

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Demam Berdarah *Dengue*

Soegijanto 2006 mengatakan, Demam Berdarah *Dengue* (DBD) merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus *dengue* yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti*. Penyakit ini dapat menyerang setiap orang dan juga dapat menyebabkan kematian, terlebih pada anak-anak serta sering kali menimbulkan wabah. Jika nyamuk *Aedes aegypti* menghisap darah seseorang yang terinfeksi demam berdarah, maka virus *dengue* dapat ikut masuk ke dalam tubuh nyamuk bersamaan dengan darah yang dihisap (Hidayani, 2020).

Demam Berdarah *Dengue* (DBD) atau *Dengue Hemmorrhagic Fever* (DHF) merupakan demam yang diikuti dengan pembesaran hati dan tanda-tanda perdarahan. Pada kasus yang lebih berat dapat mengakibatkan terjadinya kegagalan sirkulasi darah dan syok akibat adanya kebocoran plasma, keadaan tersebut disebut dengan sindrom syok dengue (Kuswiyanto, 2016).

a. Epidemiologi Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

Penyakit Demam Berdarah *Dengue* (DBD) merupakan penyakit akut yang bersifat endemik dan secara periodik dapat mengakibatkan Kejadian Luar Biasa (KLB) bahkan sampai epidemik. Kasus DBD pertama kali di dunia dilaporkan oleh Quintos pada tahun 1954 di Manila, kemudian menyebar di seluruh kawasan Asia Tenggara diantaranya Vietnam (1960), Singapura (1962), Srilanka (1965), dan Myanmar (1968) (Nur'aini, dkk, 2017).

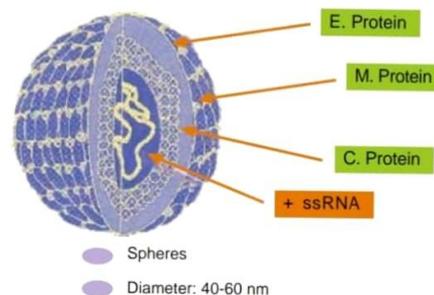
Di Indonesia, kasus DBD pertama kali ditemukan di Surabaya pada tahun 1968 yang kemudian disusul dengan daerah-daerah lain. Jumlah penderita DBD cenderung meningkat dari tahun ke tahun, dan penyakit ini banyak terjadi di kota-kota yang padat penduduknya. Namun dalam beberapa tahun terakhir, penyakit ini juga ditemukan di daerah pedesaan. Berdasarkan hasil penelitian di Indonesia dari tahun 1968-1995, kelompok usia yang sering terinfeksi DBD ialah 5-14 tahun meskipun saat ini semakin banyak kelompok usia yang lebih tua juga menderita DBD (Kuswiyanto, 2016).

b. Virus *Dengue*

Virus dengue termasuk kedalam genus *Flavavirus* dan berasal dari family *Flavaviridae*. *Virus dengue* ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. *Virus dengue* berasal dari kelompok *Arbovirus B* (*arthropod-borne virus*) yaitu virus yang disebabkan oleh artropoda. Masa inkubasi virus ini adalah sekitar 3-15 hari, setelah itu penderita dapat mengalami demam tinggi selama 3 hari berturut-urut (Agustini, 2019).

Virus dengue merupakan virus RNA untai tunggal memiliki empat jenis serotipe yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4 Untuk serotipe virus *dengue* DEN-2 dan DEN-3 lebih sering terjadi pada kasus Dengue Syok Sindrom (DSS) dibandingkan dengan jenis serotipe DEN-1 dan DEN-4 di Asia Tenggara dalam kurun waktu 20 tahun terakhir (Putri, dkk, 2018).

Virus DEN virionnya tersusun dari suatu rangkaian genom RNA yang dikelilingi oleh *nukleokapsid* dan ditutupi oleh suatu *envelope* (selubung) dari lipid yang mengandung 2 protein, yaitu selubung protein (E) dan membran protein (M). Genom RNA virus *dengue* mengode tiga protein struktural, yaitu kapsid (C), membran (M), dan selubung (E) serta tujuh protein non-struktural NS1, NS2a, NS3, NS4a, NS4b, dan NS5 (Kuswiyanto, 2016).



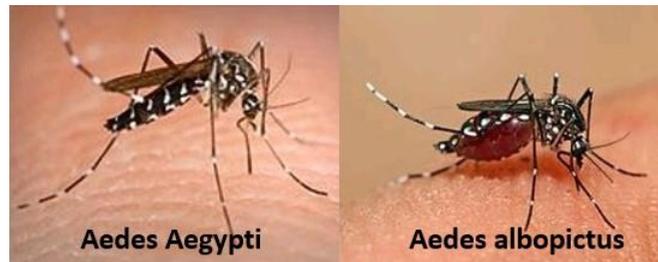
Sumber: Valentine H., Jacob M., 2018

Gambar 2.1 Virus Dengue

c. Vektor

Vektor penyakit Demam Berdarah *Dengue* (DBD) adalah nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Habitat nyamuk *Aedes aegypti* hidup di daerah perkotaan dan memiliki kebiasaan istirahat didalam rumah atau diluar rumah, yang berdampingan dengan tempat perkembang biakannya. Sedangkan nyamuk

Aedes albopictus dapat bertahan hidup di daerah beriklim dingin (Sinaga dan Hartono, 2019).



Sumber: HMKM FK Unud

Gambar 2.2 Nyamuk Penyebab DBD

Vektor utama untuk arbovirus mempunyai sifat *multiple bitter*, antropofilik, dapat bertahan hidup di alam bebas, terbang pada siang hari (pukul 08.00-10.00 dan 14.00-16.00) dengan jarak terbang sekitar 100 m-1 km, dan ditularkan oleh nyamuk betina yang terinfeksi virus didalam air liurnya. (Kuswiyanto, 2016).

d. Patogenesis DBD

Virus *dengue* adalah salah satu mikroorganisme yang hanya dapat hidup didalam sel hidup. Oleh karena itu, demi menjaga keberlangsungan hidupnya virus tersebut harus bersaing dengan sel manusia sebagai penjamu terutama untuk mencukupi kebutuhan protein (Kuswiyanto, 2016).

Virus *dengue* bereplikasi didalam limfosit yang bertransformasi dan mengakibatkan terdapatnya virus dalam jumlah banyak. Hal ini dapat mengakibatkan terbentuknya kompleks antigen-antibodi yang selanjutnya akan mengakibatkan aktivasi sistem komplemen. Selain itu, kompleks antigen-antibodi juga dapat menyebabkan agregasi trombosit dan mengaktifasi sistem koagulasi melalui sel endotel pembuluh darah (Kuswiyanto, 2016).

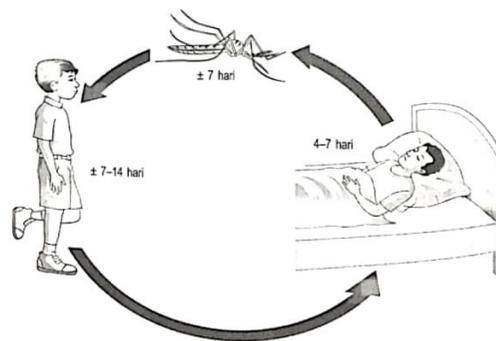
Agregasi trombosit terjadi akibat adanya perlekatan kompleks antigen-antibodi pada membran trombosit menyebabkan pengeluaran ADP (*Adenosin Difosfat*) sehingga trombosit menempel satu sama lain. Adanya *trombus* tersebut akan dihancurkan oleh sistem *retikuloendotelial* sehingga terjadi penurunan trombosit (*trombositopenia*). Agregasi trombosit juga menyebabkan pengeluaran trombosit faktor III yang mengakibatkan terjadinya koagulasi *intravaskuler desiminata* yang ditandai dengan peningkatan FDP (*Fibrinogen Degradation Product*) sehingga terjadinya gangguan faktor pembekuan dan gangguan fungsi trombosit (Kuswiyanto, 2016).

Beberapa faktor risiko yang telah dilaporkan akibat infeksi virus *dengue* diantaranya adalah serotipe virus, antibodi *dengue* yang telah ada dari infeksi sebelumnya atau antibodi maternal pada bayi, genetik dan usia dari penjamu, risiko tinggi pada infeksi sekunder, serta risiko tinggi jika tinggal di wilayah dengan 2 atau lebih serotipe yang bersirkulasi tinggi secara simultan (Kuswiyanto, 2016).

e. Penularan

Virus *dengue* ditularkan kedalam tubuh manusia lewat gigitan nyamuk *Aedes aegypti* betina yang menghisap darah seseorang untuk mematangkan telur yang sudah dibuahi oleh nyamuk jantan. Nyamuk *Aedes aegypti* menggigit pada pagi hari sekitar pukul 09.00-10.00 dan sore 16.00-17.00 khususnya pada tempat-tempat yang agak gelap. Masa inkubasi virus dari mulai digigit sampai menimbulkan gejala penyakit berlangsung selama 2 minggu. Darah penderita DBD sudah mengandung virus setelah 1-2 hari sebelum timbulnya demam (Lumbanraja, 2021).

Virus akan berada didalam darah selama 5-8 hari dan pada saat itu penderita berpotensi sebagai sumber penularan. Bila nyamuk *Aedes* yang sehat menghisap darah penderita DBD, maka virus dapat ikut masuk kedalam tubuh nyamuk. Dan jika nyamuk menggigit orang yang lain, nyamuk akan mengeluarkan virus melalui air liurnya sehingga orang tersebut menjadi terinfeksi virus *dengue* (Lumbanraja, 2021).



Sumber: Widoyono, 2011

Gambar 2.3 Cara Penularan DBD dari Nyamuk ke Manusia

f. Gejala DBD

Penyakit Demam Berdarah *Dengue* ditandai dengan gejala seperti demam tinggi mendadak ($38-40^{\circ}\text{C}$) yang berlangsung selama 2-7 hari, pada pemeriksaan uji tourniquet terdapat adanya puspura (jentik), terjadi pembesaran hati (hepatomegali), tekanan darah menurun yang menyebabkan syok, dan terjadi penurunan trombosit $<100.000/\text{mm}^3$ (trombositopenia). Kemudian akan timbul gejala klinik seperti mual, muntah, penurunan nafsu makan, diare, menggigil, kejang, perdarahan pada hidung dan gusi, sakit kepala, serta feses berlendir dan berdarah. Demam yang dirasakan juga dapat menyebabkan pegal atau sakit pada persendian (Susanti, 2018).

g. Diagnosa Laboratorium

WHO 1997 menyatakan diagnosa klinis untuk infeksi DBD umumnya disertai dengan kriteria klinis dan kriteria laboratoris. Kriteria klinis DBD meliputi demam tinggi mendadak yang berlangsung terus-menerus selama 2-7 hari tanpa sebab yang jelas, terdapat manifestasi perdarahan, pembesaran hati, dan syok. Sedangkan untuk kriteria laboratoris terjadi penurunan jumlah trombosit atau trombositopenia ($<100.000/\text{mm}^3$) dan peningkatan nilai hematokrit atau hemokonsentrasi ($>20\%$). Diagnosis pasti DBD yaitu dengan memperhatikan dua kriteria klinis dan di konfirmasi dengan uji serologi (Kuswiyanto, 2016).

h. Pencegahan

Bentuk usaha pencegahan atau pengendalian DBD adalah dengan memberantas nyamuk yang berperan pada penularan virus *dengue*. Pencegahan dapat dilakukan dengan langkah 3M yaitu, menguras bak mandi, menutup tempat yang dapat menjadi tempat berkembang biak nyamuk, dan mengubur barang-barang bekas yang dapat menampung air (Kuswiyanto, 2016).

Kegiatan lain yang dapat dilakukan untuk mencegah DBD yaitu menghindari gigitan nyamuk pada pagi dan sore hari dengan cara menggunakan obat anti nyamuk, memasang kelambu saat tidur, memelihara ikan pemangsa jentik nyamuk, menanam tanaman pengusir nyamuk, menabur bubuk larvasida pada tempat penampungan air, mengatur cahaya dan ventilasi didalam rumah, serta tidak menggantung pakaian didalam rumah (Muawanah, dkk, 2021).

i. Pengobatan

Fokus pengobatan pada penderita DBD adalah mengatasi perdarahan, syok atau presyok yang dapat dilakukan dengan mengusahakan agar penderita minum sekitar 1,5-2 liter air dalam 24 jam. Penambahan cairan tubuh melalui infus (intravena) dapat dilakan untuk mencegah dehidrasi dan *hemokonsentasi* yang berlebihan. Transfusi trombosit juga dilakukan jika terjadi penurunan trombosit secara drastis. Obat-obatan yang dapat diberikan diantaranya adalah parasetamol (membantu menurunkan demam), garam elektrolit atau oralit (diberikan apa bila disertai diare), dan antibiotik (mencegah infeksi sekunder) (Kuswiyanto, 2016).

2. **Parameter Hematologi**

Hasil pemeriksaan hematologi akan sangat berguna jika ditemukan suatu parameter laboratorium tertentu yang dapat mengukur perjalanan penyakit DBD sehingga kasus tersebut dapat diberikan penanganan yang lebih lanjut. Berdasarkan dari hasil pemeriksaan laboratorium rutin, abnormalitas hematologi yang umum didapatkan yaitu *leukopenia* ringan sampai *leukositosis* sedang, penurunan jumlah trombosit (*trombositopenia*), dan terjadi peningkatan nilai hematokrit atau nilai hematokrit normal. Pada awal tahap demam, *leukopenia* dapat menjadi indikator terjadinya infeksi virus. *Trombositopenia* dapat menandakan ada atau tidaknya gangguan fungsi pembekuan darah, sedangkan nilai hematokrit menandakan permeabilitas vaskuler (Rosdiana, dkk, 2017). Perhitungan jumlah sel darah untuk melakukakukan pemeriksaan kadar darah dalam tubuh dapat dilakukan dengan menggunakan alat otomatis yang disebut *hematology analyzer* (Isma, 2020).

a. Trombosit

Trombosit merupakan fragmen atau potongan-potongan kecil dari sitoplasma megakariosit. Trombosit berukuran sekitar 2-4 μ m dengan bentuk bulat atau lonjong. Normalnya jumlah trombosit didalam tubuh adalah 150.000-400.000 sel/mm³ (Gilang Nugraha, 2017). Menurut WHO, *trombositopenia* merupakan salah satu parameter untuk menegakkan diagnosa laboratorium non spesifik DBD (Dara Ugi, dkk, 2018). *Trombositopenia* pada pasien DBD muncul pada hari ketiga dan akan tetap bertahan selama perjalanan penyakit tersebut (Kafrawi, dkk, 2019).

Trombositopenia pada pasien DBD terjadi karena kompleks antigen-antibodi sebagai akibat dari munculnya antibodi terhadap trombosit (Charisma, 2017). Menurut Liu 2011 antibodi anti-*dengue* ditemukan dapat bereaksi silang dengan trombosit dan endotel sehingga akibatnya bisa mempengaruhi jumlah trombosit, akan tetapi jumlah trombosit juga dapat dipengaruhi oleh faktor yang lain (Jatmiko. 2017). *Trombositopenia* pada DBD disebabkan karena adanya destruksi trombosit pada sistem *retikuloendotelial*, perubahan sistem megakariosit, peningkatan penggunaan faktor-faktor pembekuan, serta *koagulasi intravaskuler* (Ugi, dkk, 2018).

b. Hematokrit

Kadar hematokrit adalah parameter *hemokonsentrasi* dan perubahannya. Kadar hematokrit merupakan konsentrasi (dinyatakan dalam persen) eritrosit dalam 100 ml darah lengkap. Nilai hematokrit akan meningkat (*hemokonsentrasi*) yang disebabkan oleh peningkatan kadar sel darah atau penurunan volume sel darah, misalnya terjadi pada kasus DBD. Nilai hematokrit menurun (*hemodilusi*) disebabkan oleh penurunan seluler darah atau peningkatan kadar plasma darah, seperti pada kasus anemia. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Puspa rini pada tahun 2004, nilai hematokrit dapat dijadikan sebagai acuan dalam menetapkan pasien *dengue* primer atau sekunder (Charisma, 2017).

Nilai normal hematokrit pada bayi baru lahir 44-46%, usia 1-3 tahun 29-40%, usia 4-10 tahun 31-43%, pria dewasa 40-54%, dan pada wanita dewasa 36-46% (Nugraha, 2017). Menurut WHO, *hemokonsentrasi* dengan peningkatan nilai hematokrit > 20% merupakan salah satu kriteria laboratorium untuk diagnosis DBD. Hal ini disebabkan oleh peningkatan permeabilitas kapiler dan perembesan plasma, yang mengakibatkan volume plasma berkurang dan terdapat banyak sel darah merah dalam pembuluh darah sehingga dapat terjadi syok hipovolemik dan kegagalan sirkulasi (Rosdiana, dkk, 2017).

c. Leukosit

Leukosit atau disebut juga dengan sel darah putih merupakan sel yang berperan dalam proses pertahanan tubuh. Leukosit berukuran lebih besar dari eritrosit, tidak berwarna dan memiliki kaki semu (*pseudopodia*). Terdapat 5 jenis

leukosit yaitu neutrofil, eosinofil, basofil, monosit, dan leukosit. Pemeriksaan hitung jumlah leukosit adalah pemeriksaan yang digunakan untuk menentukan adanya peningkatan jumlah leukosit (*leukositosis*) atau penurunan jumlah leukosit (*leukopenia*) yang dapat menjadi suatu tanda adanya infeksi, atau melihat proses perjalanan penyakit serta pengaruh pengobatan. Nilai normal leukosit pada bayi baru lahir adalah 9.000-30.000 sel/mm³, anak usia 2 tahun 6.000-17.000 sel/mm³, anak usia 10 tahun 4.500-13.500 sel/mm³, dan pada dewasa 4.500-10.000 sel/mm³ (Nugraha, 2017).

Pada kasus DBD, jumlah sel darah putih (*leukopenia*) dapat bervariasi mulai dari *leukopenia* sampai *leukositosis* ringan. Penurunan sel darah putih total terjadi karena adanya penurunan jumlah neutrofil yang dapat terlihat saat mendekati akhir fase demam. *Leukopenia* pada infeksi *dengue* disebabkan oleh adanya penekan sumsum tulang sebagai akibat dari infeksi virus, baik secara langsung maupun tidak langsung melalui produksi *sitokin proinflamasi* yang dapat menekan sumsum tulang. Sitokin berperan dalam terjadinya kebocoran vaskuler yang dapat mengakibatkan aktivasi endotel (Ugi, dkk, 2018).

d. Eritrosit

Eritrosit atau sel darah merah adalah sel yang berbentuk cakram bikonkaf, tidak berinti, tidak bergerak, berwarna merah karena mengandung hemoglobin, dan berdiameter 7,5µm serta tebal 2,0µm. Ukuran eritrosit yang sangat kecil dapat menjadi kesulitan dalam menghitung jumlah eritrosit dibandingkan menghitung jumlah leukosit, sehingga dapat menjadi faktor kesalahan dalam pemeriksaan. Jumlah eritrosit didalam darah lebih banyak dibandingkan dengan jumlah leukosit. Nilai normal pada bayi baru lahir adalah sekitar 4,8-7,2 juta sel/mm³, anak 3,8-5,5 juta sel/mm³, pria dewasa 4,6-6,0 juta sel/mm³, dan pada wanita dewasa sekitar 4,0-5,0 juta sel/mm³ (Nugraha, 2017).

Jumlah eritrosit rendah dapat mempengaruhi nilai hematokrit. Hal ini menyebabkan hubungan antara derajat klinik DBD dengan nilai hematokrit yang mengalami peningkatan atau penurunan. Ukuran eritrosit juga dapat mempengaruhi viskositas darah. Bila ukuran eritrosit kecil dapat menyebabkan viskositas darah menjadi rendah dan mempengaruhi nilai hematokrit (Rosdiana, dkk, 2017).

3. Uji Serologi

Rapid Test dengue merupakan salah satu pemeriksaan yang digunakan untuk mendeteksi antibodi IgM dan IgG pada pasien DBD (Novelia, dkk, 2016). Pemeriksaan ini dapat mengenali antibodi spesifik virus *dengue* baik immunoglobulin M (IgM) untuk mendeteksi jenis infeksi primer, dan immunoglobulin G (IgG) untuk mendeteksi jenis infeksi sekunder. Antibodi IgM dapat menandakan seseorang baru saja terinfeksi virus *dengue* untuk pertama kalinya. Sedangkan antibodi IgG dapat menunjukkan infeksi berulang atau sebelumnya pernah menderita DBD. Infeksi *dengue* primer sering bersifat subklinis, sehingga jumlah pasien rawat inap lebih sedikit bila dibandingkan dengan infeksi sekunder yang gejalanya lebih berat dan dapat menuju *Dengue Syok Sindrom* (DSS) (Agung, dkk, 2017).

B. Kerangka Konsep

