

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

2.1.1. Pengertian Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

Penyakit demam berdarah adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus. Terdapat empat jenis virus dengue berbeda, namun berelasi dekat, yang dapat menyebabkan demam berdarah, tetapi di Indonesia hanya terdapat 2 jenis virus penyebab demam berdarah yaitu virus dengue dan virus chikungunya. Virus dengue merupakan penyebab terpenting dari demam berdarah. Oleh karena itu, penyakit demam berdarah yang kita kenal tepatnya bernama demam berdarah dengue (Ufthoni *et al.*, 2022).

Penyakit demam berdarah dengue mengenai seseorang melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* lebih tepatnya nyamuk betina dewasa. Nyamuk betina memerlukan darah manusia atau binatang untuk hidup dan berkembang biak. Bila imunitas seseorang baik maka derajat penyakit tidak berat. Sebaliknya apabila imunitas rendah seperti pada anak-anak, penyakit infeksi dengue ini dapat menjadi berat bahkan dapat mematikan (Ngadino *et al.*, 2021)

2.1.2. Epidemiologi Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

Penyakit Demam Berdarah merupakan salah satu penyakit menular yang berbahaya dapat menimbulkan kematian dalam waktu singkat dan sering menimbulkan wabah. Penyakit pertama kali ditemukan di Manila Filipina pada tahun 1953 dan selanjutnya menyebar ke berbagai negara. Di Indonesia penyakit ini pertama kali dilaporkan pada tahun 1968 di Surabaya dengan jumlah penderita 58 orang dengan kematian 24 orang (41,3%), akan tetapi konfirmasi virologis baru didapat pada tahun 1972. Selanjutnya sejak saat itu penyakit Demam Berdarah *Dengue* cenderung menyebar ke seluruh tanah air Indonesia, sehingga sampai tahun 1980 seluruh provinsi di Indonesia kecuali Timor – Timur telah

terjangkit penyakit, dan mencapai puncaknya pada tahun 1988 dengan insidens rate mencapai 13,45% per 100.000 penduduk. Keadaan ini erat kaitannya dengan meningkatnya mobilitas penduduk dan sejalan dengan semakin lancarnya hubungan transportasi (Sukohar, 2014).

Di Indonesia penyakit ini dilaporkan pertama kali pada tahun 1968, di kota Jakarta dan Surabaya. Epidemi penyakit DBD di luar Jawa pertama kali dilaporkan di Sumatera Barat dan Lampung tahun 1972. Sejak itu, penyakit ini semakin menyebar luas ke berbagai wilayah di Indonesia. Penularan DBD hanya dapat terjadi melalui gigitan nyamuk yang di dalam tubuhnya mengandung virus Dengue. Bancroft (1906) telah berhasil membuktikan bahwa nyamuk *Ae. aegypti* adalah vektor penyakit DBD. Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) mulai berjangkit di Indonesia tahun 1968 dimulai dari Jakarta dan Surabaya, penyakit DBD merupakan masalah kesehatan di Indonesia dengan jumlah kasus dan jumlah kematian yang terus meningkat serta wilayah penyebarannya yang makin meluas. Tahun 1968 hanya 2 Daerah Tingkat (Dati) II yang terkena dengan 58 kasus dan 24 kematian tetapi tahun 1999 Dati II yang terkena sebanyak 203 dengan 9.871 kasus dan 1.414 kematian. Jumlah kasus DBD di Indonesia tahun 2003 sebanyak 38.586 dengan 469 kematian, tahun 2004 ada 35.984 kasus dengan 498 kematian, dan tahun 2005 ada 46.254 kasus dengan 491 kematian (Zebua *et al.*, 2023)

2.1.3. Klasifikasi Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

Demam Berdarah *Dengue* (DBD) merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat utama di Indonesia. Perjalanan penyakit ini sangat cepat dan sering menjadi fatal karena banyak pasien yang meninggal akibat penanganannya yang terlambat. Saat ini, 40% populasi dunia tinggal di daerah yang memiliki terinfeksi DBD. Asia menempati urutan pertama dalam jumlah penderita DBD setiap tahunnya. Sementara itu, sejak tahun 1968 hingga tahun 2009, *World Health Organization* (WHO) mencatat negara Indonesia sebagai negara dengan kasus DBD tertinggi di Asia Tenggara (Adyati, 2019).

2.1.4. Etiologi Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

DBD disebabkan oleh virus dengue yang termasuk dalam genus flavivirus famili Flaviviridae. Flavivirus adalah virus dengan diameter 30 nm yang terdiri dari asam ribonukleat rantai tunggal dengan berat molekul 4×10^6 . Ada 4 serotipe virus, DEN1, DEN2, DEN3, dan DEN4 yang semuanya dapat menyebabkan DBD. Keempat serotipe tersebut ditemukan di Indonesia, dimana DEN3 sebagai serotipe yang paling umum. Ada reaksi silang antara serotipe dengue dan flavivirus lainnya seperti demam kuning, ensefalitis Jepang, dan virus West Nile (Marbun, 2022)

2.1.5. Faktor Resiko Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

1. Lingkungan

Populasi *Ae. aegypti* mengalami fluktuasi bergantung kepada curah hujan dan ketersediaan air, sementara masa hidupnya bergantung kepada suhu lingkungan dan kelembapan. Suhu yang ideal bagi *Ae. aegypti* berada diantara 16°C - 30°C dengan kelembapan relatif 60%-80%. Ketinggian ideal bagi vektor ini adalah sekitar 1000m dpl. Penyebaran *Ae. aegypti* lebih sering terjadi di daerah perkotaan. Hal ini sejalan dengan kejadian DBD yang lebih tinggi di perkotaan dibandingkan daerah pinggiran kota. Penyebabnya kemungkinan adalah tempat tinggal yang sempit dan pemukiman yang padat (Aini, 2020). Yang berhubungan dengan kejadian DBD seperti suhu, curah hujan dan kelembapan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pada suhu $28-32^{\circ}\text{C}$ dengan kelembapan yang tinggi, nyamuk *Aedes sp.* akan tetap bertahan hidup untuk jangka waktu yang lama. Di Indonesia, karena suhu udara yang tidak sama di setiap tempat, maka pola waktu terjadinya penyakit agak berbeda untuk setiap tempat. Curah hujan dan suhu udara berpengaruh terhadap kejadian DBD. Genangan air yang disebabkan oleh hujan menjadi tempat berkembang biak nyamuk *Ae. Aegypti* (Oroh, 2020)

2. Host

Faktor Host (manusia) terdiri dari umur, jenis kelamin, pekerjaan/mobilitas, pengetahuan, sikap serta perilaku. Untuk umur dan jenis kelamin sejauh ini tidak terdapat hubungan signifikan yang menjadi penyebab dari demam berdarah, karena selama ini kasus demam berdarah menyerang semua tingkatan umur dan jenis kelamin. Untuk pekerjaan, tidak terdapat hubungan yang signifikan pula, dikarenakan ibu rumah tangga dan individu yang beraktivitas diluar rumah bisa terjangkit demam berdarah. Sedangkan untuk pengetahuan, sikap serta perilaku merupakan faktor yang saling terkait karena jika seseorang memiliki pengetahuan yang baik tentang suatu penyakit, secara tidak langsung sikap dan perilaku individu tersebut akan mengikuti (Musmiller *et al.*, 2020).

2.1.6. Patofisiologi Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

Reaksi yang amat berbeda akan tampak bila seseorang mendapat infeksi yang berulang dengan tipe virus dengue yang berlainan. Hipotesis infeksi sekunder (*the secondary heterologous infection/ the sequential infection hypothesis*) menyatakan bahwa demam berdarah dengue dapat terjadi bila seseorang setelah terinfeksi dengue pertama kali mendapat infeksi berulang dengue lainnya. Re-infeksi ini akan menyebabkan suatu reaksi amnestif antibodi yang akan terjadi dalam beberapa hari mengakibatkan proliferasi dan transformasi limfosit dengan menghasilkan titik tinggi antibodi IgG antidengue, disamping itu replikasi virus dengue terjadi juga dalam limfosit yang bertransformasi dengan akibat terdapatnya virus dalam jumlah banyak (Masykur, 2022).

Trombositopenia merupakan salah satu kriteria sederhana yang diajukan WHO sebagai diagnosis klinis penyakit DBD. Jumlah trombosit biasanya normal pada 3 hari pertama. Trombositopenia mulai nampak beberapa hari setelah panas dan mencapai titik terendah pada fase syok. Trombositopenia (100.000/mm atau kurang) biasanya ditemukan 40 pada hari ke dua/tiga, terendah pada hari ke 4-6, sampai hari ke tujuh/sepuluh sakit.

Trombositopenia merupakan salah satu kriteria sederhana yang diajukan WHO sebagai diagnosis klinis penyakit DBD. Jumlah trombosit biasanya normal pada 3 hari pertama. Trombositopenia mulai nampak beberapa hari setelah panas dan mencapai titik terendah pada fase syok. Penyebab trombositopenia pada DBD masih kontroversial, trombositopenia disebutkan terjadi karena adanya supresi sumsum tulang serta akibat destruksi dan pemendekan masa hidup trombosit. Mekanisme peningkatan destruksi ini belum diketahui dengan jelas (Hidayat *et al.*, 2017).

2.1.7. Gejala Klinis Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

Pasien biasanya mengalami demam tinggi secara tiba-tiba biasanya antara 390C-400C dengan gambaran bifasik disertai mialgia, artralgia dan sakit kepala. Fase demam akut ini biasanya berlangsung 2-7 hari dan sering disertai dengan kemerahan yang difus pada wajah, leher, dan dada selama dua sampai tiga hari pertama. Ruam makulopapular atau rubelliform muncul pada hari ketiga atau keempat di seluruh tubuh yang menghilang pada saat penurunan suhu tubuh diikuti petechie yang muncul secara lokal pada kaki, tungkai, tangan dan lengan. Beberapa pasien mungkin mengalami nyeri tenggorokan, injeksi faring dan konjunktiva. Anoreksia, mual dan muntah umumnya juga ditemukan. Fase demam awal ini sulit untuk membedakan infeksi dengue secara klinis dengan infeksi bukan dengue. Tes torniket positif pada fase ini meningkatkan kemungkinan dengue. Gambaran klinis pada fase ini tidak dapat membedakan antara kasus dengue ringan dan berat. Pemantauan tandabahaya dan parameter klinis lain sangat penting untuk mengenali munculnya fase kritis (Ariyanti, 2022).

Fase pertama:

Fase demam dimana penderita akan mengalami panas badan >38°C selama tiga hari berturut-turut (Rahmawati *et al.*, 2020).

Fase kedua:

Fase demam dimana penderita akan mengalami panas badan $>38^{\circ}\text{C}$ selama tiga hari berturut-turut. Pada fase kedua ini banyak masyarakat beranggapan penyakit sudah sembuh dan memilih tidak memeriksakan diri ke pelayanan kesehatan, akibatnya banyak kasus DBD menjadi fatal dan menyebabkan kematian (Rahmawati et al., 2020).

Fase ini ditandai dengan demam yang mereda. Banyak penderita yang salah kaprah dengan suhu tubuh yang kembali normal atau bahkan di bawah normal, mengaitkannya dengan kesembuhan. Padahal, penderita sedang memasuki masa di mana risiko tertinggi dari DBD dapat terjadi. Saat penderita memasuki fase ini, pembuluh darah mengalami pelebaran dengan efek munculnya ruam atau bintik merah pada kulit, itulah yang sebenarnya menyebabkan suhu tubuh menurun. Padahal, saat penderita sudah memperlihatkan tanda ruam atau bintik merah pada kulit, tandanya penderita sedang berada dalam masa kritis. Bila ditangani dengan cepat dan tepat, fase Kritis bisa berlangsung tidak lebih dari 24 sampai 48 jam. Sebagian besar komplikasi yang timbul selama fase ialah perdarahan dan kelainan metabolik misalnya, hipokalsemia, hipoglikemia, atau hiperglikemia. Penanganan: Penanganan medis sudah harus didapatkan oleh penderita yang telah memasuki fase ini. Keterlambatan dalam penanganan bisa menyebabkan kematian mendadak pada penderita (Pariyanto et al., 2023).

Fase Ketiga:

Jika penderita DBD dapat melewati fase kritis dengan penanganan yang baik, fase terakhir atau fase ketiga adalah fase penyembuhan biasanya pada hari keenam dan ketujuh dengan suhu tubuh penderita akan kembali normal (Rahmawati et al., 2020).

2.1.8. Diagnosa Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

1. Pemeriksaan IgM dan IgG *Dengue*

Dalam kasus infeksi primer, tes antibodi IgM akan positif setelah sekitar 4 sampai 5 hari setelah timbulnya gejala demam. *Dengue* IgM merupakan antibodi primer pada pasien yang terinfeksi virus *dengue* untuk pertama kalinya. Kadar IgM akan meningkat selama 1-3 minggu setelah infeksi. IgM memuncak pada hari ke-14 setelah onset, setelah itu kadarnya menurun dan bertahan hingga 3 bulan. Pembentukan imunoglobulin (terutama IgM) pada awal masuknya virus *dengue* ke dalam tubuh berperan dalam eliminasi virus. IgM biasanya ada dalam darah dan tidak berdifusi ke dalam jaringan tubuh dan dapat menyebabkan partikel fiksasi komplemen yang berbeda mengumpal bersama dengan fiksasi yang tinggi. IgM memiliki aviditas yang tinggi untuk antigen dengan 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 lebih parah (Setyaningrum, 2022).

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. Ini mungkin karena IgG pada infeksi sekunder secara signifikan lebih rendah daripada infeksi primer, sehingga tidak terdeteksi dalam beberapa kasus. Pada infeksi *dengue* 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 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 (Setyaningrum, 2022).

1. Hitung Jumlah Trombosit

Trombosit merupakan suatu tanda terjadinya DBD atau infeksi dipenuhi di dalam penegakan diagnose DBD (*World Health Organization*, 2015). Hal ini sangat bermanfaat untuk memudahkan penegakan diagnose DBD, terutama pada wilayah –wilayah dengan alat pemeriksaan penunjang yang kurang lengkap .pada pasien DBD jumlah platelet dapat mencapai $<20.000/\text{mm}^3$ atau disebut trombositopenia berat. Penurunan jumlah platelet yang signifikan tersebut umumnya terjadi diantara hari ke-3 sampai hari ke-7 setelah timbul gejala DBD(Aini, 2020).

2. *Polymerase Chain Reaction*

PCR dapat digunakan untuk mendeteksi DENV pada lima hari pertama setelah onset penyakit. Beberapa uji PCR dapat mendeteksi genom virus serta mengisolasi virus untuk mengenali karakteristik virus yang menginfeksi. *Real Time RT-PCR assay* saat ini telah berkembang, namun masih belum tersedia secara umum. RT-PCR sangat bermanfaat mendeteksi virus pada awal terjadinya infeksi dengan sensitivitas 80-90% dan spesifisitas mencapai 95%. Hasil PCR yang positif membuktikan adanya infeksi yang baru, serta dapat memberikan konfirmasi terhadap *serotype* virus yang menginfeksi. Hasil PCR negatif diinterpretasikan sebagai “indeterminate”. Oleh karena itu, pada pasien dengan hasil PCR negatif perlu dilakukan konfirmasi serologis setelah hari kelima onset penyakit (Aini, 2020).

2. Pemeriksaan Protein NS1

Deteksi antigen NS1 dapat berguna untuk konfirmasi awal infeksi DENV. Ditemukannya antigen NS1 didalam serum pasien menunjukkan bahwa pasien terinfeksi DENV, yang dapat dideteksi sejak hari pertama sakit dan akan bertahan hingga 9-10 hari. Protein non-struktural 1 (NS1) adalah glikoprotein dengan BM 44.000-49.000 Da yang sangat terkonservasi penting untuk kelangsungan hidup DENV dan diproduksi baik dalam bentuk membran maupun sekretori oleh virus. NS1 ini beredar didalam peredaran darah selama tahap akut, sehingga dapat ditemukan di serum penderita (Kesuma, 2022).

Antigen NS-1 merupakan glikoprotein yang muncul pada hari pertama setelah timbulnya demam dan akan menurun kadarnya hingga hari ke 5-6, sehingga pemeriksaan NS-1 merupakan pemeriksaan diagnosis dini pada infeksi dengue (Ekawati *et al.*, 2022)

2.2 IgM dan IgG pada Infeksi Dengue

Pemeriksaan ini dapat mendeteksi antibodispesifik IgG/IgM dengan metode yang cepat dengan waktu antara 30 sampai 45 menit. Pada pemeriksaan dengan prinsip serologi ini, darah donor yang menunjukkan antibody IgM yang positif menunjukkan bahwa pasien terkena infeksi virus dengue yang pertama kali atau infeksi primer, sedangkan darah donor yang menunjukkan antibody IgG positif menunjukkan bahwa pasien terkena infeksi sekunder yaitu infeksi untuk yang kedua kalinya oleh virus yang sama dari serotipe yang berbeda (Kusumaningrum, 2022).

2.3. Metode Pemeriksaan Trombositopenia

1. Pemeriksaan dengan secara langsung

- Metode *Rees Ecker*

Metode langsung terbagi menjadi 2 yaitu cara yaitu pipet thoma dan cara tabung. Metode langsung cara tabung mempunyai prinsip pemeriksaan yang sama dengan pipet thoma, yang berbeda adalah pengencerannya dilakukan di dalam tabung dan perbandingan antara darah dan pengencer menggunakan mikropipet. Sel-sel darah yang telah diencerkan dihitung didalam kamar hitung pada volume tertentu. Darah diencerkan dalam pipet thoma eritrosit dengan menggunakan larutan rees ecker, kemudian dimasukkan ke dalam kamar hitung. Jumlah sel trombosit dihitung dalam volume tertentu dengan menggunakan faktor konversi jumlah sel trombosit/ μ l darah dapat diperhitungkan (Saputri, 2018).

2. Pemeriksaan dengan secara tidak langsung

- Metode Fonio

Penghitungan jumlah trombosit dengan cara tidak langsung menggunakan sediaan apus darah tepi yang telah dicat Giemsa. Metode ini sebagai cross check terhadap cara langsung. Metode tidak langsung, menghitung jumlah trombosit dengan mikroskop pembesaran 1000x melalui rasio trombosit terhadap seribu eritrosit pada hapusan darah tepi juga berlaku pada milimeter kubik darah, sehingga perhitungannya adalah rasio trombosit/1000 eritrosit dalam hapusan darah tepi dikalikan dengan jumlah eritrosit/ mm³ darah (Saputri, 2018).

3. Pemeriksaan dengan secara automatic

- Hematologi Analyzer

Prinsip tersebut memungkinkan sel-sel masuk flow chamber untuk dicampur dengan diluent kemudian dialirkan melalui aperture (celah sempit). Teknik impedansi berdasar pengukuran besarnya resistensi elektronik antara dua elektroda yaitu elektroda internal dan eksternal sehingga terjadi perubahan tahanan listrik yang dicatat sebagai peningkatan voltase dan digambarkan dalam bentuk pulsa. Setiap pulsa listrik yang terjadi sesuai dengan satu trombosit yang melalui aperture dan tingginya pulsa menunjukkan ukuran trombosit dan jumlah pulsa sama dengan jumlah trombosit (Saputri, 2018).

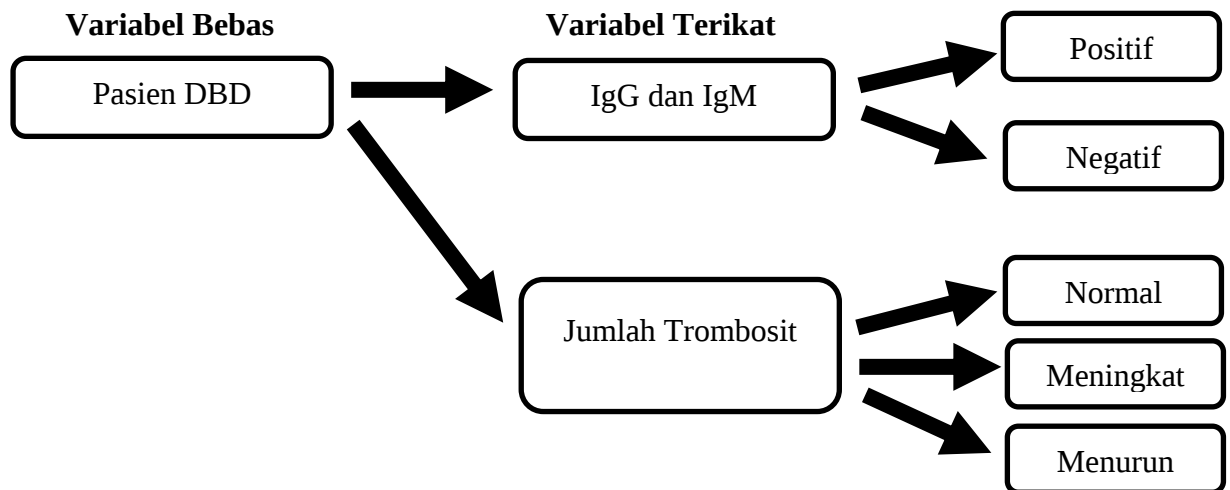
2.4 Hubungan IgM dan IgG dengan Trombositopenia

Infeksi virus dengue dilaporkan dapat menstimulasi produksi antibodi spesifik dan respon imun seluler terhadap virus dengue. Antibodi IgM dapat bereaksi silang dengan trombosit, plasmin dan sel endotel yang memperkuat peningkatan permeabilitas vaskular dan koagulopati, sedangkan IgG berperan dalam peningkatan jumlah titer 5 virus pada infeksi sekunder (Masykur, 2022).

Beberapa penelitian lain yang telah dilakukan juga menunjukkan bahwa jumlah trombosit jauh lebih rendah pada pasien dengan hasil pemeriksaan IgG(+) dan IgM(+) atau hanya IgG(+) dibandingkan dengan hasil pemeriksaan IgG(-) dan IgM(-) atau hanya IgM(+) (Aziz *et al.*, 2019).

2.5 Kerangka Konsep

Gambar IgG dan IgM *dengue* terhadap hasil jumlah trombosit pada pasien DBD di Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara.



Gambar 2.1 Kerangka Konsep

2.6 Definisi Operasional

1. Pasien DBD adalah orang yang positif terkena virus *dengue*.
2. IgG dan IgM adalah Immunoglobulin yang aktif melawan bakteri ekstraseluler dan virus yaitu untuk mengukur antibodi pasien.
3. IgG dan IgM positif adalah Jika hasil tes Anda menunjukkan IgG positif sedangkan IgM rendah atau negatif.
4. IgG dan IgM negatif adalah Tes negatif untuk antibodi IgM dan/atau IgG dapat berarti bahwa individu yang diuji tidak memiliki infeksi dengue.
5. Jumlah Trombosit adalah elemen terkecil dalam pembuluh darah.
6. Jumlah Trombosit normal adalah Jumlah trombosit normal dalam darah adalah sekitar 150.000–450.000 trombosit per mikroliter darah.
7. Jumlah Trombosit meningkat adalah Trombosit tinggi adalah kondisi ketika jumlah trombosit di dalam tubuh melebihi jumlah normal.
8. Jumlah Trombosit merendah adalah Trombositopenia merupakan sebuah kondisi yang menggambarkan penurunan jumlah trombosit dalam tubuh.