

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tinjauan Teori

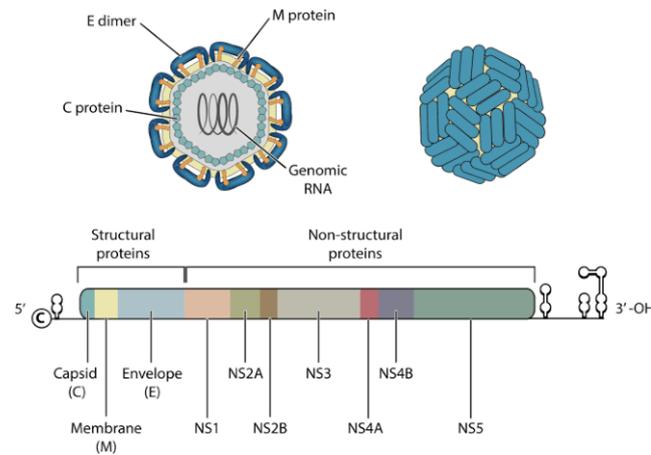
##### 1. Demam Berdarah Dengue (DBD)

Demam berdarah dengue (DBD) adalah penyakit infeksi yang diakibatkan oleh virus dengue yang ditransmisikan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* juga *Aedes albopictus*. Penyakit DBD memiliki perjalanan yang selalu dan bisa menjadi fatal karena banyak juga pasien yang meninggal dunia akibat penanganannya yang kurang cepat. Demam Berdarah Dengue (DBD) atau disebut juga *dengue hemorrhagic fever* (DHF), *dengue fever* (DF), *demam dengue* (DD), dan *dengue shock syndrome* (DSS) atau (Widoyono,2011).

Virus penyebab DBD yaitu *virus dengue* bergenus *Flavivirus* yang tergolong juga ARBO-virus (*Arthropod Borne Virus*) group B. Virioun virus dengue tersusun dari untaian gen RNA yang terkelilingi oleh nukleokapsid, dan tertutupi oleh suatu envelope (selubung) dari lipid yang mempunyai dua protein, yakni selubung protein (E) dan juga protein membrane (M). Genome RNA virus dengue yang berukuran panjang sekitar kurang lebih 11.000 nukleotida dan terbentuk dari tiga gen protein struktural yakni kapsid (C), membrane (M) dan selubung (E) serta 7 protein non-structural (NS), yakni NS1, NS2a, NS3, NS4a, NS4b, dan NS5. Vektor utama penyebab DBD sendiri ialah nyamuk *Aedes aegypti* (di daerah perkotaan) dan *Aedes albopictus* ( di daerah pedesaan). Nyamuk yang menjadi vektor penyakit DBD yaitu nyamuk yang menjadi terinfeksi saat menggigit manusia yang sedang sakit dan viremia (terdapat virus dalam darahnya) (Widoyono,2011).

Virus dengue terdiri atas 4 serotipe yakni DEN-1,DEN-2,DEN-3 dan juga DEN-4. Serotipe DEN-3 adalah jenis yang selalu dikaitkan dengan kasus kasus yang parah. Infeksi oleh salah satu serotipe akan menyebabkan kekebalan terhadap serotipe yang bersangkutan, akan tetapi tidak berlaku jenis serotipe yang lain. Dari ke-4 jenis virus tersebut seluruhnya ada di Indonesia. Daerah endemic DBD, seseorang dapat terinfeksi semua serotipe

virus dalam jangka waktu yang bersamaan (Widoyono,2011).



Sumber : Souza et all, 2022

Gambar 2.1 Virus Dengue

#### a. Epidemiologi

Demam berdarah dengue (DBD) di wilayah bagian Asia Tenggara, Pasifik Barat dan Karibia. Indonesia daerah wilayah endemis dengan sebaran di seluruh wilayah tanah air. Kejadian DBD di Indonesia sendiri antara 6 sampai 15 per 100.000 penduduk dan pernah juga mengalami peningkatan tajam pada terjadinya kejadian luar biasa (KLB) hingga 35 per 100.000 penduduk pada tahun 1998, berbanding dengan mortalitas DBD cenderung menurun sampai angka 2% pada tahun 1999.

Penularan infeksi virus dengue terjadi perantara vector nyamuk bergenus *Aedes* (terutama *A.aegypti* dan juga *A.albopictus*). Meningkatnya setiap tahunnya berhubungan terhadap kesehatan lingkungan dengan adanya tempat perindukan untuk nyamuk betina yakni bejana yang terisi air jernih (bak mandi, kaleng berkarat ,dan tempat penampungan air yang lain).

Beberapa faktor penyebab diketahui berhubungan juga dengan meningkatnya transmisi biakan virus dengue yaitu vektor : perkebangbiakan vector, kebiasaan menggigit, kepadatan vektor lingkungan, transportasi vektor dari satu tempat ke tempat yang lain. Faktor lainnya yakni pejamu, terdapat penderita lingkungan / keluarga, mobilisasi dan juga paparan dengan nyamuk, usia, dan jenis kelamin.

Faktor lainnya yaitu lingkungan, curah hujan yang tinggi, temperatur suhu, sanitasi lingkungan, dan kepadatan penduduk.

b. Patogenesis

Infeksi virus terjadi melalui gigitan nyamuk, virus masuk aliran darah manusia untuk kemudian bereplikasi (membelah diri). Untuk perlawanan, tubuh akan membuat antibodi, yang selanjutnya akan terbentuk kompleks virus-antibodi dengan virus yang berfungsi sebagai antigen. Kompleks antigen-antibodi tersebut yang akan melepaskan zat-zat yang akan merusak sel-sel pembuluh darah, yang disebut juga dengan proses autoimun. Proses tersebut mengakibatkan permeabilitas kapiler meningkat yang salah satunya ditunjukkan dengan melebarnya pori-pori pembuluh darah kapiler. Hal ini juga akan menyebabkan terjadinya kebocoran plasma, yaitu diantaranya trombosit dan eritrosit. Akibatnya, yang terjadi tubuh akan mengalami perdarahan mulai dari bercak hingga perdarahan hebat pada kulit, saluran pencernaan (muntah darah, bercak darah), saluran pernapasan (mimisan, batuk darah), dan juga organ vital (jantung, hati, ginjal), yang sering juga menyebabkan kematian (Widoyono, 2011).

Respons imun yang dikenal berperan dalam patogenesis DBD ialah *respons humoral* yang berupa terbentuknya antibodi yang akan berperan dalam proses netralisasi virus, sitolisis yang dimediasi komplemen dan juga sitotoksitas yang dimediasi antibodi. Antibodi terhadap virus dengue berperan dalam rangka mempercepat perkembangbiakan virus pada monosit dan makrofag. Sedangkan, limfosit T baik *T-helper* (CD4) dan T-sitotoksik (CD8) berperan dalam respon imun seluler terhadap virus dengue. Penurunan jumlah trombosit pada infeksi dengue melalui tahapan Supresi sumsum tulang, detruksi dan juga pemendekan masa hidup trombosit. Gambaran sumsum tulang pada fase awal infeksi (< 5 hari) menunjukkan keadaan hiposeluler dan supresi megakariosit. Oleh karena itu, bahwa mekanisme imunopatologis berperan juga dalam terjadinya demam berdarah dengue (DBD) dan *Dengue Syok Sindrome* (DSS).

c. Manifestasi klinis

Gambaran klinis dari infeksi virus dengue dapat juga bersifat asimtomatik, atau pengertian lain bisa berupa demam yang tidak khas, Demam Dengue (DD), Demam Berdarah Dengue (DBD), dan Dengue Syok Syndrom (DSS) dan syndrom dengue diperluas. Pada dasarnya pasien akan mengalami fase demam dalam rentang waktu 2 sampai 7 hari, dan juga di ikuti oleh fase kritis selama 2 sampai 3 hari. Pada fase tersebut pasien sudah tidak demam, akan tetapi juga memiliki risiko untuk menjadi renjatan atau syok jika tidak bergegas melakukan pengobatan yang adekuat.

d. Cara Penularan

Virus dengue yang berada di dalam kelenjar ludah nyamuk ditransmisikan ke manusia melalui gigitan. Lalu kemudian virus dengue bereplikasi atau memperbanyak diri di dalam tubuh manusia pada organ targetnya seperti yakni, makrofag, monosit dan juga sel kuppfer yang nantinya kemudian menginfeksi sel-sel darah putih (leukosit) dan jaringan limfatik. Virus lalu dilepaskan dan beredar dalam darah. Virus dengue dalam tubuh manusia membutuhkan waktu masa tunas intrisik 4 sampai dengan 6 hari sebelum menyebabkan penyakit. Nyamuk yang kedua akan menghisap virus yang ada pada darah manusia. Kemudian virus memperbanyak diri di usus dan organ lainnya yang kemudian akan menginfeksi kelenjar ludah nyamuk. Virus memperbanyak diri didalam kelenjar ludah nyamuk untuk selanjutnya kemudian dapat menularkan lagi kepada manusia satu dan lainnya. Periode inilah yang disebut masa ekstrinsik, yaitu 8 sampai dengan 10 hari. Kemudian virus bisa masuk dan juga berkembang biak dalam tubuh nyamuk, maka nyamuk tersebut akan bisa menularkan virus selama hidupnya (masa infeksi).

e. Diagnosis

Infeksi virus dengue dapat bersifat simtomatik dan manifestasi klinis yang muncul dapat bervariasi mulai dari demam yang tidak bisa 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, akan tetapi hanya ada proteksi silang jangka pendek untuk serotipe yang lainnya. Manifestasi klinis tergantung pada strain virus dan juga faktor host seperti usia, status kekebalan, dan lain sebagainya.

Menurut WHO (2011), Demam Berdarah Dengue (DBD) dapat ditegakkan apabila didapatkan manifestasi klinis dibawah ini:

1. Demam tinggi 2-7 hari berlangsung terus-menerus.
2. Trombositopenia ( $< 100.000 \text{ sel/mm}^3$ )
3. Hemokonsentrasi, atau peningkatan nilai hematokrit  $\geq 20\%$ .
4. Terjadi manifestasi perdarahan seperti diantaranya: tes tourniquet positif (+), petechiae, purpura, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi dan hematemesis dan juga melena.
5. Pembesaran hati (hepatomegali) pada 90%-98% anak-anak dan Syok. Derajat keparahan DBD diklasifikasikan menjadi empat derajat yaitu: I, II, III dan IV. Adanya penurunan jumlah trombosit atau 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		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Demam diikuti dengan :</li> <li>- Sakit kepala</li> <li>- Nyeri retro-orbita</li> <li>- Mialgia</li> <li>- Artralgia/nyeri tulang</li> <li>- Ruam</li> <li>- Manifestasi hemorragik.</li> <li>- Tidak ada bukti kebocoran plasma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leukopenia (leukosit <math>\leq</math> 5000 sel/mm<sup>3</sup>)</li> <li>- Trombositopenia (trombosit &lt;150.000 sel/mm<sup>3</sup>)</li> <li>- Hematokrit meningkat sebesar 5%-10%</li> <li>- Tidak ada bukti kebocoran plasma</li> </ul>
DBD	I	Demam dan manifestasi perdarahan (tes tourniquet positif) dan bukti kebocoran plasma	Trombositopenia <100.000 sel/mm <sup>3</sup> ; Hematokrit meningkat $\geq$ 20
DBD	II	Gejala sama seperti derajat I disertai perdarahan spontan.	Trombositopenia <100.000 sel/mm <sup>3</sup> ; 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 <sup>3</sup> ; 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 <sup>3</sup> ; Hematokrit meningkat $\geq$ 20%

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

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

## 2. Pemeriksaan Laboratorium

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

### a. Serologi

Pemeriksaan serologis merupakan reaksi antigen antibodi dalam serum secara invitro.

#### 1) Antibodi

##### a) Uji Serologi Hemaglutinasi Inhibisi (Uji HI)

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

b) Uji Fiksasi Komplemen (Uji CF)

Antibodi komplemen fiksasi dapat bertahan dalam tubuh beberapa tahun saja (sekitar 2 sampai dengan 3 tahun). Pemeriksaan ini jarang digunakan untuk menegakkan diagnosis, karena sulit untuk diterapkan dan juga memerlukan tenaga yang cukup berpengalaman di bidangnya (Kuswiyanto, 2016).

c) Uji Neutralisasi

Uji neutralisasi adalah pemeriksaan DBD yang paling sensitif dan spesifik untuk mendeteksi. Metode yang paling sering digunakan yaitu *plague reduction neutralization test* (PNRT), yakni berdasarkan terjadinya reduksi dari plak yang terjadi. Antibodi neutralisasi bisa dideteksi dalam serum bersamaan dengan atibodi HI, akan tetapi lebih cepat dari antibodi komplemen fiksasi dan bertahan lama (lebih dari 4 tahun sampai dengan 8 tahun). Pemeriksaan tersebut 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 diklasifikasikan sebagai infeksi primer dan sekunder. Pada infeksi primer IgM bisa terdeteksi pada hari ketiga sampai hari kelima dan tidak akan terdeteksi sesudah 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, adalah petunjuk dalam menentukan jenis pemeriksaan dan juga membedakan antara infeksi primer dengan infeksi sekunder (Hadinegoro, 2014). Dengan menggunakan cara uji antibodi dengue IgM dan IgG, uji tersebut dapat dilakukan hanya dengan menggunakan satu sampel darah yakni (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 tersebut memiliki 3 pita. Pita pertama (C) ialah control yang harus selalu muncul pada

saat test dilakukan sedangkan dua pita lain yakni M dan G mengandung colloidal gold *conjugate* anti IgM dan IgG yang akan berubah warna menjadi merah jika 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 dapat dilakukan dengan metode inokulasi pada nyamuk, kultur sel nyamuk bisa juga pada sel mamalia (*vero cell LLCMK2* dan *BHK21*). Pemeriksaan tersebut adalah pemeriksaan yang sangat rumit dan hanya ada di beberapa laboratorium besar terkhusus guna untuk tujuan penelitian, sehingga tidak tersedia di laboratorium komersial. Isolasi virus hanya dapat digunakan pada hari ke-1 demam (Hadinegoro, 2014).

f) Deteksi Asam Nukleat Virus

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

2) Antigen

a) NS1

Produk gen NS1 (Nonstruktural) adalah glikoprotein yang diproduksi oleh seluruh flavivirus dan sangat penting guna untuk replikasi atau mempernyak diri dan kelangsungan hidup virus. Antigen NS1 terdeteksi pada hari pertama sesudah 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 (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. (WHO, 2011)

## b. Hematologi

Parameter hematologi juga indikator penting terutama pemeriksaan trombosit, dan indeks trombosit dan juga merupakan bagian dari diagnosis klinis Demam Berdarah Dengue (DBD).

### 1) Trombosit

Trombosit atau platelet atau juga disebut (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  $100.000/\mu\text{l}$  biasanya terjadi pada akhir fase demam memasuki fase kritis atau saat penurunan temperatur suhu. Trombositopenia biasanya ditemukan pada hari ke 3 sampai 8 dan mendahului peningkatan kadar hematokrit. Jumlah trombosit berhubungan dengan derajat keparahan penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) (Hadinegoro, 2014).

### 2) Indeks trombosit

Kemajuan teknologi dalam menganalisis sel darah otomatis memfasilitasi pengukuran beberapa parameter sel darah secara otomatis dan memberikan lebih banyak pengetahuan tentang ukuran dan volume trombosit yaitu adalah indeks trombosit. Pemeriksaan ini terdiri dari PDW (Platelet Distribution Width), MPV (Mean Platelet Volume), dan PCT (Plateletcrit) yang merupakan indikator aktivasi trombosit. (Astuti, 2020). Platelet Distribution Width (PDW) adalah ukuran diameter trombosit yang berada di darah perifer yang dapat menunjukkan jika terdistribusi trombosit normal dan trombosit abnormal dan nilai normal dari PDW adalah 10-18 fl. Mean Platelet Volume (MPV) ialah rata-rata jumlah trombosit yang beredar dalam darah perifer memberikan indikator apakah sumsum tulang

memproduksi trombosit secara normal. MPV tinggi dikaitkan dengan peningkatan produksi trombosit, dan MPV rendah menunjukkan penurunan produksi trombosit dan nilai normal dari MPV adalah 8,4 sampai 12 fL. Sedangkan Plateletcrit (PCT) merupakan parameter untuk mendeteksi dari proporsi volume seluruh darah yang ditempati oleh trombosit untuk melihat nilai trombosit yang dipengaruhi oleh jumlah dan juga ukuran trombosit.

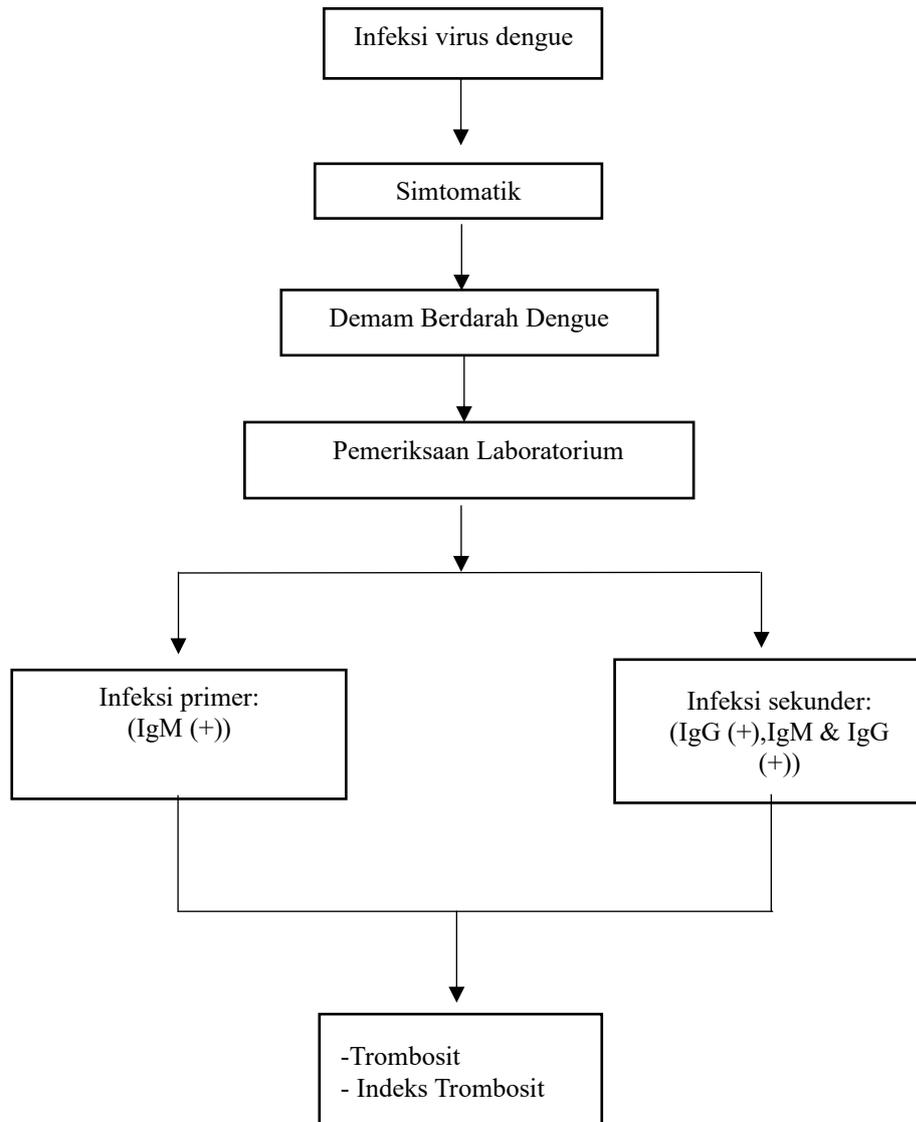
### **3. Mekanisme Kelainan Jumlah Trombosit Dan Indeks Trombosit Pada Pasien Demam Berdarah Dengue (DBD)**

Mekanisme terjadinya kelainan trombosit pada DBD terjadi dikarenakan pengaruh dari virus dengue yang merangsang makrofag untuk melepaskan produknya yakni sitokin dan juga mediator untuk menyerang sumsum tulang yang mengakibatkan penurunan produksi jumlah trombosit di sumsum tulang selama proses infeksi atau dikarenakan meningkatnya destruksi trombosit di dalam sistem retikuloendotelial (Syahniar,dkk.,2020). Sistem retikuloendotelial adalah jaringan pengikat retikuler yang tersebar luas menyelubungi sinusoid (pembuluh darah kecil) di hati, sumsum tulang dan juga menyelubungi saluran-saluran pada limfe di jaringan limfatik.

Volume trombosit berhubungan dengan sitokin yang mengatur peningkatan sel megakariosit muda. Peningkatan dari nilai PDW, MPV, dan PCT disebabkan oleh peningkatan ukuran trombosit muda sehingga menyebabkan perbedaan dari variasi ukuran trombosit yang beredar dalam darah perifer. Mean platelet volume (MPV) mengukur ukuran trombosit yang beredar dalam darah perifer. Oleh karena nya, trombosit muda berukuran lebih besar menimbulkan nilai MPV tinggi yang merupakan pertanda meningkatnya produksi trombosit atau mungkin bisa juga kompensasi guna mempercepat penghancuran trombosit atau platelet. Peningkatan nilai MPV dan juga PDW dapat dijadikan sebagai pertanda laju produksi dan aktivasi trombosit. Mekanisme peningkatan dikarenakan, adanya destruksi trombosit oleh virus dengue yang menyebabkan penurunan jumlah trombosit (trombositopenia). Kondisi tersebut mendorong sumsum tulang untuk melepaskan trombosit imatur kedalam sirkulasi darah perifer. Aktivasi

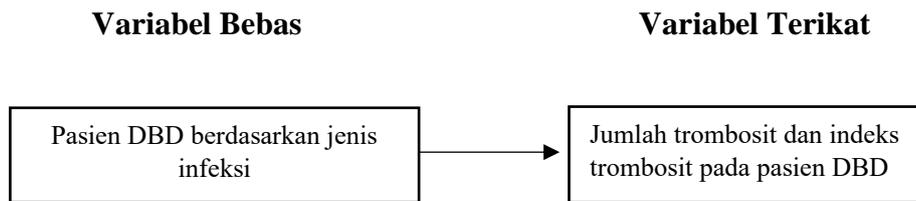
tersebut akan mengakibatkan terjadinya variasi ukuran dan morfologi trombosit yang ditandai dengan perubahan bentuk dari cakram bikonkaf menjadi bulat padat serta juga terdapat kadar serotonin maupun thromboglobulin yang lebih tinggi dibandingkan pada trombosit matang (*mature*). Nilai PDW adalah indeks penting untuk mengetahui parameter jumlah trombosit bersama indeks trombosit yang lainnya. Variasi ukuran diameter trombosit dapat dilihat dari nilai PDW. Pemeriksaan PDW adalah gambaran dimana masa hidup trombosit yang sangat pendek bisa timbul akibat meningkatnya aktivitas destruksi trombosit. Sebagai dampak dari terjadinya aktivitas destruksi trombosit, oleh karenanya akan menyebabkan proses trombopoietik atau proses pembentukan trombosit yang baru guna mengatasi terjadinya penurunan jumlah trombosit (trombositopenia). PCT mewakili persen (%) volume trombosit dan nilainya adalah hasil dari MPV dikalikan dengan jumlah trombosit ( $PCT = \text{jumlah trombosit} \times MPV / 10.000$ ), sehingga dipengaruhi oleh tingkat keparahan Trombositopenia (Kirana,dkk,2018).

## B. Kerangka Teori



Sumber : Kuswiyanto, 2016; Hadinegoro, 2014

### C. Kerangka Konsep



### D. Hipotesis

HO : Tidak ada perbandingan antara jumlah trombosit dan indeks trombosit berdasarkan jenis infeksi pada pasien DBD

H1 : Ada perbandingan antara jumlah trombosit dan indeks trombosit berdasarkan jenis infeksi pada pasien DBD