

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kajian Pustaka

2.1.1. Demam Berdarah Dengue

2.1.1.1. Definisi

Menurut WHO, penyebab utama DBD yakni penyakit yang disebabkan oleh virus *dengue*, adalah gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*.¹ Demam berdarah dengue (DBD) merupakan infeksi virus yang ditularkan melalui gigitan nyamuk dan ditandai dengan demam yang berlangsung selama dua hingga tujuh hari, perdarahan, trombositopenia, dan kebocoran plasma (hematokrit lebih tinggi, efusi pleura, asites, dan hipoalbuminemia), menurut Kementerian Kesehatan (2017).⁵

2.1.1.2. Etiologi

DBD disebabkan oleh virus genus *Flavivirus* dan famili *Flaviviridae* yang termasuk virus RNA rantai tunggal. Flavivirus termasuk dalam kelompok *Arthropod-Borne Virus* (Arbovirus) yang dapat ditularkan ke manusia oleh serangga penghisap darah, salah satunya yaitu nyamuk. Terdapat empat serotipe dari virus tersebut, antara lain DENV-1, DENV-2, DENV-3 dan DENV-4. Infeksi sekunder dengan serotipe lain, serta banyak infeksi dengan serotipe yang berbeda, dapat menyebabkan infeksi dengue yang parah (DBD/DSS).^{4,15-17}

2.1.1.3. Mekanisme Penularan

Penularan virus dengue terjadi melalui vektor berupa nyamuk jenis *Aedes aegypti* yang paling banyak dan yang paling umum oleh *Aedes albopictus* yang akan menggigit manusia. Curah hujan, perilaku masyarakat, perubahan iklim global, dan perpindahan penduduk yang signifikan, semuanya berperan dalam peningkatan kasus. Mayoritas kasus terjadi pada musim hujan, saat perkembangbiakan dan aktivitas nyamuk *Aedes* mencapai puncaknya. Genangan air akan tumbuh sebagai tempat berkembang biak bagi nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* seiring dengan meningkatnya intensitas curah hujan.^{4,18}

2.1.1.4. Patogenesis dan Patofisiologi

Patogenesis mengenai DBD sangat kompleks dan belum dapat dipahami dengan jelas.¹⁹ Banyak teori terkait patogenesis DBD telah dikemukakan. Inti dari semua teori yang diungkapkan oleh peneliti menjelaskan bahwa masalah utama infeksi dengue adalah pada endotel yang berfungsi menjaga tonus pembuluh darah, penggumpalan dan migrasi sel darah dicegah, kemoatraktan diproduksi, dan permeabilitas pembuluh darah dipertahankan.¹⁸ Gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* akan menjadi perantara penetrasi virus DENV ke kulit. Virus bereplikasi di Langerhan dan sel dendritik kulit, kemudian menyebar ke kelenjar getah bening (*lymph nodes*).⁴

Patogenesis DBD dipengaruhi berbagai faktor virus dan penjamu seperti antigen virus protein non-struktural 1 (NS1), variasi genom DENV, RNA subgenomik, *antibody-dependent enhancement* (ADE), sel T, antibodi anti-DENV NS1 dan autoimunitas.²⁰ Masing-masing dari faktor tersebut memiliki peran dalam aktivasi endotel dan menyebabkan kebocoran plasma.^{20,21}

Antigen virus protein non-struktural 1 dapat menyebabkan gangguan integritas monolayer sel endotel dengan memunculkan produksi sitokin inflamasi karena aktivasi makrofag dan *peripheral blood mononuclear cells* (PBMCs) melalui *Toll-like receptor 4* (TLR 4). Pelepasan sitokin inflamasi yang dimediasi NS1 dari sel imun juga berkontribusi terhadap hiperpermeabilitas endotel dan kebocoran plasma.²⁰

Antibodi anti-DENV NS1 bertanggungjawab pada dengue berat, karena melepaskan sitokin yang tidak beraturan sebagai akibat dari aktivasi endotel. Antibodi DENV NS1 dapat menstimulasi pelepasan banyak mediator inflamasi, seperti MCP-1, IL-6 dan IL-8. Autoantibodi juga menjadi faktor signifikan yang terlibat dalam patogenesis virus dengue. Autoantibodi dapat bereaksi silang dengan beberapa *self* antigen, meliputi plasminogen, integrin, dan sel trombosit.²⁰ Imun kompleks pada permukaan trombosit dapat menyebabkan penghancuran trombosit oleh sistem retikuloendotelial.¹⁴ Stimulasi *nitric oxide (NO)-regulated pathway* berkontribusi pada aktivasi makrofag, lisis sel endotel, dan agregasi trombosit penyebab apoptosis sel

endotel yang menyebabkan trombositopenia, koagulopati, dan kebocoran pembuluh darah pada dengue berat.²⁰ Perubahan sel endotel dan kebocoran plasma menyebabkan penggunaan trombosit meningkat. Ketika jumlah trombosit berkurang, fungsi hemostatik trombosit melemah, sehingga resistensi pembuluh darah menurun dan dapat menyebabkan perdarahan.¹⁴

Variasi genom DENV menyebabkan variasi virulensi dan potensial epidemik pada masing-masing serotipe DENV. Subgenomic flavivirus RNA (sfRNA) berperan penting dalam replikasi DENV pada sel penjamu. Ketika replikasi terjadi sfRNA akan terakumulasi dan menekan respon imun antivirus (biasanya IFN-1). Berkurangnya respons IFN karena sfRNA juga dapat menyebabkan penyebaran virus pada sel yang rentan pada manusia dan mencapai tingkat viremia yang cukup untuk penularan lebih lanjut oleh nyamuk.²⁰

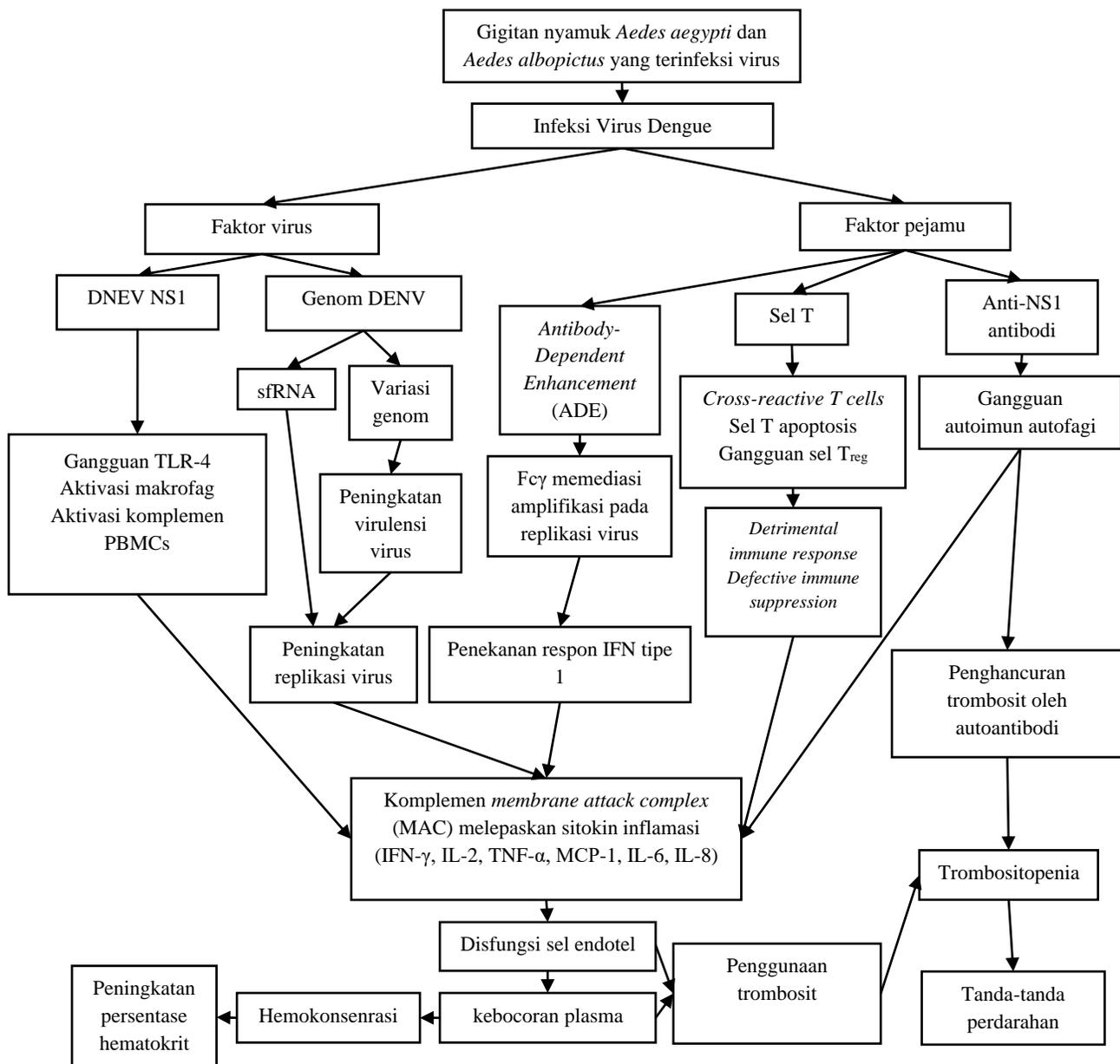
Fenomena *antibody-dependent enhancement* (ADE) terjadi ketika antibodi yang diproduksi akibat infeksi primer gagal menetralkan virus pada infeksi sekunder. Infeksi dengue setelah infeksi primer dapat menyebabkan *cross-reactive non-neutralizing pre-existing antibodies* yang sudah ada mengikat virus tetapi tidak mampu menetralkannya, sehingga membentuk kompleks imun antibodi virion. Ini memfasilitasi fagositosis virus-imun kompleks setelah dikenali oleh reseptor Fc γ dan meningkatkan replikasi virus. Peningkatan *viral load* memicu kaskade imunopatogenik yang pada akhirnya

menyebabkan kebocoran pembuluh darah dan manifestasi infeksi dengue yang parah.^{20,22}

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa *cross-reactive T cells* yang aktif selama infeksi sekunder, berperan dalam memediasi patogenesis DBD. Kadar sitokin dan kemokin yang tinggi dihasilkan oleh aktivasi *cross-reactive T cells* pada pasien DBD. Monosit/makrofag, Th2, dan CD4+CD25+Foxp3+ T_{reg} adalah sel utama yang memproduksi IL-10. IL-10 menghambat aktivasi respons antivirus yang diinduksi IFN. Peningkatan kadar IL-10 dalam serum pasien dengan dengue berat menyebabkan apoptosis sel-T yang dapat menyebabkan gangguan pembersihan virus dan respon antivirus. Peningkatan produksi IL-10 juga menekan aktivitas sel *natural killer* antivirus selama respons imun terhadap infeksi DENV. Mekanisme ini dapat menyebabkan perpanjangan infeksi virus, dan penghambatan IL-10 dapat memfasilitasi respon antivirus.²³

Sel T_{reg} menekan produksi antibodi antigen spesifik sehingga mencegah peningkatan replikasi virus yang dimediasi oleh ADE dan pembentukan kompleks imun. Sel T_{reg} juga dapat menekan respons protektif Th1 dan meningkatkan respons Th2 yang mengarah pada peningkatan imunopatologi yang diinduksi infeksi.²⁰ Hiperaktivasi Th2 dapat menyebabkan badai sitokin atau *cytokine storm*. Keadaan tersebut menyebabkan ketidakseimbangan produksi sitokin dan mediator kimia. Aktivasi sel T (CD4+) mensekresi

human cytotoxic factors (hCFs) yang menstimulasi sel imun seperti makrofag untuk menghasilkan radikal bebas (nitrogen reaktif) yang mengaktifasi respon Th2 dan menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular dan kebocoran plasma yang parah.²⁴



Gambar 2.1 Patogenesis dan patofisiologi²⁰

2.1.1.5. Perjalanan penyakit

Berdasarkan WHO, perjalanan penyakit infeksi dengue dapat dibedakan menjadi tiga fase, yaitu :

1. Fase Demam

Demam mendadak tinggi merupakan gejala khas tahap ini. Demam tinggi yang tiba-tiba ini biasanya berlangsung selama 2 hingga 7 hari dan sering kali disertai dengan wajah memerah, kemerahan, nyeri seluruh tubuh, nyeri otot dan sendi, sakit kepala, kehilangan nafsu makan, mual, dan muntah. Pada awal perjalanan penyakit, gejala pada pasien DBD mungkin tampak mirip dengan DD. Gejala perdarahan yang terjadi pada DBD tahap awal biasanya berupa gejala perdarahan ringan yang serupa dengan yang terlihat pada DD. Jumlah sel darah putih (WBC) mungkin normal atau dengan neutrofil yang dominan pada fase demam awal. Setelah itu, terjadi penurunan jumlah total sel darah putih dan neutrofil, mencapai titik terendah menjelang akhir fase demam.^{1,18}

2. Fase Kritis

Permulaan Fase kritis biasanya ditandai dengan penurunan suhu tubuh hingga 37,5-38 0C atau di bawahnya dan tetap di bawah suhu tersebut dan biasanya terjadi antara hari ke 3-7. Meski tahap ini disebut tahap kritis, namun bukan berarti kondisi pasien harus kritis. Fase ini disebut kritis karena pada masa ini sering terjadi kebocoran plasma (biasanya

berlangsung 24 hingga 48 jam). Saat demam mereda, pasien memasuki masa dimana risiko gejala serius akibat kebocoran plasma paling tinggi.

Selama periode ini, sangat penting untuk memantau munculnya perdarahan dan kebocoran plasma di rongga pleura dan perut, menerapkan pengobatan yang tepat dan menstabilkan jumlah cairan dalam tubuh.¹⁸

3. Fase Konvalesens (Reabsorpsi)

Fase ketiga ini dimulai pada akhir fase kritis, yang ditandai dengan berhentinya ekstravasasi plasma dan dimulainya reabsorpsi cairan.

Selama fase ini, cairan yang bocor dari ruang intravaskular selama fase kritis (cairan plasma dan cairan intravena) diserap kembali. Indikator pasien sudah memasuki tahap konvalesen adalah gejala terasa membaik, nafsu makan meningkat, stabilisasi fungsi vital, bradikardia, kadar hematokrit kembali normal, peningkatan output urin, dan munculnya ruam konvalesen dengue (Convalescence Rash of Dengue).¹⁸

2.1.1.6. Kriteria Diagnosis

Berikut menurut WHO, kriteria diagnosis DBD dapat ditegakkan apabila ditemukan manifestasi seperti:

A. Manifestasi Klinis

1. Demam dengan onset akut, tinggi dan terus menerus, paling lama berlangsung dari 2 sampai 7 hari

2. Manifestasi perdarahan seperti petekie, ekimosis, purpura, epistaksis, ,
hematemesis, perdarahan gusi dan/atau melena, maupun tes *tourniquet*
positif
3. Pembesaran hati (hepatomegali)

B. Laboratorium

1. Trombositopenia (trombosit $\leq 100.000/\text{mm}^3$)
2. Terjadinya kebocoran plasma akibat peningkatan permeabilitas pembuluh darah, yang dibuktikan dengan satu atau beberapa hal berikut:
 - a. Peningkatan hematokrit/hemokonsentrasi $\geq 20\%$ dari baseline atau penurunan selama fase penyembuhan
 - b. Asites, efusi pleura, atau hipoproteinemia/hipoalbuminemia.⁵

2.1.1.7. Tanda dan Gejala

Berdasarkan Kemenkes (2017) DBD dapat ditandai dengan tanda dan gejala sebagai berikut :

1. Demam

Demam yang parah dan berkepanjangan yang berlangsung selama dua hingga tujuh hari.

2. Tanda-tanda perdarahan

Pasien DBD dapat mengalami perdarahan akibat vaskulopati, trombositopenia, dan penurunan fungsi trombosit, serta koagulasi

intravaskular yang parah. Perdarahan dapat diamati saat melakukan pemeriksaan *tourniquet*.

3. Hepatomegali (pembesaran hati)

Hepatomegali dapat dideteksi pada awal penyakit. Tingkat pembesaran hati tidak sejajar dengan beratnya penyakit.

4. Syok

Pada kebanyakan kasus, munculnya syok hipovolemik (sindrom syok dengue) yang berhubungan dengan kebocoran plasma terjadi selama periode kritis. Adanya tanda peringatan (*warning signs*) dini dapat memprediksi timbulnya syok pada penderita DBD, yaitu :

A. Klinis

Demam dimulai dengan demam ringan namun semakin memburuk, diikuti dengan mual dan muntah yang tidak kunjung sembuh, lesu, gelisah, pendarahan dari selaput lendir, pembesaran hati, penumpukan cairan, dan oliguria.

B. Laboratorium

Peningkatan kadar hematokrit, yang diikuti dengan penurunan cepat jumlah trombosit, hematokrit awal tinggi.⁵

2.1.1.8. Tingkat Keparahan DBD

DBD diklasifikasikan menjadi empat derajat berdasarkan tingkat keparahan, yaitu :

1. Derajat I : trombositopenia (jumlah trombosit $< 100.000/\text{mm}^3$), bukti kebocoran plasma (hematokrit meningkat $\geq 20\%$, efusi pleura, asites), tes tourniquet positif.
2. Derajat II : trombositopenia (jumlah trombosit $< 100.000/\text{mm}^3$), bukti kebocoran plasma (hematokrit meningkat $\geq 20\%$, efusi pleura, asites), Pendarahan spontan
3. Derajat III : trombositopenia (jumlah trombosit $< 100.000/\text{mm}^3$), bukti kebocoran plasma (hematokrit meningkat $\geq 20\%$, efusi pleura, asites), kegagalan sirkulasi (hipotensi, denyut nadi lemah)
4. Derajat IV : trombositopenia (jumlah trombosit $< 100.000/\text{mm}^3$), bukti kebocoran plasma (hematokrit meningkat $\geq 20\%$, efusi pleura, asites), syok.⁴

2.1.1.9. Komplikasi

Komplikasi DBD berkaitan dengan syok yang berkelanjutan yang bisa menimbulkan asidosis metabolik serta kegagalan banyak organ seperti disfungsi hati, ginjal, edema paru, dan gagal jantung. Syok berkelanjutan serta pengobatan cairan yang tidak sesuai bisa menimbulkan gangguan metabolisme ataupun elektrolit. Gangguan ini bisa menimbulkan berbagai manifestasi yang tidak biasa, misalnya ensefalopati.^{18,25}

2.1.1.10. Terapi Penyakit

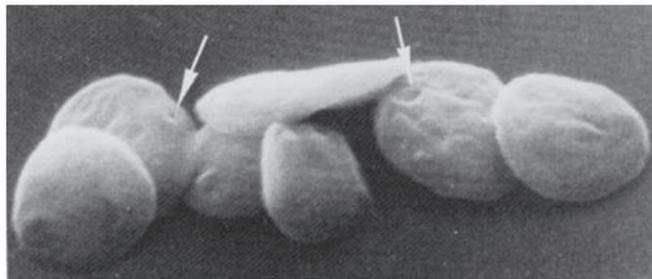
Pasien DBD yang tidak memiliki tanda kedaruratan dan demam kurang dari 3 hari, maka dapat dilakukan rawat jalan dengan kontrol setiap hari hingga demam reda. Demam lebih dari 3 hari dan pemeriksaan hematologi rutin menunjukkan nilai trombosit kurang dari $100.000/\text{mm}^3$, maka pasien dapat melakukan rawat inap. Pasien dengan adanya tanda kedaruratan, seperti syok, kejang, penurunan kesadaran, perdaraha, muntah atau asupan oral kurang, hematokrit meningkat, nyeri perut hebat, letargi, gelisah, lemas atau pusing berputar, akral pucat, dingin dan basah, oliguria, dan dengan adanya komorbid maka perlu dilakukan rawat inap pada pasien.¹⁸

2.1.2. Hematokrit

Hematokrit yaitu proporsi volume sampel darah yang ditempati oleh sel darah merah.¹¹ Hematokrit dapat ditentukan secara manual dengan sentrifugasi darah pada kecepatan dan waktu tertentu dalam tabung gelas standar dengan lubang homogen. Tinggi kolom sel darah merah setelah sentrifugasi dibandingkan dengan volume total sampel darah untuk hematokrit. Angka normal pada pria dewasa adalah 40–54% dan pada wanita adalah 35–49%.²⁶ Hematokrit juga disebut volume sel darah merah yang dimampatkan atau *volume of packed red cells*.¹¹

2.1.3. Trombosit

Trombosit adalah fragmen sitoplasma yang berasal dari megakariosit sumsum tulang yang berfungsi dalam hemostasis.¹¹ Trombosit mengatur hemostasis dengan cara beragregasi dengan trombosit lain untuk menyumbat arteri darah dan mengeluarkan protein serta molekul kecil yang menyebabkan trombosis, atau pembentukan gumpalan. Kontrol hemostasis pada trombosit tersebut dapat berperan dalam menutup luka, memperbaiki dinding pembuluh darah, dan mempertahankan patensi vaskular (aliran darah tanpa hambatan). Jumlah normal trombosit pada orang dewasa adalah $150\text{--}450 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($\times 10^9/\text{L}$). Peningkatan jumlah trombosit disebut trombotosis dan penurunannya disebut trombotopenia.²⁶



Gambar 2.2 Trombosit²⁷

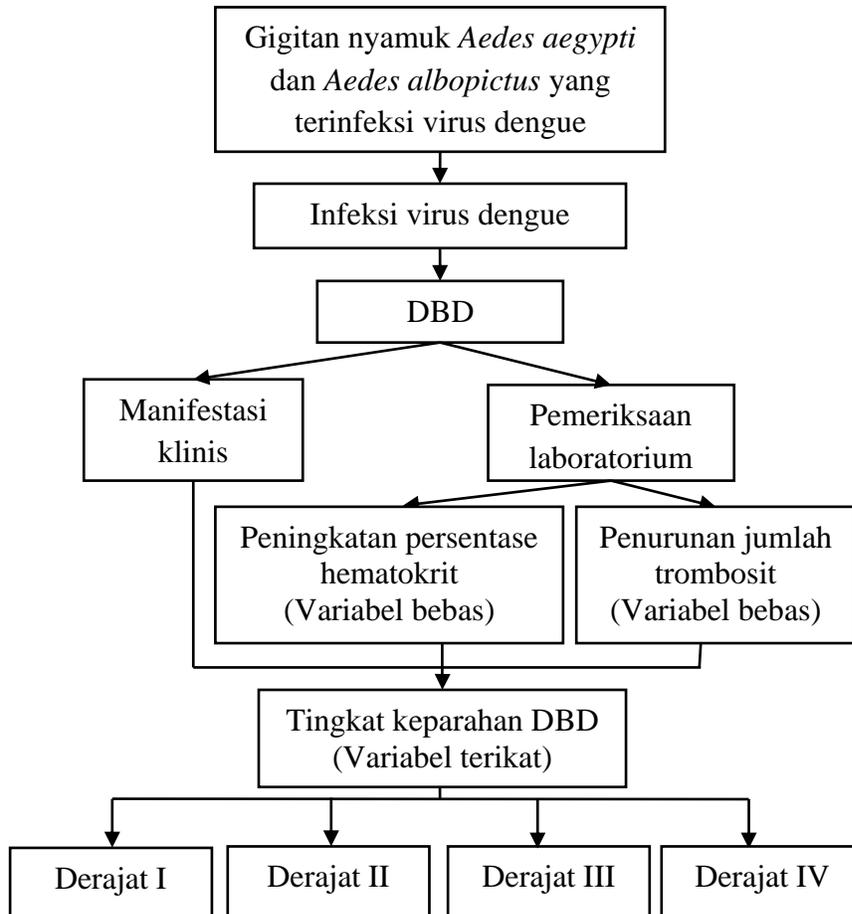
2.1.4. Korelasi Persentase Hematokrit dan Jumlah Trombosit dengan Keparahan DBD

Infeksi virus dengue akan menyebabkan trombotopenia dengan menekan sumsum tulang belakang sehingga produksinya menurun. Biasanya penurunan produksi ini terjadi pada hari ke 3, 4, dan 5 demam. Trombotopenia diinduksi oleh deteksi kompleks imunologis pada

permukaan trombosit yang dapat dihilangkan oleh sistem retikuloendotelial. Selain itu, infeksi dengue mengaktifkan beberapa mediator inflamasi seperti TNF α , IL-6 dan histamin yang akan menyebabkan perubahan sel endotel dan kebocoran plasma sehingga penggunaan trombosit meningkat. Ketika jumlah trombosit berkurang, fungsi hemostasis trombosit menurun sehingga resistensi pembuluh darah akan berkurang dan dapat menyebabkan manifestasi perdarahan yang dapat menyebabkan syok.¹⁴

Hemokonsentrasi dapat terjadi akibat adanya kebocoran plasma ke ruang ekstravaskular. Keadaan dehidrasi dan hipovolemia adalah penyebab umum peningkatan persentase hematokrit yang signifikan.¹⁸ Terjadinya syok hipovolemik pada pasien DBD dapat meningkatkan risiko kematian.

2.2. Kerangka Pemikiran



Gambar 2.3 Kerangka Pemikiran

2.3. Hipotesis

Terdapat korelasi persentase hematokrit dan jumlah trombosit dengan tingkat keparahan pasien dewasa DBD di RSUD Cibabat Kota Cimahi tahun 2022.