut yang disertai gejala hemoragik mulai dari tes tourniquet positif dan petekie hingga pendarahan spontan dari saluran cerna, hidung, gusi dan pada bagian mukosa. Tingkat keparahan gejala selama fase ini bukan prediktor perkembangan menjadi Dengue parah.⁶

Fase kritis terjadi setelah hari ke-3 sampai hari ke-6 fase demam. Pada fase ini mungkin mengalami tanda-tanda peringatan (*warning sign*) yang menunjukkan

peningkatan kemampuan permeabilitas kapiler sehingga mengakibatkan kebocoran plasma.²³ Umumnya, kondisi pasien memburuk pada saat penurunan suhu tubuh (sejak hari ke-4 sampai hari ke-6) ketika suhu tubuh turun hingga 37,5 °C-38°C, dan pada periode inilah gejala awal kebocoran pembuluh darah dapat terlihat.^{6,23}

Leukopenia yang diikuti dengan penurunan jumlah trombosit secara cepat umumnya menyebabkan kebocoran plasma. Bersama dengan penurunan jumlah trombosit adalah peningkatan tingkat persen hematokrit. Kebocoran data berlangsung dalam 24-48 jam dan selama waktu tersebut, kadar persen hematokrit perlu dipantau secara ketat sebagai indikator perlunya penyesuaian cairan intravena. Selama waktu ini, dan kecuali jika kebocoran besar terlihat secara klinis, metode lain seperti deteksi ultrasonografi dapat digunakan untuk mendeteksi cairan bebas di rongga dada atau perut. Tanda-tanda peringatan hampir selalu muncul pada pasien sebelum timbulnya syok. Syok terjadi ketika pasien kehilangan volume plasma kritis karena pembocoran pembuluh darah. Hipoperfusi yang terjadi karena syok berat/berkepanjangan menyebabkan asidosis metabolik yang dapat menyebabkan kerusakan organ progresif dan akhirnya terjadi koagulasi intravascular.⁶

Setelah pasien melewati periode kritis 24-48 jam, pemulihan penyakit bisa sangat cepat. Reabsorpsi cairan ekstravaskuler menyertai peningkatan kesejahteraan pasien secara umum, dan nafsu makan kembali seiring dengan berhentinya gejala lainnya. Pasien dapat mengalami apa yang disebut sebagai “ruam pemulihan” dengan bercak khas pada kulit normal yang disamakan sebagian “pulai putih di lautan merah” yang berkembang di batang tubuh, kemudian menyebar ke kepala

dan ekstremitas. Jumlah darah pasien stabil dan kembali normal selama fase pemulihan ini.⁶

Bentuk penyakit yang parah didefinisikan sebagai pasien yang menderita Dengue dengan gejala sebagai berikut; kebocoran plasma parah yang menyebabkan syok dan/atau penumpukan cairan disertai gangguan pernapasan pendarahan hebat, dan kerusakan organ parah. Syok hipovolemik yang terjadi akibat dari peningkatan permeabilitas pembuluh darah yang berkepanjangan sehingga menyebabkan kebocoran plasma. *Dengue Syok Syndrome* (DSS) awalnya menderita kebocoran kapiler tanpa gejala yang kemudian berkembang menjadi syok terkompensasi hingga syok hipotensi, yang akhirnya menyebabkan serangan jantung. Pasien syok dengue perlu diawasi secara ketat, karena waktu antara tanda peringatan dan berkembangnya syok kompensasi dan syok hipotensi mungkin hanya hitungan jam. Hanya beberapa menit saja yang memisahkan syok hipotensi dan koleps kardiorespirasi serta henti jantung. Untuk tinjauan lebih mendalam mengenai gambaran klinis Dengue berat.⁶

2.1.1.6 Patogenesis Dengue

Penularan Dengue diawali oleh nyamuk yang terinfeksi virus Dengue dari orang-orang yang viremik DENV. Setelah terinfeksi DENV, virus bereplikasi di usus tengah nyamuk sebelum menyebar ke jaringan sekunder, termasuk kelenjar ludah. Waktu yang dibutuhkan dari menelan virus hingga penularan aktual ke inang baru disebut masa inkubasi ekstrinsik (EIP). EIP memakan waktu 8 – 12 hari ketika suhu sekitar antara 25 – 28°C variasi dalam periode inkubasi ekstrinsik tidak hanya

dipengaruhi oleh suhu sekitar beberapa faktor seperti besarnya fluktuasi suhu harian, genotipe virus dan konsentrasi virus awal juga dapat mengubah waktu yang dibutuhkan nyamuk untuk menularkan virus. Setelah terinfeksi nyamuk dapat menularkan virus selama sisa hidupnya.³

Infeksi tidak menunjukkan gejala pada 75% manusia yang terinfeksi. Berbagai macam penyakit, mulai dari Dengue yang dapat disembuhkan sendiri hingga pendarahan dan syok, dapat terlihat. Sebagian kecil dari infeksi (0,5% hingga 5%) berkembang menjadi Dengue parah. Tanpa pengobatan yang tepat, angka kematian bisa melebihi 20%. Hal ini terjadi terutama pada anak-anak. Masa inkubasi khas penyakit ini adalah 4 hingga 7 hari, tetapi dapat berlangsung antara 3 hingga 10 hari. Gejala yang muncul lebih dari dua minggu setelah terpapar kemungkinan besar bukan disebabkan oleh Dengue.¹⁹

Kejadian pasti setelah injeksi kulit virus Dengue melalui gigitan nyamuk masih belum jelas. Makrofag kulit dan sel dendritik tampaknya menjadi target pertama. Diperkirakan sel yang terinfeksi kemudian berpindah ke kelenjar getah bening dan menyebar melalui sistem limfatik ke organ lain. Viremia mungkin muncul selama 24 hingga 48 jam sebelum timbulnya gejala. Interaksi kompleks antara faktor pejamu dan virus kemudian terjadi dan menentukan apakah infeksi akan bersifat asimtomatik, tipikal, atau parah. Dengue berat dengan peningkatan permeabilitas mikrovaskuler dan sindrom syok diduga berhubungan dengan infeksi akibat serotipe virus Dengue kedua dan respon imun pasien. Namun, kasus Dengue yang parah memang terjadi karena infeksi hanya oleh satu serotipe. Memburuknya permeabilitas mikrovaskuler sering terjadi bahkan ketika titer virus turun.¹⁹

2.1.1.7 Patofisiologi Dengue

Patofisiologi Demam Berdarah Dengue (DBD) melibatkan interaksi kompleks antara virus Dengue, sel inang, dan respon imun yang hingga kini masih terus dipelajari. Mekanisme utamanya sering dijelaskan melalui "hipotesis infeksi heterolog sekunder," di mana infeksi berulang dengan tipe virus yang berbeda memicu respon antibodi yang tidak mampu menetralkan virus, namun justru memperberat penyakit. Setelah virus masuk ke tubuh melalui gigitan nyamuk, ia akan bereplikasi dan ditangkap oleh makrofag, yang kemudian memicu aktivasi sel T-helper, sel T-sitotoksik, serta pelepasan berbagai mediator inflamasi dan sitokin. Proses ini menyebabkan gejala sistemik seperti demam serta memicu terjadinya kebocoran plasma (*plasma leakage*) akibat meningkatnya permeabilitas dinding kapiler. Kebocoran plasma ini merupakan ciri utama Dengue yang menyebabkan volume plasma menurun dan nilai hematokrit meningkat (hemokonsentrasi) karena cairan merembes ke luar pembuluh darah. Bersamaan dengan itu, terjadi aktivasi sistem komplemen dan agregasi trombosit pada endotel pembuluh darah yang rusak, yang berujung pada penghancuran trombosit oleh sistem retikuloendotelial sehingga terjadi trombositopenia. Selain penurunan jumlah trombosit, infeksi virus ini juga sering menyebabkan leukopenia akibat penekanan sumsum tulang oleh sitokin proinflamasi selama proses infeksi berlangsung. Jika tidak ditangani secara adekuat, kombinasi dari kebocoran plasma yang masif, gangguan fungsi trombosit, dan penurunan faktor pembekuan darah dapat memperparah kondisi pasien hingga menyebabkan syok hipovolemik, anoksia jaringan, bahkan kematian.²⁴

2.1.1.8 Faktor Risiko Dengue

Daerah tropis dan subtropis memiliki tingkat curah hujan, iklim, kelembaban, suhu, dan migrasi yang menjadi faktor risiko wabah penyakit infeksi Dengue. Faktor tersebut mempengaruhi perilaku vektor dan juga mempercepat laju perkembangan patogen dalam vektor sehingga masa inkubasi ekstrinsik menjadi lebih singkat. Faktor suhu juga membuat vektor berukuran menjadi lebih kecil sehingga pergerakan dari vektor lebih agresif. Perubahan iklim juga membuat *host* harus beradaptasi dengan cepat dan menyebabkan penurunan daya imunitas dari *host*.⁹

Faktor lainnya yang mempengaruhi yaitu, status gizi, umur, keberadaan vektor, domisili, lingkungan, *breeding place* (penampungan air yang menjadi tempat perbiakan nyamuk *Aedes aegypti*), kebiasaan menggantung pakaian, penggunaan obat anti nyamuk, pekerjaan, pengetahuan dan sikap, dan praktik 3M (Menguras, Menutup, Mengubur).¹⁰

2.1.1.9 Diagnosis Dengue

Biomarker yang menjadi sasaran dalam diagnosis laboratorium mencakup virus itu sendiri (isolasi kultur atau nyamuk atau deteksi langsung RNA genom virus), produksi virus (menangkap dan mendeteksi protein NS1 yang disekresi), atau respons imun inang terhadap invensi virus (melalui pengukuran immunoglobulin M [IgM] spesifik virus dan immunoglobulin [IgG]).²⁵

Antigen NS1 merupakan glikoprotein (produk gen NS1) berukuran 48 kDa yang dihasilkan oleh semua *flavivirus* dan berperan sangat penting untuk replikasi

serta viabilitas virus. Selama proses replikasi, protein ini disekresikan oleh sel mamalia dalam bentuk heksamer, namun tidak oleh sel serangga. Pemeriksaan antigen NS1 menjadi metode deteksi dini yang sangat unggul karena ia muncul dalam serum sejak hari pertama setelah serangan demam, sebelum antibodi terbentuk, dan biasanya menurun hingga tidak terdeteksi setelah 5 hingga 6 hari. Di Indonesia, pemeriksaan ini tersedia dalam bentuk metode ELISA (seperti kit dari Panbio dan BioRad) serta bentuk rapid test menggunakan metode *immunochromatography* (ICT). Dalam penegakan diagnosis, NS1 memiliki spesifisitas mencapai 100%, yang setara dengan standar emas seperti kultur virus maupun pemeriksaan PCR. Sensitivitasnya dilaporkan berkisar antara 63% hingga 93,4%. Meskipun sangat akurat untuk diagnosis fase akut, hasil negatif pada pemeriksaan NS1 tidak serta-merta menyingkirkan kemungkinan infeksi virus Dengue, karena sensitivitas tersebut dapat dipengaruhi oleh perbedaan serotipe virus yang menginfeksi penderita. Oleh karena itu, para ahli menyarankan agar pemeriksaan NS1 tetap disertai dengan pemeriksaan laboratorium lainnya untuk mengatasi kemungkinan hasil negatif palsu dan membantu membedakan apakah infeksi tersebut bersifat primer atau sekunder. Secara patogenesis, pengenalan imun terhadap NS1 pada sel endotel juga dihipotesiskan berperan dalam mekanisme perembesan plasma yang terjadi pada kasus infeksi Dengue yang berat.²⁶

Parameter diagnosis Dengue didasarkan pada 3 kriteria yaitu: anamnesis, profil klinis dan profil laboratorium sebagai berikut:⁶

Tabel. 2.1 Parameter Diagnosis

Parameter	Deskripsi	Penjelasan
Anamnesis	Tinggal di atau bepergian ke area endemic disertai demam dan dua kriteria berikut: 1) Mual dan muntah 2) Ruam 3) Nyeri dan pegal (nyeri kepala, nyeri mata, pegal otot, atau nyeri sendi) 4) Tanda bahaya 5) Positif turniket 6) Leukopenia	Tinggal (terdapat infeksi Dengue di lingkungan) atau bepergian ke area endemic Dengue. Demam tinggi 2-7 hari 40°C.
Klinis	Muntah terus-menerus (persisten)	≥3 episode muntah dalam 12 jam dan tidak dapat mentoleransi cairan oral
	Nyeri atau nyeri tekan abdomen	perut nyeri terus menerus dan intensitas bertambah sehingga mengganggu aktivitas
	Gelisah/letargis	kesadaran menurun dan atau iritabel
	Perdarahan mukosa	1) mimisan/epistaksis 2) perdarahan gusi 3) perdarahan kulit berupa petekia, 4) purpura 5) perdarahan di konjungtiva, subkonjungtiva
	Hepatomegali >2cm	Pembesaran hati teraba melalui pemeriksaan fisis > 2cm
	Klinis dijumpai akumulasi cairan	edema palpebra, efusi pleura, asites
Laboratorium	Kadar hematokrit dan jumlah trombosit	Peningkatan hematokrit dibandingkan sebelumnya, disertai penurunan cepat jumlah trombosit.

Isolasi virus telah menjadi metode diagnostik tradisional untuk mendeteksi infeksi DENV. Namun secara bertahap telah digantikan oleh reaksi berantai polimerase transkripsi terbalik (RT-PCR) dan, baru-baru ini dengan uji imunoserben terkait enzim penangkap antigen NS1 (ALISA) untuk diagnosis yang lebih cepat. Untuk isolasi virus, sampel klinis yang diambil dari pasien dikultur dalam berbagai lini sel nyamuk (sel AP-61, Tra-284, AP64, C6/36, dan CLA-1) atau mamalia (LLCMK2, Vero, dan BHK-21 sel) asal atau pada nyamuk hidup. Sampel darah yang diambil dari pasien terinfeksi yang mengalami penyakit demam hingga 5 hari setelah timbulnya penyakit memberikan hasil yang paling berhasil. Namun, isolasi virus dari pasien infeksi sekunder menjadi lebih sulit karena antibodi reaktif silang yang cepat pada awal fase akut penyakit yang membentuk kompleks imun dengan imun yang bersirkulasi. Walaupun deteksi DENV melalui isolasi virus sudah pasti, hal ini tidak terlalu praktis, karena isolasi dapat memakan waktu sehari-hari hingga berminggu-minggu.²⁵

Metode molekuler seperti RT-PCR dan hibridisasi asam nukleat telah digunakan dengan hasil yang besar dalam keberhasilan diagnosis infeksi DENV. Metode berbasis DENV pada hari yang sama atau hari berikutnya selama fase akut penyakit. Lanciotti et al awalnya melaporkan heminested 2 langkah uji RT-PCR yang sangat sensitif. Metode ini kemudian dimodifikasi menjadi uji RT-PCR real-time multiplex satu Langkah, yang diadopsi diseluruh dunia. Keuntungan pertama dari Teknik berbasis PCR adalah RNA virus dapat dideteksi sejak awal penyakit dan bersifat sensitif, spesifik, cepat, tidak rumit, dan lebih murah dibandingkan isolasi virus.²⁵

Meskipun metode berbasis PCR cepat dan akurat, metode ini memerlukan laboratorium dengan peralatan khusus dan staf terlatih untuk melakukan analisis. Hal ini tidak selalu menjadi pilihan di daerah terpencil yang miskin sumber daya dan merupakan endemis Dengue. Selain itu, meskipun tersedia peralatan komersial, sebagian besar metode RT-PCR yang dilaporkan dikembangkan sendiri dan kurang memiliki standarsasi dari pusat ke pusat. Metode berbasis nn-PCR yang meniru amplifikasi asam nukleat in vitro, seperti, amplifikasi isothermal (misalnya, amplifikasi isothermal yang dimediasi transkripsi balik tabung tunggal) telah menunjukkan tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi bila digunakan bersamaan dengan metode diagnostik lainnya.²⁵

Protein virus NS1 adalah target diagnostik yang ideal karena dikeluarkan dari sel yang terinfeksi, ditemukan dalam jumlah tinggi dalam sirkulasi darah orang yang terinfeksi, dan dapat dideteksi sejak timbulnya gejala. Hingga 9 hari atau lebih setelah timbulnya penyakit, setidaknya pada infeksi primer. NS1 dapat dideteksi bersamaan dengan RNA virus dan sebelum respons antibodi terbentuk pada infeksi primer. Penanda pengganti untuk viremia, dengan tingkat NS1 terbukti berkorelasi dengan titer virus. Deteksi NS1 dalam darah pasien menggunakan pendekatan ELISA penangkapan antigen pertama kali dijelaskan pada tahun 2000. Dengan menggunakan ELISA penangkapan kuantitatif, ditemukan bahwa NS1 disekresikan pada tingkat tinggi, dalam kisaran rendah nanogram per mililiter hingga mikrogram per mililiter, dalam jumlah hingga 50 µg/mL ditemukan bersirkulasi pada beberapa individu yang terinfeksi. Penelitian selanjutnya yang menyelidiki kinetika NS1 pada infeksi sekunder menemukan bahwa kadar NS1 >600ng/mL dalam 72 jam

pertama penyakit merupakan predictor kuat perkembangan penyakit yang lebih parah.²⁵

Pengembangan komersial NS1 sebagai alat diagnostik telah merevolusi diagnosis Dengue karena alat ini menyediakan pemeriksaan yang sederhana dan berteknologi rendah serta memiliki sensitivitas dan spesifitas tinggi. Meskipun nilai prediktif NS1 disarankan sebagai penanda perkembangan penyakit, kuantitatifikasi yang diperlukan masih bergantung pada penelitian akademis, dengan semua tes komersial hanya memberikan hasil kualitatif positif/negatif. Keterbatasan deteksi NS1 pada pasien yang mengalami infeksi sekunder adalah peningkatan cepat antibody reaksi seilang NS1 selama fase akut penyakit. Antibody ini menyita NS1 dalam kompleks imun yang tidak mudah dideteksi dalam uji penangkapan. Akibatnya, kinetika deteksi NS1 selama perjalanan penyakit pada infeksi sekunder lebih pendek dibandingkan pada infeksi primer.²⁵

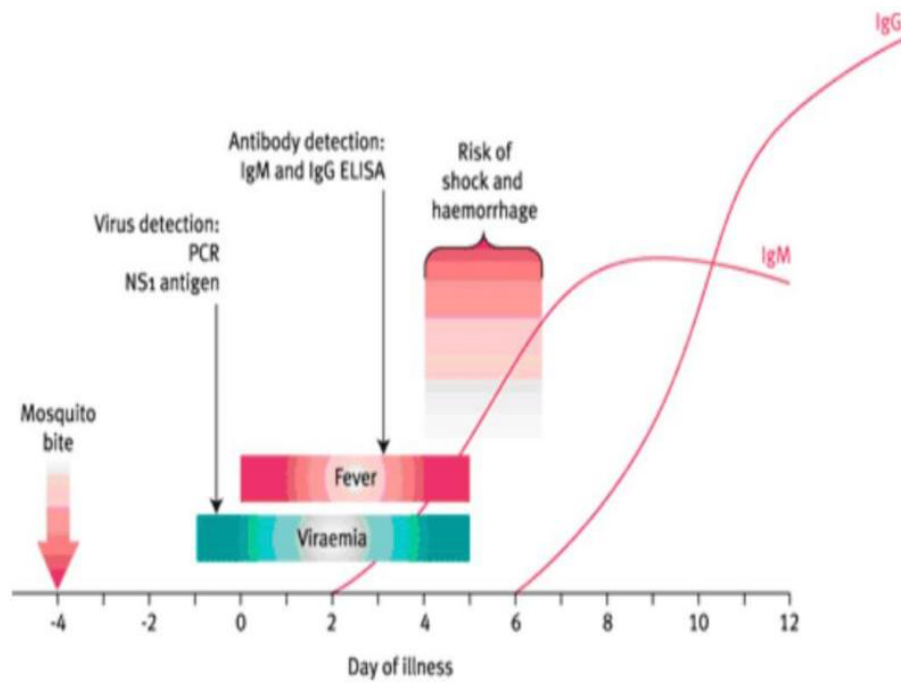
Ada banyak pendekatan untuk diagnosis serologis yang tersedia, termasuk tes penghambatan hemaglutinasi (HI), tes fiksasi komplemen, tes dit-blot, Westren blotting, tes antibodi imunoflouresen tidak langsung, dan tes netralisasi reduksi plak, serta tes antibodi IgM dan IgG. Menangkap ELIS. Uji HI bersama ELISA penangkap antibodi IgM dan IgG telah terbukti menjadi metode diagnostik serologis yang paling berguna untuk deteksi DENV rutin. Tes HI telah diterapkan pada diagnosis Dengue selama bertahun-tahun, dan sebagian besar laboratorium mengembangkan metodologinya sendiri, meskipun peralatan komersial juga tersedia. IgG umumnya tidak muncul selama fase akut penyakit primer. Namun, selama infeksi sekunder, terdapat respons IgG anamnestic yang cepat terhadap

epitope bersama pada beberapa protein virus antara serotipe penginfeksi pertama dan kedua, dengan IgG muncul paling cepat 3 hari setelah timbulnya penyakit.²⁵

Penangkapan Antigen NS1 pengembangan komersial NS1 sebagai alat diagnostik telah merevolusi diagnosis Dengue kerana alat ini menyediakan pemeriksaan yang sederhana dan berteknologi rendah serta memiliki sensitivitas dan spesifitas tinggi. Meskipun nilai prediktif NS1 disarankan sebagai penanda perkembangan penyakit, kuantifikasi yang diperlukan masih bergantung pada penelitian akademis, dengan semua tes komersial hanya memberikan hasil kualitatif positif/negatif. Keterbatasan deteksi NS1 pada pasien yang mengalami infeksi sekunder adalah peningkatan cepat antibodi reaksi silang NS1 selama fase akut penyakit. Antibodi ini menyita NS1 dalam kompleks imun yang tidak mudah dideteksi dalam uji penangkapan. Akibatnya, kinetika deteksi NS1 selama perjalanan penyakit pada infeksi sekunder lebih pendek dibandingkan pada infeksi primer. Serologi, ada banyak pendekatan untuk diagnosis serologis yang tersedia, termasuk tes penghambatan hemaglutinas (HI), tes fiksasi komplemen, tes dot-blot, Western blotting, tes antibodi imunofluoresen tidak langsung, dan tes netralisasi reduksi plak, serta tes antibodi IgM, dan IgG. Uji HI bersama dengan ELISA penangkap antibodi IgM dan IgG telah terbukti menjadi metode diagnostik serologis yang paling berguna untuk mendeteksi DENV rutin. tes HI telah diterapkan pada diagnosis Dengue selama bertahun-tahun, dan sebagian besar laboratorium mengembangkan metodologinya sendiri, meskipun peralatan komersial pun tersedia.²⁵ Pada infeksi primer Dengue antibodi IgM meningkat

sampai level yang dapat terdeteksi di hari ke-3 sampai hari ke- 5 setelah periode demam.²⁷

IgG umumnya tidak muncul pada fase akut penyakit primer. Namun, selama infeksi sekunder, terdapat respons IgG anamnestic yang cepat terhadap epitop bersama pada beberapa protein virus antara serotipe penginfeksi pertama dan kedua, dengan IgG muncul paling cepat 3 hari setelah timbulnya penyakit. Deteksi infeksi DENV melalui serologi menjadi rumit di wilayah dimana >1 *flavivirus* bersirkulasi (misalnya demam kuning, japanese ensefalitis, dan yang terbaru, virus Zika), karena adanya kesamaan reaktivitas silang dari respon antibodi. Hal ini khususnya menjadi masalah dalam epidemi virus Zika saat ini di Brazil, yang terjadi dengan latar belakang komplikasi infeksi dan serologi DENV, sehingga menghasilkan hasil positif palsu. Untuk mengurangi hasil positif palsu ini, serologi IgM dan IgG harus dipadukan dengan penangkapan antigen NS1. ELISA penangkapan antigen NS1 Dengue komersial dan tes strip imunokromatografi (Rapid) telah dirancang agar sangat spesifik, tanpa reaktivitas silang yang dapat dengan dibuktikan spesies flavivirus NS1.²⁵



Gambar 2.3 Deteksi serologi pada infeksi Dengue

2.1.1.10 Derajat Keparahan Dengue

Ada beberapa Klasifikasi Keparahan Dengue menurut WHO pada tahun 2020.²⁸

Tabel 2.2 Klasifikasi Keparahan Dengue

Probable Dengue	Dengue dengan tanda bahaya (DWWS)	Dengue berat(SD)
Orang yang tinggal atau pernah bepergian ke daerah endemik Dengue dalam 14 hari terakhir dan mengalami demam, biasanya berlangsung selama 2 sampai 7 hari dan paling sedikit memiliki 2 kriteria : 1. Mual/muntah 2. Eksantema 3. Sakit kepala/nyeri retro-orbital 4. Mialgia/artralgia 5. Tes petechiae atau tourniquet (+) 6. Leukopenia	Setiap kasus Dengue yang mendekati dan sebaiknya pada saat suhu tubuh turun menunjukkan satu atau lebih tanda – tanda : 1. Sakit perut yang berat atau nyeri tekan 2. Muntah terus – menerus 3. Akumulasi cairan 4. Pendarahan mukosa 5. Kelesuhan/kegelisahan (lipotimia) 6. Hipotensi postural 7. Pembesaran hati > 2 cm 8. Peningkatan persentase persen hematokrit secara progresif	Setiap kasus Dengue yang mempunyai satu atau lebih manifestasi : 1. Syok atau gangguan pernafasan akibat kebocoran plasma yang hebat. 2. Perdarahan hebat : berdasarkan evaluasi dokter yang merawat. 3. Keterlibatan organ yang hebat (gangguan hati, miokarditis, dll.)
	Memerlukan pemantauan ketat dan intervensi medis	
Manajemen Rawat Jalan tingkat pertama	Masuk ke Rumah Sakit atau unit Dengue	Rawat inap di ICU

2.1.1.11 Profil Laboratorium Infeksi Dengue

Pemeriksaan laboratorium sangat penting untuk mengkonfirmasi infeksi dan memantau perkembangan penyakit sehingga dapat membedakan demam akibat Dengue dengan non-Dengue. Adapun pemeriksaan laboratorium yang menjadi indikator pada infeksi Dengue yaitu persen hematokrit, jumlah leukosit dan jumlah trombosit. Selain profil hematologi dapat dilakukan pemeriksaan laboratorium lain

seperti fungsi hati AST atau ALT, ginjal, jantung dan hemostasis.⁶ Persen hematokrit adalah presentase volume seluruh eritrosit yang ada dalam darah yang dipisahkan dari plasma dengan cara memutarnya di dalam tabung khusus dalam waktu dan kecepatan tertentu yang dinyatakan dalam persen (%).²⁹ Persen hematokrit normal pada pria 38,8% - 50% dan wanita 34,9% - 44,5%.³⁰ Persen hematokrit pada anak usia 12 bulan 34,8%, usia 8-12 tahun 36,3% dan usia 12-15 tahun 39,4%.³¹ Pada kasus infeksi Dengue, umumnya terjadi peningkatan persen hematokrit yang disebabkan oleh penurunan kadar plasma darah akibat kebocoran vaskuler. Nilai persen hematokrit akan menurun apabila terjadi hemodilusi, akibat penurunan jumlah trombosit darah atau penurunan volume kadar plasma darah, seperti pada anemia. Rehidrasi yang adekuat pada pasien sebelum mendapat perawatan di rumah sakit juga memengaruhi nilai persentase persen hematokrit.^{32,33} Pemeriksaan NS-1, antibodi IgG dan IgM merupakan pemeriksaan rutin yang umumnya dilakukan kepada pasien yang terkena infeksi Dengue.

Trombosit adalah salah satu komponen darah yang diperiksa pada infeksi Dengue. Pada kasus DSS 72% pasien mengalami kondisi trombositopenia dimana nilai trombosit <100.000/mikroliter. Trombositopenia pada infeksi Dengue terjadi akibat depresi fungsi sumsum tulang, peningkatan megakariosit di sumsum tulang, pemendekan kelangsungan hidup trombosit, dan peningkatan konsumsi trombosit. Trombositopenia terjadi pada hari ke-1 hingga hari ke-4 sakit, dan juga dapat disebabkan oleh cedera endotel yang mengakibatkan aktivasi Von Willebrand Factor (Vwf).³⁴

Jumlah leukosit berperan sebagai sistem imunitas dalam keadaan normal nilai jumlah leukosit berjumlah 3200 – 10000 mm^3 .³⁵ Jumlah leukosit memiliki fungsi utama sebagai sistem pertahanan tubuh atau sistem imunitas serta membunuh sel yang mengalami mutasi.³⁶ Sebagai berikut:

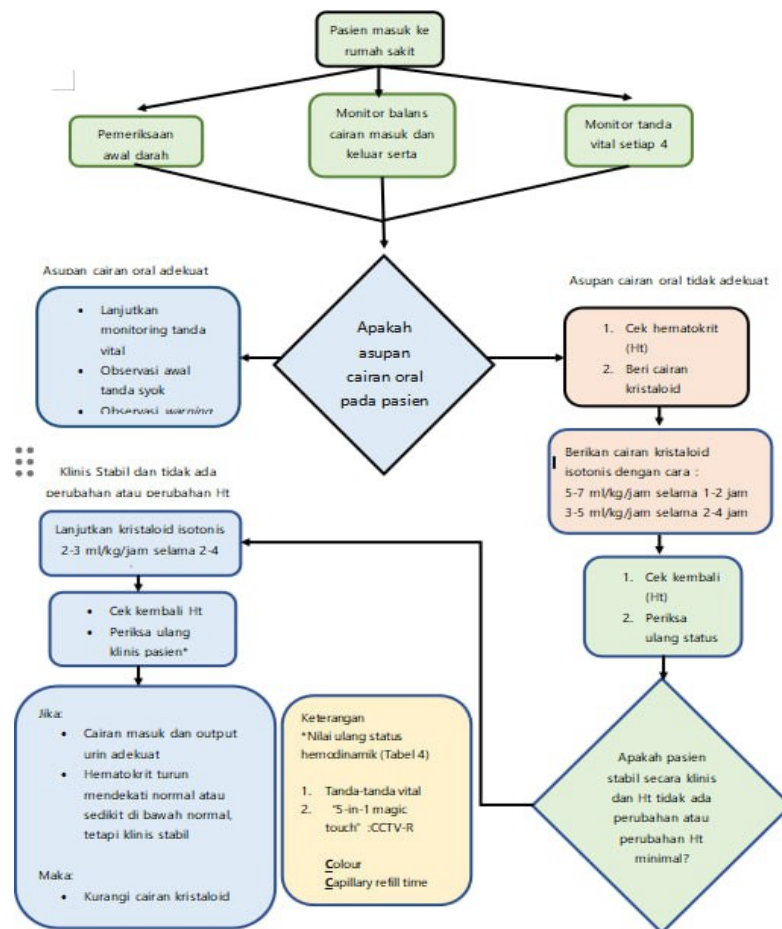
Tabel 2.3 Kadar jumlah leukosit berdasarkan usia

Usia	Jumlah Leukosit
0 – 6 bulan	$6,0 - 17,5 \times 10^3 / \text{mm}^3$
7 bulan – 2 tahun	$6,0 - 17,0 \times 10^3 / \text{mm}^3$
2 – 5 tahun	$5,5 - 15,5 \times 10^3 / \text{mm}^3$
5 – 8 tahun	$5,0 - 14,5 \times 10^3 / \text{mm}^3$
13 – 18 tahun	$4,5 - 13,0 \times 10^3 / \text{mm}^3$

Leukopenia berarti jumlah leukosit yang lebih rendah dari normal, biasanya terlihat pada pasien Dengue ketika jumlah sel darah putihnya turun di bawah 4.000 sel/ mm^3 . Leukopenia pada kasus Dengue pada anak-anak mengacu pada jumlah sel darah putih yang rendah, yang merupakan temuan laboratorium umum pada anak-anak yang terinfeksi virus Dengue, sering dianggap sebagai indikator signifikan tingkat keparahan penyakit dan dapat digunakan untuk memantau perkembangan penyakit; biasanya terjadi bersamaan dengan trombositopenia (jumlah trombosit rendah) pada pasien Dengue.³⁷

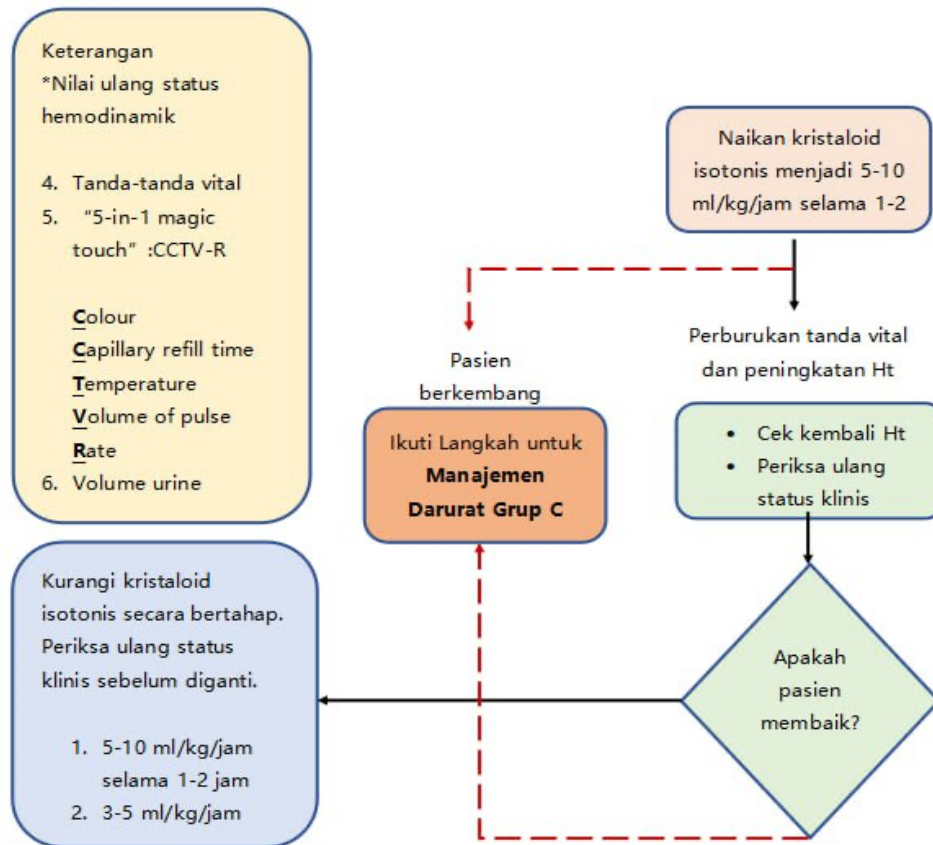
2.1.1.12 Tatalaksana Dengue pada anak

Berdasarkan Pedoman Nasional Pelayanan Kesehatan, tatalaksana Dengue dengan *warning signs* sebagai berikut :



Gambar 2.4 Tatalaksana Dengue dengan warning signs (tidak syok):tatalaksana cairan rawat inap

Sumber : Pedoman Nasional Pelayanan Kesehatan 2021



Gambar 2.5 Dengue dengan *warning signs* (tidak syok) : tidak perbaiki setelah pemberian cairan pertama

Sumber : Pedoman Nasional Pelayanan Kesehatan 2021

2.1.2 Lama Rawat Inap

2.1.2.1 Definisi

Rawat Inap adalah bentuk perawatan yang diberikan kepada pasien yang harus tinggal di rumah sakit atau fasilitas yang menyediakan layanan kesehatan dari waktu ke waktu.³⁸ Lama rawat inap adalah indikator untuk menilai kualitas pelayanan kesehatan.³⁹

2.1.2.2 Lama rawat inap pada pasien Dengue

Indikasi Rawat inap untuk pasien Dengue meliputi trombositopenia, syok, peningkatan hemoglobin, peningkatan persen hematokrit, muntah berkepanjangan, kejang, penurunan kesadaran, hematemesis dan melena. Pasien dengan jumlah trombosit $\leq 50.000 / \mu\text{l}$ memiliki waktu rawat inap > 4 hari dari pada pasien dengan trombosit $\geq 50.000 / \mu\text{l}$. Dalam kondisi syok yang sulit diatasi dapat ditemukan perdarahan masif akibat trombositopenia dan gangguan sistem koagulasi.³⁹

Ketika seseorang terkena Dengue, salah satu ciri khasnya terjadi kebocoran pada pembuluh darah yang dapat terdeteksi melalui peningkatan persen hematokrit. Kondisi bocornya pembuluh darah dapat menyebabkan penurunan volume darah sehingga menyebabkan syok dan kegagalan sirkulasi.²⁴

Berdasarkan penelitian sebelumnya, pasien dengan Dengue dengan tanda peringatan (*Dengue with warning sign*) umumnya memiliki masa rawat inap di rumah sakit yang lebih pendek dibandingkan dengan mereka yang mengalami Dengue berat, yaitu rata-rata lama rawat inap untuk Dengue dengan tanda-tanda peringatan adalah sekitar 3-4 hari, sedangkan kasus Dengue berat mungkin

memerlukan masa tinggal di rumah sakit yang jauh lebih lama, seringkali melebihi 5 hari karena perlunya pemantauan dan perawatan yang intensif.⁴⁰

2.1.2.3 Faktor yang mempengaruhi lama rawat inap

Pasien dengan komorbid memiliki sistem kekebalan tubuh yang lemah, membuat mereka lebih rentan terhadap infeksi dan penyakit lain yang dapat mempengaruhi lama rawat inap. Pasien yang memiliki nafsu makan normal sistem kekebalan tubuhnya lebih baik sehingga dapat mempengaruhi lama rawat inap. Sehingga, status gizi berperan sangat penting dalam pemulihan dan penyakit evaluasi gizi yang tepat membantu dalam intervensi yang efektif dalam penyediaan dukungan nutrisi pada pasien.¹⁵

Patogenesis infeksi Dengue tersebut membuat gejala klinis yang muncul pada pasien kadang timbul tidak seragam, dimana hal tersebut bergantung pada karakteristik, gejala klinis dan hasil laboratorium masing-masing pasien, yang menjadikan ketiga hal tersebut menjadi faktor risiko dalam menentukan derajat keparahan infeksi Dengue. Karakteristik pasien dapat dilihat dari usia, jenis kelamin dan status gizi. Gejala klinis yang umumnya terjadi dan berisiko adalah nyeri perut, muntah, dan manifestasi perdarahan. Hasil laboratorium yang umumnya diperiksa dalam kasus infeksi Dengue adalah trombosit, leukosit, dan persen hematokrit.⁴¹

Pada tahun 2009, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) merevisi klasifikasi infeksi Dengue dan mengusulkan tujuh tanda peringatan yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi apakah infeksi tersebut berisiko menjadi infeksi Dengue

berat. Tanda-tanda peringatan yang menunjukkan kemungkinan infeksi Dengue berat terdiri dari nyeri perut, muntah terus-menerus, akumulasi cairan klinis, perdarahan mukosa, lesu, hepatomegali, dan peningkatan persentase hematokrit dengan jumlah trombosit yang menurun.⁶ Menurut Adam et al (2028) kombinasi tiga atau lebih tanda peringatan menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk memprediksi infeksi Dengue yang berat.

Identifikasi dini beberapa gejala yang dapat memprediksi infeksi Dengue berat dapat menyelamatkan nyawa pasien melalui pengobatan penyakit dini dan pemantauan yang lebih intensif. Adapun faktor-faktor yang berhubungan dengan Dengue berat pada anak-anak meliputi:⁴²

1. Manifestasi klinis

Manifestasi klinis seperti nyeri perut, petekie, efusi pleura, sariawan, muntah terus-menerus, penumpukan cairan, perdarahan mukosa berhubungan dengan keparahan Dengue. Pasien yang menunjukkan tanda-tanda peringatan tambahan berupa muntah terus-menerus dan nyeri perut memiliki kemungkinan lebih besar mengalami infeksi Dengue berat, tetapi hal ini tidak signifikan secara statistik.

2. Parameter laboratorium

Profil laboratorium yang berhubungan erat dengan derajat keparahan Dengue adalah jumlah trombosit rendah, kadar albumin rendah, peningkatan waktu tromboplastin parsial teraktivasi (APTT), peningkatan aspartat aminotransferase (AST), peningkatan alanin aminotransferase (ALT)). Pasien yang mengalami peningkatan atau penurunan relatif kadar persentase hematokrit $\geq 10\%$ selama 5 hari

pertama sakit, jumlah sel darah putih $\geq 4 \times 10^9 /L$, jumlah trombosit $< 100 \times 10^9 /L$, dan serum albumin $< 35 \text{ g/L}$ memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk mengalami infeksi berat.

Trombositopenia ringan lazim terjadi pada Dengue, sedangkan trombositopenia berat paling lazim terjadi pada Dengue derajat III. Leukopenia menonjol pada pasien Dengue, dan kadar trombosit dan hemoglobin bervariasi di antara tingkat keparahan DVI.⁴³

3. Faktor-faktor lain

Faktor lain yang memperberat berkaitan dengan karakteristik pasien seperti usia lebih muda, riwayat transfusi, status gizi, virus Dengue setotipe 2 (DENV-2), infeksi sekunder. Usia yang lebih muda dan penurunan trombosit dengan peningkatan persen hematokrit merupakan prediktor keparahan yang signifikan.⁴⁴ Kasus Dengue anak hampir 95% terjadi pada usia kurang dari 15 tahun. Menurut Verhagen, (2014) dalam Khan et al, (2021) karena sistem hemodinamik mereka yang belum matang, anak-anak dan khususnya bayi cenderung mengalami penyakit Dengue yang parah. Data pengawasan nasional dari negara-negara Asia menunjukkan bahwa bayi di bawah usia 1 tahun dan anak-anak berusia 4–9 tahun secara konsisten memiliki risiko tertinggi untuk penyakit Dengue yang parah.⁴⁴

Menurut Hadinegoro dalam Nopianto (2012), faktor dominan yang berpengaruh terhadap lama rawat inap pasien Dengue yaitu, kadar jumlah trombosit dan jumlah leukosit. Saat kadar jumlah trombosit rendah (trombositopenia) akan mudah mengalami perdarahan yang dapat memperparah dari kondisi pasien. Jumlah leukosit cukup penting untuk menentukan prognosis pada fase awal infeksi

saat jumlah leukosit rendah (leukopenia) dalam 24 jam demam akan turun dan memasuki fase kitis.⁴⁵

2.1.2.4 Hubungan Profil laboratorium dengan lama rawat inap

Faktor paling signifikan dalam profil hematologi yang terkait dengan lamanya waktu rawat inap pasien Dengue adalah jumlah trombosit yang rendah. Hal ini karena kadar trombosit yang rendah merupakan indikator utama yang dapat menyebabkan komplikasi pendarahan parah dan memerlukan penanganan medis yang lebih intensif.⁴⁶ Kadar persen hematokrit yang tinggi menandakan hemokonsentrasi juga dapat dikaitkan dengan lamanya waktu dirawat di rumah sakit karena merupakan tanda kebocoran plasma ciri khas Dengue yang berat.^{46, 43}

Meskipun tidak berkorelasi kuat seperti jumlah trombosit, jumlah leukosit yang rendah juga dapat dikaitkan dengan perawatan di rumah sakit yang lebih lama dalam beberapa kasus.⁴³ Terdapat beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam menentukan prediktor keparahan berdasarkan hematologi diantaranya waktu melakukan tes darah lengkap dan keterkaitan dengan profil klinis. Waktu tes darah sangat penting untuk menilai tingkat keparahan Dengue karena jumlah trombosit dapat berfluktuasi selama perjalanan penyakit. Selain itu, profil hematologi harus ditafsirkan bersamaan dengan gejala klinis untuk memprediksi lamanya rawat inap secara akurat.⁴⁷

Faktor komorbid yang dapat memengaruhi keparahan Dengue hipertensi, diabetes, dan gangguan jantung merupakan penyakit penyerta yang berhubungan

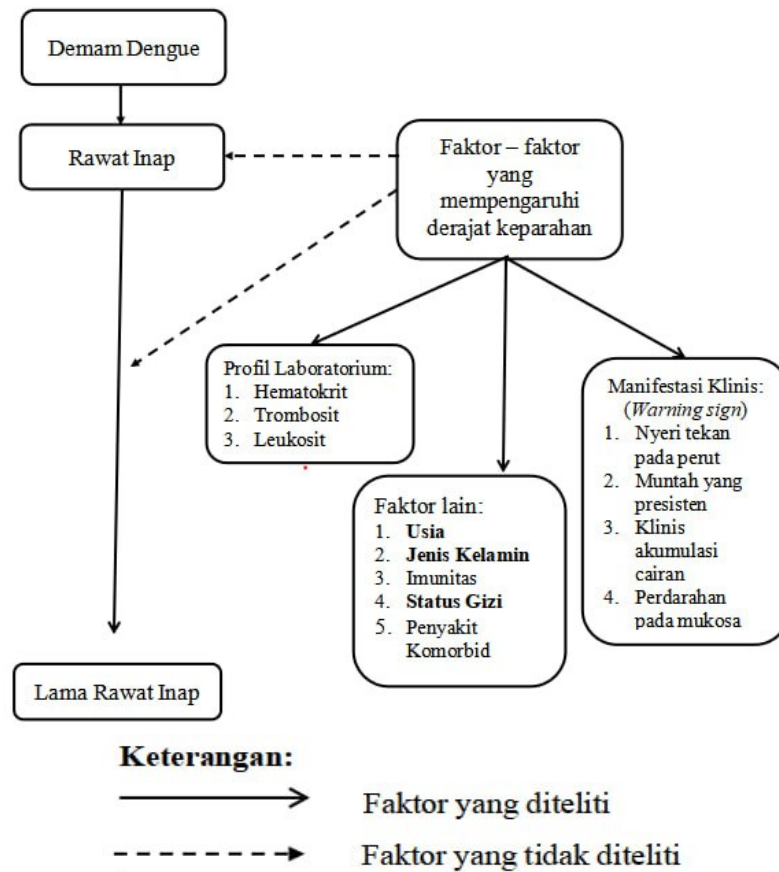
dengan Dengue yang berat. Penyakit penyerta lainnya meliputi obesitas, penyakit paru kronis, dan hiperlipidemia.^{48,49}

2.2 Kerangka Pemikiran

Demam Dengue termasuk penyakit tular vektor yang disebabkan oleh virus Dengue.¹ Manifestasi klinis infeksi Dengue mulai dari gejala ringan hingga berat yang ditandai dengan kebocoran plasma yang diklasifikasikan menjadi tiga: Probable Dengue, Dengue dengan tanda bahaya dan Dengue berat. Manifestasi klinis pada probable Dengue ditandai dengan demam, mual atau muntah, eksantema, sakit kepala atau nyeri retro-orbital, myalgia atau artralgia dan tes peteki atau tourniquet positif. Dengue dengan tanda bahaya menunjukan manifestasi klinik berupa: sakit perut yang berat atau nyeri tekan, akumulasi cairan, perdarahan mukosa, kegelisahan, hipotensi postural atau lipotimia dan pembesaran hati > 2 cm. Dengue berat menunjukkan manifestasi klinis: syok atau gangguan pernafasan akibat kebocoran plasma yang hebat, perdarahan hebat dan gangguan fungsi organ.⁶

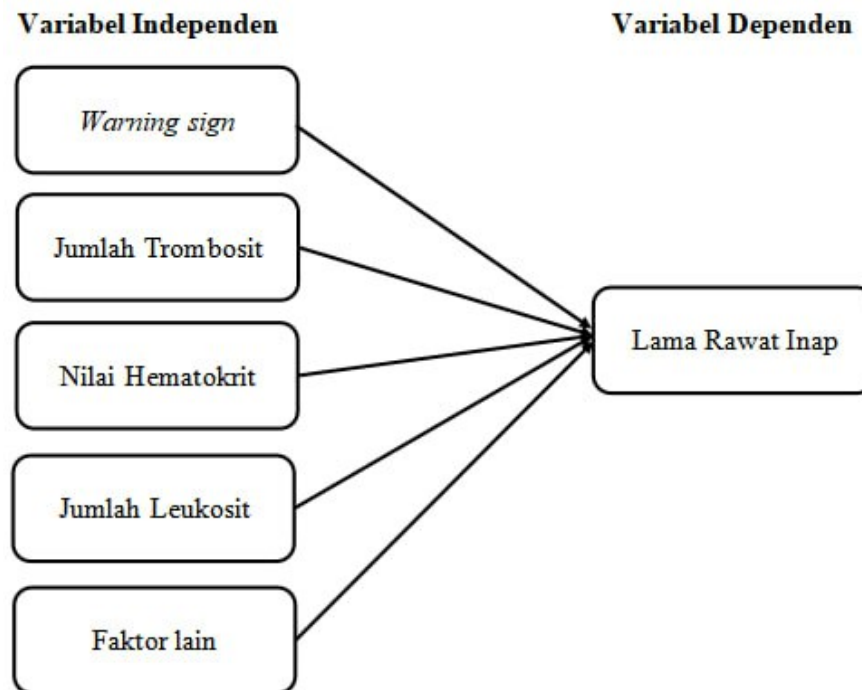
Pemeriksaan laboratorium memainkan peran yang krusial dalam mengonfirmasi infeksi dan memantau perkembangan penyakit, sehingga dapat membedakan demam yang disebabkan oleh Dengue dan non-Dengue. Indikator laboratorium utama untuk infeksi Dengue meliputi kadar persen hematokrit, jumlah leukosit, dan trombosit. Untuk mengkonfirmasi kasus Dengue dibutuhkan pemeriksaan tes darah lengkap untuk memantau penurunan jumlah trombosit dan peningkatan persen hematokrit serta pemeriksaan serologis (IgM dan IgG) dan pemeriksaan antigen (NS1).⁵⁰

Rata-rata lama rawat inap pasien Dengue anak adalah sekitar 4-5 hari di rumah sakit. Kasus Dengue ringan umumnya memerlukan rawat inap yang lebih singkat, sementara kasus yang lebih parah mungkin membutuhkan rawat inap lebih lama.¹³ Faktor-faktor yang mempengaruhi durasi rawat inap meliputi temuan laboratorium seperti jumlah trombosit, persen hematokrit, dan kadar hemoglobin, manifestasi klinis seperti durasi demam sebelum dirawat, adanya komplikasi, tingkat keparahan demam, serta derajat kebocoran plasma.¹⁴ Faktor lain yang dapat mempengaruhi lama rawat inap antara lain: usia, jenis kelamin, status gizi dan komorbid. Pasien dengan status gizi yang baik memiliki kekebalan tubuh yang lebih baik dalam merespon infeksi Dengue. Pasien dengan komorbid memiliki sistem kekebalan tubuh yang lemah sehingga proses pemulihannya lebih lama serta dapat memper berat kondisi klinis.¹⁵ Berkaitan usia belum dapat ditentukan keterkaitannya dengan lama rawat inap namun, semakin muda usia maka tingkat kooperatif dalam perawatan Dengue rendah dan memiliki sistem immunitas yang belum kuat sehingga rentan terjadi manifestasi klinis yang berat. Dengue berat lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pria didasarkan pada asumsi dinding kapiler wanita cenderung lebih rentan mengalami peningkatan permeabilitas kapiler.¹⁴



Gambar 2.6 Kerangka Pemikiran

2.3 Kerangka Konsep



Gambar 2.7 Kerangka Konsep

2.4 Hipotesis

H₀ : Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara faktor – faktor yang berpengaruh terhadap lama rawat inap pada pasien Dengue anak di Rumah Sakit Umum Daerah Cibabat Periode 01 Januari - 31 Desember 2024.

H_a : Terdapat hubungan yang signifikan antara faktor – faktor yang berpengaruh terhadap lama rawat inap pada pasien Dengue anak di Rumah Sakit Umum Daerah Cibabat Periode 01 Januari - 31 Desember 2024.