

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

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

##### **1. Demam berdarah dengue (DBD)**

Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah salah satu penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue dan ditularkan oleh nyamuk *Aedes aegypti*. Penyakit ini berpotensi fatal dan dapat menyerang siapa saja. Nyamuk terinfeksi virus dengue saat menggigit orang yang terinfeksi. (Hidayani, 2020).

Penyakit ini ditandai dengan gejala demam yang tinggi serta adanya perdarahan. Dan pada kondisi yang parah, dapat menyebabkan kegagalan sirkulasi darah. DBD termasuk penyakit endemik yang penyebarannya luas, dengan prevalensi tinggi di kawasan tropis dan subtropis di seluruh dunia. Penyakit ini dikategorikan sebagai infeksi akut karena dapat menyebabkan berdarah, syok bahkan kematian. Virus dengue terdiri dari beberapa serotipe yang termasuk dalam genus *Flavivirus* dan berada dalam keluarga *Flaviviridae*, dengan serotipe Dengue 1, 2, 3, dan 4 sebagai yang paling dominan dan menjadi perhatian utama dalam penelitian serta penanganan penyakit. Kasus yang lebih parah sering kali dikaitkan dengan serotipe Dengue 3. Setelah virus masuk ke dalam tubuh manusia, masa inkubasinya sekitar 4-6 hari sebelum gejala muncul (Zebua dkk, 2023)

Salah satu gejala utama Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah demam tinggi yang berlangsung antara 2 hingga 7 hari, dengan suhu tubuh dapat mencapai 39°C disertai sakit kepala, nyeri pada punggung hingga ulu hati, serta nyeri pada bagian perut. Anak-anak biasanya mengalami gejala seperti mual muntah, nyeri otot dan tulang, pendarahan, serta penurunan jumlah trombosit hingga kurang dari 100.000/ $\mu$ l. Kebocoran plasma terlihat dari peningkatan hematokrit sebesar  $\geq 20\%$  (Hendayani, 2022)

##### **a. Epidemiologi**

Penyakit DBD dapat ditemukan hampir di seluruh dunia, terutama negara-negara dengan iklim tropis dan sub tropis. Wabah dengue sering terjadi bersamaan dengan peningkatan curah hujan, yang mendorong peningkatan aktivitas nyamuk sebagai vektor penular. DBD pertama kali

dilaporkan di Indonesia pada tahun 1968, tepatnya di kota Surabaya. Sejak saat itu, kasus DBD mengalami peningkatan yang signifikan, dengan rata-rata kenaikan mencapai 185 kasus per tahun dan total 741 kasus (Tansil, 2021).

Demam berdarah telah menjadi masalah kesehatan global yang serius, dengan peningkatan frekuensi dan epidemi penyakit ini, termasuk Sindrom Syok Dengue (SSD), dalam tiga dekade terakhir meningkat secara signifikan seiring bertambahnya insidensi penyakit. Dari tahun 2000-2008, jumlah kasus meningkat hampir 3,5 kali lipat dibandingkan dengan periode 1990-1999, yang mencatatkan 297,848 kasus. Di provinsi Lampung, kasus DBD dari tahun 2004 hingga 2024 menunjukkan pola fluktuatif. Pada tahun 2014 angka kejadian DBD di Lampung mencapai 168 per 100.000 penduduk, jauh lebih (51 per 100.000). Meskipun jumlah kasus mengalami penurunan dibandingkan tahun sebelumnya, yaitu dari 58,08 per 100.000 penduduk, namun angka Case Fatality Rate (CFR) justru meningkat dari 0,98% pada tahun 2013 menjadi 1,63% pada tahun 2014. Kenaikan CFR ini kemungkinan dipengaruhi oleh berbagai faktor, salah satunya adalah ketidaktepatan atau kurangnya kualitas dalam penanganan pasien. (Apriliana, 2023).

#### b. Etiologi

Gejala khas DBD adalah perdarahan yang berpotensi menyebabkan syok dan kematian. Virus dengue yang menyebabkan penyakit ini terdiri dari empat serotipe, yaitu dengue 1, 2, 3, dan 4, yang termasuk dalam genus *Flavivirus* dan famili *Flaviviridae*. Dengan serotipe dengue 3 yang sering kali menyebabkan kasus yang lebih berat. Setelah masuk ke dalam tubuh manusia, virus ini membutuhkan masa inkubasi sekitar 4-6 hari sebelum gejala mulai muncul.

Virus penyebab DBD termasuk dalam kelompok virus yang ditularkan oleh *Arthropoda*, dikenal sebagai *Arbovirosis*. Berikut adalah detail isolasi keempat serotipe virus Dengue:

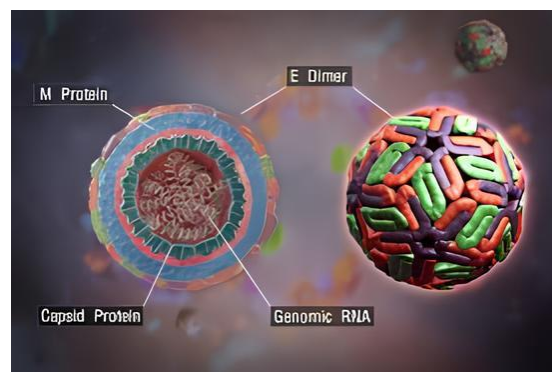
1. Dengue 1 diisolasi oleh Sabin pada tahun 1944.
2. Dengue 2 diisolasi oleh Sabin pada tahun 1944.
3. Dengue 3 diisolasi oleh Sather.
4. Dengue 4 diisolasi oleh Sather.

Keempat serotipe virus dengue telah terdeteksi di berbagai daerah di Indonesia, dengan serotipe 2 dan 3 menjadi yang paling dominan. Penelitian di Indonesia mengungkapkan bahwa serotipe Dengue tipe 3 paling sering dikaitkan dengan kasus DBD berat (Zebua dkk, 2023).

c. Virus dengue

Virus dengue merupakan anggota famili Flaviviridae dan genus Flavivirus. memiliki empat serotipe yang berbeda dan dapat menyebabkan spektrum gejala klinis yang luas. Penelitian menunjukkan bahwa serotipe DENV-2 dan DENV-3 lebih sering menyebabkan gejala berat, sementara DENV-4 cenderung menyebabkan gejala ringan. (Andriyoko, 2012).

Genom virus dengue terdiri dari RNA untai tunggal sense positif dengan satu ORF yang mengkode dua jenis protein: protein struktural (C, M, dan E) dan protein non-struktural (NS1 hingga NS5) (Aryati, 2019).



Sumber : Tamam, 2016

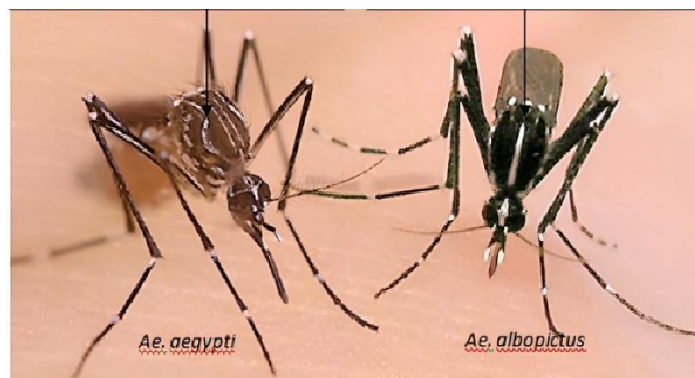
Gambar 2.1 Struktur virus Dengue

d. Vektor

Nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* merupakan dua vektor utama penularan demam berdarah dengue di Indonesia. Penularan DBD umumnya terjadi melalui siklus yang melibatkan manusia, nyamuk *Aedes*, dan kembali ke manusia. Nyamuk betina yang menghisap darah penderita dapat menyebarkan virus DBD setelah melalui masa inkubasi selama 8-10 hari, selama masa inkubasi ini, virus bereplikasi dan menyebar ke kelenjar ludah nyamuk, sehingga nyamuk tetap terinfeksi sepanjang hidupnya.

Nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* tersebar luas di berbagai wilayah Indonesia, namun keduanya tidak dapat hidup di daerah dengan ketinggian lebih dari 1000 meter di atas permukaan laut. Kedua spesies

nyamuk ini dapat dibedakan dengan mudah baik dalam bentuk dewasa maupun larva. Pada bagian dorsal msonotum, *Aedes aegypti* memiliki pola garis lekuk putih dengan dua garis pende ditengah, sedangkan *Aedes albopictus* memiliki garis putih tunggal dibagian media dorsal toraks. Selain itu warna tubuh *Aedes albopictus* cenderung lebih gelap dibanding dengan *Aedes aegypti* (Dania, 2016).



Sumber : Anonim, 2014

Gambar 2.2 vektor demam dengue

#### e. Gejala Klinis

Infeksi dengue dapat menyebabkan gejala ringan hingga perdarahan berat. Gejala demam dengue bervariasi tergantung usia penderita. Pada balita dan anak kecil, gejala umumnya adalah demam dan ruam makulopapular. Sementara pada anak yang lebih besar dan orang dewasa, gejala khasnya meliputi demam tinggi ( $>39^{\circ}\text{C}$ ) yang mendadak, sakit kepala hebat, nyeri retroorbital, nyeri otot dan sendi, ruam kulit, serta mual dan muntah.

Penderita demam dengue sering mengalami perdarahan berupa petekie (bintik merah) pada kulit, faring, dan konjungtiva. Gejala lain yang umum dirasakan adalah nyeri saat menelan, ketidaknyamanan di area ulu hati, nyeri pada tulang rusuk kanan, dan nyeri perut. Pada beberapa kasus, suhu tubuh dapat mencapai  $40-41^{\circ}\text{C}$ . Demam tinggi ini, terutama pada balita, dapat memicu kejang (Dania, 2016)

Berdasarkan gejalanya, demam berdarah dengue (DHF) diklasifikasikan menjadi empat derajat:

1. Derajat 1 :Gejala demam dengue seringkali tidak spesifik. Tanda perdarahan yang mungkin muncul adalah hasil tes tourniquet positif atau mudahnya terjadi memar pada kulit.
2. Derajat II: Gejala pada derajat 1 disertai dengan perdarahan spontan, baik di kulit maupun dibagian tubuh lainnya.
3. Derajat III: Ditandai dengan kegagalan sirkulasi, yang terlihat dari denyut nadi yang cepat tetapi lemah, hipotensi, suhu tubuh rendah,kuit lembab, dan kondisi penderita yang tampak gelisah.
4. Derajat IV: Penderita akan mengalami syok berat , dengan nadi yang tidak teraba dan tekanan darah yang tidak dapat diperiksa. Fase kritis penyakit Demam berdarah Dengue terjadi pada akhir periode demam.

f. Penularan

Penularan virus dengue sangat bergantung pada manusia sebagai inang utama dan aktivitas gigitan nyamuk Benita *Aedes aegypti*. Nyamuk yang mengandung darah manusia dengan virus mengalami infeksi pada usus tengahnya. Virus tersebut menyebar ke seluruh tubuh nyamuk, membuatnya menjadi infeksi setelah masa inkubasi selama 8–12 hari. Masa inkubasi ini, yang disebut masa inkubasi ekstrinsik, bervariasi tergantung pada faktorlingkungan, terutama suhu. Setelah terinfeksi, nyamuk tetap dapat menularkan virus sepanjang hidupnya.

*Ae. aegypti* sangat efektif sebagai vektor dengue karena lebih memilih manusia, sering menggigit beberapa kali sebelum bertelur, dan beradaptasi dengan baik di lingkungan manusia. Transmisi vertikal, yaitu penularan virus dari nyamuk betina yang terinfeksi kepada keturunannya, telah diamati di laboratorium. Kejadian ini jarang terjadi di lingkungan alami, dan perannya dalam mempertahankan virus pada populasi nyamuk belum sepenuhnya dipahami (WHO, 2009).

g. Pencegahan

Vaksin komersial yang efektif melawan flavivirus untuk demam berdarah hingga saat ini belum tersedia. Langkah utama dalam mencegah demam berdarah adalah menghilangkan atau mengurangi vektor nyamuk sebagai penyebab penyakit tersebut (Dania, 2016).

Berikut ini beberapa cara pencegahan demam berdarah:

### 1) Lingkungan

Pengendalian nyamuk melalui pendekatan lingkungan dapat dilakukan dengan berbagai cara, seperti :

- a) Pemberantasan sarang nyamuk.
- b) Pengelolaan sampah padat
- c) Modifikasi tempat perkembang biakan nyamuk

### 2) Biologis

Pengendalian biologis dapat dilakukan dengan menggunakan agen pengendali hayati, seperti ikan cupang yang memakan jentik nyamuk dan bakteri *Bacillus thuringiensis* (Bt.H-14).

### 3) Kimiawi

Cara pengendalian ini antara lain dengan:

- a) Melakukan fogging dengan menggunakan melathion dan fenthion, fogging berguna untuk mengurangi kemungkinan penularan sampai batas waktu tertentu
- b) Memberikan bubuk abate (temephos) pada tempat tempat penampungan air seperti gentong air, vas bunga, kolam dan lain lain.

### 3. Trombosit

Trombosit adalah fragmen sel kecil berbentuk kepingan dengan diameter sekitar 2-4  $\mu\text{m}$  yang berasal dari pemisahan sitoplasma megakariosit di sumsum tulang merah. Setiap megakariosit dapat memproduksi sekitar 2.000-3.000 trombosit yang kemudian bersirkulasi dalam darah dengan jumlah normal 150.000-450.000 per  $\mu\text{L}$ . Trombosit memiliki banyak vesikel tetapi tidak memiliki inti sel. Masa hidupnya relatif singkat, yaitu sekitar 5-9 hari, sebelum dihancurkan oleh makrofag di hati dan limpa. (Rosita dkk., 2019).

Trombosit memiliki peran penting dalam proses penyembuhan luka. Ketika bersentuhan dengan permukaan darah yang rusak, trombosit akan secara spontan mengalami perubahan karakteristik (Aliviameita, 2019).

- 1) Trombosit membengkak dan berubah bentuk tidak teratur. Permukaan trombosit memiliki tonjolan.

- 2) Kontraksi protein kontraktil trombosit sangat kuat. Pelepasan granula terjadi akibat kontraksi ini.
- 3) Trombosit menggumpal dan menempel pada serat kolagen.
- 4) Trombosit melepaskan ADP dan enzim. Tromboksan A<sub>2</sub> terbentuk dari enzim tersebut dan dilepaskan ke dalam darah.
- 5) ADP dan tromboksan A<sub>2</sub> akan mengaktifkan trombosit yang berada disekitarnya, yang kemudian akan saling menempel. Sumbat ini awalnya bersifat longgar, tetapi cukup efektif untuk menghentikan perdarahan pada luka kecil di pembuluh darah. Serat-serat fibrin terbentuk. Serat-serat ini melekat pada trombosit. Proses ini memperkuat sumbat selama pembekuan darah. Sumbat menjadi kokoh dan rapat.

a. Trombopoiesis

Trombosit berasal dari megakariosit yang terbentuk di sumsum tulang. Megakariosit adalah sel berukuran besar dalam sistem hematopoietik yang memecah menjadi trombosit atau keping darah. Proses pembentukan trombosit terjadi melalui fragmentasi, yaitu pelepasan bagian perifer sitoplasma megakariosit yang terjadi akibat stimulus hormon trombopoietin. Megakariosit sendiri berasal dari megakarioblas, yaitu hasil diferensiasi sel induk hematopoietik prekursor mieloid awal.

Megakariosit yang matang mengalami replikasi inti endomitotik sinkron yang meningkatkan volume sitoplasma dan jumlah lobus inti. Sitoplasma yang berkembang membentuk granula kemudian melepaskan sekitar 4.000 trombosit per megakariosit. Proses diferensiasi dari sel induk hematopoietik hingga terbentuknya trombosit memerlukan waktu kurang lebih 10 hari.

Trombosit mature memiliki ukuran sekitar 1-4  $\mu\text{m}$  dan jumlah normal dalam darah tepi berkisar antara 150.000-450.000 per  $\mu\text{L}$  darah. Trombosit memiliki masa hidup sekitar 7-10 hari dengan waktu paruh 8-12 hari dan volume rata-rata sekitar 5,8 fL. Setelah terbentuk di sumsum tulang, trombosit muda berada di limpa selama 24-36 jam sebelum memasuki sirkulasi darah (Aliviameita, 2019).

Jumlah trombosit pada pasien demam dengue sering kali turun hingga di bawah normal, terutama hingga hari ke-4. Jumlah trombosit cenderung meningkat pada hari ke-5 setelah sebelumnya menurun akibat pembentukan

kompleks imun yang mengganggu fungsi dan kuantitas trombosit sebagai respons terhadap infeksi virus dengue. Gangguan jumlah trombosit dapat disebabkan oleh penekanan aktivitas sumsum tulang, penghancuran trombosit dalam sistem retikuloendotelial, serta peningkatan penggunaan trombosit. Sementara itu, gangguan fungsi trombosit biasanya terjadi akibat kerusakan endotelium vaskular dan peningkatan sekresi ADP (Birman, 2023).

### 3. Pemeriksaan laboratorium

Pemeriksaan laboratorium untuk infeksi dengue mencakup pemeriksaan hematologi, serologi, dan asam nukleat (WHO, 2011). a) Pemeriksaan hematologi pada infeksi dengue yang disertai demam dengue menunjukkan leukopenia (jumlah leukosit  $\leq 5000/\text{mm}^3$ ), trombositopenia (jumlah trombosit  $\leq 150.000/\text{mm}^3$ ), dan peningkatan hematokrit sebesar 5–10%. Pada pemeriksaan hematologi untuk demam berdarah dengue, biasanya ditemukan trombositopenia ( $\leq 100.000/\text{mm}^3$ ), peningkatan hematokrit sebesar 20%, serta hasil positif pada uji Rumpel Leede. Uji ini dikatakan positif jika terdapat 20 petechiae atau lebih di area berukuran 2,5 cm<sup>2</sup> pada volar lengan bawah (Ariyanti, 2022).

#### b) Pemeriksaan serologi

1. Pemeriksaan ELISA merupakan metode serologis yang digunakan untuk mendeteksi infeksi dengue dengan memanfaatkan antigen spesifik dari semua serotipe virus dengue (DEN 1–4) untuk menangkap antibodi IgM antidengue dalam serum. Sebagian besar antigen yang digunakan dalam metode ini berasal dari protein amplop virus dengue. Namun, metode ELISA memiliki keterbatasan, termasuk spesifisitas antigen yang rendah dan kemungkinan terjadinya reaktivitas silang dengan flavivirus lain. Hal ini menjadi perhatian penting, terutama di wilayah yang memiliki beragam jenis flavivirus. Deteksi IgM tidak dapat digunakan untuk mengidentifikasi serotipe virus dengue karena adanya reaktivitas silang antibodi, termasuk pada kasus infeksi primer (Wowor, 2011).
2. Imunokromatografi digunakan untuk mendeteksi perbedaan antara infeksi primer dan sekunder DBD. Infeksi primer ditandai dengan rasio IgM/IgG lebih dari 1,2, sedangkan infeksi sekunder memiliki rasio kurang dari 1,2



.Nilai rasio lebih dari 2,6 hampir pasti menunjukkan infeksi serologis klasik dengan kepastian 100%, sedangkan nilai kurang dari 2,6 mengindikasikan kemungkinan 90% infeksi serologis non-klasik (Wowor, 2011).

#### 4) Pemeriksaan NS1

Pemeriksaan NS1 digunakan sebagai penunjang diagnosis demam dengue dengan tingkat akurasi tinggi. Namun, pada beberapa kasus, hasil pemeriksaan NS1 tidak sesuai dengan hasil pemeriksaan darah tepi. (Rahman, 2016). Deteksi antigen NS-1 efektif dilakukan pada hari pertama hingga kedelapan demam, dengan sensitivitas berkisar 63-93,4% .Pemeriksaan NS-1 dapat dilakukan segera setelah demam muncul. Karena antigen NS-1 merupakan bagian dari struktur virus dengue, pemeriksaan ini tidak memerlukan waktu tunggu untuk respons tubuh terhadap infeksi. Pemeriksaan ini paling efektif dilakukan saat gejala demam baru saja muncul, ketika jumlah trombosit masih normal dan antibodi IgM belum terbentuk. (Wulandari, 2023). Pemeriksaan NS1 memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Hasil positif menunjukkan infeksi virus dengue yang sebenarnya, sedangkan hasil negatif menunjukkan tidak adanya infeksi dengue (Santosa, 2020).

Semakin berkembangnya teknologi dan berbagai penelitian telah dikembangkan, pemeriksaan dengue dapat digunakan dengan metode Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA). ELFA adalah sistem otomatis yang tidak memerlukan interpretasi visual oleh operator dan dapat menghitung rasio IgG / IgM dan NS1 (Nugraha, 2024). ELFA dapat mendeteksi antigen NS1 sejak awal timbulnya demam dan kadarnya akan menurun pada serum. ELFA menunjukkan kinerja yang baik untuk deteksi antigen NS1. ELFA memiliki sensitifitas tinggi (85,7%) dalam uji antigen NS1 (Nugraha, 2024)

#### 4. Antigen NS1

NS1 adalah glikoprotein dengan berat molekul 46-55 kDa yang sangat terjaga. Protein ini diekspresikan dalam bentuk monomer, dimer (mNS1 yang terkait membran), dan heksamer (sNS1 yang disekresikan) oleh sel mamalia yang terinfeksi virus dengue. Bentuk sNS1 yang

disekresikan telah diidentifikasi sebagai indikator diagnostik potensial untuk mendeteksi infeksi virus dengue pada tahap awal. (Khairinisa, 2018)

NS1 terdeteksi pada hari pertama demam dan menurun setelah hari ke-5/ke-6. Berbagai penelitian mengeksplorasi potensinya sebagai alat diagnostik dengue karena kemampuannya memicu respons imun dan disekresikan. (Wowor, 2011).

### **Kerangka Konsep**

