

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

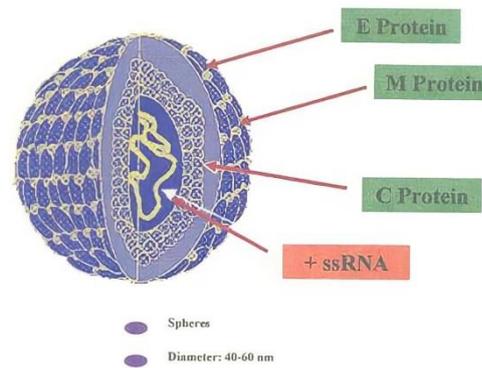
1. Demam Berdarah Dengue

Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah penyakit yang disebabkan oleh virus dengue yang berasal dari genus *Flavivirus*, dan family *Flaviviridae*. Demam Berdarah Dengue (DBD) ditularkan melalui gigitan nyamuk dari genus *Aedes*, terutama *Aedes aegypti*. Penyakit DBD muncul sepanjang tahun dan dapat menyerang seluruh kelompok umur. Munculnya penyakit ini dipengaruhi oleh kondisi lingkungan dan perilaku hidup masyarakat (WHO, 2022).

Penyakit DBD disertai pembesaran hati dan tanda-tanda perdarahan pada keadaan yang lebih parah dapat terjadi kegagalan sirkulasi darah dan penderita jatuh dalam keadaan syok akibat kebocoran plasma. Serangan penyakit DBD dapat muncul kapan saja dan menyerang siapa saja mulai dari anak-anak hingga lanjut usia, orang yang sehat hingga yang sedang sakit, semua berpotensi terkena penyakit DBD yang berbahaya dan mematikan (Kuswiyanto, 2016)

a. Virus Dengue

Virus dengue adalah RNA virus yang merupakan anggota famili *flaviviridae* dan genus *flavivirus*. *Flavivirus* berbentuk sferis dengan diameter 40-60 nm. Secara antigenik terdapat empat serotipe dari varis dengue, yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4. Keempat serotipe virus ini terdapat di Indonesia dan dilaporkan bahwa serotipe virus DEN-3 sering menimbulkan wabah, sedangkan di Thailand penyebab wabah yang dominan adalah virus DEN-2. Virus DEN virionnya tersusun oleh suatu selubung dari lipid yang mengandung 2 protein, yaitu selubung protein (E) dan protein membran (M). Genome RNA virus dengue mengode tiga protein struktural, kapsid (C), membran (M), dan selubung (E) serta tujuh protein non-struktural, yaitu NS1, NS2a, NS3, NS4a, NS4b, dan NS5 (Kuswiyanto, 2016).



Gambar 2.1 Struktur virus dengue

Sumber: Kementerian Kesehatan RI, 2011

b. Epidemiologi

Infeksi virus dengue pada manusia mengakibatkan manifestasi klinis yang bervariasi antara lain, demam dengue, *dengue hemorrhagic fever* (DHF), dan *dengue shock syndrome* (DSS). Infeksi virus dengue telah ada di Indonesia sejak abad ke-18 seperti yang dilaporkan oleh David Blyon. Saat itu infeksi virus dengue menimbulkan penyakit yang dikenal sebagai demam lima hari (*vijfdaagse koorts*) kadang juga disebut sebagai demam sendi (*knokkel koorts*) (Kuswiyanto, 2016).

Penyakit DBD di Indonesia, pertama kali dijumpai di Surabaya pada tahun 1968 kemudian disusul dengan daerah-daerah lain. Jumlah penderita DBD mengalami peningkatan dari tahun ke tahun, penyakit ini banyak terjadi di kota yang padat penduduknya. Akan tetapi, dalam beberapa tahun terakhir, penyakit ini juga terjangkit di daerah pedesaan. Berdasarkan penelitian di Indonesia pada tahun 1968-1995 kelompok umur yang paling sering terkena ialah 5-14 tahun walaupun saat ini banyak kelompok umur lebih tua menderita DBD. Saat ini jumlah kasus masih tetap tinggi rata-rata 10-25/100.000 penduduk, tetapi angka kematian telah menurun bermakna <2% (Kuswiyanto, 2016)

c. Vektor

Virus dengue ditularkan kepada manusia terutama melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti*. Selain itu, dapat juga ditularkan oleh nyamuk *Aedes albopictus*. Nyamuk *Aedes aegypti* hidup di daerah tropis dan subtropis dengan suhu 28-32°C dan kelembapan yang tinggi serta tidak

dapat hidup di ketinggian 1000m, nyamuk betina yang terinfeksi bersifat 'multiple biters' (menggigit beberapa orang karena sebelum nyamuk tersebut kenyang sudah berpindah tempat), dapat hidup dialam bebas, terbang siang hari hingga sore hari (Kuswiyanto, 2016).

d. Patogenesis

Beberapa patogenesis yang dianut untuk infeksi virus dengue yaitu hipotesis infeksi sekunder (teori *secondary heterologous infection*), teori virulensi, dan hipotesis *antibody dependent enhancement* (ADE). Hipotesis infeksi sekunder menyatakan secara tidak langsung bahwa pasien yang mengalami infeksi yang kedua kalinya dengan serotipe yang berbeda mempunyai risiko lebih besar untuk menderita DBD berat. Hipotesis antibody dependent enhancement (ADE) adalah suatu proses ketika antibodi non-netralisasi yang terbentuk pada infeksi primer membentuk kompleks antigen-antibodi dengan antigen pada infeksi kedua yang serotipenya berbeda (Kuswiyanto, 2016).

Teori virulensi menurut Russel (1990), mengatakan bahwa DBD berat terjadi pada infeksi primer dan bayi usia <1 tahun. Serotipe DEN-3 akan menimbulkan manifestasi klinis yang berat dan fatal, serta serotipe DEN-2 menyebabkan syok (Kuswiyanto, 2016).

Replikasi virus dengue terjadi dalam limfosit yang bertransformasi akibat terdapatnya virus dalam jumlah banyak yang mengakibatkan terbentuknya aktivasi sistem komplemen. Pelepasan C3a dan C5a akibat aktivasi C3 dan C5 dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah dan merembesnya plasma dari ruang intravaskular ke ruang ekstrasvaskular. Perembesan plasma ini dibuktikan dengan meningkatnya nilai hematokrit, menurunnya kadar natrium dan terdapat cairan dalam rongga serosa (Kuswiyanto, 2016).

Kompleks antigen-antibodi menyebabkan agregasi trombosit dan mengaktifasi sistem koagulasi melalui kerusakan sel endotel pembuluh darah. Agregasi trombosit terjadi akibat pelekatan kompleks antigen-antibodi pada membran trombosit yang mengakibatkan pengeluaran adenosin fosfat sehingga trombosit melekat satu sama lain. Adanya

trombus ini akan dihancurkan oleh sistem retikuloendotelial sehingga terjadi trombositopenia. Disamping itu aktivasi koagulasi menyebabkan aktivasi faktor hageman mengakibatkan aktivasi kinin yang memacu peningkatan permeabilitas kapiler sehingga mempercepat terjadinya syok. Jadi perdarahan masif disebabkan oleh trombositopenia, penurunan faktor pembekuan, kelainan trombosit hingga kerusakan dinding endotel kapiler (Kuswiyanto, 2016).

e. Infeksi Virus Dengue

Infeksi pada virus dengue dibagi menjadi dua, yaitu infeksi primer dan infeksi sekunder. Infeksi primer (IgM (+)) merupakan infeksi yang pertama kali oleh salah satu serotipe virus dengue dan menyebabkan kekebalan dalam waktu yang cukup lama. Infeksi primer pada penderita DBD ditandai dengan munculnya antibodi IgM dalam darah pada hari ke-3 sampai hari ke-5 setelah gejala muncul dan menghilang dalam waktu 3 bulan. Sedangkan infeksi sekunder (IgG (+)) merupakan infeksi kedua kali oleh virus dengue dengan serotipe yang berbeda yang memberikan kekebalan dalam waktu pendek. Infeksi sekunder ditandai dengan meningkatnya kadar antibodi IgG pada hari ke-2 sakit (Satari, 2012)

f. Gejala

Gejala khas dari DBD yaitu meningkatnya suhu secara mendadak (umumnya antara 39-40⁰C, bersifat bifasik, menetap antara 5-7 hari) disertai menggigil, nyeri dibagian kepala, wajah kemerahan. Dalam waktu 24 jam terasa nyeri retro orbital terutama pada pergerakan mata atau jika bola mata ditekan, fotofobia, serta nyeri otot dan sendi. Pada fase awal demam ditemukan ruam yang tampak di area wajah, leher, dan dada. Akhir fase demam (hari ke-3 atau ke-4) ruam berbentuk makulopapular atau skarlatina. Pada fase kovalensens suhu turun dan timbul petekie yang menyeluruh pada kaki dan tangan. Perdarahan kulit banyak terjadi pada uji tourniquet positif dengan atau tanpa petekie. Ada dua gejala yang muncul pada penyakit DBD, yaitu:

1) *Dengue Hemoragic Fever* (DHF) tanpa syok

Rasa haus dan dehidrasi yang ditimbulkan akibat demam tinggi, anoreksia dan muntah sehingga harus diberi minum sebanyak 1,5-2 liter dalam waktu 24 jam (teh manis, sirup, atau susu), selain itu pemberian oralit pada beberapa penderita jika mengalami diare, lalu diberikan antipiretik untuk menurunkan demam penderita, jika penderita terus muntah diberikan infus cairan intravena.

2) *Dengue shock syndrome* (DSS)

Syok pada demam berdarah terjadi karena kebocoran pipa pembuluh darah yang berkumpul di rongga-rongga tubuh, yaitu pada rongga perut dan rongga dada, akibatnya pipa pembuluh darah menjadi kolaps dan diatasi dengan infus.

Penatalaksanaan syok:

- a) Penggantian volume: terapi awal menggunakan ringer laktat, cairan harus diberikan secara tepat.
- b) Dilakukan transfusi darah jika didapati indikasi perdarahan gastrointestinal hebat (Kuswiyanto, 2016).

g. Diagnosa Laboratorium

Beberapa metode dapat digunakan untuk diagnosis infeksi virus dengue. Sampel pasien yang dikumpulkan selama minggu pertama sakit harus diuji dengan metode yang disebutkan di bawah ini:

1. Metode Isolasi Virus

Virus dapat diisolasi dari darah selama beberapa hari pertama terinfeksi. Berbagai metode reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) tersedia dan dianggap sebagai gold standar. Virus juga dapat dideteksi dengan menguji protein yang diproduksi virus, yang disebut NS1.

2. Metode Serologi

Metode serologi yang mendeteksi adanya antibodi spesifik terhadap dengue berupa antibodi total yaitu menggunakan rapid test IgG IgM yang dapat mengkonfirmasi adanya infeksi dengan deteksi antibodi anti-dengue. Antibodi IgM terdeteksi 1 minggu setelah infeksi dan tetap terdeteksi

selama sekitar 3 bulan. Tingkat antibodi IgG membutuhkan waktu lebih lama untuk berkembang dan bertahan di dalam tubuh selama bertahun-tahun. Kemunculan IgG merupakan indikasi bahwa sudah pernah terinfeksi sebelumnya (WHO, 2022).

3. Parameter Hematologi

Parameter hematologi standar seperti jumlah trombosit dan hematokrit adalah bagian penting dari diagnosis infeksi dengue. Trombositopenia, penurunan jumlah trombosit di bawah 100.000 sel/mm^3 darah dapat dicurigai terkena infeksi virus dengue. Trombositopenia biasanya ditemukan antara hari ketiga dan kedelapan sakit sering sebelum atau bersamaan dengan perubahan hematokrit. Hemokonsentrasi dengan peningkatan hematokrit 20% atau lebih dianggap sebagai bukti definitif peningkatan permeabilitas vaskular dan kebocoran plasma biasanya meningkat pada hari ketiga demam (WHO, 2011).

h. Pencegahan

Pencegahan penyakit demam berdarah dapat dilakukan dengan cara membersihkan tempat penampungan air bersih yang dapat menjadi tempat berkembang biaknya nyamuk *Aedes aegypti*, seperti tempayan, ban mobil bekas, bak mandi, kaleng bekas. Menjaga daya tahan tubuh seperti berolahraga, mengonsumsi makanan bergizi seimbang, dan istirahat yang cukup juga penting dalam mencegah penyakit demam berdarah dengue. Sebaiknya juga memasang kawat nyamuk pada ventilasi udara, memakai kelambu saat tidur dan menggunakan pakaian tertutup serta memakai lotion anti nyamuk sehingga dapat mencegah dari gigitan nyamuk demam berdarah (Frida, 2019).

2. Pemeriksaan Laboratorium

a. Trombosit

Jumlah trombosit di dalam tubuh orang dewasa berkisar antara 150.000-400.000 sel/mm³. Trombosit merupakan komponen terpenting dalam respon hemostasis yang saling berkaitan erat dengan komponen-komponen hemostasis lainnya. Trombosit berukuran sangat kecil sekitar 2-4µm, berbentuk bulat atau lonjong. Dapat bergerak aktif karena mengandung protein rangka sel yang menunjang perpindahan trombosit secara cepat dari keadaan tenang menjadi aktif jika terjadi kerusakan pembuluh darah (Nugraha, 2017).

Trombosit memiliki fungsi dalam membentuk sumbatan terhadap cedera vaskuler dengan cara melakukan pelekatan terhadap dinding pembuluh darah yang rusak, melakukan pelekatan trombosit dengan trombosit sehingga terjadi pengumpulan trombosit dan reaksi pelepasan (Nugraha, 2017).

Trombositopenia merupakan keadaan dimana berkurangnya jumlah trombosit dibawah normal yaitu ≤ 100.000 sel/mm³. Trombositopenia umumnya merupakan temuan yang sering dijumpai pada DBD. Penurunan jumlah trombosit di bawah 100.000 per mm³ biasanya ditemukan antara hari ketiga dan kesepuluh sakit, sebelum atau bersamaan dengan perubahan nilai hematokrit (WHO, 2011). Trombositopenia merupakan salah satu kriteria sederhana yang diusulkan oleh WHO sebagai diagnosis klinis penyakit demam berdarah dengue. Pada penderita DBD, trombositopenia terjadi karena menurunnya produksi trombosit di sumsum tulang, peningkatan penghancuran trombosit di Sistem Endotel Retikulo (RES) dan agregasi dari trombosit oleh endotel vaskular yang rusak dan diduga karena koagulasi intravaskular (Suseno and Nasronudin, 2015).

Metode pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk menghitung jumlah trombosit ada beberapa cara yaitu:

1) Cara langsung (Rees dan Ecker)

Darah diencerkan dengan larutan Rees Ecker yang mengandung zat warna biru dari *brilliant cresyl blue* sehingga darah yang diencerkan menggunakan BCB, trombosit akan tampak terang kebiruan di bawah mikroskop, jumlah dikalikan 2000 akan menghasilkan jumlah trombosit per μl darah (Nugraha, 2017).

2) Cara tak langsung (Fonio)

Darah dibuat apusan dan dipulas dengan pewarnaan Wright atau Giemsa. Hitung jumlah trombosit yang terlihat bersama dengan 1000 eritrosit sehingga menghasilkan jumlah eritrosit per μL darah (Nugraha, 2017).

b. Hematokrit

Hematokrit merupakan pemeriksaan untuk menentukan perbandingan eritrosit terhadap volume darah dalam 100 ml darah, yang ditetapkan dalam satuan %. Pemeriksaan ini menggambarkan komposisi eritrosit dan plasma dalam tubuh. Normalnya nilai hematokrit pada pria 40-54% dan untuk wanita 36-46% (Nugraha, 2017).

Peningkatan nilai hematokrit atau hemokonsentrasi dapat dijumpai pada DBD, dan merupakan indikator yang peka akan terjadinya perembesan plasma. Nilai hematokrit biasanya mulai meningkat pada hari ketiga dari perjalanan penyakit dan makin meningkat sesuai dengan proses perjalanan penyakit demam berdarah dengue. Peningkatan nilai hematokrit merupakan manifestasi hemokonsentrasi yang terjadi akibat kebocoran plasma ke dalam ruang ekstravaskuler dengan efusi cairan serosa melalui kapiler yang rusak. Akibat kebocoran ini volume plasma berkurang yang dapat mengakibatkan syok hipovolemik dan kegagalan sirkulasi (Suseno and Nasronudin, 2015). Hemokonsentrasi dengan peningkatan hematokrit $>20\%$ pada pasien DBD, mencerminkan peningkatan permeabilitas kapiler dan perembesan plasma. Perlu mendapat perhatian, bahwa nilai hematokrit dapat dipengaruhi oleh penggantian cairan atau perdarahan (Dirjen P2 & PL Kemenkes RI, 2017).

Metode-metode pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk

menetapkan nilai hematokrit yaitu metode makro menurut Wintrobe dan metode mikro.

1) Metode makro menurut Wintrobe

Tabung wintrobe di isi dengan darah antikoagulan kemudian disentrifuge selama 30 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Pada hasil penetapan diperhatikan warna plasma dapat dibandingkan dengan larutan kalium bichromat, tebalnya lapisan putih sel-sel merah yang tersusun dari leukosit dan trombosit (buffy coat) dan volume sel-sel darah merah (Nugraha, 2017).

2) Metode mikro

Tabung mikropipiler yang dibuat khusus untuk penetapan mikrohematokrit dengan darah. Kemudian dilakukan sentrifugasi selama 3-5 menit dengan kecepatan 16.000 rpm atau lebih. Penetapan nilai hematokrit dengan menggunakan grafik atau alat khusus (Kurniawan, 2016).

c. Rapid Test Dengue

Pemeriksaan rapid test dengue IgG/IgM merupakan tes cepat dengan teknik pengujian *immunochromatographic* untuk mendeteksi secara kualitatif sekaligus membedakan antibodi IgG dan IgM terhadap virus dengue. *Dengue Rapid Test* mendiagnosis infeksi virus primer melalui penentuan *cut-off* kadar IgM dan IgG dimana *cut-off* IgM ditentukan untuk dapat mendeteksi antibodi IgM yang secara khas muncul pada infeksi virus dengue primer dan sekunder, sedangkan *cut off* antibodi IgG ditentukan hanya mendeteksi antibodi kadar tinggi yang secara khas muncul pada infeksi virus dengue sekunder. Hanya respons antibodi IgG infeksi sekunder aktif saja yang dideteksi. Pada infeksi primer IgG muncul pada setelah hari ke-14, namun pada infeksi sekunder IgG timbul pada hari ke-2 (Dirjen P2 & PL Kemenkes RI, 2017).

Interpretasi hasil rapid test dengue adalah apabila garis muncul pada IgM dan kontrol test tanpa garis IgG, maka Positif Infeksi Dengue Primer. Sedangkan apabila muncul tiga garis pada kontrol, IgM, dan IgG dinyatakan sebagai Positif Infeksi Sekunder. Beberapa pada kasus dengue

sekunder tidak muncul garis IgM, hanya muncul pada garis kontrol dan IgG saja. Pemeriksaan dinyatakan negatif apabila hanya garis kontrol yang terlihat. Ulangi pemeriksaan dalam 2-3 hari lagi apabila gejala klinis kearah DBD. Pemeriksaan dinyatakan invalid apabila garis kontrol tidak terlihat dan hanya terlihat garis pada IgM dan/atau IgG saja (Dirjen P2 & PL Kemenkes RI, 2017).

B. Kerangka Konsep

