

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

2.1.1. Pengertian Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

Penyakit demam berdarah dengue (DBD) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus *dengue* yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti*. Penyakit ini dapat menyerang semua orang dan dapat mengakibatkan kematian, serta sering menimbulkan wabah. Nyamuk *Aedes aegypti* jika menggigit orang yang terkena demam berdarah maka virus *dengue* akan masuk kedalam tubuh nyamuk bersama dengan darah yang dihisap (Handayani, 2020).

2.1.2. Epidomologi Demam Berdarah *Dengue*

Penyakit DBD merupakan salah satu penyakit menular berbahaya yang dapat mengakibatkan kematian dalam waktu singkat dan sering menimbulkan wabah. Penyakit ini pertama kali ditemukan di Manila Filipina pada tahun 1953 dan selanjutnya menyebar ke berbagai negara. 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*. 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. Etiologi Demam Berdarah *Dengue*

Penyakit Demam Berdarah *Dengue* (DBD) disebabkan virus *dengue* yang termasuk kelompok B Arthropod Borne Virus (Arboviroses) yang sekarang dikenal

sebagai genus *Flavivirus*, famili *Flaviviricae*, dan mempunyai 4 jenis serotipe yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4. Infeksi salah satu serotipe akan menimbulkan antibodi yang terbentuk terhadap serotipe yang bersangkutan, sedangkan antibodi yang terbentuk terhadap serotipe lain sangat kurang, sehingga tidak dapat memberikan perlindungan yang memadai terhadap serotipe lain. Serotipe DEN-3 merupakan serotipe yang dominan dan diasumsikan yang banyak menunjukkan manifestasi klinik yang bera (Nurbaya, *et al*,2022).

2.1.4. Faktor Resiko Demam Berdarah Dengue

A. 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 28-32oC 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 biakkan nyamuk *Ae. Aegypti* (Oroh, 2020).

B. Jenis Kelamin

Jenis kelamin dapat mempengaruhi probabilitas terinfeksi demam berdarah karena terdapat perbedaan sistem kekebalan tubuh antara laki-laki dan perempuan yang dipengaruhi oleh produksi zat sitokin. Selain itu anak laki-laki dan pria dewasa pada umumnya memiliki jumlah kegiatan outdoor yang lebih banyak dibandingkan anak perempuan dan Wanita dewasa sehingga memudahkan nyamuk untuk menginfeksi manusia. (Kulsum, 2023).

C. Usia

Salah satu faktor yang mempengaruhi kerentanan terhadap penularan DBD adalah faktor usia. Siapapun dari segala usia bahkan yang baru lahir dapat terinfeksi virus dengue sebagian besar kasus DBD banyak terjadi pada anak-anak yang berusia dibawah 15 tahun. Hal ini karena daya tahan tubuh pada anak masih lemah dan mereka lebih mudah untuk sakit (Hulu 2021).

2.1.5. Patofisiologi Demam Berdarah *Dengue*

Bila nyamuk *Aedes aegypti* betina menggigit orang yang terinfeksi yang berada dalam fase viremia, maka infeksi akan menular. Virus akan bereplikasi di dinding epitel usus tengah setelah menginfeksi darah nyamuk, kemudian bergerak ke *haemocoelae* agar masuk dalam kelenjer ludah, dan akhirnya masuk ke air liur nyamuk. Bila seseorang digigit nyamuk, air liur yang mengandung virus akan masuk ke dalam tubuh melalui proses penetrasi proboscis (Marvianto et al., 2023)

2.1.6. Gejala Klinis Demam Berdarah *Dengue*

Demam Berdarah *Dengue* (DBD) memiliki masa inkubasi 3 hingga 15 hari sebelum penderita mulai menunjukkan gejala. Gejala awal meliputi demam tinggi mendadak selama 2-7 hari ($38-40^{\circ}\text{C}$), diikuti dengan munculnya bintik merah akibat perdarahan kapiler yang dapat dideteksi melalui uji torniquet. Penderita juga bisa mengalami perdarahan seperti mimisan (*epistaksis*), perdarahan pada kelopak mata bagian dalam (konjungtiva), serta buang air besar berdarah atau *melena*. Selain itu, terjadi pembesaran hati (hepatomegali), tekanan darah menurun yang berisiko menyebabkan syok, serta penurunan jumlah trombosit di bawah $100.000/\text{mm}^3$ (trombositopenia) dan peningkatan hematokrit lebih dari 20% (*hemokonsentrasi*). Gejala lain yang menyertai meliputi mual, muntah, kehilangan nafsu makan (*anoreksia*), sakit perut, diare, menggigil, kejang, serta sakit kepala. Penderita juga bisa mengalami nyeri sendi dan otot, perdarahan pada gusi, serta munculnya bintik merah akibat pecahnya pembuluh darah. Penyakit ini berkembang melalui tiga fase yang dikenal sebagai "*Siklus Pelana Kuda*", dimulai dengan fase demam (hari 1-3), di mana suhu tubuh meningkat tinggi dan dapat menyebabkan dehidrasi jika tidak ditangani dengan baik. (Pariyanto, 2023).

Gambaran klinis pada fase ini tidak dapat membedakan antara kasus *dengue* ringan dan berat. Menurut Ariyanti Pemantauan tanda bahaya dan parameter klinis lain sangat penting untuk mengenali munculnya fase kritis.

- Fase Demam: Hari 1-3

Gejala awal demam berdarah *Dengue* (DBD) biasanya ditandai dengan demam tinggi mencapai 39-41°C yang berlangsung selama 3-4 hari dan sulit turun dengan obat penurun panas biasa. Karena demam bisa menjadi tanda berbagai penyakit, sebaiknya waspada jika dalam 2-3 hari demam tidak membaik dan disertai gejala lain seperti tubuh terasa lemas, sakit kepala, nyeri di sekitar bola mata, nyeri sendi dan otot, mual, muntah, kehilangan nafsu makan, atau bahkan pendarahan ringan seperti gusi berdarah. Jika mengalami gejala-gejala tersebut, segera periksakan diri ke dokter untuk mendapatkan penanganan yang tepat.

- Fase Kritis: hari 3-5

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.

- Fase Penyembuhan: Hari 6-7

Berakhirnya Fase Kritis ditandai dengan suhu tubuh yang kembali naik. Dalam fase ini, denyut nadi menguat, pendarahan berhenti, dan terjadinya perbaikan fungsi tubuh lainnya. Beberapa penderita nafsu makan mereka mulai kembali, berkurangnya bintik atau ruam merah pada kulit. Penanganan: Pemeriksaan masih diperlukan untuk melihat perkembangan penyembuhan. Walau

DBD bisa menimbulkan komplikasi, dengan mendapatkan perawatan yang tepat, DBD bisa sembuh tanpa meninggalkan gejala sisa. (Ariyanti, 2022).

2.1.7. Diagnosis Demam Berdarah *Dengue*

A. Pemeriksaan IgG dan IgM *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 mengumpul 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 (Setyanigrum, 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 terhadap infeksi selama beberapa minggu pertama setelah lahir. antibodi IgG

memasuki aliran darah lebih mudah dan berdifusi kedalam jaringan ekstrasvaskuler (Setyanigrum, 2022).

B. 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).

2.2. IgG dan IgM dalam deteksi *dengue*

Tes serologi ini untuk mengidentifikasi adanya IgG atau IgM virus di dalam tubuh IgM dengan metode yang cepat dengan waktu antara 30 sampai 45 menit Pada pemeriksaanya. Pengujian antibodi IgG dan IgM tertentu dapat membantu mendiagnosis infeksi virus dengue. Ada kemungkinan hasil negatif muncul karena tes dilakukan saat virus pertama kali terdeteksi. IgG dapat dideteksi dalam jangka waktu yang cukup lama setelah infeksi, namun IgM akan menjadi tidak terdeteksi pada 30 hingga 90 hari setelah infeksi. Jika terdapat gejala tambahan yang mengindikasikan demam berdarah, tes IgM positif dapat berguna dalam proses diagnosis. Infeksi dengue primer dan sekunder dapat dibedakan dengan menggunakan tes IgG dan IgM. (Biomerieux,2023).

2.3. Metode Pemeriksaan IgG dan IgM

A. ELISA

prinsip reaksi ELISA adalah mereaksikan antigen dengan antibodi yang berlabel enzim yang kemudian ditambah dengan substrat sehingga akan dihidrolisis menjadi presipitat warna yang dapat dideteksi menggunakan Elisa reader. Pada tahapan akhir Teknik Elisa selalu ditambah dengan stop solution yang berfungsi untuk menghentikan reaksi. Bahan asam kuat biasanya digunakan sebagai larutan stop solutions (Santosa, 2020)

B. RDT (Rapid Test Dagnosis) metode imunokromatografi (ICT)

Metode RDT dikembangkan untuk memenuhi kebutuhan akan metode diagnosis cepat infeksi virus *dengue*. Format hasil dari metode RDT adalah pencapaian hasil yang cepat berdasarkan perubahan warna yang terlihat dengan mata telanjang dalam waktu 10-15 menit. RDT untuk deteksi infeksi virus *dengue* merupakan salah satu cara yang praktis untuk deteksi antibodi (IgM dan IgG) anti *dengue*, pada serum akut dan tidak memerlukan pasangan sera fase akut dan konvalesen.

Rapid test dengan metode imunokromatografi (ICT) yang paling sering digunakan dengan melihat perubahan warna yang terjadi, dapat dilihat dengan mata biasa, tidak memerlukan alat bantu baca khusus. Metode ini lebih mudah, lebih cepat bila dibandingkan dengan uji ELISA, serta dapat dilakukan pada semua situasi dan tempat. Dengan dideteksinya IgM dan IgG secara simultan, atau secara sendiri-sendiri, dapat diperkirakan sebagai kejadian infeksi sekunder atau primer, sehingga alat ini lebih tepat digunakan untuk para klinisi. Akurasi diagnostik dari tes tersebut hasil akurasi sensitivitas yang diklaim berkisar antara 76-100% dan spesifisitas sekitar 99%. (Pulungan et., al 2023).