

BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

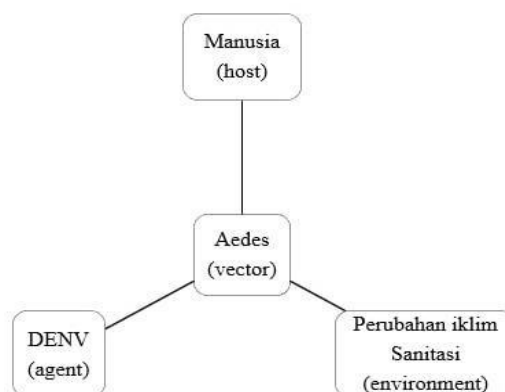
2.1 Kajian pustaka

2.1.1 Demam berdarah dengue

Demam berdarah dengue merupakan penyakit dengan manifestasi klinis seperti demam, ruam, nyeri pada otot, dan/atau nyeri pada sendi diikuti limfadenopati, trombositopenia, leukopenia, dan hematemesis. Penyebab infeksi tersebut adalah virus dengue (DENV 1 – 4).^{1,8}

2.1.2 Etiologi

Virus dengue penyebab demam berdarah dengue terbentuk secara kompleks tergolong dalam genus *Flavivirus* berdasarkan karakteristik biologis dan antigeniknya. Terdiri dari empat serotipe virus dengue DENV 1 – 4. Infeksi virus yang terjadi dengan salah satu serotipe memberikan kekebalan seumur hidup terhadap serotipe virus dengan proteksi silang.^{1,8}



Gambar 2. 1 Triad Epidemiologi⁹

Faktor-faktor yang berhubungan dengan transmisi virus dengue:⁹

- 1) *Host*: riwayat DD/DBD sebelumnya, terdapat penderita di keluarga/lingkungan, paparan nyamuk, usia dan jenis kelamin.
- 2) *Agent*: kapsid, membran prekursor, dan selubung dengan NS (*Non- Struktural*) *protein*.
- 3) *Vektor*: kemampuan gigitan vektor, tempat vektor berkembang biak, kepadatan jumlah vektor, transportasi atau perpindahan vektor dari satu tempat ke tempat lainnya.
- 4) *Environment*: intensitas/curah hujan, suhu, kelembaban, kepadatan penduduk

2.1.3 Epidemiologi

Kasus dan kematian dari DBD dilaporkan sejak 1985 sampai 2009 di 10 negara WHO wilayah Asia Tenggara dan terus meningkat selama tiga sampai lima tahun terakhir, dengan status epidemi berulang.¹

Penelitian oleh Samir Bhatt dkk menunjukkan bahwa kasus DBD terjadi setiap tahun lebih dari 390 juta, angka 96 juta di antaranya menunjukkan gejala dengan berbagai tingkat keparahan penyakit.¹⁰

Berdasarkan serotipe virus, pasien dengan DENV - 1 lebih mungkin memiliki manifestasi klinis yang parah pada infeksi primer atau sekunder DBD Beberapa kasus DENV - 2 dan DENV - 3 menunjukkan manifestasi klinis yang parah pada *dengue shock syndrome (DSS)*.¹¹

Selama lima dekade terakhir, telah terjadi peningkatan dramatis dalam angka kejadian (*incidence rate*) DBD di Indonesia dengan pola siklus yang memuncak kira-kira setiap 6 sampai 8 tahun sementara angka kematian (*case fatality rate*)

tahunan telah menurun, dari waktu ke waktu.¹²

Adanya peningkatan kasus seiring perubahan musim dan faktor lingkungan. Pemerintah daerah dan Dinas Kesehatan Kota terus melakukan upaya pengendalian vektor dengan kegiatan Pemberantasan Sarang Nyamuk (PSN) dan Gerakan 1 rumah 1 Jumantik secara mandiri.⁷

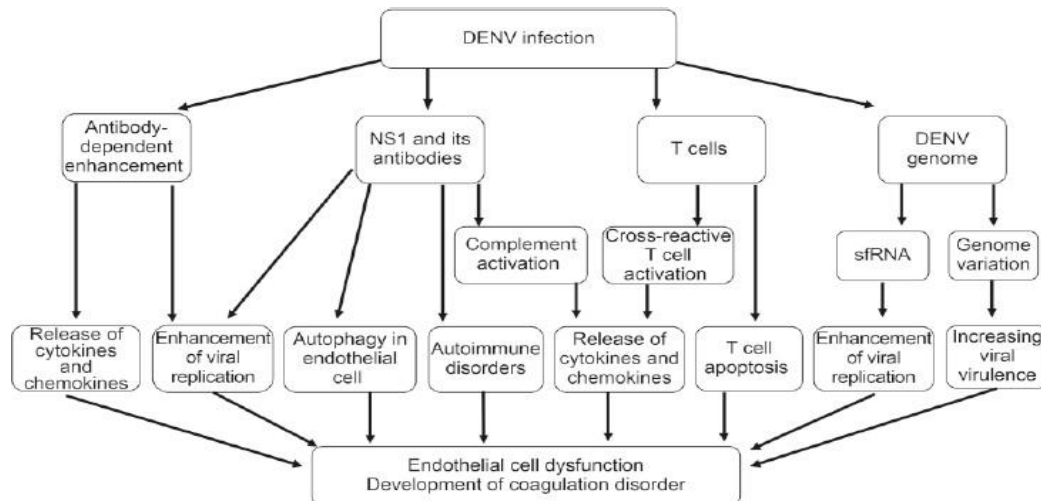
2.1.4 Patogenesis dan patofisiologi

Penularan terjadi ketika *Aedes aegypti* menggigit manusia yang terinfeksi selama dua hari sebelum timbulnya demam (non-febris) dan berlangsung 5 - 7 hari setelah timbulnya demam (febris).¹Darah yang terinfeksi ditelan sebagai makanan, replikasi virus terjadi di lapisan sel epitel bagian usus tengah dan berhasil masuk ke haemocoel untuk menginfeksi kelenjar ludah dan akhirnya memasuki air liur dan menyebabkan infeksi selama probing.^{1,13} Saluran genital juga terinfeksi dan virus dapat masuk, telur berkembang pada saat oviposisi.^{1,14}

Masa inkubasi ekstrinsik (EIP) berlangsung dari 8 hingga 12 hari, yaitu ketika nyamuk memakan darah dan akan terinfeksi selama sisa hidupnya. Masa inkubasi intrinsik meliputi waktu antara manusia terinfeksi dan timbulnya gejala infeksi selama lima sampai tujuh hari.^{1,14,15}

Demam berdarah dengue dapat menginfeksi untuk pertama kali (primer) tetapi kebanyakan kasus DBD terjadi pada pasien dengan infeksi sekunder.¹⁵ Hubungan antara terjadinya DBD/DSS dan infeksi dengue sekunder berimplikasi pada sistem imun dalam patogenesis DBD. Imunitas bawaan (*innate immune*) seperti sistem komplemen dan sel NK serta imunitas adaptif termasuk imunitas humoral dan seluler terlibat dalam proses ini.^{16,17}

Peningkatan aktivasi imunitas, khususnya selama infeksi sekunder, menyebabkan respon sitokin berlebihan yang mengakibatkan perubahan permeabilitas vaskular. Selain itu, produk virus seperti *non structural protein* berperan dalam mengatur aktivasi komplemen dan permeabilitas vaskular.^{18,19}



Gambar 2. 2 Patogenesis DBD¹⁹

Peningkatan permeabilitas vaskular yang mengakibatkan *plasma leakage* atau kebocoran plasma, kontraksi volume intravaskular, dan *shock* pada kasus yang berat.^{20,21} Kebocoran plasma selektif di rongga pleura dan peritoneum dengan periode kebocoran singkat dalam waktu 24 - 48 jam.²² Berbagai sitokin dengan efek peningkatan permeabilitas terlibat dalam patogenesis dari DBD.¹³ Sitokin pada proses inflamasi sebagian besar dikaitkan dengan manifestasi klinis parah tetapi berperan penting dalam mendorong respon imun protektif yang terlibat dalam antiinflamasi.^{13,14}

Pola respons sitokin berkaitan dengan pengenalan silang sel T spesifik dengue. Tampak defisit secara fungsional pada reaksi silang dalam aktivitas sitolitiknya, tetapi peningkatan produksi sitokin yang diekspresikan termasuk TNF- α , IFN- γ dan kemokin.¹⁷ Peningkatan kadar fragmen komplemen seperti C3a dan C5a

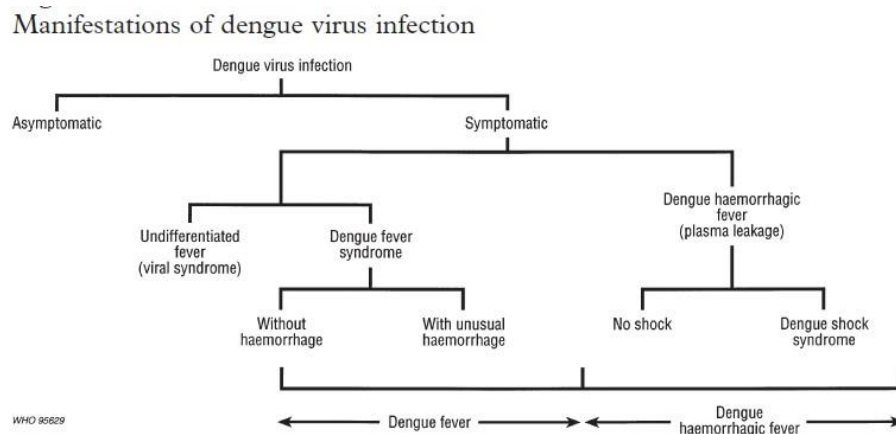
diketahui terdapat efek peningkatan permeabilitas.²¹ Tingkat viral load, protein virus, pada pasien DBD nilai *non structural protein* lebih tinggi daripada pasien DD yang telah diteliti dan terbukti dalam berbagai penelitian.²³

2.1.5 Manifestasi klinis

Infeksi virus dengue gejalanya dapat asimtomatik atau menyebabkan demam dengue yang sulit dibedakan pada DD dan DBD dengan kebocoran plasma yang dapat menyebabkan terjadinya syok hipovolemik pada DSS.²⁴ Manifestasi klinis khas yang didapati pada demam berdarah dengue yaitu suhu tubuh meningkat (demam tinggi), fenomena hemoragik, seringkali gangguan pada hati atau hepatomegali dan gangguan pada pembuluh darah.^{1,25}

2.1.6 Diagnosis

Menurut WHO Guidelines 2011, kriteria diagnosis pada demam berdarah dengue sebagai berikut:¹



Gambar 2. 3 Manifestasi Klinis Infeksi Virus Dengue¹

- 1) Demam atau riwayat demam akut selama 2 - 7 hari, biasanya bifasik.
- 2) Manifestasi perdarahan yang tampak, setidaknya salah satu diantaranya: tourniquet test positif ≥ 10 spot, petekie, ekimosis, purpura, perdarahan dari mukosa, saluran pencernaan dan lokasi injeksi, hematemesis atau melena.

- 3) Trombositopenia, yaitu $< 100.000/\text{mm}^3/\text{sel}$. Tanda kebocoran plasma dengan peningkatan permeabilitas vaskular, setidaknya salah satu diantaranya: hemokonsentrasi, kadar nilainya sama atau $> 20\%$ diatas rata rata berdasarkan usia, jenis kelamin, dan populasi.

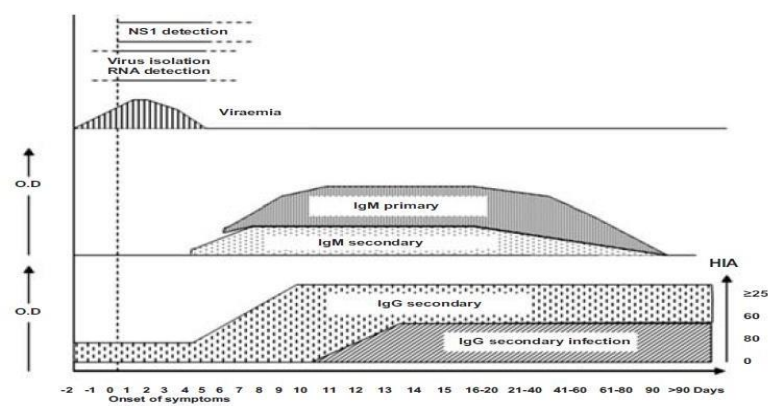
2.1.7 Pemeriksaan laboratorium

Viremia dengue pada pasien berlangsung dalam waktu singkat, biasanya selama empat sampai tujuh hari sakit timbul demam pada dua atau tiga hari sebelumnya.¹⁴ Pada periode viremia dengue, dapat dideteksi adanya asam nukleat dan antigen virus yang bersirkulasi.²⁶

Respon antibodi terhadap infeksi terdiri dari munculnya berbagai jenis imunoglobulin; IgM dan IgG. Imunoglobulin isotipe memiliki nilai diagnostik pada DBD. Antibodi yang dapat dideteksi pada hari ke tiga sampai limasetelah onset penyakit adalah IgM, berdasarkan tes serologis didapatkan hasilnya negatif. Antibodi IgM tersebut meningkat dengan cepat dalam waktu dua minggu dan setelah dua sampai tiga bulan menurun ke tingkat yang tidak dapat dideteksi.¹³

Antibodi IgG pada akhir minggu pertama dapat dideteksi, kemudian meningkat dan bertahan untuk periode yang lama (selama hitungan bertahun - tahun).^{13,23} Secara signifikan tingkat antibodi IgM lebih rendah pada kasus infeksi dengue sekunder. Oleh karena itu, untuk membedakan antara infeksi primer dan sekunder yaitu dengan rasio pada antibodi IgM dan IgG.²⁵

Trombosit adalah elemen terkecil dalam pembuluh darah yang diaktivasi pada permukaan dinding endotel setelah terjadinya kontak.²⁷ Penurunan kadar trombosit atau fenomena trombositopenia biasanya diamati pada hari ketiga dan hari kedelapan sakit diikuti oleh perubahan kadar hematokrit.^{23,27} Manifestasi klinis diikuti trombositopenia dan hemokonsentrasi, dapat menegaskan diagnosis klinis DBD.



Gambar 2. 4 Waktu Primer dan Sekunder Infeksi Virus Dengue¹

2.1.8 Hematokrit

Parameter hematokrit merupakan bagian dari pemeriksaan darah rutin pada indikator lembar pemeriksaan laboratorium hematologi.²⁷ Hematokrit kadar normalnya sekitar 3 kali nilai hemoglobin yang menunjukkan persentase eritrosit atau sel darah merah terhadap volume darah total.^{27,28} Kadar hematokrit normal bervariasi berdasarkan jenis kelamin dan usia.²⁹ Pada pasien kekurangan darah nilai hematokrit akan rendah sebanding dengan penurunan hemoglobin dalam darah.^{27,30} Keadaan dehidrasi, polisitemia, syok, dan lingkungan tinggal individu di dataran tinggi memiliki nilai hematokrit yang lebih tinggi.¹

2.1.9 Enzim aminotransferase (SGOT dan SGPT)

Enzim aminotransferase terdiri dari SGPT (*serum glutamic oxaloacetic transaminase*) atau disebut juga AST (*aspartate transaminase*) dan SGPT (*serum glutamic pyruvic transaminase*) atau disebut juga ALT (*alanine transaminase*) keduanya adalah enzim yang ditemukan pada hati, otot, dan ketika terjadi inflamasi sistemik dapat melibatkan organ hati.^{31,32}

Enzim hati yang dapat ditemukan di jantung, hati, otot rangka, ginjal, otak, limpa, pankreas dan paru-paru adalah SGPT. Enzim ini memiliki aktivitas metabolisme yang tinggi, ketika terjadi peningkatan dapat diinduksi oleh beberapa obat seperti Asetaminofen, Co-amoksislav, *HMG CoA reductase inhibitors* dan penyakit seperti pankreatitis akut, anemia hemolitik akut, penyakit ginjal akut dan infark miokard. Penurunan kadar enzim SGOT dengan keadaan asidosis terjadi pada pasien diabetes melitus.^{27,32}

Enzim SGOT secara spesifik diketahui lebih banyak terdapat dalam organ hati daripada jaringan otot jantung dan jika dibandingkan dengan enzim SGOT, peningkatan secara signifikan terjadi sebanyak dua kali lipat dari nilai rujukan normal yaitu pada keadaan: obesitas, preeklamsia berat, *acute lymphoblastic leukemia (ALL)*.^{27,33}

Peningkatan SGOT dan SGPT umum terjadi pada penyakit dengue akut, angka kejadiannya pada 65 - 97%.⁴ Enzim aminotransferase yang meningkat dapat mendeteksi adanya nekrosis hepatoseluler dan mengenali penyakit lain seperti hepatitis. Pada infeksi dengue proses inflamasi akibat virus menyebabkan lesi parenkim pada hati yang melepaskan enzim ini ke dalam darah.³²

2.1.10 Keterlibatan organ hati

Pada infeksi dengue terdapat bukti klinis keterlibatan hati termasuk adanya hepatomegali dan peningkatan serum enzim hati. Hepatomegali sering terjadi dan lebih umum pada pasien dengan DBD dibandingkan pada pasien dengan DD.²¹ Beberapa studi mendokumentasikan peningkatan kadar transaminase serum pada infeksi dengue.^{1,21} Tingkat transaminase juga lebih tinggi pada DBD/DSS daripada pada DD dan cenderung kembali normal 14 - 21 hari setelah infeksi.¹

Selama infeksi dengue akut, ditemukan keterlibatan hati diduga adanya apoptosis hepatosit langsung oleh virus, sel mengalami kerusakan dan hipoksia karena gangguan perfusi hati akibat kebocoran cairan, stres oksidatif atau cedera yang diperantarai imun.^{1,34}

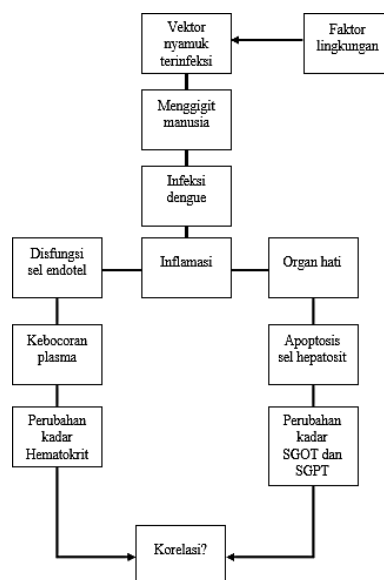
Angka kejadian DBD yang melibatkan organ hati mengalami peningkatan dapat mengidentifikasi penyebab pada DBD, termasuk reaksi terhadap perubahan fungsi hati yang terkait dengan akut infeksi dengue.³⁴ Keterlibatan organ hati ditandai dengan nyeri hipokondrium kanan, hepatomegali, ikterus, dan peningkatan kadar enzim aminotransferase yang memuncak pada hari kesembilan dan berangsur-angsur kembali normal dalam waktu 4 minggu.¹ Gambaran histopatologi yang ditemukan diantaranya nekrosis sentrilobular, hiperplasia sel Kupffer, badan asidofil, dan monositinfiltrasi saluran portal.^{31,35}

2.2 Kerangka pemikiran

Peningkatan kasus DBD dipengaruhi oleh faktor iklim seperti suhu, kelembaban, intensitas dan curah hujan. Faktor tersebut di Kota Bogor adalah berbanding lurus dengan peningkatan kasus DBD.⁶

Proses berkembangnya penyakit yang disebabkan vektor nyamuk ini melibatkan sel endotel dalam kebocoran plasma dan terjadi hemokonsentrasi, sel Langerhans pada mekanisme demam, sel stroma pada sumsum tulang dalam manifestasi perdarahan dan organ hati dengan reaksi apoptosis sel dalam pelepasan enzim aminotransferase sehingga terjadi perubahan kadar SGOT dan SGPT.^{1,21}

Pemenuhan kriteria inklusi berdasarkan kriteria diagnosis WHO, pada hasil pemeriksaan laboratorium diperoleh peningkatan atau penurunan hematokrit dan korelasinya dalam peningkatan atau penurunan SGOT dan SGPT. Penelitian Rahmasari FV dkk menunjukkan bahwa kadar hematokrit memiliki korelasi signifikan dalam insidensi DBD dan DSS.⁶ Pada studi pasien dengan dengue dilakukan pemeriksaan fungsi hati menunjukkan kadar SGOT dan SGPT secara signifikan meningkat pada infeksi sekunder dibandingkan dengan infeksi primer yang diikuti perdarahan dan tidak diikuti perdarahan.³⁶



Gambar 2. 5 Kerangka Pemikiran

2.3 Hipotesis

Adapun hipotesis dalam penelitian ini:

H0: Tidak ada korelasi antara kadar hematokrit dengan kadar SGOT dan SGPT pada pasien DBD dewasa di Rumah Sakit Salak Kota Bogor 2022.

H1: Terdapat korelasi antara kadar hematokrit dengan kadar SGOT dan SGPT pada pasien DBD dewasa di Rumah Sakit Salak Kota Bogor 2022.