

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tinjauan Teori

##### 1. Demam Berdarah Dengue

Menurut Kemenkes RI (2018), DBD merupakan penyakit menular yang diakibatkan dari virus (DENV). Penyebarannya di Indonesia tergolong tertinggi di antara negara-negara Asia Tenggara. DBD diakibatkan oleh gigitan nyamuk *Aedes*, khususnya *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Hampir di seluruh kabupaten/kota di Indonesia terdapat dua tipe nyamuk tersebut dan bisa melanda sepanjang tahun. Semua kalangan usia bisa terkena DBD kapan saja. Meskipun hampir seluruh Indonesia merupakan rumah bagi dua jenis nyamuk ini, tetapi mereka tidak dapat berkembang biak serta bertahan hidup di ketinggian >1.000 m di atas permukaan laut. Gejala yang dirasakan oleh seseorang yang terinfeksi dengue yaitu demam ringan hingga tinggi, sakit kepala, nyeri di mata, otot, dan persendian, sampai pendarahan spontan (Agnesia, dkk, 2023).

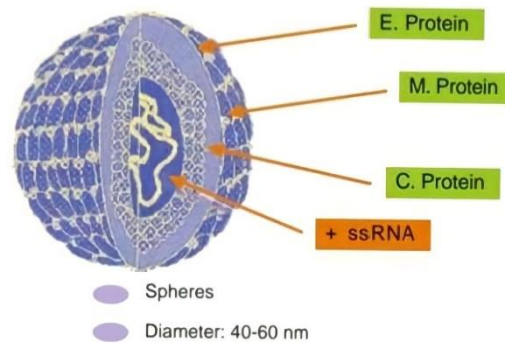
##### a. Virus Dengue

Virus dengue merupakan virus penyebab DBD yang disebabkan oleh arthropoda dan berasal dari kelompok *Arbovirus B (Arthropod Borne Virus)*. DBD dapat ditularkan ke manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes* (Aryanti, 2019).

Virus dengue yaitu bagian dari famili *flaviviridae* dan genus *flavivirus*. DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4 merupakan empat serotipe virus dengue secara antigenik dapat dibedakan melalui netralisasi menggunakan antibody monoklonal dan *polymerase chain reaction (PCR)*. semua serotipe virus ini berada di Indonesia, akan tetapi DEN-3 yang sering dilaporkan menimbulkan wabah di Indonesia (Kuswiyanto, 2016).

Virion virus dengue tersusun atas rangkaian genom RNA yang diselimuti nukleokapsid serta ditutupi suatu envelope (selubung) yang mengandung dua protein dari lipid yaitu selubung protein (E) dan membrane protein (M), Genom RNA virus dengue mengkode 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: Valentina H., Jacob M., 2018

Gambar 2.1 Virus Dengue

#### b. Vektor

Antropofilik merupakan sifat dari arbovirus yang merupakan vektor utama, mampu bertahan di alam liar, mampu terbang dengan jarak 100m-1km. Nyamuk betina yang terdapat virus dengue ditubuhnya dapat menularkan virus tersebut ke manusia. Nyamuk aedes aktif terbang pada pagi hari pukul (08.00-10.00) serta sore hari pukul (15.00-17.00) (Kuswiyanto, 2016).

*Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* merupakan dua vektor utama dengue. Nyamuk Aedes telah berkembang biak di lingkungan hidup manusia, nyamuk ini sering dijumpai memperbanyak diri pada air yang tergenang di dalam ban bekas dan juga di dalam tangki air. Manusia sebagai hospes yang disukai oleh nyamuk Aedes, area yang sering dijadikan target yaitu di bagian tengkuk serta di area pergelangan kaki (Soedarto, 2018).



*Aedes aegypti*



*Aedes albopictus*

Sumber: CDC, 2017

Gambar 2.2 Nyamuk Penyebab DBD

Pada siang hari nyamuk *Aedes* betina akan aktif dan menghisap darah manusia. Perhatian mereka mudah teralihkan saat menghisap darah dan sering kali mengalihkan mangsa ke orang lain untuk menyelesaikan proses mengisap darah sampai kenyang. Oleh karena itu, nyamuk ini merupakan vektor yang efisien untuk menularkan penyakit DBD. Karena itu tidak jarang nyamuk yang terinfeksi virus menggigit dan menuliri seluruh anggota keluarga dalam waktu 24-36 jam (Soedarto, 2018).

c. Patofisiologi Demam Berdarah Dengue (DBD)

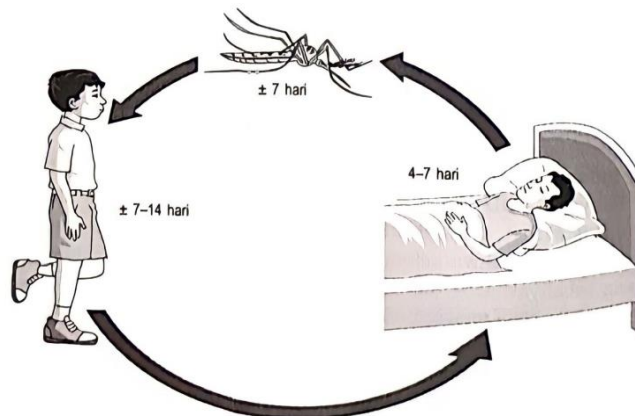
Virus dengue memiliki inang (host) utama yaitu manusia. Nyamuk *Aedes* akan terinfeksi virus dengue ketika menghisap darah seseorang yang sedang mengalami viremia. Virus dengue yang berada pada kelenjar ludah nyamuk *Aedes* akan ditularkan ke manusia lain melalui gigitannya, selanjutnya virus menuju ke aliran darah manusia dan bereplikasi. Tubuh akan melakukan perlawanan dengan membentuk antibodi, kemudian terbentuk kompleks virus-antibodi, dimana virus berperan sebagai antigennya (Kunoli, 2013).

Autoimun terjadi ketika kompleks antigen-antibodi melepaskan Zat-zat yang merusak sel pembuluh darah. Akibatnya, terjadi peningkatan permeabilitas kapiler, salah satunya adalah perbesaran pori-pori pembuluh darah kapiler. Selanjutnya mengalami kebocoran sel-sel darah seperti eritrosit dan trombosit. Karena hal tersebut pendarahan yang beragam akan muncul, mulai dari bintik-bintik di kulit hingga pendarahan hebat, saluran cerna (muntah darah, feses berdarah), saluran pernapasan (mimisan, batuk darah), dan yang seringkali mengakibatkan kematian yaitu organ vital (jantung, hati, ginjal) (Kunoli, 2013).

Salah satu organ yang terkena infeksi virus dengue adalah hati. Hepatosit merupakan tempat replikasi virus dengue. Ketika virus dengue menginfeksi hepatosit, virus tersebut dapat mengakibatkan cedera secara langsung kepada hepatosit dengan mengganggu sintesa RNA dan protein sel. Virus dengue adalah mikroorganisme intraseluler dan memerlukan asam nukleat untuk replikasi dan sintesa protein dalam sel target akan terganggu, sehingga menyebabkan kerusakan serta kematian sel. Ketika terjadi kerusakan sel akan menyebabkan kebocoran enzim transaminase (Soeparman, 1993).

#### d. Penularan

Virus dengue dapat berpindah ke orang lain melalui perantara yaitu gigitan nyamuk aedes betina. Kemudian akan bertahan pada aliran darah orang tersebut selama 4-7 hari (viremia). Virus dengue yang berada pada aliran darah penderita akan mengikuti masuk ke tubuh nyamuk ketika nyamuk aedes menghisap penderita. Kemudian bereplikasi dan menyebar ke kelenjar ludahnya. Setelah kurang lebih tujuh hari virus berada di tubuh nyamuk aedes betina siap ditularkan ke manusia lain (Masnarivan, 2021).



Sumber: Widoyono, 2011

Gambar 2.3 Cara Penularan DBD dari Nyamuk ke Manusia

#### e. Gejala Demam Berdarah Dengue (DBD)

World Health Organization (WHO) menetapkan kriteria dalam diagnosis klinis pada penderita tersangka DBD sebagai berikut:

1. Demam tinggi secara tiba-tiba dan terus menerus selama 2-7 hari.
2. Tanda-tanda perdarahan paling tidak berupa uji tourniquet positif dan beberapa bentuk lainnya seperti petekie (bercak merah akibat perdarahan), purpuria (perdarahan di kulit), ekimosis (bercak perdarahan pada kulit), epitaksis, perdarahan gusi, melena (tinja berwarna hitam karena perdarahan).
3. Hepatomegali/hati mengalami perbesaran.
4. Tanpa atau disertai renjatan.
5. Trombositopenia (100.000/mikroliter atau <100.000/mikroliter).
6. Hemokonsentrasi (hematokrit meningkat 20%) (Misnadiarly,2009).

#### f. Diagnosa Laboratorium

Hasil pemeriksaan laboratorium sebagai berikut:

- 1) Pemeriksaan darah tepi yaitu pemeriksaan hematokrit, pemeriksaan trombosit, dan pemeriksaan leukosit (terutama limfosit dan monosit). Pada leukosit biasanya normal pada awal demam, selanjutnya terjadi leukopenia yang berlangsung selama fase demam. Pemeriksaan jumlah trombosit biasanya terjadi trombositopenia (trombosit < 100.000/mikroliter) sering dijumpai pada kasus DBD.
- 2) Pemeriksaan kimia klinik menunjukkan hipoalbuminemia, hiponatremia, SGOT dan SGPT menunjukkan peningkatan, BUN (Nitrogen Urea Darah) mengalami peningkatan pada kasus syok berkepanjangan (Misnadiarly, 2009).

g. Pencegahan Demam Berdarah Dengue

Mencegah atau mengendalikan penyakit DBD dapat dilakukan dengan cara membasmi nyamuk yang menularkan virus dengue. Pencegahan dapat dilakukan dengan cara 3M yaitu seminggu sekali meguras bak mandi, menutup rapat tangki air serta mengubur benda bekas yang bisa digenangi air misalnya ban bekas, kaleng, dll. Kegiatan lainnya sebagai bentuk pencegahan penyakit DBD seperti membasmi jentik nyamuk dengan upaya memelihara ikan pemangsa jentik nyamuk, menggunakan obat anti nyamuk diwaktu pagi dan sore hari, menggunakan kelambu saat tidur, dan persiapan vaksin dengue (Misnadiarly, 2009).

h. Pengobatan

Penderita penyakit DBD pada awalnya mengalami demam tinggi, sehingga tubuh mengalami dehidrasi dikarenakan terjadi penguapan yang lebih banyak daripada biasa. Maka pertolongan pertama yang terpenting adalah memberikan minum kurang lebih 2 liter (8 gelas) perhari. Penambahan cairan tubuh juga bisa melauai infuse (intravena) untuk mencegah dehidrasi yang berlebihan (Misnadiarly, 2009).

Golongan obat paracetamol atau asetaminofen dapat digunakan sebagai obat penurun demam. Jenis obat asetosal atau aspirin tidak direkomendasikan untuk diberikan karena dapat memperberat bila ada perdarahan pada lambung karena dapat merangsang lambung. Tranfusi trombosit juga dilakukan jika terjadi penurunan trombsit (Misnadiarly, 2009). Sejauh ini satu vaksin

(Dengvaxia) yang telah disetujui dan dilisensikan di beberapa Negara. Namun, hanya orang-orang yang memiliki riwayat infeksi demam berdarah yang dapat dilindungi oleh vaksin ini (WHO, 2023).

## 2. Hati

Organ terbesar dalam tubuh kita adalah hati, beratnya 1500 kg dan berwarna coklat. Terletak di bagian atas rongga abdomen tepatnya di sebelah kanan bawah diafragma serta dilindungi oleh tulang rusuk. Sehingga tidak teraba pada kondisi normal. Hati menerima darah teroksigenasi dari arteri hepatica serta darah yang tidak teroksigen namun kaya nutrient vena portal hepatica (Setiadi, 2007).

Sel hepatosit atau hepatosit merupakan unsur utama dalam struktur hepar. Hepatosit saling bertumpuk membentuk lapisan sel yang terdiri dari satu atau dua inti bulat dan satu atau lebih nukleolus. Hepatosit mempunyai banyak retikulum endoplasma (RE) halus dengan kasar. RE halus ini tidak diselimuti oleh ribosom serta tersebar di seluruh sitoplasma. Organel ini berfungsi sebagai pembentuk lemak dan steroid. Sedangkan untuk RE kasar terdapat ribuan ribosom. Dalam sel terjadi proses pembentukan protein dan proses tersebut terjadi di ribosom (Maulina, 2018).

Hepatosit pada lobulus hepar di susun secara radial dari tengah, berakhir di vena sentralis. Sinusoid-sinusoid kapiler yang dikenal sebagai sinusoid hepar ditemukan pada celah susunan hepatosit. Sel-sel fagosit yang berasal dari sel-sel endotel dan retikuloendotelial (sel kupffer) terkandung pada sinusoid hepar. Sel kupffer penting untuk metabolisme sel darah merah tua serta sekresi protein yang terlibat dalam respon imun dan pembentukan fagositosis bakteri. Daerah periportal pada lobulus hepar merupakan tempat sel ini paling sering ditemukan (Maulina, 2018).

### a. Fungsi Hati

#### 1) Sekresi

- a) Empedu diproduksi oleh hati, kemudian disimpan pada kantung empedu sebelum dilepaskan ke usus kecil yang berfungsi sebagai pemecah serta penyerapan lemak pada makanan agar lemak dapat larut dalam air selama dicerna oleh organ tubuh.

- b) Enzim glikogen yang dihasilkan oleh hati dapat mengubah glukosa ke glikogen.
- 2) Metabolisme
- a) Hati menyimpan glukosa ke bentuk glikogen, ketika kadar gula darah tinggi. Kemudian glikogen dapat dipecah menjadi glukosa dan dilepaskan ke darah saat tubuh membutuhkan.
  - b) Amonia beracun diubah menjadi urea dibantu oleh hati. Metabolisme protein yang mengeluarkan produk akhir dalam bentuk urin yaitu urea.
  - c) Karbohidrat dan protein menghasilkan lemak yang disintesis oleh hati.
- 3) Penyimpanan
- a) Lemak, glikogen, mineral, vitamin A, D, E, dan K, beserta zat besi dari hemoglobin disimpan oleh hati yang kemudian disimpan sebagai feritin, merupakan zat besi yang terkandung dalam protein dan dilepaskan bila zat besi dibutuhkan.
- 4) Detoksifikasi
- a) Hati melakukan inaktivasi hormon serta mendetoksifikasi racun, obat-obatan, memfagositosis sel darah merah dan zat asing yang mengalami kehancuran dalam darah.
  - b) Empedu dan urin mengekskresikan produk limbah dan racun yang telah diubah oleh hati (mendetoksifikasi).
- 5) Sumsum tulang belakang mengambil alih sel-sel eritrosit yang telah dibentuk dan dihancurkan selama 6 bulan masa kehidupan fetus (Setiadi, 2007).
- b. Pemeriksaan fungsi hati
- 1) Penilaian fungsi hati
- a) Fungsi globulin, sintesis albumin, elektroforesis protein, Cholinesterase dan Prothrombine Time (PT)  
 Globulin akan meningkat dan kadar albumin serum akan menurun (hipoalbumin) dan globulin akan meningkat ketika fungsi sintesis sel hati terganggu. Salah satu tes yang digunakan untuk mengetahui jumlah protein dalam serum yaitu tes elektroforesis protein. Cholinesterase akan menurun namun PT akan memanjang jika terjadi kerusakan hati yang parah.
  - b) Fungsi asam empedu dan ekskresi bilirubin

Hati tidak mampu menyerap asam empedu yang menyebabkan jumlah asam empedu akan meningkat ketika terjadinya kerusakan sel hati. Saat kadar bilirubin >3 mg/dl, biasanya hanya menyebabkan penyakit kuning.

c) Fungsi detoksifikasi ammonia

Ensefalopati hepatic atau koma adalah hilangnya kesadaran yang disebabkan karena terganggunya fungsi detoksifikasi yang menyebabkan peningkatan konsentrasi ammonia.

2) Pengukuran aktivitas enzim

a) Enzim transaminase

Pengukuran aktivitas enzim SGOT dan SGPT serum digunakan sebagai penunjuk adanya kelainan sel hati tertentu. Dalam membantu melihat beratnya kerusakan sel hati dapat digunakan Rasio De Ritis AST/ALT.

b) *Alkaline Phosphatase* (ALP) dan *Gamma Glutamyl Transferrase* (GGT)

Aktivitas enzim ALP dapat ditunjukkan sebagai penilai fungsi kolestasis. Peningkatan aktivitas GGT dapat ditemukan di penderita ikterus obstruktif, cholangitis, serta kolestasis.

3) Menentukan etiologi penyakit hati

Diperlukan untuk menunjukkan keganasan sel hati, infeksi virus hepatitis, penyakit hati serta autoimun (Rosida, 2016).

4) Untuk memastikan adanya infeksi, infiltrasi atau fibrosis lemak, serta kanker dapat dilakukan dengan biopsi hati yang dipergunakan untuk mengamati jaringan secara langsung (Corwin, 2009).

**3. Keterlibatan hati pada infeksi virus dengue**

Pada infeksi virus dengue, tingkat viremia yang tinggi dikaitkan dengan keterlibatan berbagai organ (hati, otak) dalam bentuk penyakit yang parah (Samanta dan Sharma, 2015). Hati merupakan target dari virus dengue. Antigen dengue terdeteksi pada hepatosit, pada sel kupffer, dan kadang pada sel inflamasi akut. Hal ini telah dikonfirmasi dalam biopsi dan otopsi kasus fatal (WHO, 2012). Ketika virus dengue menginfeksi hepatosit dapat mengakibatkan cedera kepada hepatosit dikarenakan virus akan mengganggu sintesa RNA dan protein sel. Asam nukleat digunakan virus dengue untuk bereplikasi karena virus dengue adalah mikroorganisme intraseluler.



Akibatnya terjadi kematian sel yang disebabkan karena sintesa protein sel target terganggu. Sehingga terjadi kebocoran enzim hati yang disebabkan kerusakan sel tersebut (Soeparman,1987).

Enzim tersebut akan masuk ke aliran darah serta terjadi peningkatan aktivitas enzim jika terjadi cedera sel hati. Seharusnya enzim akan lebih banyak di dalam sel hati dalam keadaan normal. Enzim yang dimaksud yaitu transaminase. Gambaran klinis yang menunjukkan keterlibatan hati terkait DBD yaitu peningkatan serum transaminase dan hepatomegali (Samanta dan Sharma, 2015). Indikator awal untuk melihat adanya keterlibatan hati pada penyakit DBD dapat menggunakan pemeriksaan aktivitas enzim transaminase yaitu SGOT dan SGPT (Nugraha dan Badrawi, 2018).

#### 4. Transaminase

Tahap pertama katabolisme sebagian besar asam amino adalah pemindahan gugus  $\alpha$ -amino ke gugus  $\alpha$ -ketoglutarat. Produknya adalah asam  $\alpha$ -keto dan glutamate.  $\alpha$ -ketoglutarat berperan unik dalam metabolisme asam amino dengan menerima gugus amino dari asam amino lainnya sehingga menjadi glutamate. Glutamate yang dihasilkan melalui proses transaminasi dapat mengalami deaminasi oksidatif, atau digunakan sebagai donor gugus amino pada sintesis asam amino non-esensial (Ferrier, 2014).

Pemindahan gugus amino dari satu rangka karbon ke rangka karbon lainnya ini dikatalisasi oleh kelompok enzim yang dikenal dengan aminotransferase (sebelumnya disebut transaminase). Enzim ini ditemukan di dalam sitosol dan mitokondria sel diseluruh tubuh terutama sel yang terdapat di hati, ginjal, usus, dan otot. Dua reaksi transaminase terpenting dikatalisasi oleh SGOT dan SGPT. Ketika mengalami peningkatan pada kedua enzim tersebut merupakan tanda kerusakan sel-sel hati (Ferrier, 2014).

##### a. *Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase (SGOT)*

SGOT berfungsi sebagai katalisator reaksi antara asam aspartat dan asam  $\alpha$ -ketoglutarat. SGOT akan sedikit di aliran darah dan lebih banyak di dalam sel hati ketika hati dalam kondisi baik. Namun enzim akan banyak di aliran darah dan menyebabkan peningkatan dalam darah ketika hati dalam kondisi yang tidak baik. SGOT tidak hanya terdapat pada organ hati, tetapi juga

ditemukan pada jantung, otot rangka, serta ginjal. Sitoplasma sel hati mengandung 30% SGOT sedangkan mitokondria sel hati mengandung 70%. Infark miokard akut dan gangguan hepatoseluler merupakan dua kondisi dimana pemeriksaan SGOT paling sering digunakan secara klinis. Aktivitas enzim pada serum meningkat sepuluh kali lipat atau lebih dan tetap tinggi dalam waktu berkisar 10-12 jam pada kasus penyakit hati (Nugraha dan Badrawi, 2018).

b. *Serum Glutamic-Pyruvic Transaminase (SGPT)*

SGPT merupakan enzim yang mengkatalisasi pemindahan gugus amino antara alanin dan asam  $\alpha$ -ketoglutarat sehingga menimbulkan pembentukan piruvat dan glutamate (Ferrier, 2014). Enzim SGPT akan banyak keluar ke aliran darah ketika sel hati sedang tidak baik atau rusak. Hati memiliki sebagian besar enzim SGPT. Selain di hati SGPT juga terdapat di ginjal, jantung, otot, dan pancreas tetapi hanya sebagian kecilnya. Maka dari itu, untuk melihat kerusakan pada hati lebih spesifik SGPT dibandingkan SGOT. Karena SGOT dapat ditemui pada banyak jaringan lain. Pada kelainan hepatoseluler SGPT lebih banyak mengalami peningkatan daripada di gangguan obstruksi ekstrahepatik dan intrahepatik. Kadar serum SGPT cenderung tetap tinggi untuk waktu yang lama sekitar 16-24 jam pada kondisi peradangan hati akut. Hal itu membuat SGPT lebih tinggi daripada SGOT dikarenakan waktu paruh SGPT lebih lama dalam serum (Nugraha dan Badrawi, 2018).

c. Perubahan aktivitas enzim transaminase

1) Faktor-faktor perubahan aktivitas enzim SGOT

Peningkatan aktivitas enzim SGOT dapat disebabkan oleh hepatitis (virus) akut, nekrosis hati, sirosis, kanker hepar, gagal jantung kongestif, intoksikasi alkohol akut, infark miokard akut, penyakit infeksi virus (DBD), obesitas sehingga menyebabkan *fatty liver*, melakukan aktivitas berat, konsumsi alkohol berlebih, dan penggunaan obat-obatan: Antibiotik (ampisilin), narkotik (kodein, morfin), metildopa (Aldomet), obat anti tuberkulosis (isoniazid, rifampisin, dan pirazinamid), kontrasepsi oral. Sedangkan faktor penyebab penurunan aktivitas enzim SGOT dapat terjadi dikarenakan penyakit ketoasidosis diabetik (Kee, 2007).

## 2) Faktor-faktor perubahan aktivitas enzim SGPT

Peningkatan aktivitas enzim SGPT dapat disebabkan oleh kanker hati, sirosis hati, obstruksi bilier, penyakit yang disebabkan infeksi virus (DBD), hepatitis akut, perlemakan hati (*fatty liver disease*), melakukan aktivitas berat, preeklamsia berat, *acute lymphoblastic leukemia* (ALL), keracunan timbal, konsumsi alkohol berlebih, penyumbatan saluran empedu, kerusakan ginjal, cedera otot, konsumsi obat-obatan: statin, antibiotik, kemoterapi, aspirin, narkotika. Sedangkan faktor penyebab penurunan aktivitas enzim SGPT dapat terjadi dikarenakan obat-obatan tertentu yang dapat menekan fungsi hati (Kemenkes RI, 2011).

### B. Kerangka Konsep

