

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Tinjauan Teori

#### 1. Demam Berdarah Dengue (DBD)

Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah penyakit virus yang ditularkan oleh nyamuk betina spesies *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Virus dari genus Flavivirus dan empat serotipe virus (DENV-1, DENV-2, DENV-3 dan DENV-4) yang berbeda sangat terkait erat menyebabkan penyakit DBD. Pemulihan dari infeksi dapat memberikan kekebalan seumur hidup pada serotipe itu. Namun, kekebalan silang terhadap serotipe lain setelah normalisasi hanya bersifat parsial dan sementara. Infeksi selanjutnya (infeksi sekunder) berisiko berkembang menjadi demam berdarah yang parah oleh serotipe yang lain (WHO, 2022).

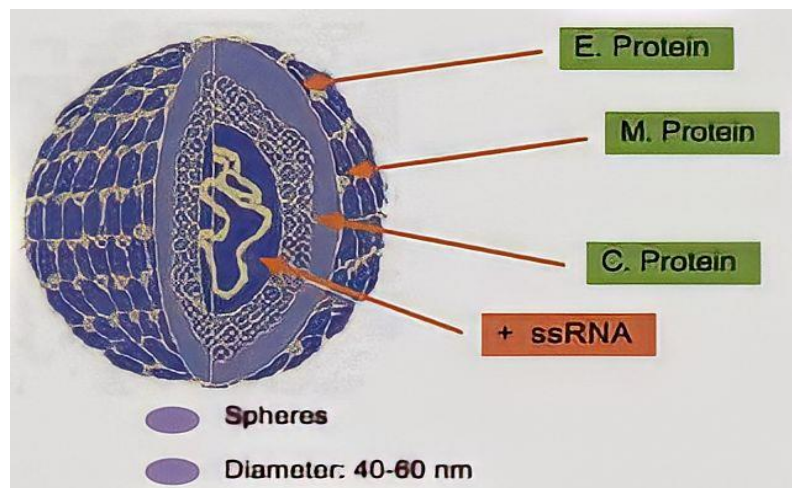
DBD merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus yang termasuk dalam kelompok arbovirus. Demam tinggi mendadak tanpa penyebab yang dapat dikenali dan berlangsung selama 2-7 hari, gejala darah seperti petekie, purpura, perdarahan konjungtiva, epistaksis, perdarahan mukosa, gusi berdarah, hematemesis, melena dan hematuria, tes tourniquet positif (*Rumple Leede*), trombositopenia.  $\leq 100.000/\mu\text{l}$ ) atau trombositopenia, peningkatan hematokrit  $\geq 20\%$  atau hemokonsentrasi, dengan atau tanpa pembesaran hati (hepatomegali) menjadi tanda bahwa seseorang menderita penyakit DBD (Siswanto dan Usnawati, 2019).

##### a. Virus Dengue

Virus dengue ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Di dalam tubuh, virus dengue membutuhkan masa inkubasi (*intrinsic incubation period*) kurang lebih 45 hari untuk berkembang biak sebelum dapat menimbulkan penyakit DBD. Virus memasuki kelenjar ludah nyamuk setelah menghisap darah yang terinfeksi, kemudian berkembang biak dan terinfeksi dalam 8-10 hari, yang disebut sebagai masa inkubasi ekstrinsik. Begitu virus masuk ke

nyamuk dan berkembang biak, nyamuk tetap menular seumur hidup (Soedarto, 2012).

Virus dengue memiliki banyak karakteristik yang sama dengan flavivirus lainnya, memiliki genom RNA berantai tunggal yang dikelilingi oleh nukleokapsid icosahedran dan tertutup dalam selaput lipid. Partikel virus berdiameter sekitar 50 nm. Genom flavivirus memiliki panjang sekitar 11 kb (kilobase) dan seluruh urutan genom diketahui memisahkan keempat serotipe, yang mengkode nukleokapsid atau protein inti (C), terikatan dengan membran (M) dan pembungkus (E) dan tujuh gen protein non-struktural (NS) (WHO, 1999).



Sumber: Kemenkes RI, 2011

**Gambar 2.1** Struktur Virus Dengue

Spesies virus dengue termasuk genus *Flavivirus* dari keluarga *Flaviviridae* dari kelompok grup IV (+) ss RNA.

Kelompok : Grup IV (+) ss RNA

Famili : *Flaviviridae*

Genus : *Flavivirus*

Spesies : *Dengue virus*

#### b. Epidemiologi

DBD ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*, sehingga di daerah yang dikenal endemik DBD, tidak menutup kemungkinan orang lain akan tertular bahkan menimbulkan wabah yang luar biasa di daerah tersebut (Warsidi, 2021).

Dua per lima populasi dunia, atau sekitar 2,5 miliar orang, berisiko tinggi terkena DBD. WHO melaporkan sekitar 5-100 juta kasus DBD dan 500.000 pasien DBD di seluruh dunia setiap tahun, dengan sekitar 22.000 kematian, sebagian besar di antara anak-anak. Pada tahun 1968, Surabaya melaporkan kasus DBD untuk pertama kalinya, 58 orang terinfeksi, 24 orang meninggal (41,3%). Selain itu DBD tersebar di Indonesia dengan jumlah kasus sebanyak 158.912 kasus pada tahun 2009. Kota besar di Pulau Jawa seperti Jakarta, Surabaya, dan Yogyakarta merupakan daerah endemik semua serotipe virus dengue (Soedarto, 2012).

c. Vektor

Penyakit DBD disebabkan oleh virus dengue yang ditularkan oleh nyamuk. Penular utama DBD adalah *Aedes aegypti* (perkotaan) dan *Aedes albopictus* (pedesaan). Nyamuk menjadi pembawa penyakit DBD ketika menggigit orang terinfeksi dan viremia (virus di dalam darah) menjadi terinfeksi (Widoyono, 2008). Nyamuk ini berkeliaran dengan bebas dan gigih mencari mangsanya untuk bertahan hidup. Nyamuk *Aedes* yang biasa menggigit manusia adalah nyamuk betina sedangkan nyamuk jantan menyukai bau tumbuhan. Nyamuk *Aedes* ini bergantian menggigit atau menghisap darah, sehingga dalam waktu singkat (Warsidi, 2021).

d. Gejala Klinis

Gejala klinis DBD diawali dengan demam tinggi yang tiba-tiba dan menetap, yang berlangsung selama 2-7 hari dan berfluktuasi, serta penggunaan antibiotik menjadi tidak efektif. Terkadang suhu tubuh sangat tinggi hingga 40°C, dapat terjadi kejang demam, saat fase demam dimulai pasien cenderung tampak pulih, tetapi bisa juga awal syok, biasanya pada hari ketiga dari demam. Hari ketiga, keempat dan kelima adalah masa-masa kritis yang harus diwaspadai dan syok dapat terjadi pada hari keenam, yang dapat menyebabkan perdarahan dan trombosit yang sangat rendah (Desmawati, 2013).

Klasifikasi Derajat Penyakit Infeksi Virus Dengue:

1) Demam Dengue/DD

Gejala demam dengan disertai 2 atau lebih tanda, yaitu nyeri kepala, nyeri di belakang mata, mialgia, arthralgia, ruam kulit, dan gejala perdarahan. Hasil diagnostik laboratorium leukopenia (leukosit  $\leq 5000$  sel/mm<sup>3</sup>), trombositopenia (trombosit  $\leq 150.000$  sel/mm<sup>3</sup>), tidak ada bukti kebocoran plasma ditemukan dan serologi dengue positif.

2) Derajat I (Demam Berdarah Dengue/DBD)

Dengan gejala seperti DD ditambah dengan uji bendung positif (*Rumple Leed*). Hasil diagnosa laboratorium leukopenia, trombositopenia (trombosit  $\leq 150.000$  sel/mm<sup>3</sup>) dan hematokrit meningkat  $\geq 20\%$ .

3) Derajat II (Demam Berdarah Dengue/DBD)

Dengan gejala seperti derajat I ditambah terjadinya perdarahan spontan. Hasil diagnosa laboratorium leukopenia, trombositopenia (trombosit  $\leq 100.000$  sel/mm<sup>3</sup>) dan hematokrit meningkat  $\geq 20\%$ .

4) Derajat III (Demam Shock Syndrome/DSS)

Gejala seperti derajat I dan II ditambah dengan terjadi gangguan peredaran darah (kulit menjadi dingin dan lembab serta gelisah). Hasil diagnosa laboratorium leukopenia, trombositopenia (trombosit  $\leq 100.000$  sel/mm<sup>3</sup>) dan hematokrit meningkat  $\geq 20\%$ .

5) Derajat IV (Demam Shock Syndrome/DSS)

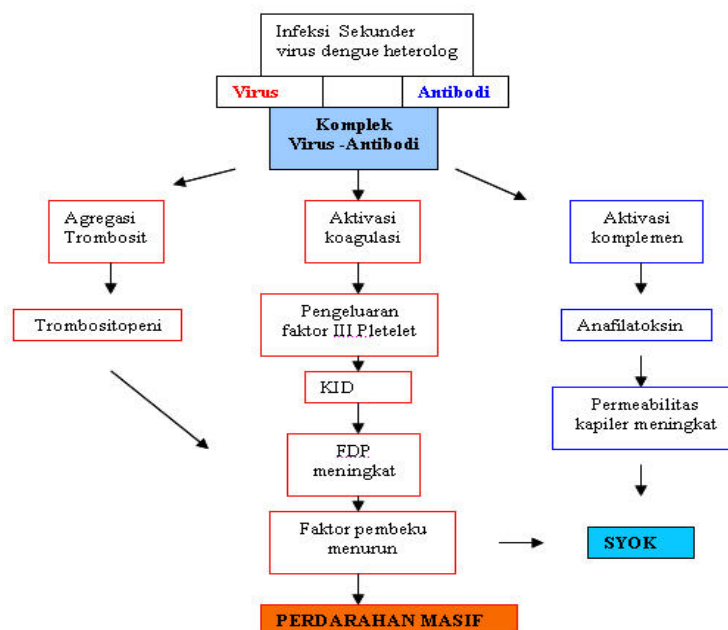
Gejala seperti derajat III ditambah dengan adanya syok berat dengan tekanan darah dan denyut nadi yang tidak terukur. Hasil diagnosa laboratorium leukopenia dan trombositopenia ( $\leq 100.000$  sel/mm<sup>3</sup>), peningkatan hematokrit  $\geq 20\%$ , terdapat bukti kebocoran plasma serta sering berujung pada kematian (Suhendro, dkk, 2014; Kemenkes, 2020).

e. Patogenesis Terjadinya Perdarahan

Infeksi virus dengue menyebabkan pembentukan kompleks antigen-antibodi, aktivasi sistem komplemen, menyebabkan agregasi trombosit dan aktivasi sistem koagulasi, serta merusak endotel vaskular. Pengikatan kompleks antigen-antibodi ke membran trombosit merangsang pelepasan adenosin difosfat (ADP), yang menyebabkan sel-sel trombosit saling menempel. Penghancuran populasi trombosit oleh sistem *retikuloendotelial*

system (RES) menyebabkan trombositopenia (Soedarto, 2012).

Agregasi trombosit menyebabkan pelepasan faktor trombosit III, menyebabkan koagulopati konsumtif atau koagulasi intravaskular diseminata (KID), dan peningkatan FDP (*fibrinogen degradation products*) yang menyebabkan penurunan faktor koagulasi. Gangguan fungsi trombosit adalah hasil dari agregasi trombosit. Meskipun jumlah trombosit normal, itu berfungsi dengan baik. Aktivasi koagulasi mengaktifkan faktor hageman, yang mengaktifkan sistem kinin dan meningkatkan permeabilitas kapiler, sehingga menyebabkan syok cepat (Soedarto, 2012).



Sumber: Suvatte, 1977 dalam Soedarto, 2012

**Gambar 2.2** Patogenesis terjadinya perdarahan pada DBD

#### f. Pencegahan

Penyakit DBD dapat dicegah dengan cara membersihkan tempat penampungan air bersih yang dapat menjadi tempat perkembangbiakan nyamuk *Aedes aegypti*, seperti ban mobil bekas, bak mandi dan kaleng bekas. Menjaga daya tahan tubuh seperti olahraga, pola makan seimbang dan istirahat yang cukup juga penting untuk mencegah DBD. Disarankan juga untuk memasang kelambu pada ventilasi, menggunakan kelambu saat tidur, serta menggunakan pakaian tertutup dan menggunakan krim anti nyamuk untuk mencegah gigitan nyamuk (Frida, 2019).

g. Uji Serologis

Rapid Diagnostic Test (RDT) merupakan deteksi cepat antigen dengue untuk mendeteksi IgG dan IgM. Glikoprotein NS1 diproduksi dalam konsentrasi tinggi pada awal infeksi dengue. NS1 diproduksi pada infeksi dengue primer dan sekunder. Antibodi IgM terbentuk pada hari ke-3 hingga ke-5 setelah timbul gejala DBD dan menghilang setelah hari ke-30 hingga ke-60. Antibodi IgG dapat dideteksi sejak hari ke-14 dan tetap positif seumur hidup. Rapid Diagnostic Test (RDT) yang dirancang untuk mendeteksi NS1 (Rapid Test NS1) atau IgG dan IgM (Rapid Test Dengue Blood). Setelah hari ke-5, tidak ditemukan virus dengue atau antigen virus dalam darah, hanya antigen NS1 yang terdeteksi selama 1-5 hari. Dalam kasus ini, pengujian serologi lebih mungkin dilakukan daripada pengujian virologi, terutama di daerah endemik dengue. Dengan menggunakan Rapid Test NS1, diagnosis dini demam berdarah dimungkinkan untuk perawatan pasien yang tepat dan cepat, dan pengendalian penyakit yang cepat, pencegahan dan pencegahan wabah demam berdarah (Soedarto, 2012).

Immunokromatografi merupakan metode deteksi antigen atau antibodi spesifik pada sampel yang memanfaatkan prinsip reaksi imunologis, yaitu adanya ikatan antigen-antibodi. Prinsipnya sama dengan ELISA *sandwich*, hanya saja reaksi imunologis terjadi di sepanjang membran kapiler dengan bergantung pada migrasi mikro partikel sepanjang membran kapiler sehingga dapat diaplikasikan dalam bentuk *strip test* (Jayalie, dkk, 2016).

## 2. Anemia

Anemia adalah keadaan dimana massa sel darah merah atau jumlah hemoglobin dalam sel darah merah tidak memenuhi fungsinya untuk membawa oksigen ke jaringan tubuh. Anemia juga terjadi akibat kombinasi dari tiga mekanisme dasar, yaitu kehilangan darah, penurunan produksi sel darah merah, atau peningkatan penghancuran sel darah merah (hemolisis). Karena umur sel darah merah adalah 120 hari, maka untuk mempertahankan populasi yang stabil membutuhkan pengeluaran sel 1/120 tiap hari. Anemia menyebabkan penurunan jumlah sel darah merah atau jumlah hemoglobin

di eritrosit, sehingga darah tidak mampu membawa oksigen dalam jumlah sesuai yang dibutuhkan oleh tubuh atau dapat dikatakan bahwa anemia adalah suatu keadaan dimana kadar hemoglobin (Hb) dalam darah lebih rendah dari normal (Desmawati, 2013).

Anemia juga dapat disebabkan oleh gabungan lebih dari tiga mekanisme dasar, seperti kehilangan darah, berkurangnya produksi sel darah merah atau meningkatnya penghancuran sel darah merah (hemolisis). Umur eritrosit adalah 120 hari, jadi 1/120 sel harus diperbarui setiap hari untuk mempertahankan populasi yang stabil. Secara laboratorium anemia merupakan terjadi apabila nilai hemoglobin <10 g/dl, hematokrit <30%, dan jumlah eritrosit <2,8 juta sel/mm<sup>3</sup> (Bhakta, 2012; Kiswari, 2014)

a. Jenis Anemia

Anemia dapat diklasifikasikan berdasarkan morfologi dengan melihat hasil penelitian terhadap nilai indeks sel darah merah. Penggolongan anemia berdasarkan morfologi sel darah merah dibagi menjadi tiga, yaitu:

Anemia hipokromik mikrositik, eritrosit berukuran kecil dan konsentrasi hemoglobin di dalam eritrosit menurun. Mikrositik berarti berukuran kecil, sedangkan hipokromik berarti pewarnaan yang kurang. Biasanya mencerminkan anemia defisiensi besi (kadar besi rendah), talasemia (kelainan hemoglobin bawaan), penyakit kronis, dan anemia sideroblastik. Pada anemia ini kadar MCV dan MCH dibawah normal yaitu  $MCV < 80$  fl dan  $MCH < 27$  pg (Bhakta, 2012).

Anemia normokromik normositik, sel darah merah berbentuk dan berukuran normal serta mengandung hemoglobin dalam jumlah normal. Biasanya menggambarkan jenis anemia setelah perdarahan akut, anemia aplastik-hipoplastik, anemia hemolitik, anemia penyakit kronis, anemia mieloptik, anemia gagal ginjal kronis, anemia mielofibrosis, anemia sindrom mielodisplastik dan anemia leukemia akut. Pada anemia ini nilai  $MCV 80-95$  fl dan  $MCH 27-34$  pg (Bhakta, 2012).

Anemia normokromik makrositik, eritrosit berukuran lebih besar tetapi konsentrasi hemoglobin normal. Biasanya menggambarkan jenis

anemia megaloblastik (anemia defisiensi folat, anemia defisiensi vitamin B12) dan anemia non-megaloblastik (anemia terkait dengan penyakit hati kronis, anemia terkait dengan hipotiroidisme, anemia terkait dengan sindrom mielodisplastik). Pada anemia ini,  $MCV > 95$  fl (Bhakta, 2012).

#### b. Derajat Anemia

Derajat anemia yang umum terjadi pada pasien dengan tingkat nitrogen urea darah (BUN) lebih besar dari 10 mg/dL. Anemia disebabkan oleh melemahnya daya tahan sel darah merah atau kekurangan hemoglobin atau eritropoietin (Desmawati, 2013).

Menurut WHO 1968, kriteria anemia berdasarkan hemoglobin yaitu:

- Laki-laki dewasa (Hb: <13 gr/dl),
- Perempuan dewasa tidak hamil (Hb: <12 gr/dl),
- Perempuan hamil (Hb: <11 gr/dl),
- Anak umur 6-14 tahun (Hb: <12 gr/dl), dan
- Anak 6 bulan-6 tahun (Hb: <11 gr/dl) (Bhakta, 2012).

Sedangkan klasifikasi derajat anemia berdasarkan kadar hemoglobin dibagi menjadi 4 kategori yaitu:

- Ringan sekali (Hb: 10 gr/dl-*cut off point*),
- Ringan (Hb: 8 gr/dl-9,9 gr/dl),
- Sedang (Hb: 6 gr/dl-7,9 gr/dl) dan
- Berat (Hb: <6 gr/dl) (Bhakta, 2012).

### 3. Parameter Pemeriksaan Anemia

Anemia dapat dideteksi, atau setidaknya dikonfirmasi, dengan hitung darah lengkap (*Complete Blood Count (CBC)*). Selain itu, indeks eritrosit dapat digunakan untuk menentukan jenis anemia mikrositik, normositik, dan makrositik (Bhakta, 2012). Anemia adalah penurunan jumlah sel darah merah normal, konsentrasi hemoglobin, atau hematokrit (Ht).

#### 1) Hemoglobin

Hemoglobin adalah protein kompleks yang mengikat zat besi ( $Fe^{2+}$ ) yang terkandung pada eritrosit. Hemoglobin bertindak sebagai pengangkut oksigen dari paru-paru ke seluruh tubuh dan mengubahnya menjadi karbon dioksida di jaringan, yang kemudian dikeluarkan melalui paru-paru. Ikatan



hemoglobin dan oksigen disebut oksihemoglobin ( $\text{HbO}_2$ ). Tujuan pemeriksaan hemoglobin adalah untuk mengetahui konsentrasi atau kadar Hb dalam darah (Nugraha, 2017). Pemeriksaan hemoglobin juga berperan sebagai tes penyaring pada setiap kasus anemia. Seseorang didiagnosa anemia apabila terjadi penurunan kadar hemoglobin  $<10$  gr/dl. Hasil hitung Hb dinyatakan dalam gram per desiliter (g/dl) (Bhakta, 2012).

## 2) Hematokrit

Hematokrit (Ht atau Hct) atau *Packed Cell Volume* (PCV) adalah tes yang menentukan rasio sel darah merah terhadap volume darah, atau jumlah sel darah merah dalam 100 ml darah dengan satuan %. Tes ini menggambarkan komposisi sel darah merah dan plasma dalam tubuh. Ketika kadar hemoglobin rendah, seringkali terjadi penurunan kadar hematokrit (Nugraha, 2017). Seseorang di diagnosa anemia apabila terjadi penurunan kadar hematokrit  $<30\%$  (Bhakta, 2012).

## 3) Hitung Jumlah Eritrosit

Hitung jumlah eritrosit atau (*Red Blood Cell* (RBC)) adalah pemeriksaan untuk menentukan jumlah sel darah merah dalam 1  $\mu\text{L}$  darah. Satuan perhitungan jumlah sel darah merah adalah  $\text{sel}/\text{mm}^3$ ,  $\text{sel}/\mu\text{l}$ ,  $10^3$   $\text{sel}/\text{ml}$  x  $10^6$   $\text{sel}/\text{l}$ . Cara pemeriksaan untuk menentukan jumlah eritrosit pada dasarnya sama dengan pemeriksaan leukosit, yaitu secara mikroskopis dengan menggunakan ruang hitung (0,2 mm x 0,2 mm) pada kotak eritrosit. (Nugraha, 2017). Seseorang didiagnosa anemia apabila terjadi penurunan jumlah eritrosit  $<2,8$  juta  $\text{sel}/\text{mm}^3$  (Bhakta, 2012).

## 4) Indeks Eritrosit

Indeks eritrosit atau indeks korpuskular adalah tes yang menentukan ukuran dan konsentrasi hemoglobin dalam sel darah merah. Pemeriksaan indeks eritrosit terdiri dari pemeriksaan rata-rata volume sel hidup (*Mean Corpuscular Volume* (MCV)), rata-rata hemoglobin (*Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH)) dan rata-rata konsentrasi hemoglobin (*Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC)). Indeks eritrosit dihitung dari jumlah eritrosit, nilai hematokrit dan nilai hemoglobin (Nugraha, 2017).

a) *Mean Corpuscular Volume (MCV)*

*Mean Corpuscular Volume (MCV)* mencerminkan volume atau ukuran rata-rata eritrosit. Kadar MCV diatas nilai normal menggambarkan makrosit yaitu eritrosit berukuran besar dengan kadar  $MCV > 95$  fl. Terjadi kadar MCV dibawah nilai normal menunjukkan bahwa eritrosit memiliki ukuran kecil (mikrosit) yaitu kadar  $MCV < 80$  fl. Sedangkan kadar MCV normal menunjukkan bahwa eritrosit memiliki ukuran normal (normosit) yaitu  $MCV 80-95$  fl. Perhitungan MCV dinyatakan dalam satuan femtoliter (fl).  $1 \text{ fl} = 10^{15}$  liter. Nilai rujukan MCV adalah  $80-94$  fl (Nugraha, 2017).

$$MCV \text{ (fl)} = \frac{\text{Hematokrit (\%)}}{\text{Jumlah Eritrosit (juta/\mu l)}} \times 10$$

b) *Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH)*

*Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH)* atau hemoglobin rerata (HER) menunjukkan berat hemoglobin dalam sel darah merah terlepas dari ukurannya. MCH menunjukkan hipokromik atau normokromik. Hipokromik terjadi jika kadar  $MCH < 27$  pg, sedangkan disebut normokromik jika kadar  $MCH 27-34$  pg (Bhakta, 2012). Perhitungan MCH dinyatakan dalam satuan pikogram (pg).  $1 \text{ pg} = 10^{12}$  gram. Nilai rujukan MCH adalah  $27-31$  pg (Nugraha, 2017).

$$MCH \text{ (pg)} = \frac{\text{Hemoglobin (g/dl)}}{\text{Jumlah Eritrosit (juta/\mu l)}} \times 10$$

c) *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC)*

*Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC)* atau konsentrasi hemoglobin eritrosit rata-rata adalah nilai yang menyatakan konsentrasi hemoglobin per satuan volume eritrosit. Hasil perhitungan MCHC dinyatakan dalam satuan persen (%). Nilai referensi MCHC adalah  $32\%-36\%$  (Nugraha, 2017).

$MCHC \text{ (\%)} = \frac{\text{Hemoglobin (g/dl)}}{\text{Hematokrit (\%)}} \times 100\%$	$MCHC \text{ (\%)} = \frac{\text{MCH (pg)}}{\text{MCV (fl)}} \times 100\%$
--	--

## B. Kerangka Konsep

### Variabel Penelitian

