

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Teori**

##### **1. Definisi Demam Dengue**

Demam berdarah dengue merupakan salah satu infeksi yang umum di wilayah tropis seperti Indonesia. Penyakit ini terjadi sepanjang tahun dan biasanya mencapai angka tertinggi selama musim hujan. Puncaknya disebabkan oleh banyaknya genangan air, yang menjadi lokasi berkembang biak bagi larva nyamuk *Aedes aegypti* pembawa virus dengue (Sakinah, 2019).

Menurut kemenkes (2020) demam dengue merupakan penyakit menular yang diakibatkan oleh virus dari genus *Flavivirus*, dalam famili *Flaviviridae*. Virus ini masuk ke dalam aliran darah seseorang melalui gigitan vektor. Vektor yang paling sering mengantarkan virus ini adalah nyamuk *Aedes aegypti* atau *Aedes albopictus*. Virus ini diketahui memiliki empat tipe serotipe (DEN-1, DEN-2, DEN-3 DAN DEN-4). DBD dapat menyerang semua usia dan bisa terjadi sepanjang tahun, terutama saat musim hujan (Ohamka et al., 2024).

##### **a. Etiologi**

Virus dengue tergolong dalam genus *Flavivirus* dan keluarga *Flaviviridae*. Virus ini memiliki RNA satu untai yang menjadi materi genetiknya dan terdiri dari tiga gen yang berfungsi untuk mengkode protein struktural, yaitu nukleokapsid (C), protein membran (M), dan protein amplop (E), serta tujuh protein non-struktural seperti NS1, NS2, dan NS3. Protein NS1 memiliki peranan yang sangat penting dalam mendeteksi secara dini infeksi dengue karena dapat terdeteksi dalam darah pada tahap awal penyakit (Rathore et al., 2020).

Perkembangan penyakit demam berdarah dengue (DBD) dapat dipengaruhi oleh kondisi lingkungan di wilayah yang padat penduduk atau area yang tidak sehat (contohnya air yang menggenang, tempat penampungan yang jarang dibersihkan, dan

pakaian yang digantung sembarangan). Nyamuk *Aedes aegypti* umumnya melakukan gigitan antara pukul 10.00 sampai 12.00 siang dan antara pukul 16.00 hingga 18.00 sore. Berdasarkan penelitian Soedjas, nyamuk ini dapat menjelajahi area hingga 100 meter, sehingga memungkinkan mereka untuk terbang dari satu tetangga ke rumah di sekitarnya (Aningsi, 2018).

b. Epidemiologi

Penyakit demam berdarah merupakan salah satu penyakit tropis yang paling cepat berkembang di seluruh dunia, dengan lebih dari 390 juta kasus infeksi setiap tahun di lebih dari 100 negara yang terletak di daerah tropis dan subtropis. Sekitar 96 juta dari infeksi tersebut menunjukkan gejala yang bisa bervariasi dari ringan hingga parah. Wilayah yang paling terkena dampak termasuk Asia Tenggara, Amerika Latin, dan bagian barat Pasifik. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) melaporkan bahwa kejadian global DBD meningkat delapan kali lipat antara tahun 2000 dan 2019, dengan lebih dari 5,2 juta kasus dilaporkan pada tahun 2019 (WHO., 2023).

Demam Berdarah Dengue memiliki pola epidemiologi yang berbeda tetapi saling terkait dengan empat serotipe virusnya. Hal ini dapat terjadi secara bersamaan di suatu daerah atau negara, dan ada banyak negara yang bersifat hiper-endemik untuk keempat serotipe tersebut. Dengue membawa risiko yang cukup besar bagi kesehatan manusia serta ekonomi baik secara global maupun nasional. Virus dengue saat vektor berpotensi ada di daerah baru, terdapat potensi untuk transmisi lokal yang hendak didirikan (WHO.,2022).

Indonesia adalah salah satu negara yang menghadapi kasus DBD paling tinggi di seluruh dunia. Menurut informasi dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, pada tahun 2024 tercatat lebih dari 60.000 kasus DBD dengan rasio kematian sebesar 0,8%. Provinsi Lampung, insiden DBD mencapai 472,76 per 100.000 penduduk, dengan peningkatan signifikan selama musim

hujan, menjadikannya salah satu wilayah dengan insidensi tertinggi. (Kemenkes RI., 2024).

c. Patogenesis demam dengue

Virus dengue ditransmisikan oleh nyamuk *Aedes aegypti* yang terinfeksi, dan dapat menginfeksi manusia melalui gigitan nyamuk tersebut. Menyebabkan reaksi dengan antibodi yang menghasilkan kompleks antara antibodi dan virus yang memicu aktivasi sistem komplemen dalam sirkulasi darah. Aktivasi ini mengakibatkan pelepasan C3a dan C5a dari C5. Kedua jenis peptida tersebut dapat menyebabkan pelepasan histamin serta mediator lain seperti faktor VI, IX, X, dan fibrinogen, yang berperan dalam meningkatkan permeabilitas plasma melalui dinding pembuluh darah dan mendorong keluarnya plasma dari lapisan endotel. Mekanisme ini menjadi penyebab utama terjadinya perdarahan berat, terutama pada saluran pencernaan dalam kasus demam berdarah dengue. Derajat keparahan penyakit sangat dipengaruhi oleh peningkatan permeabilitas vaskular, penurunan volume plasma, tekanan darah rendah (hipotensi), penurunan jumlah trombosit, serta kecenderungan tubuh mengalami perdarahan. Ketika kondisi syok terjadi, tubuh merespons dengan peningkatan kadar hematokrit akibat kehilangan plasma secara masif melalui dinding endotel pembuluh darah, yang pada akhirnya menyebabkan hipovolemia (Aningsi, 2018).

d. Manifestasi klinis

Gejala utama yang paling umum muncul pada penyakit DBD meliputi demam tinggi, pendarahan, pembesaran hati, dan dalam beberapa kasus yang parah, dapat menyebabkan kegagalan sirkulasi. Penderita DBD biasanya mengalami demam mendadak selama 2 hingga 7 hari tanpa penyebab yang jelas, kemudian suhu tubuh bisa kembali normal atau bahkan lebih rendah. Demam ini biasanya disertai dengan rasa lemah, gelisah, nyeri di punggung, rasa sakit pada tulang, nyeri sendi, serta nyeri di bagian ulu hati, sering kali

disertai dengan bercak-bercak (petechiae), memar (ekimosis), atau ruam kulit (purpura). Kadang-kadang juga muncul mimisan, muntah darah, penurunan kesadaran, atau gejala syok. Adanya syok menandakan bahwa prognosis semakin memburuk, yang ditandai dengan denyut nadi yang lemah dan cepat, bahkan seringkali tidak teraba, serta penurunan tekanan darah sistolik hingga di bawah 80 mmHg. (Sudoyo et al., 2014) Adapun 3 fase demam dengue :

1) Fase Febris (demam)

Pada tahap ini, pasien merasakan demam tinggi yang muncul mendadak selama 2-7 hari, wajah memerah, merasa nyeri atau linu, serta mengalami sakit pada otot, sendi, dan kepala. Juga terjadi eritema pada kulit, kehilangan nafsu makan, serta mual dan muntah.

2) Fase kritis

Pasien dalam fase ini memiliki kemungkinan terbesar untuk mengalami tanda dan gejala akibat kebocoran plasma yang umumnya berlangsung antara 24-48 jam, beberapa tanda penurunan suhu menunjukkan angka 37,50-38 atau kurang, peningkatan tingkat hematokrit (20% dari kadar awal), jumlah trombosit ( $<100.000/uL$ ), hipokalsemia, hipalbuminemia, serta efusi pleura yang terlihat pada sinar x dan asites; pemantauan yang dilakukan untuk pasien dengan kebocoran plasma meliputi semua parameter hemodinamik yang berhubungan dengan kompensasi syok. Syok dapat terjadi pada pasien yang kehilangan banyak cairan dan diklasifikasikan sebagai SSD (sindrom Syok Dengue).

3) Tahap reabsorpsi (pemulihan)

Tahap ini dimulai ketika pasien berhasil melewati fase yang sangat kritis. Selama fase ini, kebocoran plasma berhenti dan cairan dari ruang intravaskular diserap kembali, tanda vital kembali menunjukkan normal, hematokrit kembali pada tingkat normal, dan pasien menunjukkan tanda-tanda perbaikan.

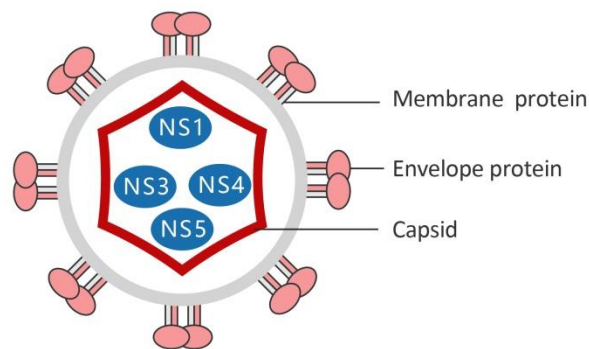
e. Pemeriksaan laboratorium

Tes yang bisa dilakukan di laboratorium untuk memastikan infeksi virus dengue adalah pemeriksaan hematologi. Hasil laboratorium pada individu yang terjangkit dengue menunjukkan peningkatan hematokrit sebesar 20%, dengan nilai hematokrit yang melebihi 3,5 kali hemoglobin, dan disertai penurunan jumlah trombosit di bawah 100.000 untuk setiap  $\mu\text{L}$ . Hal ini mengindikasikan bahwa individu tersebut terinfeksi virus dengue dan didiagnosis menderita demam berdarah dengue. Tes tambahan yang dapat dilakukan adalah untuk mendeteksi antibodi yaitu tes NS1 dan untuk tes antibodi spesifik terhadap virus dengue, termasuk pemeriksaan Imunoglobulin M (IgM) anti dengue untuk infeksi dengue primer dan Imunoglobulin G (IgG) untuk infeksi dengue sekunder (Kamuh et al., 2015).

1. Non-Structural Protein 1 (NS1)

*Antigen Non-Structural Protein 1 (NS1)* adalah salah satu jenis protein yang diproduksi oleh virus dengue dan memiliki peran dalam proses replikasi virus. Virus ini menghasilkan antigen tersebut pada hari pertama demam dan kadar antigen ini akan menurun hingga tidak terdeteksi antara hari keempat hingga ketujuh. Oleh karena itu, penemuan NS1 dalam darah pasien menjadi salah satu tanda awal adanya infeksi virus dengue. Protein non-struktural 1 (NS1) memiliki berat molekul antara 46 hingga 55 kDa, tergantung pada tingkat glikosilasinya. Terdapat berbagai tipe protein NS1 berdasarkan tempat keberadaannya, ada yang berada di membran sel (mNS1), di dalam vesikel yang terletak baik di dalam maupun di permukaan sel, atau di luar sel sebagai hasil sekresi (sNS1) (Gutsche, 2019). Protein NS1 yang berada di dalam sel berfungsi sebagai kofaktor dalam replikasi virus, sedangkan NS1 yang ada di permukaan sel dan dalam bentuk sekresi memiliki sifat imunogenik. Protein NS1 tipe ini berperan dalam menghasilkan respon imun dari inang serta terlibat dalam pengembangan patogenesis infeksi Dengue (Sukma et.al, 2020).

Antigen NS1 juga berkontribusi pada munculnya trombositopenia selama infeksi dengue. Anti-nonstruktural protein-1 (NS1) menyebabkan lisis trombosit yang terpicu oleh sistem komplemen, yang mengakibatkan penurunan jumlah trombosit yang beredar. Selain itu, juga terjadi reaksi autoantibodi dengan NS1 sebagai target awal yang menyerang trombosit serta fibrinogen. Proses pembentukan autoantibodi ini dipicu oleh mekanisme mimicry molekuler karena bagian C-terminal dari NS1 memiliki sekuens yang mirip dengan integrin yang ada di permukaan trombosit. Dengan cara yang serupa, di bagian lain, protein kapsid, M, dan E juga memiliki sekuens yang mirip dengan molekul koagulasi seperti thrombin, plasminogen, serta tissue plasminogen activator.



Sumber : <https://www.arigobio.com/dengue-virus>

Gambar 2.1 Struktur virus dengue

## 2. Hubungan kadar Non-Structural Protein 1(NS1), jumlah Trombosit dan Hematokrit

### a) Trombosit dengan NS1

Trombosit merupakan sel kecil yang dibuat di dalam sumsum tulang oleh megakariosit, dengan tugas utamanya adalah menghentikan pendarahan lewat pembentukan sumbatan pada area yang terluka di pembuluh darah. Pada individu yang menderita Demam Berdarah Dengue (DBD), penurunan jumlah trombosit (trombositopenia) menjadi salah satu tanda klinis yang signifikan, sehingga dapat meningkatkan ancaman terjadinya pendarahan yang

parah. Trombositopenia ini dipengaruhi oleh berbagai mekanisme patologis yang berhubungan dengan aktivitas virus dengue, termasuk tingginya konsentrasi protein NS1 dalam darah (Islam et al., 2021).

1) Kerusakan Sumsum Tulang (Bone Marrow Suppression)

Virus dengue mampu menyerang megakariosit melalui pengikatan pada reseptor yang tertentu, menghalangi proses perkembangan megakariosit menjadi trombosit yang dapat berfungsi, serta memicu apoptosis (proses kematian sel yang terencana) pada megakariosit. Akibatnya, produksi trombosit mengalami penurunan. (Rathore et al., 2020).

2) Aktivasi Sistem Imun dan Kompleks Antigen-Antibodi (NS1)

Protein NS1 terhubung dengan antibodi, memicu sistem komplemen yang merusak trombosit melalui mekanisme lisis. Proses aktivasi ini juga memperburuk peradangan dan mempercepat hilangnya trombosit dalam aliran darah. Makrofag mampu mengidentifikasi dan menelan trombosit yang terikat pada kompleks antigen-antibodi, yang semakin memperparah kondisi trombositopenia (Rathore et al., 2020).

3) Kerusakan Endotel Pembuluh Darah

Virus dengue dan protein NS1 merusak sel-sel lapisan dalam pembuluh darah, yang mengakibatkan kebocoran plasma yang parah. Kerusakan ini meningkatkan kemungkinan terjadinya syok akibat kehilangan plasma dalam jumlah banyak dan memicu terbentuknya gumpalan trombosit di area yang terluka, sehingga mengurangi tingkat trombosit lebih lanjut. Kadar NS1 yang tinggi berkaitan langsung dengan tingkat kerusakan sel endotel dan penurunan jumlah trombosit (Rathore et al., 2020).

b) Hematokrit dengan NS1

Hematokrit adalah presentase volume darah yang terdiri dari sel-sel darah merah dan digunakan untuk menilai volume plasma. Penurunan hematokrit dapat menunjukkan adanya perdarahan atau pengenceran darah. Kemampuan pengangkutan oksigen hematokrit

menunjukkan jumlah sel darah merah yang berfungsi mengantarkan oksigen ke seluruh tubuh. Indikasi kebocoran plasma adalah peningkatan nilai hematokrit lebih dari 20% dibandingkan dengan nilai awal, yang merupakan tanda utama kebocoran plasma selama fase kritis demam berdarah dengue. Fenomena ini dikenal sebagai hemokonsentrasi. Peningkatan hematokrit terjadi saat plasma meninggalkan pembuluh darah dan masuk ke ruang di luar vaskular, sedangkan sel darah merah tetap berada dalam pembuluh. Indikasi untuk perdarahan besar adalah penurunan hematokrit yang tiba-tiba dalam fase kritis, yang dapat menunjukkan adanya perdarahan internal yang serius dan memerlukan tindakan medis segera. Ini sering terlihat pada pasien yang awalnya mengalami hemokonsentrasi tetapi kemudian mengalami perdarahan hebat (Kamuh et al., 2015). Adapun beberapa mekanisme hubungan NS1 dan hematokrit :

#### 1) Kerusakan Endotel Pembuluh Darah

Non-Structural Protein 1(NS1) merupakan protein yang tidak memiliki struktur tetap dan diproduksi oleh virus dengue selama proses replikasi. Protein ini berdampak langsung dengan sifat sitotoksik pada sel-sel endotel yang berfungsi sebagai pemisah antara plasma dan jaringan tubuh. NS1 secara fisik merusak integritas sel endotel, dan ketika sitokin pro-inflamasi seperti  $\text{TNF-}\alpha$  dan IL-6 dilepaskan, kondisi ini meningkatkan permeabilitas pembuluh darah. Akibatnya, pembuluh darah menjadi lebih mudah ditembus, memungkinkan plasma mengalir ke area luar pembuluh. Kadar NS1 yang tinggi menunjukkan adanya aktivitas replikasi virus yang tinggi, yang semakin memperburuk kerusakan pada pembuluh darah (Rathore et al., 2020).

#### 2) Kebocoran Plasma dan Hemokonsentrasi

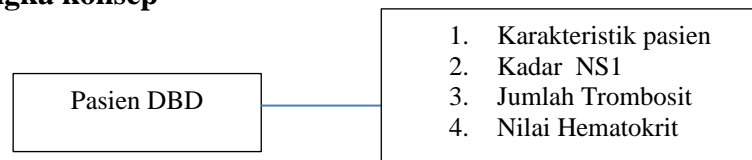
Kerusakan pada sel endotel mengakibatkan keluarnya plasma dari pembuluh darah, sedangkan sel darah merah tetap berada



dalam sirkulasi. Ini menyebabkan hemokonsentrasi, yaitu peningkatan perbandingan sel darah merah terhadap plasma, yang terlihat dari meningkatnya hematokrit. Kadar NS1 yang tinggi memperburuk keluarnya plasma, sehingga hemokonsentrasi menjadi lebih serius dibanding pasien dengan kadar NS1 yang lebih rendah. Keadaan ini meningkatkan kemungkinan terjadinya komplikasi berat, seperti syok dengue (Dengue Shock Syndrome) (Yudhatama et al.,2020).

Kadar Non-Structural Protein 1(NS1), jumlah trombosit, dan hematokrit merupakan faktor penting dalam mendeteksi, memantau, dan mengelola pasien dengan DBD. Hubungan antara kadar NS1, penurunan jumlah trombosit, dan kenaikan hematokrit memberikan informasi penting untuk menghindari masalah serius seperti syok dengue. Penelitian ini diharapkan dapat membantu dalam pengelolaan klinis penderita DBD, khususnya di daerah yang endemik seperti Lampung.

## B. Kerangka konsep



## C. Hipotesis

H0 :Tidak terdapat hubungan NS1 dengan jumlah trombosit dan nilai hematokrit

HI : Terdapat hubungan NS1 dengan jumlah Trombosit dan nilai hematokrit