# BAB II
# TINJAUAN PUSTAKA

## A. Tinjauan Teoritis

### 1. Epidemiologi Demam Berdarah Dengue

Demam berdarah *dengue* (DBD) adalah penyakit infeksi virus tersebar luas di seluruh dunia terutama didaerah tropis dan sub-tropis. Berdasarkan penelitian di Indonesia, kelompok usia yang paling sering terjangkit adalah usia 4-15 tahun walaupun saat ini semakin banyak kelompok usia tua menderita DBD. Sumber penularan penyakit DBD adalah manusia dan primata, sedangkan vektornya adalah nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* (Soedarto, 2010).

Kejadian luar biasa pertama penyakit DBD di Asia ditemukan di Manila pada tahun 1954 dan dilaporkan oleh Quintas. Pada tahun 1958 terjadi kejadian luar biasa penyakit demam berdarah *dengue* "Thai" yang ditemukan di Bangkok-Tonburi dan sekitarnya. Tahun 1960 di Singapura ditemukan kasus DBD dewasa muda dalam jumlah yang lebih banyak dengan hasil isolasi virus *dengue* menunjukkan tipe 1 dan 2. Kejadian luar biasa penyakit DBD terjadi juga di wilayah Asia lainnya. Virus *dengue* tipe 1 dan 4 telah diisolasi dari penderita di Kamboja pada tahun 1961. Di Penang, Malaysia Barat, penyakit DBD ini pertama kali ditemukan pada tahun 1962 (Soegijanto, 2006).

Negara lain di Asia bagian barat yang meliputi Bangladesh, India, Srilanka, dan Maldives dikenal sebagai daerah tenang dari ancaman serangan penyakit DBD. Walaupun demikian epidemik dengan puncak dua kali telah dilaporkan juga dari Calcuta sekitar bulan Juli 1963, Maret 1964, dan tahun 1966 kejadian luar biasa penyakit DBD dalam jumlah sedikit dilaporkan di Srilanka (Soegijanto, 2006).

Tahun 1968, empat belas tahun sesudah kejadian luar biasa pertama di Manila, DBD dilaporkan untuk pertama kalinya di Indonesia dan dikonfirmasi secara virologis pada tahun 1972 yaitu berupa kejadian luar biasa penyakit DBD di Jakarta dan Surabaya yang tercatat terdapat 58 kasus DBD dengan 24 kematian (CFR = 41,5%). Pada tahun berikutnya kasus DBD menyebar ke lain kota yang berada di wilayah Indonesia dan dilaporkan meningkat setiap

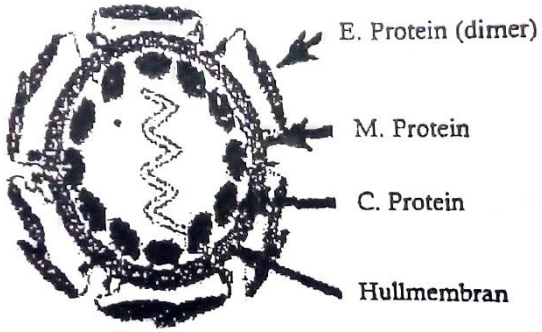
tahunnya. Kejadian luar biasa DBD terjadi di sebagian besar daerah perkotaan dan beberapa daerah pedesaan (Soegijanto, 2006). Meningkatnya jumlah kasus serta bertambahnya wilayah yang terjangkit disebabkan oleh semakin baiknya sarana transportasi, adanya pemukiman baru, kurangnya perilaku hidup bersih dan sehat, kurangnya perilaku terhadap pemberantasan sarang nyamuk dan terdapatnya vektor nyamuk hampir di seluruh wilayah Indonesia serta adanya serotipe virus yang bersikulasi sepanjang tahun (Kuswiyanto, 2016).

## 2. Etiologi Demam Berdarah Dengue

Penyakit demam berdarah *dengue* disebabkan oleh virus *dengue* yang berasal dari kelompok *Arbovirus* B yaitu *arthropod-borne* (virus yang disebarkan oleh artropoda). Secara antigenik terdapat empat serotipe dari virus dengue, yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4. Ke-empat serotipe virus ini terdapat di Indonesia dan dilaporkan bahwa serotipe virus DEN-3 sering menimbulkan wabah. Serotipe DEN-3 sering dihubungkan dengan kasus-kasus parah. Infeksi oleh salah satu serotipe akan menimbulkan kekebalan terhadap serotipe yang bersangkutan tetapi tidak untuk serotipe yang lain. Seseorang dapat terkena infeksi semua serotipe virus pada waktu yang bersamaan (Widoyono, 2011). Ke-empat serotipe memberikan kekebalan imun yang sama setelah infeksi. Selain itu, serotype DEN1, DEN 3, dan DEN4 dari virus *dengue* memiliki hubungan genetik dan sifat antigenik yang sangat mirip, meskipun memiliki gambaran hasil analisis RNA yang berbeda. Bagian yang bertanggung jawab terhadap reaksi netralisasi, fusi dan interaksi dengan reseptor virus adalah protein E. Protein E dikode dengan urutan 5'-C-prM(M)-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5-3' (WHO, 2015).

Virus DEN termasuk dalam kelompok virus yang relatif labil terhadap suhu dan faktor kimiawi lain serta mas viremia yang pendek, sehingga keberhasilan isolasi dan identifikasi virus sangat bergantung pada kecepatan dan ketepatan pengambilan. Virion virus DEN tersusun oleh suatu untaian genom RNA dikelilingi oleh nukleokapsid, ditutupi oleh suatu *envelope* (selubung) dari lipid yang mengandung 2 protein, yaitu selubung protein (E) dan protein membran (M) (Soegijanto, 2006). Secara morfologi genus ini mempunyai struktur yang seragam, yaitu kapsid berbentuk ikosahedral dan

envelop dengan tonjolan menyerupai paku. Flavivirus memiliki genom RNA rantai tunggal dengan ukuran yang sangat kecil ±45 nm. Terdapat tiga jenis protein struktural pada virion, yaitu protein C (capsid) yang berkaitan dengan RNA, protein M (membran) serta protein E (envelope). Disamping ketiga protein struktural, virion juga mengandung tujuh protein non-struktural yaitu NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, dan NS5. Protein ini merupakan bagian dari hasil translasi protein struktural virion (Universitas Indonesia, 2010).




Gambar 2.1 Bentuk virus *dengue* family Flaviviridae
Sumber: Soegijanto, 2006

### 3. Patogenesis Demam Berdarah Dengue

Infeksi virus terjadi melalui gigitan nyamuk, virus memasuki aliran darah manusia untuk kemudian bereplikasi (memperbanyak diri). Sebagai perlawanan, tubuh akan membentuk antibodi, selanjutnya akan terbentuk kompleks virus-antibodi dengan virus yang berfungsi sebagai antigennya. Kompleks antigen-antibodi tersebut akan melepaskan zat-zat yang merusak sel-sel pembuluh darah, yang disebut dengan proses autoimun. Proses tersebut menyebabkan permeabilitas kapiler meningkat yang salah satunya ditunjukkan dengan melebarnya pori-pori pembuluh darah kapiler. Hal tersebut akan mengakibatkan bocornya sel-sel darah antara lain trombosit dan eritrosit. Akibatnya tubuh akan mengalami pendarahan mulai dari bercak sampai pendarahan hebat pada kulit, saluran pencernaan, saluran pernafasan, dan organ vital (jantung, hati, ginjal) yang sering mengakibatkan kematian (Widoyono, 2010).

**4. Respon Imun Terhadap Infeksi Demam Berdarah Dengue**

Respon imun hospes adalah respon imun yang dipicu oleh adanya antigen yang masuk ke dalam tubuh, kemudian antigen ditangkap oleh sel makrofag yang bertindak sebagai sel yang memiliki petanda antigen (*Antigen Presenting Cell* atau *APC* ). Antigen diproses oleh *APC* supaya dikenal oleh sel limfosit T untuk teraktifasi. Sel limfosit T yang sudah teraktifasi selanjutnya akan mengaktifasi sel limfosit B sehingga berpoliferasi menjadi memori dan juga berdiferensiasi menjadi sel plasma yang akan menghasilkan antibodi atau mengaktifasi sub-populasi limfosit T lainnya yang bersifat sitotoksik. Pada setiap tahap proses ini, limfosit T dan *APC* berhubungan satu sama lain baik secara kontak langsung maupun secara sekresi sitokin (Soegijanto, 2006).

Respon imun dapat dibagi menjadi dua yaitu respon imun alamiah yang bersifat non-spesifik dan respon imun adaptif yang bersifat spesifik. Respon imun spesifik dilaksanakan melalui dua cara yang berbeda, yaitu respon imun humoral yang terdapat limfosit B yang memiliki peran penting melalui antibodi yang dihasilkannya dan respon imun selular yang diperankan oleh limfosit T. Pada proses respon imun, terdapat beberapa faktor yang memengaruhi mekanismenya diantaranya adalah genetika, usia, gizi, metabolik, anatomi, fisiologi, mikrobia, dan lingkungan (Soegijanto, 2006).

Transmisi virus *dengue* ke dalam tubuh *host* terjadi melalui gigitan nyamuk Aedes. Virus *dengue* akan masuk ke dalam aliran darah dan menginfeksi sel langerhans yang masih muda (Sel Dendritik epidermis) dan. Sel-sel yang telah terinfeksi selanjutnya bermigrasi ke nodus limfatikus dan menyebabkan perluasan infeksi ke sistem limfatik. Viremia yang terjadi mengakibatkan terjadinya infeksi pada sel monosit, sel dendritik myeloid, sel markofag yang berada di hepar dan limpa, serta sel-sel stroma yang terdapat di sumsum tulang (Martina dkk, 2009).

a. Respon imun humoral

Respon imun humoral diperankan oleh limfosit B dengan menghasilkan antibodi spesifik terhadap virus *dengue*. Antibodi spesifik untuk virus *dengue* terhadap satu serotipe lain selama enam bulan. Antibodi yang dihasilkan dapat menguntungkan dalam arti melindungi dan terjadinya penyakit, tetapi sebaliknya dapat pula menjadi pemicu terjadinya infeksi yang berat melaui

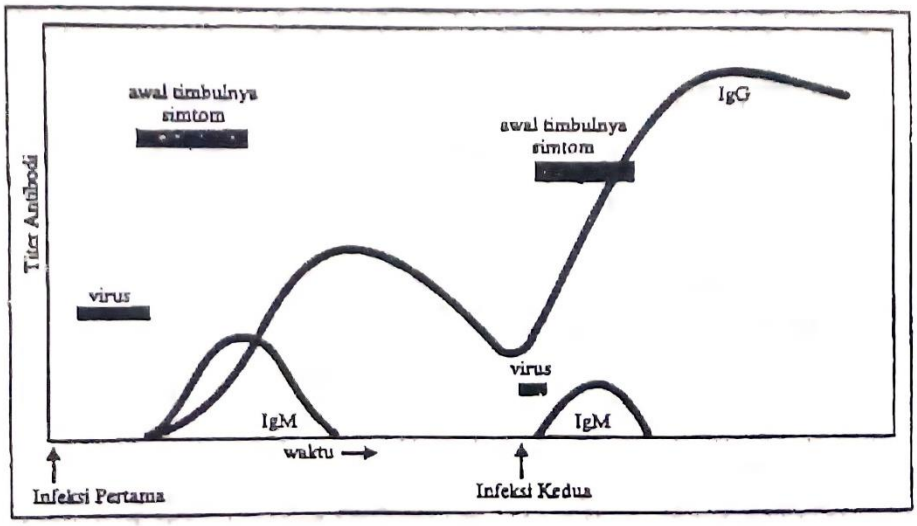
mekanisme *Antibody Dependent Enhancement* (*ADE*) (Hadinegoro; dkk, 2014).

Pada infeksi sekunder dengan serotipe yang berbeda akan terjadi fenomena *Antibody Dependent Enhancement*. IgG yang telah terbentuk dari infeksi DENV sebelumnya akan mengikat serotipe DENV yang baru. Selanjutnya kompleks imun Ab-DENV yang terbentuk akan berikatan dengan FcγR dan masuk ke dalam sel. Hal ini mengakibatkan semakin banyak sel yang terinfeksi dan terjadi peningkatan produksi virus dengue. Tingginya jumlah virus *dengue* di dalam darah mengakibatkan infeksi *dengue* yang berat karena terjadi penekanan respon imun tubuh (Guzman, 2010). Sebagian besar sel mononuklear yang telah terinfeksi oleh DENV akan mengalami apoptosis. Tubuh akan memberikan respon hemostasis serta produksi mediator inflamasi oleh sel dendritik, yaitu TNF-α, IFN-α, IL-6, sitokin regulasi IL-10, dan kemokin-kemokin yang terinduksi oleh IFN-γ (CXCL9, CXCL10, CXCL11, IL-12p70). Selain itu, sel monosit juga memproduksi mediator inflamasi seperti IL-6, IL-8, IL-10, dan TNF-α. Produksi mediator inflamasi tersebut dipengaruhi oleh jumlah produksi virus (Sun dkk, 2011).

Di dalam infeksi virus Dengue, sistem komplemen menjadi komponen imunitas humoral tubuh utama yang terlibat. Sistem ini berkaitan erat dalam pengaturan hemostasis sebagai mekanisme pertahanan pertama terhadap infeksi virus sebelum timbul respon imun adaptif. NS1 virus Dengue berperan merangsang aktivasi sistem komplemen, baik secara langsung maupun melalui ikatan dengan antibodi. Produksi dari kompleks C5b-C9 akan merangsang pembentukan mediator inflamasi, dan berakibat tehadap perkembangan penyakit menjadi DBD maupun DSS. Selain itu, kompleks C5b-C9 dapat merangsang timbulnya efek lokal maupun sitemik yang mungkin terlibat di dalam koagulasi intravaskular (Martina dkk, 2009).

Setelah masuk dalam tubuh manusia, virus *dengue* berkembang biak dalam sel retikuloendotelial yang selanjutnya diikuti dengan viremia (adanya virus dalam darah) yang berlangsung 5-7 hari. Antibodi yang muncul pada umumnya adalah IgG dan IgM, pada infeksi *dengue* primer antibodi mulai terbentuk, dan pada infeksi sekunder kadar antibodi yang telah ada jadi meningkat (Soegijanto, 2006). Antibodi virus *dengue* dapat ditemukan di dalam darah sekitar demam hari ke-5, meningkat pada minggu pertama sampai

dengan ketiga, dan menghilang setelah 60-90 hari. Kinetik kadar IgG berbeda dengan kinetik kadar antibodi IgM, oleh karena itu kinetik antibodi IgG harus dibedakan antara infeksi primer dan sekunder. Pada infeksi primer antibodi IgG meningkat pada demam hari ke-14, sedangkan pada infeksi sekunder antibodi IgG meningkat pada hari kedua. Oleh karena itu diagnosa dini infeksi primer hanya dapat ditegakkan dengan mendeteksi antibodi IgM setelah hari sakit kelima, diagnosis infeksi sekunder dapat ditegakkan lebih dini dengan adanya peningkatan antibodi IgG dan IgM yang cepat (Soegijanto, 2006).




Gambar 2.2 Respon imun humoral penderita infeksi virus *dengue*.
Sumber: Soegijanto, 2006

Pada infeksi pertama terjadi antibodi yang memiliki aktivitas netralisasi yang mengenali protein E dan monoklonal antibodi terhadap NS1, Pre M dan NS3 dari virus penyebab infeksi akibatnya terjadi lisis sel yang telah terinfeksi virus tersebut melalui aktivitas netralisasi atau aktifasi komplemen. Akhirnya banyak virus dilenyapkan dan penderita mengalami penyembuhan, selanjutnya terjadilah kekebalan seumur hidup terhadap serotipe virus yang sama, tetapi apabila terjadi antibodi non-netralisasi yang memiliki sifat memacu replikasi virus, keadaan penderita akan menjadi parah apabila epitop virus yang masuk tidak sesuai dengan antibodi yang tersedia di hospes. Pada infeksi kedua yang dipicu oleh virus *dengue* dengan serotipe yang berbeda, virus *dengue* berperan sebagai super antigen setelah difagosit oleh monosit atau makrofag. Makrofag ini menampilkan *antigen presenting cell* (APC) yang membawa muatan

polipeptida spesifik yang berasal dari *mayor histocompatibility complex* (MHC) (Soegijanto, 2006).

Pada infeksi primer, IgM dapat dideteksi pada 50% pasien pada hari demam ke 3-5, meningkat menjadi 80% pada hari ke-5 dan 99% pada hari ke-10. Kadar IgM mencapai puncak sekitar dua minggu setelah timbulnya gejala dan kemudian menurun secara perlahan dan hilang selama 2-3 bulan. Kadar IgG umunya terdeteksi dengan kadar rendah pada akhir minggu pertama infeksi, lalu meningkat secara perlahan dan masih terdeteksi selama beberapa bulan bahkan semumur hidup. Pada infeksi sekunder, kadar IgG meningkat dengan cepat. Secara serologis persentase positif IgG lebih tinggi kemungkinan dapat terjadi karena IgG merupakan immunoglobulin yang paling banyak terdapat didalam tubuh (75%) sehingga mudah untuk dideteksi, hal ini menyebabkan lebih banyak ditemukan gambaran hasil uji serologis positif IgG dibandingkan hasil uji serologis poitif IgM (Suhendro, 2014).

b. Respon imun selular

Respon imun selular yang berperan yaitu limfosit T (sel T). Respon sel T terhadap infeksi virus *dengue* dapat menguntungkan sehingga tidak menimbulkan penyakit atau infeksi ringan, tetapi dapat juga terjadi hal yang merugikan penjamu. Sel T spesifik untuk virus *dengue* dapat mengenali sel yang terinfeksi virus *dengue,* dan menimbulkan respon berupa proliferasi sel T, menghancurkan (lisis) sel terinfeksi *dengue*, serta memproduksi berbagai sitokin. Sel T CD4 maupun sel T CD8 dapat menyebabkan lisis sel target yang terinfeksi *dengue*. Sel T CD4 berperan sebagai penghasil sitokin dan sel TCD8 berperan untuk lisis sel target (Hadinegoro; dkk, 2014).

Jenis-Jenis Imunoglobulin

Imunoglobulin merupakan protein heterodimer yang terdiri dari dua rantai berat dan dua rantai ringan. Berdasarkan fungsinya, immunoglobulin dapat dibagi menjadi bagian variabel yang berfungsi untuk mengikat antigen dan bagian *Constant* yang berperan dalam spesifikasi fungsi efektor seperti aktivasi komplemen, atau ikatan dengan reseptor Fc. Pembentukan immunoglobulin merupakan mekanisme pertahanan tubuh untuk melawan infeksi yang menyerang tubuh (Baratawidjaja, 2010).

**a.** Imunoglobulin A (IgA)

Imunoglobulin A dengan berat molekul 165.000 dalton ditemukan dalam serum dengan jumlah sedikit. Kadar terbanyak ditemukan dalam cairan sekresi saluran nafas, saluran pencernaan dan kemih, air mata, keringat, ludah dan dalam air susu ibu yang lebih berupa IgA sekretori (sIgA) yang merupakan bagian terbanyak. IgA dalam serum dapat mengaglutinasi kuman, mengganggu motilitasnya sehingga memudahkan fagositosis oleh sel polimorfonuklear (Baratawidjaja, 2010).

b. Imunoglobulin D (IgD)

Imunoglobulin D merupakan monomer dan konsentrasinya dalam serum sangat sedikit, tetapi konsentasinya dalam darah tali pusat cukup tinggi. Peran biologinya sebagai antibodi humoral belum jelas, yang telah diketahui adalah perannya sebagai antibodi dalam reaksi hipersensitivitas terhadap penisilin. IgD merupakan reseptor antigen pertama pada permukaan sel B, dan IgD berperan dalam mengawali respon imun (Baratawidjaja, 2010).

c. Imunoglobulin E (IgE)

Imunoglobulin E dijumpai dalam serum dalam kadar sangat rendah, dan hanya 0,0004% saja dari kadar imunoglobulin total. IgE dapat dijumpai dalam cairan sekresi. Salah satu sifat penting dari IgE adalah kemampuannya melekat secara erat pada permukaan mastosit atau basofil melalui reseptor Fc (Baratawidjaja, 2010).

d. Imunoglobulin G (IgG)

Imunoglobulin G merupakan 75% dari imunoglobulin total dan dijumpai dalam bentuk monomer. IgG merupakan imunoglobulin utama yang dibentuk atas rangsangan antigen. IgG dapat menembus plasenta dan masuk ke dalam peredaran darah janin, sehingga pada bayi baru lahir IgG berasal dari ibu melindungi bayi terhadap infeksi. IgG paling mudah berdifusi ke dalam jaringan ekstravaskuler dan melakukan aktivitas antibodi ke jaringan dibandingkan dengan immunoglobulin yang lain (Baratawidjaja, 2010).

e. Imunoglobulin M (IgM)

Molekul IgM merupakan imunoglobulin yang berukuran paling besar. IgM terutama terdapat intravascular dan merupakan 10% dari imunoglobulin

total dalam serum. Makromolekul ini dapat menyebabkan aglutinasi berbagai partikel dan fiksasi komplemen dengan efisiensi yang sangat tinggi, yaitu 20 kali lebih efektif dalam aglutinasi dan 1000 kali lebih efektif dalam aktifitas penghancuran bakteri dibanding IgG (Baratawidjaja, 2010).

**5. Tanda dan Gejala Klinis Demam Berdarah Dengue**

Gambaran klinis DBD sering kali tergantung pada usia penderita. Pada bayi dan anak biasanya terdapat demam dengan ruam *maculopapular* saja. Pada remaja dan dewasa mungkin hanya didapatkan demam ringan, atau gambaran klinis lengkap dengan panas tinggi mendadak, sakit kepala hebat, sakit bagian belakang kepala, nyeri otot dan sendi, serta ruam. Tidak jarang ditemukan pendarahan kulit, biasanya didapatkan leukopeni dan terkadang trombositopeni (Soegijanto, 2006).

Infeksi oleh virus dengue menimbulkan variasi gejala mulai sindroma virus nonspesifik sampai perdarahan yang fatal. Gejala umum demam berdarah dengue (DBD) tergantung pada umur penderita. Pada bayi dan anak-anak kecil biasanya berupa demam disertai ruam-ruam makulopapular. Pada anak-anak yang lebih besar dan dewasa bisa dimulai dengan demam ringan atau demam tinggi (>39$^{o}$C) yang tiba-tiba dan berlangsung selama 2-7 hari, disertai sakit kepala hebat, nyeri dibelakang mata, nyeri sendi, dan otot, mual-muntah dan ruam-ruam. Bintik-bintik perdarahan dikulit sering terjadi, kadang-kadang disertai bintik-bintik perdarahan di faring dan konjungtiva. Penderita juga mengeluh nyeri menelan, tidak enak di ulu hati, nyeri di tulang rusuk kanan, dan nyeri seluruh perut. Kadang-kadang demam mencapai 40-41$^{o}$C dan terjadi kejang demam pada bayi (Mahdiana, 2010).

Masa inkubasi demam dengue pada manusia berlangsung sekitar 6-7 hari. Gejala awal demam dengue yang berlangsung 1-5 hari tidak spesifik berupa demam tinggi mendadak, sakit kepala bagian frontal, nyeri retroorbital, dan malaise serta ruam kulit. Demam yang terjadi mendadak dalam waktu 2-7 hari akan turun menjadi suhu normal (Soedarto, 2010)

Setelah demam 2-7 hari, penurunan suhu biasanya disertai dengan tanda-tanda gangguan sirkulasi darah. Penderita berkeringat, gelisah, tangan dan kakinya dingin, dan mengalami perubahan tekanan darah dan denyut nadi.

Pada kasus yang tidak terlalu berat gejala-gejala ini hampir tidak terlihat, menandakan kebocoran plasma yang ringan. Bila kehilangan plasma hebat, akan terjadi syok, syok berat, dan kematian bila tidak segera ditangani dengan tepat. Kondisinya segera memburuk dengan ditandai nadi cepat dan lemah, tekanan darah menyempit sampai kurang dari 20 mmHg atau terjadi hipotensi. Kulit dingin, lembab, dan penderita mula-mula terlihat mengantuk kemudian gelisah. Bila tidak segera ditangani penderita akan meninggal dalam 12-24 jam (Mahdiana, 2010).

a. Kriteria Klinis
   1) Demam tinggi mendadak yang berlangsung selama 2-7 hari
   2) Manifestasi pendarahan
   a) uji tourniquet positif
   b) pendarahan spontan berbentuk peteki (ruam berupa bintik-bintik merah pada kulit)
   c) purpura (peradangan dan pendarahan di pembuluh darah kecil)
   d) ekimosis (lebam)
   e) epistaksis (perdarahan yang mengalir keluar dari rongga hidung atau nasofaring)
   f) pendarahan gusi
   g) hematemesis (muntah darah)
   h) melena (tinja berwarna gelap atau hitam akibat perdarahan saluran pencernaan bagian atas)
   3) Hepatomegali (pembesaran organ hati)
   4) Renjatan, nadi cepat dan lemah, tekanan nadi menurun (<20 mmHg) atau nadi tak teraba, kulit dingin, dan gelisah
   (Soegijanto, 2006)

b. Kriteria Laboratoris
   1) Trombositopeni (<100.000 sel/mL)

**Trombositopeni adalah kondisi saat jumlah keeping darah (trombosit) rendah, di bawah nilai normal.** Jumlah trombosit normal pada darah adalah sebanyak 150.000 - 450.000 sel per mikroliter darah. Jika jumlah trombosit kurang dari 100.000, maka seseorang dapat dianggap

menderita trombositopenia. Seseorang yang menderita trombositopenia rentan mengalami perdarahan, misalnya mudah lebam, mimisan, atau gusi sering berdarah (Tarwoto, 2008).

Ketika virus *dengue* menginfeksi dan kemudian bereplikasi sehingga menyebabkan penggandaan virus yang menular. Akibatnya, sel trombosit yang terinfeksi cenderung merusak trombosit normal yang merupakan salah satu penyebab utama penurunan jumlah trombosit. Sementara itu, sel pelawan penyakit otomatis mengaktifkan sistem pertahanan alami tubuh terhadap virus dengue. Sel-sel ini menghancurkan trombosit normal karena mengira trombosit adalah benda asing. Selain itu, penekanan sumsum tulang oleh virus dengue mengakibatkan berkurangnya jumlah trombosit karena sumsum tulang adalah pusat produksi semua sel darah termasuk trombosit (Tarwoto, 2008).

Jumlah trombosit mulai menurun pada hari ketiga dan mencapai titik terendah pada hari kelima. Trombosit akan mulai meningkat pada fase penyembuhan serta mencapai nilai normal pada hari ketujuh. Meski jarang, ada pasien yang jumlah trombositnya mencapai normal pada hari ke-10 sampai ke-14 (Satari, 2012).

2) Hemokonsentrasi (kenaikan hematokrit 20% dibandingkan konvalesen)

Nilai hematokrit akan meningkat (hemokonsentrasi) karena peningkatan kadar sel darah atau penurunan volume plasma darah akibat terjadinya pendarahan (Tarwoto, 2008). Hemokonsentrasi disebabkan karena adanya permeabilitas kapiler. Peningkatan permeabilitas kapiler ini disebabkan oleh aktivasi faktor hageman sehingga terjadi aktivasi kinin. Peningkatan hematokrit mencerminkan terjadinya perembesan plasma atau kebocoran plasma. Hemokonsentrasi dapat dijumpai mulai demam pada hari ketiga (Arsin, 2013).

Dalam pelaksanaan sehari-hari, diagnosa klinis DBD dapat ditegakkan apabila ditemukan demam; manifestasi pendarahan; trombositopeni; hemokonsentrasi atau tanda-tanda kebocoran plasma lainnya seperti efusi pleura, ascites dan hipoalbuminemi. Adanya renjatan disertai hematokrit yang tinggi dan trombositopeni dapat membantu diagnosis DBD yang juga dapat

diperkuat dengan melakukan pemeriksaan limfosit plasma biru (Soegijanto, 2006).

**6. Pemeriksaan Penunjang Diagnosa Demam Berdarah Dengue**

a. Pemeriksaan Laboratorium

1) Leukopenia (rendahnya jumlah sel darah putih di dalam tubuh) dengan limfositosis relative yang ditandai dengan peningkatan limfosit plasma biru >4% di darah tepi yang dijumpai pada hari ke-3 hingga hari ke-7
2) Albumin menurun sedikit dan bersifat sementara
3) Penurunan faktor koagulasi dan fibrinolitik (fibrinogen, prothrombin, faktor VIII, Faktor XII, dan anti-trombin III)
4) Kasus berat dijumpai disfungsi hati (penurunan kelompok vitamin K dependen prothrombin seperti faktor V, VII, IX, dan X)
5) PT dan APTT memanjang
6) Serum komplemen menurun
7) Hiponatremia (gangguan elektrolit ketika kadar natrium dalam darah lebih rendah dari batas normal)
8) Hipoproteinemia gangguan elektrolit ketika kadar protein dalam darah lebih rendah dari batas normal)
9) SGOT/SGPT meningkat
10) Asidosis metabolik dan penigkatan kadar urea nitrogen pada syok berkepanjangan
11) Eritrosit ditemukan dalam tinja

(Kuswiyanto, 2016)

b. Pemeriksaan Serologis

1) Pemeriksaan NS 1 Ag

Pemeriksaan *Non-Structural 1 Antigen* adalah pemeriksaan yang mendeteksi bagian tubuh virus *dengue* sendiri. Karena mendeteksi bagian tubuh virus dan tidak menunggu respon tubuh terhadap infeksi maka pemeriksaan ini dilakukan paling baik saat panas hari ke-0 hingga hari ke-4, karena itulah pemeriksaan ini dapat mendeteksi infeksi virus *dengue* bahkan sebelum terjadi penurunan trombosit (Hadinegoro; dkk, 2014).

Protein *nonstructural 1* (NS1) merupakan salah satu dari tujuh protein non-struktural yang diproduksi oleh DENV. Protein ini memiliki berat molekul 46–55 kDa tergantung pada status glikosilasinya. Terdapat beberapa macam dari protein NS1 berdasarkan lokasinya, ada yang terletak di membran sel (mNS1), di dalam rongga vesikel yang terletak di dalam maupun di permukaan sel, atau di ekstrasel sebagai bahan sekresi (sNS1). Protein NS1 intrasel berperan sebagai kofaktor dalam proses replikasi virus, sementara NS1 yang terdapat di permukaan sel maupun dalam bentuk sekresi bersifat imunogenik. Protein NS1 jenis ini berperan untuk memunculkan respon imun dari penjamu serta terlibat dalam patogenesis infeksi DENV (Gutsche dkk, 2011).

Pada infeksi DENV, terdapat antigen NS1 dengan jumlah yang banyak di dalam sirkulasi. Oleh karena itu, pemeriksaan antigen NS1 sangat bermanfaat untuk mendiagnosa infeksi dengue, terutama pada fase awal infeksi sebelum IgM dan IgG dapat terdeteksi. Pemeriksaan untuk mendeteksi NS1 telah tersedia secara luas (WHO, 2015).

2) Uji *ELISA* Anti-*dengue* IgM

Uji *antibody-capture ELISA* telah berhasil mengukur titer antibodi IgM terhadap virus *dengue*. Imunoglobulin M (IgM) anti-*dengue* muncul pada infeksi primer maupun sekunder. Imunoglobulin M muncul sekitar hari ke-3 dan mengalami peningkatan kadar pada akhir minggu pertama sampai dengan minggu ke-3 dan menghilang pada minggu ke-6, sedangkan IgG muncul pada hari ke-5 dan mengalami kadar tertinggi pada hari ke-14. Pada infeksi sekunder, kadar IgG telah meningkat pada hari ke-2 melebihi kadar IgM (Soegijanto, 2006). Pemeriksaan ELISA memiliki spesifisitas yang tinggi. Sebagai contoh, *PanbioNS1 capture ELISA* memiliki sensitivitas 60,4-66% dan spesifisitas 97,9-99% (Costa dkk, 2014).

3) Tes *Dengue Blood*

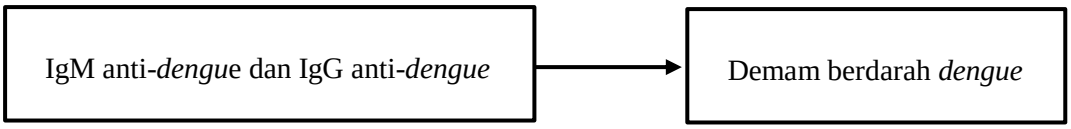
Tes *dengue blood* merupakan pemeriksaan yang sederhana, cepat, dan sensitif. Namun, pada tes ini dalam penilaiannya dilakukan secara hati-hati karena memungkinkan adanya hasil positif palsu untuk IgM maupun IgG serta memperhatikan pengamatan klinis (Soegijanto, 2006).

Prinsip dasar tes *dengue blood immunoassay* hampir sama dengan uji *ELISA* hanya pada fase padatnya, menggunakan kertas nitroselulose yang

bersifat *high capacity*. Pemeriksaan ini dilakukan pada serum tunggal dengan hasil kualitatif (Soegijanto, 2006). Tes ini digunakan untuk diagnostik *in-vitro* saja. Tes harus digunakan untuk mendeteksi antibodi *dengue* pada darah, serum, atau plasma spesimen saja. Baik nilai kualitatif maupun tingkat peningkatan konsentrasi antibodi *dengue* ini dapat ditentukan dengan uji kualitatif ini (Biotech, 2018).

c. Pemeriksaan Molekuler

1) Isolasi Virus

Darah beku atau darah yang dicampur dengan heparin yang diperoleh dari seseorang penderita pada awal perjalanan penyakit diperbolehkan untuk melakukan pemeriksaan isolasi virus. Saat melakukan pemeriksaan, serum atau plasma dipisahkan dan segera dipakai atau disimpan pada suhu rendah (Soegijanto, 2006).

## B. Kerangka Konsep