

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tinjauan Pustaka

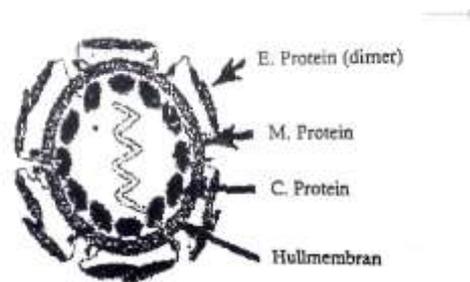
##### 1. Virus Dengue

Klasifikasi virus

Genus : *Flavivirus*

Famili : *Flaviviridae*

Spesies : Virus Dengue



Sumber : Soedarto, 2012

Gambar 2.1 : Bentuk Virus Dengue Famili Flaviviridae

Virus dengue memiliki empat serotip (DENV-1, DENV-2, DENV-3 dan DENV-4) dapat dibedakan dengan metode serologi. Secara genetik keempat serotipe berasal dari satu asal yang sama. Infeksi salah satu serotipe akan menghasilkan imunitas seumur hidup terhadap serotipe virus tersebut, tetapi hanya memberikan perlindungan beberapa bulan terhadap infeksi serotipe virus lainnya. Infeksi sekunder dengan serotipe virus dengue lainnya atau jika terjadi infeksi ganda (*multiple infection*) dengan serotipe yang berbeda dapat menimbulkan demam berdarah dengue (DBD) atau dengue shock syndrome (DSS). Virus dengan virion berukuran sekitar 50 nanometer ini mempunyai genom *single-strand* RNA yang tersusun dari tiga struktur protein gen yang memberi petanda protein inti atau nukleokapsid (C), protein membran (M) dan protein selubung (E). Selain itu terdapat tujuh gen non-struktural (NS) yaitu NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, dan NS5. Glikoprotein pada selubung virus (*envelope glycoprotein*) atau NS1 penting dalam menentukan diagnosis dan sifat

patologi virus. NS1 berukuran 45 kDa dan berhubungan dengan kemampuan hemaglutinasi dan netralisasi virus dengue (Soedarto, 2012).

## 2. Infeksi Dengue

Penyakit DBD merupakan suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue. Berdasarkan jenisnya virus ini merupakan kelompok B Arthropod borne virus (*Arboviruse*). Infeksi dengue merupakan penyakit infeksi yang ditularkan melalui vektor nyamuk, terutama nyamuk *Aedes aegypti* (Depkes, 2014). Derajat infeksi dengue terbagi menjadi 3 bagian. Demam dengue (DD), demam berdarah dengue (DBD) dan yang paling parah merupakan dengue shock syndrome (DSS).

### a. Demam dengue

Demam dengue (DD) merupakan penyakit infeksi dengue dengan demam selama 2-7 hari, dan disertai dengan dua atau lebih dengan gejala klinis nyeri kepala, nyeri retro-orbital, mialgia, antralgia, ruam kulit, tampak gejala pendarahan (uji petekie positif), leukopenia (Soedarto, 2010)

### b. Deman Berdarah Dengue

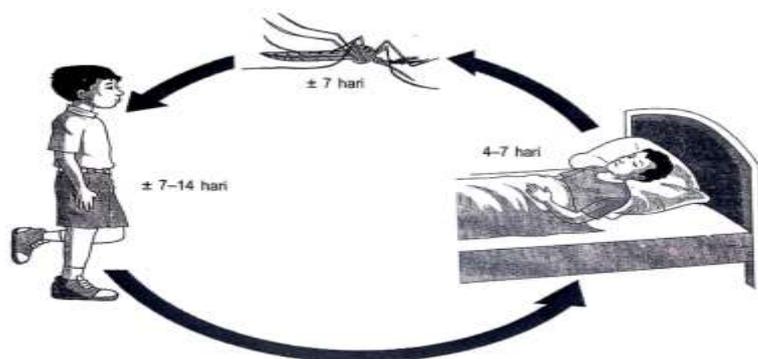
Berdasarkan kriteria WHO, diagnosis Demam berdarah dengue ditegakkan apabila semua gejala terpenuhi seperti, demam atau riwayat demam akut 2-7 hari, terdapat satu manifestasi pendarahan berikut, uji bendung positif, petekie atau purpura, eksmosis, pendarahan mukosa (paling sering pada gusi), trombositopenia (jumlah trombosit < 100.000/uL), terdapat satu tanda kebocoran plasma, penurunan hematokrit >20% setelah dilakukan terapi cairan dibandingkan dengan nilai hematokrit sebelumnya, tanda kebocoran plasma seperti : efusi pleura, asites, hipoproteemia. Dari tanda tersebut didapatkan perbedaan antara DD dan DBD, terlihat pada ada atau tidaknya kebocoran plasma (Soedarto, 2012)

### c. Dengue Shock Syndrome

Shock syndrome biasanya terjadi antara hari ke-3 dn hari ke-7, disertai kegagalan sirkulasi dengan manifestasi nadi yang cepat dan lemah, terjadi penurunan tekanan darah. Pada dengue shock syndrome ditemukan hipotensi, kulit terasa lembab dan dingin, serta pasien merasa gelisah (Soedarto, 2012)

### 3. Penularan penyakit DBD

Nyamuk *aedes aegypti* menjadi vektor penyakit DBD. Pada manusia nyamuk menghisap darah manusia yang sedang sakit dan viremia yang terdapat virus dalam darahnya. Virus Dengue ditularkan kedalam tubuh manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes Aegypty* yang terinfeksi, terutama *Aedes aegypty* yang dianggap sebagai abovirus (virus yang ditularkan melalui artropoda). Virus berkembang dalam tubuh nyamuk selama 8-10 hari terutama dalam kelenjar air liur nyamuk dan jika nyamuk menggigit orang lain maka virus dengue akan dipindahkan bersama air liur nyamuk. Dalam tubuh manusia virus akan berkembang selama 4-6 hari dan orang tersebut akan mengalami sakit demam berdarah dengue. Virus dengue memperbanyak diri dalam tubuh manusia dan berada dalam darah selama satu minggu (Widoyono, 2011).



Sumber : Widoyono, 2011

Gambar 2.2 cara penularan DBD dari nyamuk ke manusia.

#### 4. Patogenesis

Infeksi virus terjadi melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* yang mempunyai subspecies yang berbahaya (Chandra, 2010). Virus masuk kedalam aliran darah manusia untuk kemudian (memperbanyak diri). 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 yang akan mengakibatkan bocornya sel-sel darah, antara lain trombosit dan eritrosit. Akibatnya, tubuh akan mengalami perdarahan mulai dari bercak sampai perdarahan hebat pada kulit, saluran pencernaan yang mengakibatkan (muntah darah, bercak darah), saluran pernapasan (mimisan, batuk darah). Jika seseorang mengalami infeksi serius virus akan berproduksi dengan lebih cepat semakin banyak virus maka makin banyak organ vital yang terkena dampaknya seperti organ vital (jantung, hati, ginjal dan sumsum tulang belakang (Widoyono, 2011).

#### 5. Penegakan diagnosis

Seorang pasien dinyatakan menderita penyakit DBD, apabila dilihat dari gejala klinis berdasarkan kriteria menurut (Widoyono, 2011)

##### a. Kriteria klinik

- 1) Demam 2- 7 hari : dengan onset akut, demam tinggi dan berlangsung terus menerus, lamanya demam kebanyakan dua hingga tujuh hari.
- 2) Terdapat satu dari manifestasi perdarahan berikut : uji tourniquet positif (palings ering), petekie, purpura (pada area pengambilan sampel darah vena), ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis dan melena.
- 3) Hepatomegali dapat dijumpai pada 90-98% anak-anak.
- 4) Syok, dengan manifestasi takikardia, perfusi jaringan yang buruk dengan pols yang lemah serta tekanan nadi yang sempit ( $< 20$  mmHg ) atau hipotensi yang disertai dengan akral dingin dan lembab dan atau gelisah.

**b. Kriteria Laboratoris**

- 1) Trombositopenia ( $< 100.000 /\text{mm}^3$ ).
- 2) Hemokonsentrasi : hematokrit meningkat  $> 20\%$  (Widoyono, 2011).

**6. Pemeriksaan Laboratorium**

**a. Hematologi**

1) Trombosit

Trombosit (platelet) merupakan salah satu komponen darah yang berupa fragmen sitoplasma megakariosit yang tidak memiliki inti, dengan ukuran yang lebih kecil ( $2-4\mu\text{m}$ ) dari sel darah merah atau sel darah putih. Trombosit berfungsi sebagai mekanisme perlindungan darah untuk menghentikan perdarahan. Trombositopenia merupakan salah satu pemeriksaan tetap dari DBD. Jumlah platelet di bawah  $100.000$  sel/ml biasanya terjadi pada hari ke-3 sampai ke-10. Penyebab trombositopenia adalah tidak adekuatnya trombosit pada sumsum tulang dan penyakit tertentu dimana terjadi perembesan trombosit keluar pembuluh darah (Tarwoto, 2008).

Metode yang digunakan untuk pemeriksaan trombosit adalah secara langsung dan tak langsung. Trombosit sukar ditemukan karena mudah sekali pecah dan sukar dibedakan dari kotoran kecil. Sel trombosit cenderung menempel pada bagian permukaan asing (bukan ednotel ) dan mengumpal-gumpal. Cara yang sering digunakan adalah secara langsung dan tak langsung. Pada cara tak langsung jumlah trombosit dibandingkan dengan jumlah eritrosit. Untuk mencegah trombosit-trombosit menempel pada permukaan asing dianjurkan menggunakan alat-alat dari bahan plastik atau alat-alat gelas yang dilapisi silikon.

a) Secara langsung

Darah dilarutkan dengan larutan Rees Ecker dan jumlah trombosit dihitung dalam kamar hitung pada seluruh bidang besar ditengah memakai lensa objektif besar. Jumlah tersebut dikali 2000 sehingga menghasilkan jumlah trombosit per  $\mu\text{L}$  darah (Gandasoebroto, 2007).

b) Cara tak langsung

Darah dibuat apusan dan dipulas dengan perwarnaan Giemsa atau Wright. Hitung jumlah trombosit yang terlihat bersama dengan 1000 eritrosit sehingga menghasilkan jumlah eritrosit per  $\mu\text{L}$  darah (Gandasoebroto, 2007).

2) Hematokrit

Pemeriksaan hematokrit adalah salah satu pemeriksaan yang berfungsi untuk membantu diagnosis beberapa penyakit seperti Demam Berdarah Dengue dan anemia. Pemeriksaan hematokrit mempunyai dua metode pemeriksaan yaitu metode manual dan automatic. Peningkatan kecil dapat terjadi karena demam tinggi, anoreksi, dan muntah. Peningkatan hematokrit secara tiba-tiba terlihat setelah jumlah platelet berkurang. Hemokonsentrasi atau naiknya hematokrit sebesar 20% dari batas normal.

Metode pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk menetapkan nilai hematokrit yaitu:

a) Metode makro menurut Wintrobe

Tabung wintrobe diisi dengan darah antikoagulan yang kemudian disentrifuge selama 30 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Pada hasil penetapan diperhatikan warna plasma dapat dibandingkan dengan larutan kalium bicromat, tebalnya lapisan putih sel-sel merah yang tersusun dari leukosit dan trombosit dan volume dari sel-sel darah merah (Gandasoebroto, 2007).

b) Metode mikro

Tabung mikropipiler yang dibuat khusus untuk penetapan mikrohematokrit dengan darah. Kemudian dilakukan sentrifuge selama 3-5 menit dengan kecepatan  $>16.000$  rpm. Penetapan hematokrit dengan menggunakan grafik atau alat khusus (Gandasoebroto, 2007).

b. **Imunoserologi**

1) Uji hambatan hemaglutinasi

Uji hambatan hemaglutinasi merupakan gold standard WHO untuk diagnosis infeksi virus dengue. Uji ini menetapkan titer antibodi anti-Dengue yang dapat menghambat kemampuan Virus Dengue

mengaglutinasi sel darah merah hewan percobaan. Antibodi HI bertahan didalam tubuh sampai bertahun-tahun. Uji HI membutuhkan sepasang sera dengan perbedaan waktu fase akut dan fase penyembuhan paling sedikit 7 hari, optimalnya 10 hari. Uji ini dapat membedakan infeksi primer dan infeksi sekunder berdasarkan titer antibodinya (Kuswiyanto, 2016).

2) Uji Fiksasi Komplemen

Uji fiksasi komplemen berguna jika anti-Den IgG terfiksasi komplemen antigen. Keberadaan antibodi fiksasi komplemen pada serum penderita saat fase penyembuhan menunjukkan respon imun sekunder (Kuswiyanto, 2016).

3) Uji Netralisasi

Pemeriksaan dengan metode yang paling sensitif dan spesifik adalah larutan serum, virus-konstan dan tes reduksi-plaque yang tergolong mahal dan rumit. Infeksi sekunder antibodi penetralisasi titer tinggi diproduksi terhadap setidaknya dua dari empat serotipe virus dengue (Soedarto, 2012).

4) Pemeriksaan serologi IgM IgG anti dengue

Pada infeksi primer ditandai dengan timbulnya IgM terhadap Dengue pada hari ke tiga sampai lima hari setelah demam, meningkat tajam dalam satu sampai tiga minggu serta dapat dideteksi sampai tiga bulan. Antibodi IgG terhadap Dengue diproduksi sekitar dua minggu sesudah infeksi. Titer IgG meningkat sangat cepat, lalu menurun secara lambat dalam waktu yang lama biasanya bertahan seumur hidup. Pada infeksi sekunder IgG meningkat pada hari kedua (Kuswiyanto, 2016)

5) *Rapid Diagnosis Test* (RDT) ditujukan untuk mendeteksi NS1 (*Rapid Test NS1*). Pada awal infeksi dengue (hari ke-1 sampai hari ke-9) glikoprotein NS1 terbentuk dalam konsentrasi tinggi klinis dengue, terbentuk antibodi IgM dan menghilang sesudah hari ke-30 sampai hari ke-60. Antibodi IgG dapat terdeteksi sejak hari ke-14 dan tetap positif sampai seumur hidup. Sesudah hari ke-5, virus dengue maupun antigen virus tidak dapat

ditemukan di dalam darah, kecuali antigen NS1 yang masih dapat ditemukan selama beberapa hari (Soedarto, 2012).

### **B. Kerangka Konsep**

