

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Demam Berdarah *Dengue*(DBD)

Demam Berdarah *Dengue* adalah penyakit yang disebabkan oleh virus *dengue* yang ditularkan ke manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes Aegypti* dan *Aedes Albopictus*. Di Indonesia merupakan daerah endemik yang tersebar di seluruh tanah air. Gejalanya meliputi demam tiba-tiba, sakit kepala, nyeri di belakang bola mata, mual dan gejala pendarahan seperti mimisan atau gusi berdarah dan kemerahan pada permukaan tubuh pada mereka yang terkena (Kemenkes, 2016).

Umumnya pasien DBD mengalami fase demam yang berlangsung 2 sampai 7 hari, fase pertama: selama 1-3 hari ini pasien merasakan demam yang cukup tinggi yaitu 40°C, kemudian pada fase kedua pasien mengalami tahap kritis pada hari ke 4-5, pada tahap ini pasien mengalami demam 37°C dan pasien Pada tahap ini, jika anda merasa sudah bisa beraktivitas kembali (sembuh), jika tidak mendapat pengobatan yang giat, bisa terjadi kondisi yang fatal, yaitu jumlah trombosit darah menurun drastis akibat pecahnya pembuluh darah (perdarahan). Pada tahap ketiga, hal ini terjadi dalam 6-7 hari, penderita kembali merasakan demam, tahap ini disebut dengan pemulihan, pada tahap ini trombosit darah perlahan kembali normal (Kemenkes, 2016).

DBD diklasifikasikan menjadi empat tingkatan keparahan mana derajat III dan IV dianggap DSS. Adanya trombositopenia dengan disertai hemokonsentrasi membedakan derajat I dan II DBD dari DF :

- Derajat I : Demam disertai dengan gejala konstitusional non-spesifik; satu-satunya manifestasi perdarahan adalah tes tourniket positif dan/atau memar.
- Derajat II : Perdarahan spontan selain manifestasi pasien pada Derajat I, biasanya pada bentuk perdarahan kulit atau perdarahan lain.

Derajat III : Gagal sirkulasi dimanifestasikan dengan nadi cepat dan lemah serta penyempitan tekanan nadi atau hipotensi, dengan adanya kulit dingin dan lembab serta gelisah.

Derajat IV : Syok hebat dengan tekanan darah atau nadi tidak terdeteksi.

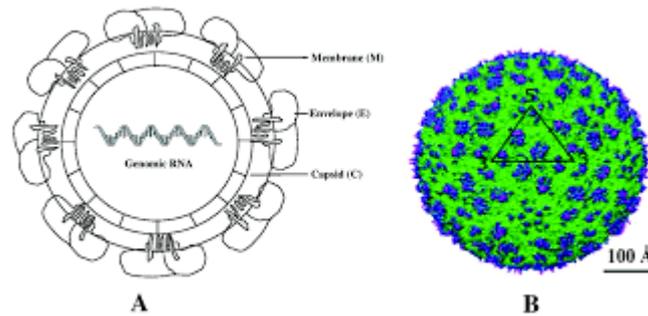
a. Epidemiologi Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

DBD masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang utama di Indonesia. Dengan meningkatnya mobilitas dan kepadatan penduduk, maka jumlah penderita dan luas wilayah persebarannya bertambah. DBD pertama kali ditemukan di Indonesia pada tahun 1968, yaitu di kota Surabaya, dimana sebanyak 58 orang terinfeksi dan 24 diantaranya meninggal dunia (Angka Kematian:41,3%) (Masriadi, 2017).

Kasus DBD pertama di Indonesia terjadi di Surabaya pada tahun 1968. DBD telah ditemukan di 200 kota di 27 Provinsi, dan telah terjadi KLB akibat DBD. Profil Kesehatan Provinsi Jawa Tengah Tahun 1999 melaporkan bahwa kelompok umur 5-14 tahun yang paling banyak mengalami serangan sebesar 42% dan kelompok umur 15-44 tahun sebesar 37%. Informasi tersebut berasal dari informasi spesialis rumah sakit. Rata-rata kejadian DBD adalah 6-27 kasus per 100.000 penduduk (Masriadi, 2017).

b. Virus *Dengue*

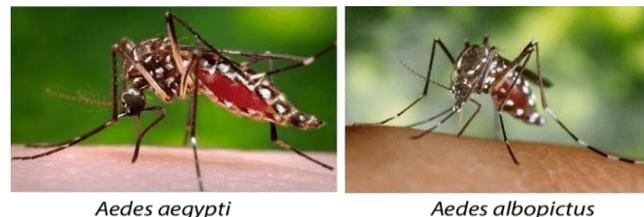
Virus *dengue* termasuk dalam famili *Flaviviridae*. Virus *dengue* adalah virus RNA berantai tunggal yang dikelilingi oleh nukleokapsid ikosahedron dan diselubungi membran lipid. Diameter virion kira-kira 50 nm. Genom *flavivirus* memiliki panjang sekitar 11kb dan urutan genom lengkapnya dapat mengisolasi keempat serotipe. Genom ini terdiri dari tiga gen protein struktural, yaitu yang mengkode nukleokapsid atau protein inti, protein terkait membran (M) dan amplop (E), dan gen protein non-struktural (NS). Hingga saat ini, 68 anggota keluarga *flavivirus* telah diidentifikasi, 29 di antaranya bersifat patogen pada manusia. Virus dengan empat serotipe disebut DENV-1, DENV-2, DENV-3 dan DENV-4. Jika salah satu serotipe terinfeksi, maka akan memberikan kekebalan seumur hidup terhadap serotipe yang sama tetapi tidak terhadap serotipe lainnya. Keempat serotipe ini menghasilkan gejala mulai dari perdarahan tanpa gejala hingga fatal (Herry Garna, 2012).



Sumber: Kostyuchenko et al. 2014
Gambar 2.1 Virus *Dengue*

c. Vector

Vektor utama DBD adalah *Aedes aegypti* dan famili *Stegomyia*. Nyamuk ini menggigit manusia pada siang hari, bertelur di air bersih seperti air minum, air mandi dan genangan air hujan disekitar rumah. Virus *dengue* juga ditemukan pada bakteri *Aedes albopictus*. Beberapa wabah di daerah Pasifik terus melibatkan banyak spesies sebagai vektor. DBD terjadi ketika beberapa jenis virus *dengue* ditularkan secara bersamaan atau berurutan. Sejak tahun 1983, demam *dengue* tipe 3 di Asia Tenggara sering dikaitkan dengan gejala yang parah seperti ensefalopati, hipoglikemia, peningkatan enzim hati yang mencolok, dan terkadang penyakit kuning. Tidak ada perbedaan yang jelas antara kejadian infeksi dengue menurut jenis kelamin dan umur (Widagdo, 2012).



Sumber: Zika Virus, 2021

Gambar 2.2 Nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*

d. Patogenesis DBD

Berdasarkan data yang ada, terdapat bukti kuat bahwa mekanisme imunopatologi berkontribusi terhadap terjadinya demam berdarah *dengue* dan *dengue shock syndrome*. Respon imun yang diketahui berperan dalam patogenesis DBD adalah (Masriadi, 2017).

1. Respon humoral berupa pembentukan antibodi yang berperan dalam proses netralisasi virus, sitolisis yang diperantarai komplemen dan sitotoksin yang diperantarai antibodi. Antibodi terhadap virus *dengue* berperan dalam

mempercepat replikasi virus pada monosit atau makrofag. Hipotesis ini disebut peningkatan ketergantungan antibodi (ADE).

2. Limfosit T, baik Thelper (CD4) maupun T sitotoksik (CD8), berperan dalam respon imun seluler terhadap virus *dengue*. Diferensiasi Thelper, yaitu TH1, menghasilkan inter ferongamma, IL-2 dan limfokin. Pada saat yang sama, TH2 menghasilkan IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10. Monosit dan makrofag berpartisipasi dalam fagositosis virus dengan mengopsonisasi antibodi. Namun, prosesfagositosis ini meningkatkan replikasi virus dan sekresi sitokin oleh makrofag.
3. Aktivasi komplemen yang disebabkan oleh kompleks imun menyebabkan terbentuknya C3a dan C5a.

Saat kita terinfeksi oleh virus *dengue* maka virus tersebut akan mengeluarkan racun yang dapat mengakibatkan dinding pembuluh darah kita melebar. Ketika dinding ini melebar maka cairan dapat keluar. Kebocoran plasma ini akan mudah dilihat dari keadaan yang semakin buruk seperti keadaan lemas berlebihan pada tahap awal hingga keadaan syok. Keadaan syok ini dapat ditandai dengan badan yang sangat lemas, sesak nafas, pendarahan yang spontan, urin yang berkurang, peningkatan dari denyut nadi, penurunan dari tekanan darah hingga penurunan kesadaran. Pada pemeriksaan laboratorium keadaan kebocoran plasma ini dapat dilihat dari kadar hematokrit atau kekentalan darah. Semakin tinggi hematokrit berarti sudah terjadi keadaan kebocoran plasma. Keadaan ini juga dapat dilihat melalui kadar dari albumin serta fungsi hati. Kebocoran plasma pun dapat dilihat dengan pemeriksaan paru-paru dimana pada keadaan kebocoran plasma yang berat pada paru-paru dapat ditemukan adanya cairan. Kebocoran plasma pada demam berdarah hanya dapat diobati dengan pemberian cairan. Pemberian cairan yang dianjurkan adalah melalui pembuluh darah, oleh karena pada keadaan ini di perlukan koreksi cairan yang agresif.

e. Penularan

Virus *dengue* ditularkan sebagian besar oleh nyamuk *Aedes*, khususnya tipe nyamuk *Aedes aegypti*. Biasanya nyamuk ini hidup diantara garis lintang 35° Utara dan 35° Selatan, ketinggian dibawah 1000 m. Nyamuk tersebut sering menggigit pada siang hari, satu gigitan dapat menginfeksi manusia. Terkadang,

nyamuk juga tertular *dengue* dari manusia. Jika nyamuk betina yang menggigit orang yang terinfeksi, nyamuk tersebut dapat tertular virus. Awalnya virus hidup di sel yang menuju saluran pencernaan nyamuk. Sekira 8 hingga 10 hari berikutnya, virus menyebar ke kelenjar saliva nyamuk, yang memproduksi saliva. Ini berarti bahwa saliva yang diproduksi oleh nyamuk tersebut terinfeksi virus *dengue*. Oleh karena itu, ketika nyamuk menggigit manusia, saliva yang terinfeksi tersebut masuk ke dalam tubuh manusia dan menginfeksi manusia tersebut. Virus seperti ini tidak menimbulkan masalah pada nyamuk yang terinfeksi, yang akan terus terinfeksi sepanjang hidupnya. Nyamuk *Aedes aegypti* adalah nyamuk yang paling banyak menyebarkan *dengue*. Ini karena nyamuk tersebut menyukai hidup berdekatan dengan manusia dan makan dari manusia sebagai pengganti dari binatang. Nyamuk juga suka bertelur di wadah-wadah air yang dibuat oleh manusia. *Dengue* juga dapat disebarkan melalui produk darah yang telah terinfeksi dan melalui donasi organ. Jika seseorang dengan *dengue* mendonasikan darah atau organ tubuh, yang kemudian diberikan kepada orang lain, orang tersebut dapat terkena *dengue* dari darah atau organ yang didonasikan tersebut. Di beberapa negara, seperti Singapura, *dengue* biasa terjadi. Di negara ini, antara 1,6 dan 6 transfusi darah dari setiap 10.000 menularkan *dengue*. Virus *dengue* juga dapat ditularkan dari ibu ke anaknya selama kehamilan atau ketika anak tersebut dilahirkan. *Dengue* biasanya tidak ditularkan dengan cara-cara lain (Siswanto dan Usnawati, 2019).

f. Gejala DBD

Penyakit DBD ditandai dengan gejala seperti demam tinggi mendadak (38-40°C) yang berlangsung selama 2-7 hari, pada pemeriksaan uji tourniquet terdapat adanya puspura (jentik), terjadi pembesaran hati, tekanan darah menurun yang menyebabkan syok, dan terjadi penurunan trombosit < 150.000/mm³(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

Tes diagnosis DBD merupakan bagian dari proses klinis untuk menentukan diagnosis. Diagnosis DBD ditegakkan pemeriksaan laboratorium. Jenis pemeriksaan laboratorium DBD dapat berupa :

1. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium meliputi kadar hemoglobin, kadar hematokrit, jumlah trombosit, dan hapusan darah tepi untuk melihat adanya limfositosis relatif disertai gambaran limfosit plasma biru (sejak hari ke-3). Trombositopenia umumnya dijumpai pada hari ke 3-8 sejak timbulnya demam. Hemokonsentrasi dapat dijumpai mulai demam pada hari ke-3.

2. Pemeriksaan Antigen Spesifik

Salah satu metode pemeriksaan terbaru yang sedang berkembang adalah pemeriksaan antigen spesifik virus *dengue*, yaitu antigen non struktural protein 1 (NS1). Antigen NS1 diekspresikan dipermukaan sel yang terinfeksi virus *dengue* (Masriadi, 2017).

h. Pencegahan

Beri penyuluhan, informasikan kepada masyarakat untuk membersihkan tempat perindukan nyamuk dan melindungi diri dari gigitan nyamuk dengan memasang kawat kasa, perlindungan dengan pakaian dan menggunakan obat gosok anti nyamuk.

Lakukan survei di masyarakat untuk mengetahui tingkat kepadatan vektor nyamuk, untuk mengetahui tempat perindukan dan habitat larva, biasanya untuk *Aedes aegypti* adalah tempat penampungan air buatan atau alam yang dekat dengan pemukiman manusia (misalnya ban bekas, vas bunga, tendon penyimpanan air) dan membuat rencana pemberantasan sarang nyamuk serta pelaksanaannya.

Salah satu menyingkirkan tempat di mana nyamuk bisa berkembang biak dengan gerakan 3M-Plus, diantaranya yaitu menguras dan menyikat tempat-tempat penampungan air, seperti bak mandi, wc, drum, dan barang lainnya seminggu sekali. Menutup rapat-rapat penampungan air seperti gentong air atau tempat air lainnya. Mendaur ulang barang-barang yang dapat menampung air (Masriadi, 2017).

2. Parameter Hematologi

1. Trombosit

Trombosit adalah sel darah yang berperan penting dalam hemostasis. Trombosit menempel pada lapisan endotel pembuluh darah yang luka dengan membentuk plug trombosit. Trombosit tidak mempunyai inti sel, berukuran 1-4 μm dan sitoplasmanya berwarna biru dengan granula ungu-kemerahan. Trombosit merupakan derivat dari megakariosit, berasal dari fragmen-fragmen sitoplasma megakariosit. Jumlah trombosit 150.000-400.000/mL darah. Granula trombosit mengandung faktor pembekuan darah, adenosin difosfat (ADP) dan adenosin trifosfat (ATP), kalsium, serotonin, serta katekolamin. Sebagian besar diantaranya berperan dalam merangsang mulainya proses pembekuan darah.

Trombositopenia pada infeksi *dengue* terjadi melalui mekanisme supresi sumsum tulang destruksi dan pemendekan masa hidup trombosit. Penyebab trombositopenia pada DBD adalah akibat terbentuknya kompleks virus antibodi yang merangsang terjadinya agregasi trombosit (Masihor dkk, 2013). Trombositopenia pada DBD disebabkan karena adanya destruksi trombosit pada sistem retikulo endotelial, perubahan sistem megakariosit, peningkatan penggunaan faktor-faktor pembekuan, serta koagulasi intravaskuler (Ugi, dkk, 2018).

2. Hematokrit

Hematokrit adalah bagian dari pemeriksaan darah lengkap yang biasanya dilakukan selain pemeriksaan kadar hemoglobin untuk mengetahui apakah seseorang mengalami anemia. Tes hematokrit juga dapat dilakukan untuk mengetahui bagaimana respons tubuh terhadap pengobatan yang diberikan. Tes ini mengukur tingkat sel darah merah dalam darah, yang bertanggung jawab membawa oksigen dan berbagai nutrisi lain ke seluruh tubuh. Tubuh membutuhkan jumlah sel darah merah yang cukup untuk tetap sehat. Nilai hematokrit bervariasi menurut jenis kelamin dan usia, untuk usia 0-30 hari 44-70%, 1-23 bulan 32-42%, 2-9 tahun 33-43%, 10-17 tahun laki laki 36-47% dan 10-17 tahun perempuan 35-45% (Kliegman et al, 2020).

Meningginya nilai hematokrit pada penderita DBD menimbulkan dugaan bahwa terjadi akibat kebocoran plasma ke daerah ekstrasvaskuler melalui kapiler yang rusak dengan mengakibatkan menurunnya volume plasma dan meningginya nilai hematokrit (Siswanto & Usnawati, 2019).

3. Leukosit

Leukosit, atau sel darah putih, adalah salah satu komponen darah yang berfungsi untuk sistem kekebalan tubuh alias sistem imun, nilai normal leukosit berdasarkan usia, untuk usia 0-30 hari 9.100-34.000, 1-23 bulan 6.000-14.000, 2-9 tahun 4.000-12.000, 10-17 tahun 4.000-10.500 (Kliegman et al, 2020). Jika hasilnya abnormal, mungkin mengalami kondisi yang disebut dengan leukositosis (sel darah putih terlalu tinggi) atau leukopenia (sel darah putih terlalu rendah). Sel darah putih atau leukosit berfungsi melacak dan melawan mikroorganisme atau molekul asing penyebab penyakit atau infeksi, seperti bakteri, virus, jamur, atau parasit. Tidak hanya melawan kuman penyebab penyakit dan infeksi, leukosit juga melindungi kita dari zat asing yang mungkin mengancam kondisi tubuh (Kemenkes, 2021).

Jumlah leukosit pada penderita DBD memang cenderung normal atau rendah, rendahnya leukosit ini disebabkan oleh penghancuran dan juga inhibisi (penghambatan) produksi leukosit di sumsum tulang yang diinduksi oleh virus (Kemenkes, 2019). Rendahnya leukosit total terjadi karena adanya penurunan jumlah neutrofil yang dapat terlihat saat mendekati akhir fase demam. Leukopenia pada infeksi *dengue* disebabkan oleh adanya penekanan 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).

a) Neutrofil

Sel ini merupakan sel yang paling banyak (50-70%) dibandingkan leukosit yang lain. Terdapat dua macam neutrofil yaitu neutrofil batang dan neutrofil segmen, perbedaan kedua neutrofil tersebut terletak pada bentuk intinya yang berbeda sedangkan ciri-ciri lainnya sama. Neutrofil batang merupakan bentuk muda dari neutrofil segmen.

Neutrofil berukuran sekitar 14 μ m, inti padat dengan bentuk batang seperti tapal kuda pada neutrofil batang dan inti padat dengan bentuk segmen (disebut juga lobus) pada neutrofil segmen yang terdiri dari dua sampai lima lobus dengan sitoplasma pucat. Neutrofil berbentuk butiran halus tipis dengan sifat netral sehingga terjadi pencampuran warna asam (eosin) dan warna basa (biru metilen) pada granula yang menghasilkan warna ungu atau merah muda yang samar.

Neutrofil berperan penting dalam garis depan pertahanan tubuh terhadap invasi zat asing. Neutrofil bersifat fagosit dan dapat masuk ke dalam jaringan yang terinfeksi. Satu sel neutrofil dapat memfagosit 5-2- bakteri dengan masa hidup sekitar 6-10 jam.

b) Eosinofil

Jumlah eosinofil dalam tubuh 1-3%, sel-sel ini mirip dengan neutrofil kecuali ukuran eosinofil yang mencapai 16 μ m dengan granula sitoplasmanya yang bersifat eosinofilik sehingga dengan pengecatan giemsa akan berwarna merah karena mengikat zat warna eosin, ukuran granula sama besar dan teratur seperti gelembung udara. Nukleus jarang terdapat lebih dari tiga lobus.

Eosinofil merupakan fagosit paling lemah dan menunjukkan kemotaksis, memiliki kecenderungan berkumpul dalam satu jaringan yang terjadi reaksi antigen-antibodi karena kemampuan khususnya dalam memfagosit dan mencerna kompleks antigen-antibodi, oleh karena itu eosinofil meningkat selama selama reaksi alergi. Eosinofil juga meningkat jikat terjadi infeksi cacing, pembuangan fibrin selama proses peradangan dan masuknya protein asing, masa hidup eosinofil lebih lama dari pada neutrofil sekitar 8-12 jam.

c) Basofil

Sel ini memiliki ukuran sekitar 14 μ m, granula memiliki ukuran yang bervariasi dengan susunan tidak teratur hingga menutupi nukleus dan bersifat basofilik sehingga berwarna gelap jika dilakukan pewarnaan giemsa. Yang kemudian menjadi sel mast. Selama proses peradangan akan menghasilkan senyawa kimia berupa heparin, histamin, bradykinin dan serotonin.

d) Monosit

Merupakan sel leukosit yang memiliki ukuran paling besar yaitu sekitar 18 μ m, inti padat dan melekuk seperti ginjal atau bulat seperti telur, sitoplasma tidak mengandung granula dengan masa hidup 20-40 jam dalam sirkulasi. Monosit yang masuk ke dalam jaringan akan mengalami pematangan menjadi makrofag (histiosit) sehingga sel tersebut dapat menjalankan fungsi utamanya sebagai fagosit. Jangka hidup makrofag mencapai bulanan hingga tahunan.

e) Limfosit

Terdapat dua jenis sel limfosit, yaitu limfosit B dan limfosit T. Limfosit B matang pada sum-sum tulang, sedangkan limfosit T matang dalam timus. Kedua jenis limfosit tersebut tidak dapat dibedakan dalam pewarnaan giemsa. Keduanya memiliki morfologi yang sama dengan bentuk bulat berukuran sekitar 12 μ m, nukleus padat hampir menutupi semua bagian sel sehingga menyisakan sedikit sitoplasma dan tidak bergranula.

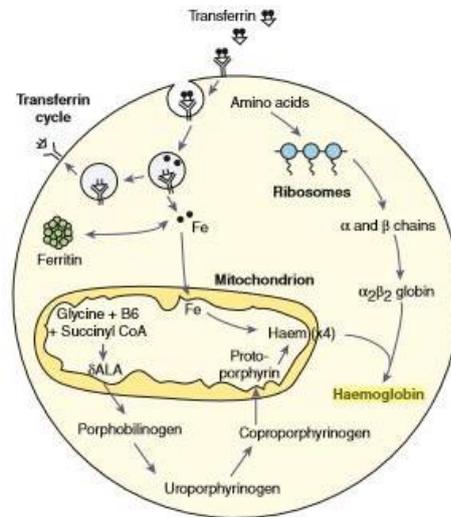
Limfosit adalah sel sel yang kompeten secara imunologik karena kemampuannya dalam membantu fagosit dan jumlahnya mencapai 25-35% sebagai imunosit, limfosit memiliki kemampuan spesifisitas antigen dan ingatan imunologik (Nugraha, 2017:21-24)

4. Hemoglobin

Hemoglobin merupakan gabungan dari dua kata yaitu heme (sejenis zat besi) dan globin (zat protein dalam darah yang terurai menjadi asam amino). Hemoglobin ditemukan dalam eritrosit dan merupakan salah satu pigmen yang memberi warna merah pada darah. Itu juga merupakan media yang membawa oksigen dalam darah dan kemudian mengedarkannya ke seluruh tubuh. Kadar hemoglobin normal bervariasi menurut usia dan jenis kelamin, usia 0-30 hari 15-24 g/dL, 1-23 bulan 10,5-14 g/dL, 2-9 tahun 11,5-14,5 g/dL, 10-17 tahun laki laki 12,5-16,1 g/dL dan 10-17 tahun perempuan 12-15 g/dL (Kliegman et al, 2020).

Pada fase awal atau fase tanpa syok kadar hemoglobin pada hari-hari pertama biasanya normal atau sedikit menurun. Tetapi, kemudian kadarnya akan naik mengikuti peningkatan hemokonsentrasi dan merupakan kelainan hematologi paling awal yang ditemukan pada DBD. Kebocoran protein dan

masuknya cairan kedalam ruangan ekstrasvaskuler mengakibatkan hemokonsentrasi peningkatan hemoglobin dan peningkatan hematokrit (Patandianan, 2014).



Sumber : bmedicalscience, 2020

Gambar 2.3 Sintesis Hemoglobin

B. Kerangka Konsep

