

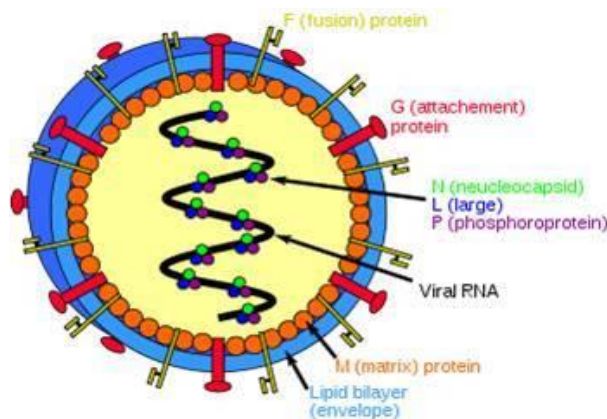
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tinjauan Teori

##### 1. Virus Dengue

Virus Dengue merupakan virus yang termasuk kedalam golongan B Arthropod borne virus (arbovirus) yang sekarang dikenal sebagai genus *Flavivirus*, famili *Flaviridae*. Virion dengue merupakan partikel sferis dengan diameter nukleokapsid 30 mikrometer dan ketebalan selubung 10 nm, sehingga diameter virion kurang lebih mencapai 50 nm. Genom virus dengue terdiri dari asam ribonukleat berserat tunggal, panjangnya kira-kira 11 kilobases. Virus dengue stabil pada pH 7-9 derajat celsius sedangkan pada suhu yang relatif tinggi infektifitasnya cepat menurun. Sifat virus dengue yang lain adalah sangat peka terhadap berbagai zat kimia seperti sodium deoxycholate, eter, kloroform, dan garam empedu karena adanya amplop lipid. (Marbawati, 2006)



Sumber. Mazfanani,wordpress.co

Gambar 1.1 Virus dengue

Virus dengue mempunyai 4 serotipe yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3 atau, DEN-4 yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* yang sebelumnya telah terinfeksi oleh virus dengue dari penderita DBD. Penyakit DBD tidak ditularkan langsung dari orang ke orang. Penderita menjadi infeksiif bagi nyamuk pada saat

viremia, yaitu beberapa saat menjelang timbulnya demam hingga saat masa demam berakhir, biasanya berlangsung selama 3-5 hari. (Ginajar, Genis)

Menurut (Ginajar, Denis) Faktor-faktor yang berperan dalam penularan penyakit DBD dipengaruhi oleh interaksi tiga faktor, yaitu sebagai berikut,

1. Faktor pejamu (target penyakit, inang), dalam hal ini adalah manusia yang rentan tertular penyakit DBD.
2. Faktor penyebar (vektor) dan penyebab penyakit (agen), dalam hal ini adalah virus DEN tipe 1-4 sebagai agen penyebab penyakit, sedangkan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* berperan sebagai vektor penyebar penyakit DBD.
3. Faktor lingkungan, yakni lingkungan yang memudahkan terjadinya kontak penularan penyakit DBD.

## 2. Gejala Klinis Infeksi dengue

Tanda-tanda demam berdarah berupa bintik merah. Bintik merah demam berdarah umumnya muncul dua hari setelah demam dan berangsur hilang pada hari keempat atau kelima. Bintik merah demam berdarah juga biasanya berada di area tertentu saja. Selain bintik merah, tanda-tanda demam berdarah antara lain:

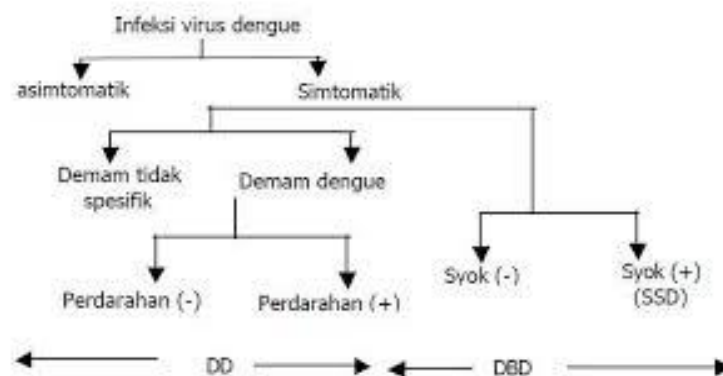
- Demam tinggi hingga 40 derajat Celsius
- Badan lemas
- Kepala nyeri, terutama di bagian belakang mata
- Sendi nyeri
- Mual dan muntah
- Batuk-batuk
- Sulit menelan makanan karena nyeri
- Sesak napas
- Nyeri perut
- Peningkatan nilai hematorkit

- Trombositopenia
- Kebocoran plasma
- leukopenia

Tanda-tanda demam berdarah ini wajib dikenali agar penderitanya bisa segera diperiksa dan diobati untuk mencegah risiko kematian. (Banjarnahor,2020)

### 3. Tahapan infeksi virus dengue

Masa inkubasi virus dengue dalam manusia (inkubasi intrinsik) berkisar antara 3 sampai 14 hari sebelum gejala muncul, gejala klinis rata-rata muncul pada hari keempat sampai hari ketujuh, sedangkan masa inkubasi ekstrinsik (di dalam tubuh nyamuk) berlangsung sekitar 8-10 hari. Manifestasi klinis mulai dari infeksi, tanpa gejala demam, demam dengue (DD) dan DBD, ditandai dengan demam tinggi terus menerus selama 2-7 hari; pendarahan diatesis seperti uji tourniquet positif, trombositopenia dengan jumlah trombosit ( $<100.000/\mu\text{l}$ ) dan kebocoran plasma akibat peningkatan permeabilitas pembuluh (Candra, 2010).



Sumber.repository unair  
Gambar 1.2 Tahap Infeksi *Dengue*

Infeksi virus dengue diklasifikasikan menjadi dua yaitu demam dengue (DD), dan DBD (derajat I, derajat II, derajat III dan derajat IV). Demam dengue (DD) ditandai dengan demam 2 hari atau lebih

disertai sakit kepala, nyeri otot, hasil pemeriksaan laboratorium ditandai dengan leukopenia trombositopenia, tanpa kebocoran plasma. Pada DBD derajat I ditandai demam 2 hari atau lebih, sakit kepala, nyeri otot, dan dengan uji tourniquet positif. Hasil pemeriksaan laboratorium ditandai dengan leukopenia ( $<100.000/\mu\text{l}$ ) disertai kebocoran plasma. DBD derajat II manifestasi klinis sama dengan derajat I disertai pendarahan spontan. Hasil pemeriksaan laboratorium ditandai dengan trombositopenia ( $<100.000/\mu\text{l}$ ) disertai bukti kebocoran plasma. DBD derajat III sama dengan manifestasi klinis sama dengan derajat II disertai dengan pendarahan kegagalan sirkulasi yaitu kulit terasa lembab, dingin, dan gelisah. Hasil pemeriksaan laboratorium ditandai dengan trombositopenia ( $<100.000/\mu\text{l}$ ) disertai bukti kebocoran plasma. DBD derajat IV disebut juga demam syok syndrome (DSS) ditandai syok berat disertai dengan tekanan darah dan nadi tidak terukur. Hasil pemeriksaan laboratorium ditandai dengan trombositopenia ( $<100.000/\mu\text{l}$ ) disertai bukti kebocoran plasma. (Soegeng,2006)

#### **4. Uji Laboratorium**

##### **1. Pemeriksaan uji Tourniquet/Rumple leed**

Percobaan ini bermaksud menguji ketahanan kapiler darah pada infeksi dengue. Uji rumple leed merupakan salah satu pemeriksaan penyaring untuk mendeteksi kelainan sistem vaskuler dan trombosit. Dinyatakan positif jika terdapat lebih dari 10 ptechiae dalam diameter 2,8 cm di lengan bawah bagian depan termasuk lipatan siku (indah, 2020).

Prinsip : Bila dinding kapiler rusak maka dengan pembendungan akan tampak sebagai bercak merah kecil pada permukaan kulit yang di sebut Ptechiae.

## 2. Pemeriksaan Hemoglobin

Kasus infeksi *dengue* terjadi peningkatan kadar hemoglobin dikarenakan terjadi kebocoran /perembesan pembuluh darah sehingga cairan plasmanya akan keluar dan menyebabkan terjadinya hemokonsentrasi. Kenaikan kadar hemoglobin >14 gr/100 ml.

Pemeriksaan kadar hemoglobin dapat dilakukan dengan metode sahli dan fotoelektrik (cianmeth hemoglobin), metode yang dilakukan adalah metode fotoelektrik.

Prinsip : Metode fotoelektrik (cianmeth hemoglobin) Hemoglobin darah diubah menjadi cianmeth hemoglobin dalam larutan yang berisi kalium ferrisianida dan kalium sianida. Absorbansi larutan diukur pada panjang gelombang 540 nm/filter hijau (indah, 2020).

## 3. Pemeriksaan Hematokrit

Peningkatan nilai hematokrit menggambarkan terjadinya hemokonsentrasi, yang merupakan indikator terjadinya perembesan atau kebocoran plasma (pecahnya pembuluh kapiler). Cairan plasma darah keluar dari pembuluh darah ke jaringan di luar pembuluh darah. Tubuh berupaya menutup celah dengan trombosit sehingga kadar trombosit rendah. Kemudian sel darah merah keluar mengakibatkan timbul bintik kemerahan bahkan pendarahan pada pasien. Jika cairan elektrolit yang keluar, maka pembuluh darah mengalami pemekatan (hemokonsentrasi) yang menyebabkan aliran darah melambat bahkan berhenti. Nilai peningkatan ini lebih dari 20%. Pemeriksaan kadar hematokrit dapat dilakukan dengan metode makro dan mikro.

Prinsip : Mikrometode yaitu menghitung volume semua eritrosit dalam 100 ml darah dan disebut dengan % dari volume darah itu (indah, 2020).

#### 4. Pemeriksaan Trombosit

Pemeriksaan jumlah trombosit ini dilakukan pertama kali pada saat pasien didiagnosa sebagai pasien DHF, Pemeriksaan trombosit perlu di lakukan pengulangan sampai terbukti bahwa jumlah trombosit tersebut normal atau menurun. Penurunan jumlah trombosit  $< 100.000 /\mu\text{l}$  atau kurang dari 1-2 trombosit/ lapang pandang dengan rata-rata pemeriksaan 10 lapang pandang pada pemeriksaan hapusan darah tepi.

Prinsip : Darah diencerkan dengan larutan isotonis (larutan yang melisiskan semua sel kecuali sel trombosit) dimaksudkan dalam bilik hitung dan dihitung dengan menggunakan faktor konversi jumlah trombosit per  $\mu\text{l}$  darah (indah, 2020).

#### 5. Pemeriksaan Lekosit

Kasus DHF ditemukan jumlah bervariasi mulai dari lekositosis ringan sampai lekopenia ringan.

Prinsip : Darah diencerkan dengan larutan isotonis (larutan yang melisiskan semua sel kecuali sel lekosit) dimasukkan bilik hitung dengan menggunakan faktor konversi jumlah lekosit per  $\mu\text{l}$  darah (indah, 2020).

#### 6. Pemeriksaan Bleding time (BT)

Pasien DHF pada masa berdarah, masa perdarahan lebih memanjang menutup kebocoran dinding pembuluh darah tersebut, sehingga jumlah trombosit dalam darah berkurang. Berkurangnya jumlah trombosit dalam darah akan menyebabkan terjadinya gangguan hemostatis sehingga waktu perdarahan dan pembekuan menjadi memanjang.

Prinsip : Waktu perdarahan adalah waktu dimana terjadinya perdarahan setelah dilakukan penusukan pada kulit cuping telinga dan berhentinya perdarahan tersebut secara spontan. (indah, 2020).

#### 7. Pemeriksaan Clothing time (CT )

Pemeriksaan ini juga memanjang dikarenakan terjadinya gangguan hemostatis.

Prinsip : Sejumlah darah tertentu segera setelah diambil diukur waktunya mulai dari keluarnya darah sampai membeku. (indah, 2020).

#### 8. Pemeriksaan Limfosit Plasma Biru (LPB)

Pada pemeriksaan darah hapus ditemukan limfosit atipik atau limfosit plasma biru  $\geq 4\%$  dengan berbagai macam bentuk : monositoid, plasmositoid dan blastoid. Terdapat limfosit Monositoid mempunyai hubungan dengan DHF derajat penyakit II dan IgG positif, dan limfosit non monositoid (plasmositoid dan blastoid) dengan derajat penyakit I dan IgM positif. (indah, 2020).

Prinsip: Menghitung jumlah limfosit plasma biru dalam 100 sel jenis-jenis lekosit.

#### 9. Pemeriksaan AST

Prinsip pemeriksaan AST didasarkan pada reaksi kinetic enzim dengan bantuan *Malate Dehydrogenase* dan NADH. AST mengkatalis transfer gugus amino dari L-Aspartate ke  $\alpha$ -Ketoglutarate menjadi *Oxaloacetate* dan L- Glutamate. Oxaloacetate selanjutnya mengalami reduksi dan terjadi oksidasi NADH menjadi  $\text{NAD}^+$  dengan bantuan enzim *Malate Dehydrogenase* (MDH).

Nilai normal kadar AST :

Laki-laki : 0-37 U/L

Perempuan : 0-31 U/L

#### 10. Pemeriksaan ALT

Prinsip pemeriksaan ALT mengkatalis transfer gugus amino dari L-Alanin ke 2- oxoglutarate untuk membentuk L- glutamate dan piruvat. Kemudian Laktat dehidrogenase (LDH) mengkonversi

piruvat menjadi D-Laktat dengan mengoksidasi NADH menjadi NAD<sup>+</sup>

Nilai normal kadar ALT :

Laki-laki : 0-42 U/L

Perempuan : 0-32 U/L

## 5. Inflamasi Hepar pada pasien penderita DBD

Salah satu organ yang terdampak oleh adanya Infeksi virus dengue adalah hati, kerusakan pada sel hati akan meningkatkan kadar enzim hati yaitu *alanin aminotransferase* (ALT) dan *aspartat aminotransferase* (AST). ALT dan AST seringkali digunakan sebagai *screening enzyme* yang merupakan parameter dasar untuk penegakan diagnosis terhadap gangguan fungsi hati. AST dapat ditemukan dalam jumlah yang banyak di hati serta terdapat di jantung, otot rangka, ginjal. Sedangkan ALT murni berasal dari hati (Novelia, 2016).

Selain peningkatan kadar enzim di hati, hepatomegali sering terjadi pada penyakit DBD. Pembesaran hati atau hepatomegali umumnya muncul pada fase demam hari ketiga sampai keempat. Virus dengue bereplikasi dalam sel hepar menyebabkan jejas hepatoseluler. Saat hepatosit terinfeksi oleh virus dengue, virus akan mengganggu sintesa RNA dan protein sel, yang kemudian akan mengakibatkan cedera secara langsung kepada hepatosit. Virus dengue merupakan mikroorganisme intraseluler yang memerlukan asam nukleat untuk bereplikasi, sehingga mengganggu sintesa protein sel target dan mengakibatkan kerusakan serta kematian sel. Selain sel hepatosit, virus dengue juga menyerang sel lain seperti, sel darah merah, sel otot, sel otot jantung, ginjal dan otak. Pada cedera sel timbul proses yang dapat memberikan manifestasi penyakit pada tingkat seluler. Salah satu manifestasi penyakit pada tingkat seluler adalah kebocoran enzim. Enzim yang dihasilkan oleh hepatosit yaitu serum glutamic oksaloasetat transaminase (AST) dan serum glutamic pyruvate



transaminase (ALT). Dalam keadaan normal enzim ini berada dalam hati, namun ketika ada cedera sel hati enzim ini akan keluar kedalam peredaran darah dan akan ditemukan peningkatan kadar enzim tersebut. Peningkatan serum transaminase serta hepatomegali merupakan tanda yang sering didapat pada penderita DBD. Hal ini memperkuat dugaan bahwa hati merupakan tempat replikasi virus yang utama (Soeparman, 1987).

## **6. Enzim Yang Berperan di Hati**

### **a. AST (aspartate aminotranferase)**

AST adalah enzim golongan transaminase yang sering dikaitkan dengan kinerja organ hati, seperti enzim ALT. Namun, SGOT tidak hanya ada pada organ hati, tetapi juga ditemukan di jantung, otot rangka, dan ginjal. Terdapat dua bentuk (isoenzim) AST di dalam tubuh yaitu AST mitokondria dan AST dalam bentuk bebas. Setiap bentuknya terdiri dari dua bagian (subunit) yang identik. Berat molekul AST mitokondria adalah 93,000, sedangkan AST bentuk bebas memiliki berat 90,400. Enzim ini dapat diukur di laboratorium menggunakan metode fotometrik ataupun kolorimetrik. Nilai normal (rujukan) untuk enzim ini berbeda tergantung pada metode yang digunakan (James,2009)

Dalam kondisi normal, AST akan berada di dalam sel. Namun jika sel hati rusak, maka enzim tersebut akan keluar dan jumlahnya meningkat dalam darah. AST tidak hanya terdapat di dalam hati saja, melainkan juga terdapat dalam sel darah, jantung, dan otot. Oleh sebab itu, AST tinggi tidak bisa dijadikan petunjuk utama adanya kelainan di sel hati. Untuk memastikannya, juga diperlukan pemeriksaan ALT. Ketika kadar kedua enzim ini meningkat, maka bisa dipastikan adanya kerusakan pada sel hati. nilai AST dan ALT yang normal adalah: 3-45  $\mu$ /l (mikro per liter) (Marista,2020).

b. ALT (alanin aminotransferase)

Tes alanine aminotransferase (ALT) dapat mengukur jumlah enzim dalam darah. Sebagian besar ALT terdapat di hati dan sebagian kecil lainnya terdapat di ginjal, jantung, otot, dan pankreas. ALT sebelumnya dikenal dengan nama serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT). Dengan mengukur ALT, gangguan maupun penyakit pada hati dapat terdeteksi. Dalam kondisi normal, tingkat ALT dalam darah relatif rendah. Namun, ketika kondisi hati menurun atau mengalami kerusakan, hati akan melepaskan ALT ke dalam aliran darah sehingga jumlah ALT akan naik. Sebagian besar peningkatan ALT disebabkan oleh kerusakan hati.

Tes ALT sering dilakukan bersama dengan tes lain untuk memeriksa kerusakan hati. Tes tersebut meliputi aspartat aminotransferase (AST), fosfatase alkali, laktat dehidrogenase (LDH), dan bilirubin. Baik ALT maupun AST merupakan tes yang akurat untuk mendeteksi kerusakan hati (Aprilia, 2021)

Ketika sel hati mengalami kerusakan, maka enzim ALT akan keluar dan mengalir ke dalam aliran darah. Pada pemeriksaan tes darah di laboratorium akan terlihat kadar SGPT yang meningkat. nilai AST dan ALT yang normal adalah: 0-35  $\mu$ /l (mikro per liter). Hasil AST dan ALT yang normal belum tentu menunjukkan bahwa seseorang bebas dari penyakit hati. Karena pada kasus penyakit hati kronis (menahun dan berjalan perlahan), dapat ditemukan kadar enzim AST dan ALT yang normal atau hanya meningkat sedikit. Kondisi ini sering ditemukan pada kasus hepatitis B kronik atau hepatitis C kronik. Enzim hati akan meningkat ketika sel-sel hati mengalami kerusakan yang masif. Sedangkan pada infeksi hati kronik (menahun), sel hati mengalami kerusakan secara perlahan-lahan sehingga kenaikan AST dan ALT tidak signifikan bahkan terlihat normal. Oleh sebab itu, pada penyakit hati seperti ini diperlukan jenis pemeriksaan lainnya (Marista,2020).

Nilai normal ALT pada Laki-laki yaitu 0-42 U/L dan Perempuan yaitu 0-32 U/L. Tingginya kadar ALT dapat disebabkan oleh:

- kerusakan hati
- keracunan timbal
- paparan karbon tetraklorida
- kerusakan oleh tumor besar (necrosis)
- obat-obatan, seperti statin, antibiotik, kemoterapi, aspirin, narkotika, dan barbiturat
- mononucleosis

## 7. Jurnal Penelitian Kepustakaan

Berdasarkan dari 10 jurnal yang ditemukan peneliti yang membahas adanya aktivitas enzim AST dan ALT pada pasien DBD, diantaranya yaitu :

1. (Kartini Ani, Mutmainnah dkk. 2012) yang berjudul “Korelasi Fungsi Hati Terhadap Derajat Penyakit Demam Berdarah Dengue Anak”
2. (Nurminha,2013) yang berjudul “Gambaran Aktifitas Enzim SGOT dan SGPT Pada Penderita Demam Berdarah Dengue di RSUD Dr. Hi. Abdoel Moeloek Bandar Lampung
3. (Novelia dkk, 2016) yang berjudul “Hubungan Antara Pemeriksaan Antibodi Dengue Igg Dengan Uji Fungsi Hati Pada Pasien Demam Berdarah Dengue Di RSUD Dr.M. Yunus Bengkulu Bulan Desember 2015-Januari 2016”.
4. (Gandhi Kunal, Meenakshi Shetty, 2013) “*Profile Of Liver Function Test In Patient With Dengue Infection In South India*”
5. (Ndraha Suzanna ,2017) yang berjudul “Pola Klinis Dan Peningkatan Enzim Hati Pasien DBD Di RSUD Koja”.
6. (M.Saudo Rindah, Novie H. Rampengan, Jose M. Mandei, 2016) “Gambaran Hasil Pemeriksaan Fugsi Hati Pada Amak Dengan Infeksi Dengue Periode Januari 2011-Oktober 2016 Di RSUP Prof. DR. R. D. Kandou Manado”
7. (Kumar Abhishek Verma, Prabhakar K, Reddy Prasad, 2017) “*Correlation of Severity of Dengue Fever with Serum Transminase Levels : A Retrospective Study* “
8. (Albert, 2018) yang berjudul “Gambaran Enzim Transminase Pada Pasien Demam Berdarah Dengue Di Rumah Sakit Sumber Waas Jakarta Periode Tahun 2014-2015”
9. (Kittitrakul Chatporn MD, Udomsak Silachamroon MD, dkk, (2015), “*Liver Function Test Abnormality and Clinical Severity of Dengue Infection in Adult Patients*”

10. (Ralapanawa Udaya, Malinga Gunarathe, Sampath Tennakoon, A. T. M. Alawaththegama, (2020), "*Liver Transminases as a Predictor of Dengue Hemorrhagic Fever*")