

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

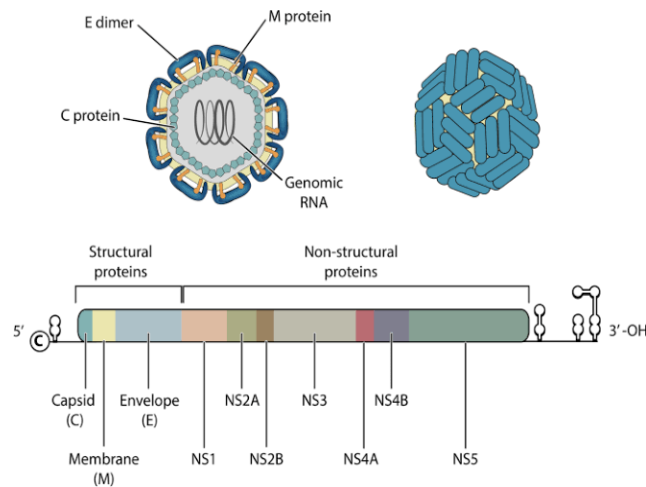
A. Tinjauan Teori

1. Demam Berdarah Dengue (DBD)

Demam Berdarah Dengue (DBD) atau Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus dengue yang ditularkan oleh nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Infeksi virus dengue pada manusia mengakibatkan manifestasi klinis yang bervariasi, antara lain demam berdarah (DD), demam berdarah dengue (DBD) dan sindrom syok dengue (SSD) (Saraswati & Mulyantari, 2017). Infeksi virus dengue sudah ada di Indonesia sejak abad ke-18 seperti yang dilaporkan oleh dokter berkebangsaan Belanda, David Blyon. Saat itu infeksi virus dengue menimbulkan penyakit yang dikenal dengan sebutan demam lima hari (*vijfdaagse koorts*) terkadang juga disebut sebagai demam sendi (*knokkel koorts*), demam tersebut menghilang dalam waktu 5 hari disertai dengan nyeri pada sendi, nyeri otot, dan nyeri kepala (Kuswiyanto, 2016).

a. Virus Dengue

Virus dengue adalah RNA virus yang merupakan anggota famili *flaviviridae* dan genus *flavivirus*. *Flavivirus* berbentuk sferis dengan ukuran diameter 40-60 nm. Secara antigenik terdapat empat serotipe dari virus dengue, yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4. Keempat serotipe virus ini terdapat di Indonesia dan dilaporkan bahwa serotipe virus DEN-3 yang sering menimbulkan wabah, sedangkan di Thailand penyebab wabah yang dominan adalah virus DEN-2. Virion virus dengue tersusun oleh suatu untaian genom RNA di kelilingi oleh nukleokapsid, ditutupi oleh suatu envelope (selubung) dari lipid yang mengandung 2 protein, yaitu selubung protein (E) dan protein membran (M). Genom RNA virus dengue mengode tiga protein struktural, yaitu kapsid (C), membran (M), dan selubung (E) serta tujuh protein non-struktural, yaitu NS1, NS2a, NS3, NS4a, NS4b, dan NS5 (Kuswiyanto, 2016).



Sumber: (Souza *et al*, 2022)

Gambar 2.1 Virus Dengue.

b. Cara Penularan

Virus dengue yang ada di dalam kelenjar ludah nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* ditularkan ke manusia melalui gigitan. Kemudian virus bereplikasi di dalam tubuh manusia pada sel targetnya seperti makrofag, monosit dan sel kuppfer yang kemudian menginfeksi sel-sel darah putih dan jaringan limfatik. Virus dilepaskan dan bersirkulasi dalam darah (Kuswiyanto, 2016).

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) (Kuswiyanto, 2016).

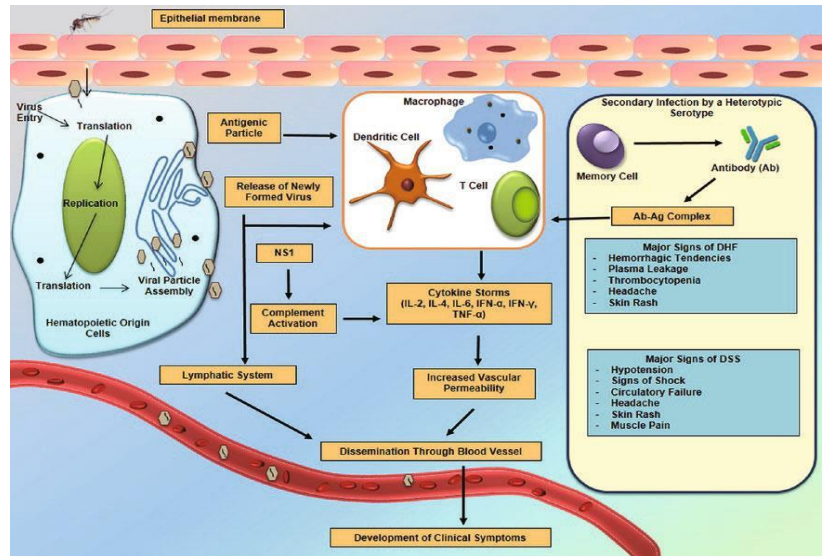
c. Patogenesis

Beberapa patogenesis yang dianut untuk infeksi virus dengue yaitu hipotesis infeksi sekunder (teori *secondary heterologous infection*), teori

virulensi, dan hipotesis *antibody dependent enhancement* (ADE). Hipotesis infeksi sekunder menyatakan secara tidak langsung bahwa pasien yang mengalami infeksi yang kedua kalinya dengan serotipe yang berbeda mempunyai risiko lebih besar untuk menderita DBD berat. Hipotesis ADE adalah suatu proses ketika antibodi non-netralisasi yang terbentuk pada infeksi primer membentuk kompleks antigen-antibodi dengan antigen pada infeksi kedua yang serotipenya berbeda (Kuswiyanto, 2016).

Russel (1990) mengatakan bahwa DBD berat terjadi pada infeksi primer dan bayi usia <1 tahun. Serotipe DEN-3 akan menimbulkan manifestasi klinis yang berat dan fatal, serta serotipe DEN-2 menyebabkan syok. Replikasi virus dengue terjadi juga dalam limfosit yang bertransformasi akibat terdapatnya virus dalam jumlah banyak yang mengakibatkan terbentuknya aktivasi sistem komplemen (Kuswiyanto, 2016).

Kompleks antigen-antibodi juga menyebabkan agregasi trombosit dan mengaktivasi sistem koagulasi melalui kerusakan sel endotel pembuluh darah. Agregasi trombosit terjadi akibat dari pelekatan kompleks antigen-antibodi pada membran trombosit mengakibatkan pengeluaran adenosin difosfat sehingga trombosit melekat satu sama lain. Adanya trombus ini akan dihancurkan oleh sistem retikuloendotelial sehingga terjadi trombositopenia. Disisi lain aktivasi koagulasi menyebabkan aktivasi faktor hageman lalu terjadi aktivasi kinin yang memacu peningkatan permeabilitas kapiler sehingga mempercepat terjadinya syok. Jadi perdarahan masif disebabkan oleh trombositopenia, penurunan faktor pembekuan, kelainan trombosit dan kerusakan dinding endotel kapiler (Kuswiyanto, 2016).



Sumber: (Islam *et al.*, 2015)

Gambar 2.2 Patogenesis Demam Berdarah Dengue.

Virus dilepaskan oleh nyamuk ketika menghisap darah manusia, kemudian virus akan masuk ke *hematopoietic origin cells*. Virus mengalami translasi, replikasi, dan translasi untuk membentuk partikel virus yang baru. Partikel antigen dan virus baru akan masuk ke sel dendritik, makrofag, dan sel T. Sel dendritik, makrofag, dan sel T akan melepaskan sitokin. Sitokin akan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah terhadap virus dengue. Virus dengue akan masuk ke pembuluh darah dan menyebabkan manifestasi klinis pada orang yang terinfeksi. Virus juga masuk ke nodus limfe dan tersebar melalui sistem limfatik (Islam *et al.*, 2015).

d. Jenis Infeksi Virus Dengue

Infeksi pada virus dengue dibagi menjadi dua, yaitu infeksi primer (IgM (+)) dan infeksi sekunder (IgG (+)). Infeksi primer (IgM (+)) merupakan infeksi yang pertama kali oleh salah satu serotipe virus dengue dan menyebabkan kekebalan dalam waktu yang lama. Infeksi primer pada penderita DBD ditandai dengan terdeteksinya antibodi IgM dalam darah pada hari ke-3 sampai hari ke-5 setelah gejala muncul. Sedangkan infeksi sekunder (IgG (+)) merupakan infeksi kedua kali oleh virus dengue dengan serotipe lain dan memberikan kekebalan dalam waktu pendek. Infeksi

sekunder ditandai dengan meningkatnya titer antibodi IgG pada hari ke-2 sakit (Satari, 2012).

Pembentukan imunoglobulin (terutama IgM) pada awal masuknya virus dengue ke dalam tubuh berperan dalam eliminasi virus. IgM biasanya tetap berada dalam darah dan tidak berdifusi ke dalam jaringan tubuh dan dapat menyebabkan partikel fiksasi komplemen yang berbeda menggumpal bersama dengan fisiensi yang tinggi. IgM memiliki aviditas yang cukup tinggi terhadap antigen yang memiliki multideterminan antigen. Jika IgM terdeteksi, kadarnya akan lebih rendah dan biasanya tidak akan melebihi IgG. Infeksi primer seringkali bersifat subklinis, sehingga kasus rawat inap di rumah sakit cenderung lebih rendah daripada infeksi sekunder dengan gejala penyakitnya yang lebih parah (Wila & Nusa, 2020).

e. Diagnosis

Pemeriksaan darah dapat membantu diagnosa setelah hari ketiga atau keempat demam. Diagnosa ditegakkan dari gejala klinis dan hasil pemeriksaan darah dengan hasil jumlah trombosit kurang dari 100.000 sel/mm³ (Trombositopenia) dan jumlah hematokrit meningkat paling sedikit 20% di atas rata-rata (Hemokonsentrasi) (Dania, 2016). Diagnosa DBD juga ditegakkan berdasarkan pemeriksaan serologi seperti IgG dan IgM. Pemeriksaan ini memiliki sensitivitas dan spesifitas yang cukup tinggi dalam menentukan adanya infeksi virus dengue. Pemeriksaan ini dapat membedakan demam yang diakibatkan virus dengue dan juga membedakan infeksi virus dengue primer dan sekunder (R, Kemas Ya'kub dkk, 2014).

Derajat keparahan DBD diklasifikasikan menjadi empat derajat yaitu: I, II, III dan IV (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*, (WHO, 2011).

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

f. Pencegahan

Pencegahan penyakit demam berdarah dapat dilakukan dengan membersihkan tempat penampungan air bersih yang merupakan tempat berkembang biaknya nyamuk *Aedes aegypti*, seperti bak mandi, kaleng bekas, ban mobil bekas, dan pot bunga. Selain itu, menjaga daya tahan tubuh seperti berolahraga, mengonsumsi makanan bergizi, dan istirahat yang cukup juga penting untuk mencegah penyakit DBD. Sebaiknya kita juga memasang kawat nyamuk pada ventilasi udara atau jendela rumah, memakai kelambu saat tidur dan menggunakan pakaian tertutup serta memakai lotion anti nyamuk untuk mengurangi gigitan nyamuk demam berdarah (Kuswiyanto, 2016).

2. Uji Serologi

Pemeriksaan Rapid Test IgG dan IgM

Pemeriksaan IgG dan IgM rapid tes adalah suatu tes cepat dengan metode imunokromatografi untuk mendeteksi secara kualitatif sekaligus membedakan antibodi IgG dan IgM terhadap virus dengue (Kemenkes RI, 2011). Dalam kasus infeksi primer, tes antibodi IgM akan positif setelah 3-5 hari dari timbulnya gejala demam. Antibodi IgG akan muncul sekitar hari ke-14 dan bertahan seumur hidup (Wila & Nusa, 2020).

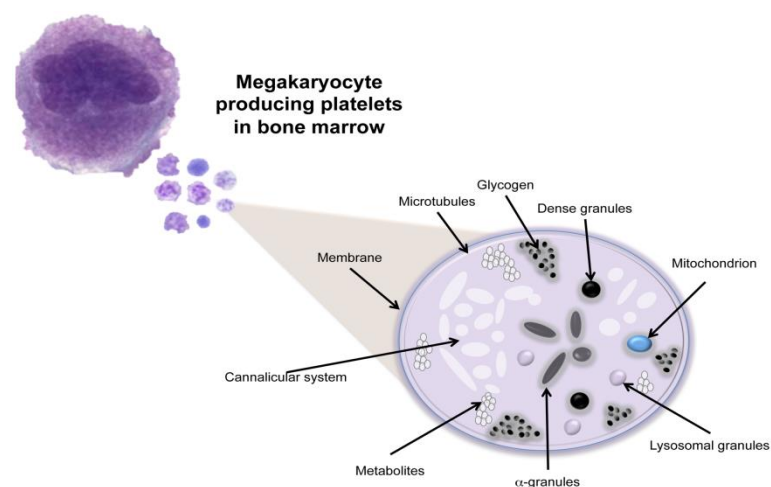
Antibodi IgG yang memberikan hasil positif pada infeksi sekunder yang juga dapat diikuti oleh antibodi IgM yang dapat memberikan hasil yang positif atau negatif. Jika hasil dari serologi menunjukkan adanya infeksi sekunder, di mana hanya IgG saja yang terdeteksi, diagnosis harus didukung oleh tinjauan temuan klinis dan hasil laboratorium darah lengkap sesuai dengan kriteria standar WHO. IgG pada infeksi sekunder secara signifikan lebih rendah daripada infeksi primer, sehingga tidak terdeteksi dalam beberapa kasus. Pada infeksi sekunder, terjadi peningkatan titer antibodi IgG secara tiba-tiba sehingga infeksi sekunder sering menimbulkan gejala klinis yang berat. Hasil IgG positif menunjukkan adanya suatu infeksi berulang atau pernah terjadi sebelumnya. Dalam serum orang dewasa normal IgG mewakili 80% dari total antibodi yang ada dalam serum. IgG dapat melewati plasenta dan memberikan perlindungan utama bayi terhadap infeksi selama beberapa minggu pertama setelah lahir. Antibodi IgG memasuki aliran darah lebih mudah dan berdifusi ke dalam jaringan ekstrasvaskuler (Wila & Nusa, 2020).

3. Uji Hematologi

a. Trombosit

Trombosit adalah sel darah tak berinti yang dihasilkan dari pelepasan sitoplasma megakariosit dan yang diproduksi di sumsum tulang (*bone marrow*) yang berukuran sangat kecil sekitar 1-4 μ m, berfungsi sebagai koagulan darah, melekat pada pembuluh darah saat terjadi cedera vaskuler, dan memengaruhi hemostasis primer (Syafitri & Shoumi, 2021).

Trombosit berperan penting dalam pembentukan bekuan darah. Dalam keadaan normal trombosit bersirkulasi ke seluruh tubuh melalui aliran darah. Namun, dalam beberapa detik setelah kerusakan suatu pembuluh darah, trombosit tertarik ke daerah tersebut sebagai respon terhadap kolagen yang terpajan di lapisan sub endotel pembuluh darah. Pada hitung jumlah trombosit terdapat beberapa metode pemeriksaan yang biasa digunakan, diantaranya ialah pemeriksaan secara manual dan otomatis. Cara manual antara lain cara langsung dan tidak langsung, cara langsung dengan menggunakan bilik hitung dan cara tidak langsung dengan menggunakan sediaan darah apus, sedangkan cara otomatis menggunakan alat hematologi analyzer, cara otomatis lebih praktis dan mendapat keakuratan hasil, tetapi pemeriksaan trombosit secara manual masih menjadi rujukan terutama untuk laboratorium yang tidak memiliki akses sumber daya listrik, serta memiliki keterbatasan dana terkait pembelian alat hematology analyzer yang cukup mahal (Ramadhani & Raga, 2022).



Sumber: (Zapata *et al*, 2014)

Gambar 2.3 Struktur Trombosit

Pada struktur trombosit terdapat zona luar yang jernih dan zona dalam yang berisi organel-organel sitoplasmik. Berdasarkan fungsinya trombosit dibagi menjadi empat zona, yaitu:

- 1) Zona perifer yang berfungsi untuk adhesi dan agregasi.

- 2) Zona sol gel digunakan untuk menunjang struktur serta mekanisme kontraksi.
- 3) Zona organel digunakan untuk pengeluaran isi trombosit.
- 4) Zona membran yang keluar dari isi granula ketika pelepasan.

Pada permukaan trombosit terdapat selubung reseptor glikoprotein yang berperan dalam reaksi adhesi dan agregasi yang mengawali terbentuknya sumbat hemostasis untuk menutup luka. Beberapa tahap dalam pembentukan sumbat hemostatik, yaitu adhesi trombosit, agregasi trombosit, dan reaksi pelepasan (Aliviameita & Puspitasari, 2019). Jumlah trombosit normal dalam darah ialah 150.000-450.000 sel/ μ l. Apabila jumlah trombosit <150.000 sel/ μ l maka disebut dengan trombositopenia dan jika >450.000 sel/ μ l maka disebut trombositosis (Ramadhani & Raga, 2022).

Beberapa hal yang menyebabkan jumlah trombosit seseorang menurun yaitu anemia aplastik, kerusakan hati, penyakit *Idiopathic Thrombocytopenic Purpura* (ITP), kekurangan zat besi dan asam folat, infeksi; sepsis dan demam berdarah, leukemia, gangguan autoimun dan lain-lain. Sedangkan hal-hal yang menyebabkan trombosit meningkat yaitu kelainan darah, infeksi; tuberkulosis, leukemia, efek samping pengobatan pil KB. Dengan demikian pemeriksaan trombosit mempunyai peran yang sangat penting untuk menegakkan diagnosa penyakit yang diderita oleh seseorang (Ramadhani & Raga, 2022).

b. Indeks Trombosit

Indeks trombosit merupakan indikator aktivasi trombosit. Beberapa indeks trombosit yang pemeriksaannya dapat dilakukan dengan menggunakan alat hematology analyzer terdiri dari *Platelet Distribution Width* (PDW), *Mean Platelet Volume* (MPV), dan *Plateletcrit* (PCT) (Astuti & Maharani, 2020).

PDW adalah ukuran diameter trombosit yang berada dalam darah tepi, trombosit muda berukuran lebih besar sedangkan trombosit tua berukuran lebih kecil. Di dalam sirkulasi darah terdapat trombosit bifasik

trombosit muda mempunyai ukuran yang lebih besar dan ukuran trombosit akan menurun seiring dengan bertambahnya usia. Nilai normal PDW adalah 10-18 fL (Gunawan dkk, 2010).

MPV adalah rata-rata volume trombosit yang beredar dalam darah tepi. Nilai normal MPV adalah 8,4-12 fL. Nilai MPV memiliki hubungan terbalik dengan jumlah trombosit tetapi akan meningkat apabila terdapat trombosit muda yang berada di dalam sirkulasi. MPV yang tinggi merupakan tanda peningkatan produksi trombosit atau mungkin sebagai kompensasi untuk mempercepat penghancuran trombosit (Gunawan dkk, 2010). Utilitas klinis MPV yaitu nilai prediktif yang tinggi untuk kegagalan sum-sum tulang sebagai penyebab trombositopenia. MPV rendah mungkin berhubungan dengan perdarahan saat jumlah trombosit adalah $<20 \times 10^9/L$ (Vinholt *et al*, 2014).

PCT adalah parameter untuk mendeteksi proporsi volume seluruh darah yang ditempati oleh trombosit (Prameswari, 2018). Nilai normal PCT adalah 0,22-0,24%. PCT merupakan volume jumlah tromboit dalam persen yang ditentukan menggunakan rumus jumlah trombosit x MPV/10.000 (Astuti & Maharani, 2020).

B. Kerangka Konsep

