

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

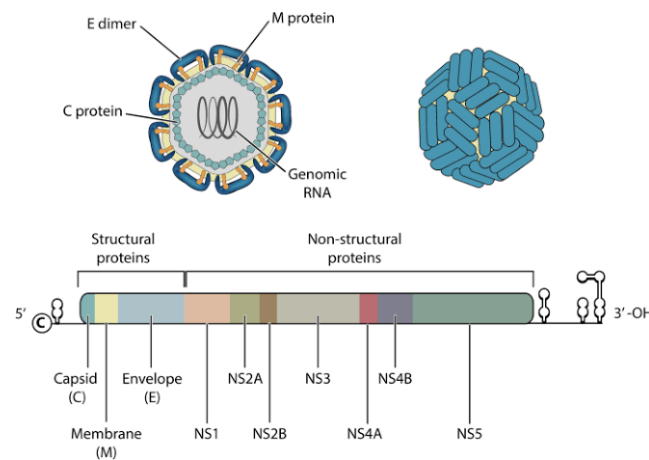
1. Demam Berdarah Dengue (DBD)

Demam berdarah dengue (DBD) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue yang ditularkan melalui nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. DBD biasanya ditandai dengan demam 2-7 hari disertai manifestasi perdarahan, hepatomegali, penurunan trombosit (trombositopenia), hemokonsetrasi yang ditandai kebocoran plasma (peningkatan hematokrit, asites, efusi pleura, hypoalbuminemia) (Kuswiyanto, 2016).

Virus penyebab DBD adalah *virus dengue* genus *Flavivirus* yang termasuk ARBO-virus (*Arthropod Borne Virus*) grup B. Virion virus dengue tersusun oleh untaian genom RNA dikelilingi oleh nukleokapsid, ditutupi oleh suatu envelope (selubung) dari lipid yang mengandung 2 protein, yaitu selubung protein (E) dan protein membrane (M). Genome RNA virus dengue berukuran panjang sekitar 11.000 nukleotida dan terbentuk dari tiga gen protein structural yaitu kapsid (C), membrane (M) dan selubung (E) serta tujuh protein non structural (NS), yaitu NS1, NS2a, NS3, NS4a, NS4b, dan NS5 (Kuswiyanto, 2016). Dari aktivitas berbagai enzim baik dari virus atau sel penjamu polipeptida tersebut akan membentuk menjadi masing-masing protein. Protein prM yang terdapat pada virus belum matur oleh enzim furing yang berasal dari sel penjamu diubah menjadi protein M sebelum virus disekresikan oleh sel penjamu. Protein M dengan protein C dan E membentuk kapsul dari virus, sedangkan protein nonstruktural tidak ikut membentuk struktur virus. Protein NS1 merupakan protein nonstruktural yang dapat disekresikan oleh sel penjamu mamalia tapi tidak oleh nyamuk, sehingga dapat ditemukan dalam darah pejamu sebagai antigen NS1.

Virus dengue terdiri dari empat serotipe yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4. Masing-masing serotipe memiliki beberapa galur (*strain*) atau genotipe yang berbeda. Serotipe yang paling banyak beredar di suatu negara atau area

geografis berbeda-beda. Di Indonesia ditemukan keempat serotipe virus dengue dan DEN-3 merupakan galur yang paling virulen (Hadinegoro, 2014).



Sumber : Souza et all, 2022

Gambar 2.1 Virus Dengue

a. Cara Penularan

Virus dengue yang ada di dalam kelenjar ludah nyamuk ditularkan ke manusia melalui gigitan. Kemudian virus dengue bereplikasi di dalam tubuh manusia pada organ targetnya seperti makrofag, monosit dan sel kuppfer yang kemudian menginfeksi sel-sel darah putih dan jaringan limfatik. Virus dilepaskan dan bersirkulasi dalam darah. Virus dengue dalam tubuh manusia memerlukan waktu masa tunas intrisik 4-6 hari sebelum menimbulkan penyakit. Nyamuk kedua akan menghisap virus yang ada di darah manusia. Kemudian virus bereplikasi di usus dan organ lain yang selanjutnya akan menginfeksi kelenjar ludah nyamuk.

Virus bereplikasi dalam kelenjar ludah nyamuk untuk selanjutnya dapat menularkan kembali kepada manusia lainnya. Periode ini disebut masa ekstrinsik, yaitu 8-10 hari. Sekali virus dapat masuk dan berkembang biak dalam tubuh nyamuk, maka nyamuk tersebut akan dapat menularkan virus selama hidupnya (infektif).

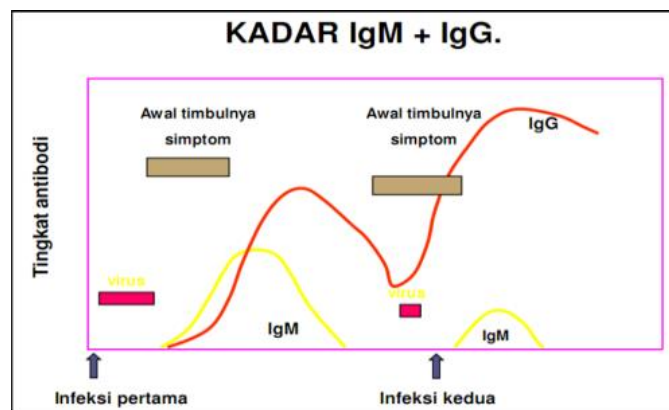
b. Patogenesis

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 antigen.

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 plasma, antara lain trombosit dan eritrosit. Akibatnya, tubuh akan mengalami perdarahan mulai dari bercak sampai perdarahan hebat pada kulit, saluran pencernaan (muntah darah, bercak darah), saluran pernapasan (mimisan, batuk darah), dan organ vital (jantung, hati, ginjal), yang sering mengakibatkan kematian (Widoyono, 2011).

Respon antibodi terhadap infeksi tergantung pada status *immune host*. Ketika infeksi dengue menyerang seseorang yang tidak pernah terinfeksi sebelumnya oleh flavivirus atau oleh vaksin dari flavivirus, pada pasien akan terbentuk antibodi primer yang merupakan antibodi spesifik yang meningkat secara lambat (Nugraheni, 2016). Infeksi primer ditandai dengan ditemukannya antibodi IgM dalam serum pasien (IgM (+)), sedangkan infeksi sekunder ditandai dengan ditemukannya antibodi IgG dalam serum pasien (IgG (+)). Antibodi IgM pada infeksi primer dapat dideteksi pada hari ke-3 sampai 5 dan bertahan selama 2 sampai 3 bulan, sedangkan antibodi IgG dapat dideteksi pada hari ke-14 dan bertahan seumur hidup. Dan pada infeksi dengue sekunder IgG muncul pada hari ke-2 (Rai et al, 2019). Antibodi IgM secara signifikan lebih rendah dibandingkan infeksi sekunder. Oleh karena itu, IgM/IgG digunakan untuk membedakan antara infeksi dengue primer dan sekunder. Trombositopenia biasanya diamati antara hari ke-3 sampai 8 penyakit yang diikuti dengan perubahan hematokrit lainnya (WHO, 2011).

Infeksi primer menunjukkan bahwa pasien terkena infeksi untuk pertama kali dan menimbulkan kekebalan seumur hidup untuk serotipe penyebab. Infeksi sekunder menunjukkan bahwa pasien terkena virus dengue dengan serotipe yang berbeda (*secondary heterologous infection*) pada umumnya memberikan manifestasi klinis yang lebih berat dibandingkan dengan infeksi primer (Hadinegoro, 2014).



Sumber : Candra, 2010

Gambar 2.2 Respon Infeksi Virus Dengue

c. Diagnosis

Infeksi virus dengue dapat bersifat simptomatik dan manifestasi klinis yang timbul dapat bervariasi mulai dari demam yang tidak dapat dibedakan (viral sindrom), demam berdarah (DD), atau demam berdarah dengue (DBD) termasuk sindrom syok dengue (DSS). Infeksi oleh satu serotipe dengue memberikan kekebalan seumur hidup terhadap serotipe tertentu, tetapi hanya ada proteksi silang jangka pendek untuk serotipe lainnya. Manifestasi klinis tergantung pada strain virus dan faktor host seperti usia, status kekebalan, dll.

Menurut WHO (2011), DBD dapat ditegakkan apabila didapatkan manifestasi dibawah ini:

- 1) Demam tinggi 2-7 hari berlangsung terus-menerus.
- 2) Trombositopenia ($< 100.000 \text{ sel/mm}^3$)
- 3) Hemokonsentrasi, peningkatan nilai hematokrit $\geq 20\%$.
- 4) Terdapat manifestasi perdarahan seperti: tes tourniquet positif, petechiae, purpura, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi dan hematemesis dan atau melena.
- 5) Pembesaran hati (hepatomegali) pada 90%-98% anak-anak.
- 6) Syok.

Derajat keparahan DBD diklasifikasikan menjadi empat derajat yaitu : I, II, III dan IV. Adanya trombositopenia dengan hemokonsentrasi membedakan DBD derajat I dan II dari demam berdarah (WHO, 2011).

Tabel 2.1 Klasifikasi infeksi dengue dan derajat DBD menurut WHO

DD/DBD	Derajat	Tanda dan gejala	Laboratorium
DD		Demam diikuti dengan : - Sakit kepala - Nyeri retro-orbita - Mialgia - Artralgia/nyeri tulang - Ruam - Manifestasi hemorragik. - Tidak ada bukti kebocoran plasma	- Leukopenia (leukosit $\leq$ 5000 sel/mm ³) - Trombositopenia (trombosit <150.000 sel/mm ³) - Hematokrit meningkat sebesar 5%-10% - Tidak ada bukti kebocoran plasma
DBD	I	Demam dan manifestasi perdarahan (tes tourniquet positif) dan bukti kebocoran plasma.	Trombositopenia <100.000 sel/mm ³ ; Hematokrit meningkat $\geq$ 20%
DBD	II	Gejala sama seperti derajat I disertai perdarahan spontan.	Trombositopenia <100.000 sel/mm ³ ; Hematokrit meningkat $\geq$ 20%
DBD	III	Gejala sama seperti derajat I atau II disertai kegagalan sirkulasi (Nadi lemah, tekanan nadi menyempit ($\leq$ 20 mmHg), hipotensi, kegelisahan).	Trombositopenia <100.000 sel/mm ³ ; Hematokrit meningkat $\geq$ 20%
DBD	IV	Gejala sama seperti derajat III disertai syok berat dengan tekanan darah dan nadi yang tidak terdeteksi.	Trombositopenia <100.000 sel/mm ³ ; Hematokrit meningkat $\geq$ 20%

Sumber: *Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever, Revised and expanded edition, 2011.*

Catatan : DBD III dan IV adalah DSS (Sindrom Syok Dengue)

2. Pemeriksaan Laboratorium

Ada beberapa jenis pemeriksaan laboratorium pada penderita infeksi dengue antara lain:

a. Hematologi

Parameter hematologi terutama pemeriksaan trombosit, leukosit dan hematokrit sangat penting dan merupakan bagian dari diagnosis klinis demam berdarah dengue.

1) Trombosit

Trombosit atau platelet (keping darah) berfungsi untuk membantu proses pembekuan darah sehingga perdarahan berlebihan tidak terjadi. Penurunan jumlah trombosit di bawah normal atau disebut juga trombositopenia biasanya terjadi pada awal fase demam. Penurunan di bawah 100.000/ μ l biasanya terjadi pada akhir fase demam memasuki fase kritis atau saat penurunan suhu. Trombositopenia biasanya ditemukan pada hari ke 3-8 dan mendahului

peningkatan kadar hematokrit. Jumlah trombosit berhubungan dengan derajat penyakit DBD (Hadinegoro, 2014).

2) Leukosit

Jumlah leukosit pada pasien DBD pada awal fase demam bisa normal atau dengan peningkatan neutrofil, selanjutnya diikuti dengan menurunnya jumlah leukosit dan neutrofil hingga fase akhir. Perubahan jumlah leukosit ($<5.000 \text{ sel/mm}^3$) dan rasio antara neutrofil dan limfosit ($\text{neutrofil} < \text{limfosit}$) berguna dalam memprediksi masa kritis perembesan plasma. Limfositosis relatif disertai peningkatan limfosit atipik sering ditemukan pada akhir fase demam dan saat masuk fase konvalensens (Hadinegoro, 2014).

3) Hematokrit

Peningkatan nilai hematokrit menggambarkan adanya kebocoran pembuluh darah. Penilaian hematokrit ini, merupakan indikator yang peka akan terjadinya perembesan plasma, sehingga perlu dilakukan pemeriksaan hematokrit secara berkala. Pada umumnya penurunan trombosit mendahului peningkatan hematokrit. Hemokonsentrasi dengan peningkatan hematokrit $>20\%$ (Misalnya nilai Ht dari 35% menjadi 42%), mencerminkan peningkatan permeabilitas kapiler dan perembesan plasma. Perlu mendapat perhatian, bahwa nilai hematokrit di pengaruhi oleh penggantian cairan atau perdarahan (Kuswiyanto, 2016).

b. Serologis

Pemeriksaan serologis merupakan reaksi antigen antibodi dalam serum secara invitro.

1) Antibodi

a) Uji Serologi Hemaglutinasi Inhibisi (Uji HI)

Pemeriksaan HI adalah gold standard untuk pemeriksaan serologis. Uji HI sensitif, tetapi tidak spesifik karena tidak dapat menunjukkan jenis tipe virus yang menginfeksi. Antibodi HI bertahan dalam tubuh >48 tahun sehingga digunakan pada studi seroepidemiologi (Kuswiyanto, 2016).

b) Uji Fiksasi Komplemen (Uji CF)

Antibodi komplemen fiksasi bertahan dalam tubuh beberapa tahun saja (sekitar 2-3 tahun). Pemeriksaan ini jarang digunakan menegakkan diagnosis,

karena sulit dilakukan dan memerlukan tenaga berpengalaman (Kuswiyanto, 2016).

c) Uji Neutralisasi

Uji neutralisasi merupakan pemeriksaan yang paling sensitif dan spesifik untuk virus dengue. Metode yang sering digunakan adalah *plaque reduction neutralization test* (PNRT), yaitu berdasarkan adanya reduksi dari plak yang terjadi. Antibodi neutralisasi dapat dideteksi dalam serum bersamaan dengan antibodi HI, tetapi lebih cepat dari antibodi komplemen fiksasi dan bertahan lama (>4-8 tahun). Pemeriksaan ini jarang dilakukan di laboratorium klinik karena teknik pemeriksaannya cukup rumit, mahal dan memerlukan waktu pemeriksaan yang lama (Kuswiyanto, 2016).

d) IgM dan IgG anti dengue

Infeksi dengue dapat dibedakan sebagai infeksi primer atau sekunder. Pada infeksi primer IgM dapat terdeteksi pada hari ketiga sampai hari kelima dan tidak terdeteksi setelah 90 hari. Antibodi IgG muncul lebih lambat namun pada infeksi sekunder muncul lebih cepat. Kadar IgG bertahan lama dalam serum. IgM dan IgG anti dengue, merupakan petunjuk dalam menentukan jenis pemeriksaan dan membedakan antara infeksi primer dengan infeksi sekunder (Hadinegoro, 2014). Dengan cara uji antibodi dengue IgM dan IgG, uji tersebut dapat dilakukan hanya dengan menggunakan satu sampel darah (serum) saja, yaitu darah pasien sehingga hasil cepat didapat. Saat ini tersedia Dengue Rapid Test (misalnya Dengue Rapid Strip Test) dengan prinsip pemeriksaan ELISA (Kuswiyanto, 2016). Alat ini mempunyai tiga pita. Pita pertama (C) adalah control yang harus selalu muncul pada saat test dilakukan sedangkan dua pita lain yaitu M dan G mengandung *colloidal gold conjugate* anti IgM dan IgG yang akan berubah warna menjadi merah apabila hasilnya positif. Pada infeksi primer ditandai dengan IgM positif dan infeksi sekunder ditandai dengan IgG positif, atau IgM dan IgG positif (Saraswati, Mulyantari, 2017).

e) Isolasi Virus

Isolasi virus dilakukan dengan metode inokulasi pada nyamuk, kultur sel nyamuk atau pada sel mamalia (*vero cell LLCMK2* dan *BHK21*). Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang rumit dan hanya tersedia di beberapa

laboratorium besar terutama untuk tujuan penelitian, sehingga tidak tersedia di laboratorium komersial. Isolasi virus hanya dapat digunakan pada hari pertama demam (Hadinegoro, 2014).

f) Deteksi Asam Nukleat Virus

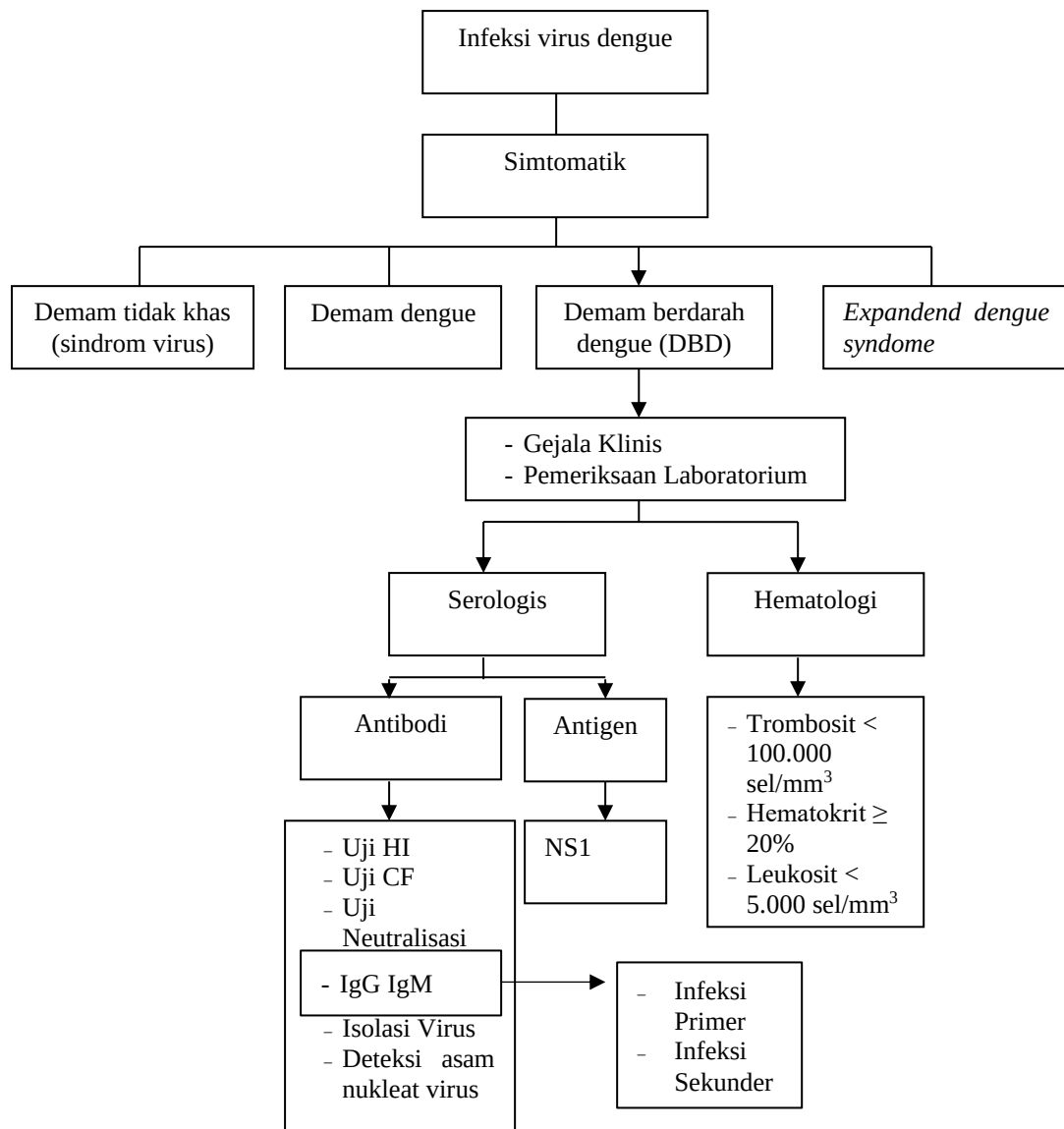
Genome virus dengue terdiri dari asam ribonukleat (*ribonucleic acid*/RNA) yang dapat dideteksi melalui pemeriksaan *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR). Pemeriksaan ini hanya tersedia di laboratorium yang memiliki peralatan biologi molekuler dan petugas laboratorium yang handal. Memberi hasil positif bila sediaan diambil enam hari pertama demam. Biaya pemeriksaan mahal (Hadinegoro, 2014).

2) Antigen

a) NS1

Produk gen NS1 adalah glikoprotein yang diproduksi oleh semua flavivirus dan sangat penting untuk replikasi dan kelangsungan hidup virus. Antigen NS1 muncul pada hari pertama setelah timbulnya demam dan mulai tidak terdeteksi pada hari ke 5-6. Test NS1 atau test berdasarkan antigen dapat digunakan untuk diagnosis dini. Uji ELISA dan dot blot yang ditujukan terhadap antigen envelop/membran (EM) dan protein nonstruktural 1 (NS1) menunjukkan bahwa antigen terdapat dalam konsentrasi tinggi dalam serum pasien yang terinfeksi virus dengue selama fase klinis awal penyakit dan dapat dideteksi pada pasien dengan infeksi dengue primer dan sekunder hingga enam hari setelah onset penyakit. (WHO, 2011)

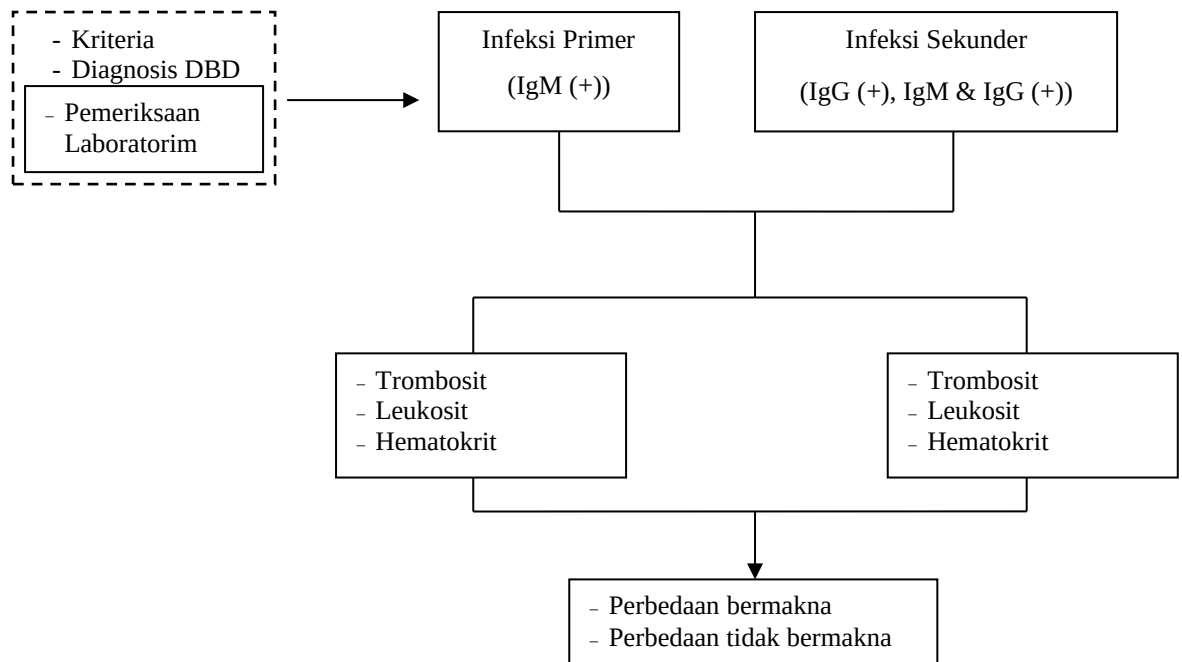
B. Kerangka Teori



Sumber : Kuswiyanto, 2016; Hadinegoro, 2014

Gambar 2.3 Kerangka Teori Perbandingan Jumlah Trombosit, Leukosit dan Nilai Hematokrit pada Pasien DBD Berdasarkan Infeksi Primer dan Sekunder

C. Kerangka Konsep



Keterangan :

- : Tidak diteliti
- : Variabel yang diteliti
- : Pengaruh
- : Alur konsep

Gambar 2.4 Kerangka Konsep Perbedaan Jumlah Trombosit, Leukosit dan Nilai Hematokrit pada Pasien DBD Berdasarkan Infeksi Primer dan Sekunder

D. Hipotesis

H_0 : Tidak ada perbedaan jumlah trombosit, leukosit dan nilai hematokrit pada pasien DBD berdasarkan infeksi primer dan sekunder ($p > 0,05$).

H_1 : Ada perbedaan jumlah trombosit, leukosit dan nilai hematokrit pada pasien DBD berdasarkan infeksi primer dan sekunder ($p < 0,05$).