

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Demam Dengue

Demam dengue adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue dan merupakan penyakit yang menyerang anak-anak dan orang dewasa. Penyakit ini memiliki gejala klinis demam secara tiba-tiba yang disertai sakit kepala berat, nyeri pada pergerakan bola mata, nyeri otot, nyeri sendi, gangguan gastrointestinal, leukopenia, ruam, dan trombositopenia yang perlu observasi terutama jika disertai tanda perdarahan. Tanda perdarahan ringan yang mungkin ditemukan seperti petekie, epistaksis, dan perdarahan pada gusi. Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan salah satu dari klasifikasi derajat penyakit yang disebabkan oleh virus dengue (Suhendro, 2014).

DBD adalah suatu penyakit yang parah dan sering bersifat fatal, dan merupakan penyakit dengan manifestasi demam yang disebabkan oleh virus dengue. DBD memperlihatkan semua gejala yang dialami oleh pasien demam dengue, namun disertai tanda perdarahan (*tes tourniquet* positif dan perdarahan spontan), trombositopenia, tanda yang menunjukkan peningkatan permeabilitas vaskular (hemokonsentrasi atau efusi cairan di rongga dada dan peur), abnormalitas hemostasis. Pada kasus yang parah, pasien dengan sindrom renjatan (*dengue shock syndrome, DSS*) dapat mengalami kehilangan protein yang didasari oleh mekanisme imunopatologis (Martin, 2009).

Infeksi virus dengue dapat bersifat asimtomatik, atau dapat berupa demam yang tidak khas, demam dengue, atau DBD dengan rembesan plasma yang dapat menimbulkan syok. Penyebaran penyakitnya terdapat di daerah tropis dan sub tropis. Di Indonesia infeksi dengue merupakan penyakit endemik yang merata di seluruh wilayah (Depkes, 2011).

Demam Dengue dan DBD disebabkan oleh Virus Dengue yang termasuk dalam genus Flavivirus, keluarga Flaviviridae. Flavivirus merupakan virus dengan diameter 30 nm terdiri dari asam ribonukleat rantai tunggal yang di kelilingi oleh nukleokapsid ikosahedral dan terbungkus oleh selaput lipid dengan berat molekul  $4 \times 10^6$ . Virus dengue berbentuk batang, bersifat termolabil, sensitif terhadap inaktivasi oleh dietileter dan natrium dioksikolat, virus ini stabil pada suhu  $70^{\circ}\text{C}$ .

## 2.2 Gejala Klinis dan Infeksinya

Masa inkubasi virus *dengue* dalam manusia (inkubasi intrinsik) berkisar antara 3 sampai 14 hari sebelum gejala muncul. Gejala klinis rata-rata muncul hari keempat sampai hari ketujuh, sedangkan masa inkubasi ekstrinsik (di dalam tubuh nyamuk) berlangsung sekitar 8-10 hari (Kurane, 2007). Manifestasi klinis mulai dari infeksi tanpa gejala demam, DD dan DBD ditandai dengan demam tinggi terus menerus selama 2-7 hari, pendarahan diatesis seperti uji tourniquet positif, trombositopenia dengan jumlah trombosit  $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$  dan kebocoran plasma akibat peningkatan permeabilitas pembuluh (WHO, 2003).

Tiga tahap presentasi klinis diklasifikasikan sebagai demam, beracun dan pemulihan. Tahap beracun, yang berlangsung 24-48 jam, adalah masa paling kritis,

dengan kebocoran plasma cepat yang mengarah ke gangguan peredaran darah. Terdapat empat tahapan derajat keparahan DBD, yaitu derajat I ditandai dengan demam disertai gejala tidak khas dan uji tourniquet positif, derajat II yaitu derajat I ditambah perdarahan spontan di kulit atau perdarahan lain, derajat III ditandai adanya kegagalan sirkulasi yaitu nadi cepat dan lemah serta penurunan tekanan nadi ( $<20$  mmHg), hipotensi (sistolik menurun sampai  $<80$  mmHg), sianosis di sekitar mulut, akral dingin, kulit lembab dan pasien tampak gelisah, serta derajat IV yang ditandai dengan syok berat (*profound shock*) yaitu nadi tidak dapat diraba dan tekanan darah tidak terukur (Hadinegoro, 2006).

### 2.3 Penularan Virus Dengue

Seseorang yang didalam darahnya mengandung virus dengue merupakan sumber penularan DBD. Virus dengue berada dalam darah selama 4-7 hari mulai 1-2 hari sebelum demam. Bila penderita DBD digigit oleh nyamuk penular, maka virus yang ada pada darah penderita akan ikut terhisap masuk kedalam lambung nyamuk, kemudian virus akan memperbanyak diri dan tersebar diseluruh jaringan tubuh nyamuk termasuk dikelenjar liurnya. Nyamuk tersebut siap menularkan ke orang lain kira-kira satu minggu setelah menghisap darah penderita (masa inkubasi ekstrinsik). Virus akan tetap berada dalam tubuh nyamuk sepanjang hidupnya, oleh karena itu nyamuk *Aedes aegypti* yang telah menghisap virus dengue akan menjadi penular (infektif). Penularan ini terjadi karena sebelum menghisap darah, nyamuk akan mengeluarkan air liur melalui saluran alat tusuknya (*proboscis*) agar darah yang diisap tidak membeku (Depkes RI, 2011).

Peningkatan kasus setiap tahunnya berkaitan dengan sanitasi lingkungan, yaitu dengan tersedianya tempat perindukan bagi nyamuk betina seperti bejana yang berisi air jernih (bak mandi, kaleng bekas, dan tempat penampungan air lainnya). Beberapa faktor diketahui berkaitan dengan transmisi virus dengue yaitu:

- 1) Vektor: perkembangbiakan vektor, kebiasaan vektor menggigit, kepadatan vektor dilingkungan, transportasi vektor dari satu tempat ke tempat lain.
- 2) Penjamu: terdapat penderita dilingkungan/keluarga, mobilisasi dan paparan terhadap nyamuk, dan usia serta jenis kelamin.
- 3) Lingkungan: curah hujan, suhu, sanitasi dan kepadatan penduduk.

Nyamuk betina menyukai darah karena diperlukan untuk mematangkan telur jika dibuahi oleh sperma jantan telur dapat menetas. Biasanya nyamuk betina mencari mangsa pada siang hari. Aktivitas menggigitnya mulai pagi hingga petang, dengan dua puncak aktivitas antara pukul 09.00-10.00 dan 16.00-17.00. setelah menghisap darah, nyamuk hinggap di dalam atau kadang-kadang diluar rumah berdekatan dengan tempat perkembangbiakannya. Biasanya ditempat yang agak gelap dan lembab. Di tempat-tempat ini nyamuk menunggu proses pematangan telurnya (Depkes RI, 2011).

#### **2.4 Pemeriksaan Laboratorium Tersangka DBD**

Pemeriksaan darah untuk pasien tersangka demam dengue adalah melalui pemeriksaan kadar hemoglobin, hematokrit, jumlah trombosit dan hapusan darah tepi untuk melihat adanya limfositosis relatif disertai gambaran limfosit plasma biru. Diagnosis pasti didapatkan dari hasil isolasi virus dengue (*cell culture*) ataupun deteksi antigen virus RNA dengue dengan teknik RT-PCR (*Reverse Transcriptase Polymerase*

*Chain Reaction*), namun karena teknik yang lebih rumit, saat ini tes serologis yang mendeteksi adanya antibodi spesifik terhadap dengue berupa antibodi total, IgM maupun IgG. Parameter laboratoris yang dapat diperiksa antara lain :

1. Lekosit : dapat normal atau menurun. Mulai hari ke-3 dapat ditemui limfositosis relatif (>45% dari total lekosit) disertai adanya limfosit plasma biru (LPB) > 15% dari jumlah total lekosit, pada fase syok akan meningkat.
2. Trombosit : umumnya terdapat trombositopenia pada hari ke 3-8.
3. Hematokrit : kebocoran plasma dibuktikan dengan peningkatan hematokrit  $\geq$  20% dari hematokrit awal, dimulai hari ke-3 demam.
4. Hemostasis : dilakukan pemeriksaan PT, APTT, Fibrinogen, D-Dimer, atau FDP pada keadaan yang dicurigai terjadi perdarahan atau kelainan pembekuan darah.
5. Protein atau albumin: dapat terjadi hipoproteinemia akibat kebocoran plasma.
6. SGOT/SGPT (serum alanin aminotransferase) : dapat meningkat.
7. Ureum dan kreatinin : bila didapatkan gangguan fungsi ginjal.
8. Elektrolit : sebagai parameter pemantauan pemberian cairan.
9. Golongan darah dan *crossmatch* (uji cocok serasi), bila akan diberikan transfusi darah atau komponen darah.
10. Imunoserologi dilakukan pemeriksaan IgM dan IgG terhadap dengue.
11. IgM terdeteksi mulai hari ke 3-5, meningkat sampai minggu ke-3, menghilang setelah 60-90 hari. IgG pada infeksi primer mulai terdeteksi pada hari ke-14, dan pada infeksi sekunder IgG mulai terdeteksi hari ke-2 (WHO, 2006).

## 2.5 Trombosit

### 2.5.1 Pengertian dan Morfologi

Trombosit adalah fragmen sitoplasmik tanpa inti berdiameter 2-5  $\mu\text{m}$  yang berasal dari megakariosit. Hitung trombosit normal dalam darah tepi adalah 150.000–400.000/ $\mu\text{l}$  dengan proses pematangan selama 7-10 hari di dalam sumsum tulang. Trombosit dihasilkan oleh sumsum tulang (*stem cell*) yang berdiferensiasi menjadi megakariosit. Megakariosit melakukan replikasi inti endomitotiknya kemudian volume sitoplasma membesar seiring dengan penambahan lobus inti menjadi kelipatannya, kemudian sitoplasma menjadi granula dan trombosit dilepaskan dalam bentuk platelet atau keping-keping (Hadinegoro, 2006).

Enzim pengatur utama produksi trombosit adalah trombopoetin yang dihasilkan di hati dan ginjal, dengan reseptor C-MPL serta suatu reseptor lain, yaitu interleukin-11. Trombosit berperan penting dalam hemopoiesis, penghentian perdarahan dari cedera pembuluh darah. Trombosit sangat penting untuk menjaga hemostasis tubuh. Adanya abnormalitas pada vaskuler, trombosit, koagulasi, atau fibrinolisis akan mengganggu hemostasis sistem vaskuler yang mengakibatkan perdarahan abnormal/gangguan perdarahan (Hadinegoro, 2006).

Trombosit memiliki zona luar yang jernih dan zona dalam yang berisi organel-organel sitoplasmik. Permukaan diselubungi reseptor glikoprotein yang digunakan untuk reaksi adhesi dan agregasi yang mengawali pembentukan sumbat hemostasis. Membran plasma dilapisi fosfolipid yang dapat mengalami invaginasi membentuk sistem kanalikuler (Hadinegoro, 2006).

Membran plasma memberikan permukaan reaktif luas sehingga protein koagulasi dapat diabsorpsi secara selektif. Area sub membran, suatu mikrofilamen pembentuk sistem skeleton, yaitu protein kontraktil yang bersifat lentur dan berubah bentuk. Sitoplasma mengandung beberapa granula, yaitu: granula densa, granula a, lisosome yang berperan selama reaksi pelepasan yang kemudian isi granula disekresikan melalui sistem kanalikuler. Energi yang diperoleh trombosit untuk kelangsungan hidupnya berasal dari fosforilasi oksidatif (dalam mitokondria) dan glikolisis anaerob (Hoffbrand, 2005).

Kelainan perdarahan ditandai kecenderungan mudah mengalami perdarahan, dapat terjadi akibat kelainan pada pembuluh darah maupun kelainan pada darah. Kelainan dapat ditemukan pada *faktor pembekuan darah* atau *trombosit*. Dalam keadaan normal, darah terdapat di dalam pembuluh darah (arteri, kapiler dan vena). Jika terjadi perdarahan, darah keluar dari pembuluh darah tersebut, baik ke dalam maupun ke luar tubuh. Tubuh mencegah atau mengendalikan perdarahan melalui beberapa cara diantaranya homeostatis, yaitu cara tubuh menghentikan perdarahan pada pembuluh darah yang mengalami cedera . Hal ini melibatkan tiga proses utama:

1. *Konstriksi* (pengkerutan) pembuluh darah.
2. Aktivitas trombosit (partikel berbentuk seperti sel yang tidak teratur, yang terdapat di dalam darah dan ikut serta dalam proses pembekuan).
3. Aktivitas faktor-faktor pembekuan darah (*protein* yang terlarut dalam *plasma*).

Kelainan proses menyebabkan perdarahan ataupun pembekuan yang berlebihan, dan keduanya bisa berakibat fatal (Hoffbrand, 2005).

### 2.5.2 Fungsi Trombosit

Trombosit berfungsi dalam mekanisme hemostasis, yaitu mencegah kebocoran darah spontan pada pembuluh darah kecil dengan cara adhesi, sekresi, agregasi, dan fusi (hemostasis). Sitotoksik sebagai sel efektor penyembuhan jaringan (Hoffbrand, 2005).

Cara kerja trombosit dalam hemostasis : adanya pembuluh darah yang mengalami trauma akan menyebabkan sel endotelnya rusak dan terpaparnya jaringan ikat kolagen (subendotel). Secara alamiah, pembuluh darah yang mengalami trauma akan mengerut (vasokonstriksi), kemudian trombosit melekat pada jaringan ikat subendotel yang terbuka atas peranan faktor von Willebrand dan reseptor glikoprotein Ib/IX (proses adhesi). Setelah itu terjadilah pelepasan isi granula trombosit mencakup ADP, serotonin, tromboksan A<sub>2</sub>, heparin, fibrinogen, lisosom (degranulasi). Trombosit membengkak dan melekat satu sama lain atas bantuan ADP dan tromboksan A<sub>2</sub> (proses agregasi), kemudian dilanjutkan pembentukan kompleks protein pembekuan (prokoagulan). Sampai tahap ini terbentuklah hemostasis yang permanen, suatu saat bekuan ini akan dilisiskan jika jaringan yang rusak telah mengalami perbaikan oleh jaringan yang baru (Hadinegoro, 2006).

### 2.5.3 Kelainan Kuantitas Trombosit

Nilai rujukan jumlah trombosit 150.000 – 400.000 per mm<sup>3</sup> (Suwandono, 2011). Kelainan kuantitas trombosit antara lain trombositopeni, trombositosis, dan trombositemi. Trombositopeni adalah berkurangnya jumlah trombosit di bawah normal, yaitu kurang dari 150.000/mm<sup>3</sup> darah. Trombositopeni disebabkan :

- a. Penurunan produksi (*megakariositopeni*) yang terjadi apabila fungsi sumsum tulang terganggu.
- b. Peningkatan destruksi (*megakariositosis*), terjadi akibat trombosit yang beredar berhubungan dengan mekanisme imun.
- c. Akibat pemakaian yang berlebihan (*megakariositosis*), misalnya pada DIC (*Disseminated Intravascular Coagulation*), kebakaran dan trauma.
- d. Pengenceran trombosit pada transfusi, dimana pemberian transfusi cepat dengan memakai darah simpan akan berakibat kegagalan hemostatik pada resipien (Purwanto, 2001).

Trombositosis adalah meningkatnya jumlah trombosit pada peredaran darah diatas normal, yaitu lebih dari  $450.000/\text{mm}^3$  darah. Trombositosis karena perdarahan akut, pembedahan, melahirkan ditiadakan maka jumlah trombosit kembali normal. Trombositemi yaitu peningkatan jumlah trombosit karena proses yang ganas, misalnya pada *leukemia mielositik kronik*. Jumlah trombosit pada trombositemi dapat melebihi  $1.000 \times 10^9/\text{L}$  (Purwanto, 2001).

## 2.6 Pemeriksaan Hitung Trombosit

Pemeriksaan hitung trombosit dapat dilakukan secara langsung maupun tak langsung. Pemeriksaan secara langsung, antara lain :

1. Metode Rees Ecker

Darah diencerkan dengan larutan BCB (*Brilliant Cresyl Blue*), sehingga trombosit akan tercatat terang kebiruan. Trombosit dihitung dengan bilik hitung di bawah mikroskop, kemungkinan kesalahan metode *Rees Ecker* 16-25%.

## 2. Metode Brecher Cronkite

Darah diencerkan dengan larutan amonium oksalat 1% untuk melisiskan sel darah merah, trombosit dihitung pada bilik hitung menggunakan mikroskop *fase kontras*. Kemungkinan kesalahan *Brecher Cronkite* 8-10%.

## 3. Metode Automatic Cell Counter

Metode otomatis menggunakan prinsip *flow cytometri*. Prinsip tersebut memungkinkan sel-sel masuk *flow chamber* untuk dicampur dengan pengencer kemudian dialirkan melalui *apertura* yang berukuran kecil yang memungkinkan sel lewat satu per satu. Aliran yang keluar dilewatkan medan listrik untuk kemudian sel dipisah-pisahkan sesuai muatannya.

Teknik dasar pengukuran sel dalam *flow cytometri* ialah impedansi listrik (*electrical impedance*) dan pendar cahaya (*light scattering*). Teknik impedansi berdasar pengukuran besarnya resistensi elektronik antara dua elektroda. Teknik pendar cahaya akan menghamburkan, memantulkan atau membiaskan cahaya yang berfokus pada sel, oleh karena tiap sel memiliki granula dan indek bias berbeda maka akan menghasilkan pendar cahaya berbeda dan dapat teridentifikasi. Alat yang menggunakan teknik ini ialah *hematology analyzer cell*, namun *automatic cell counter* masih terdapat kelemahan yaitu apabila ada trombosit yang bergerombol, trombosit besar (*giant*) serta adanya kotoran, pecahan eritrosit, pecahan lekosit sehingga *cross check* menggunakan sediaan apus darah tepi sangat berarti (Koeswardani., 2001).

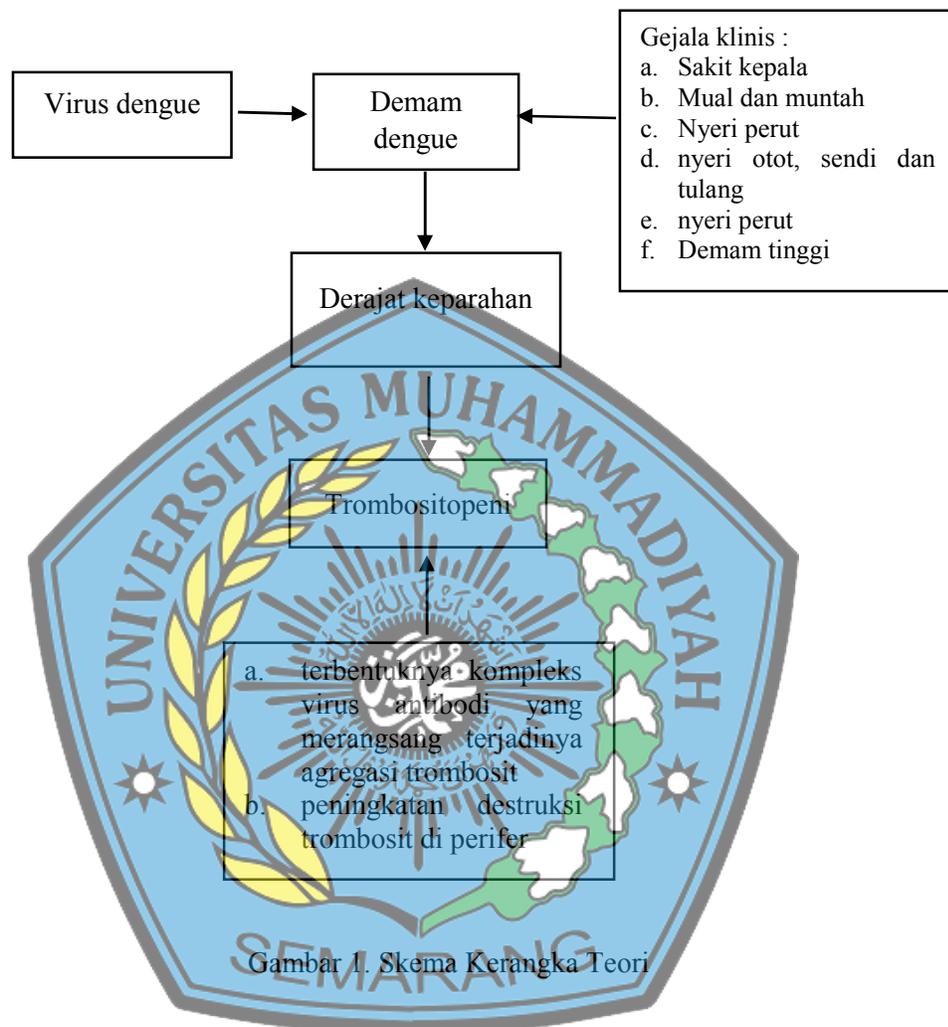
## 2.7 Jumlah Trombosit Pada Demam Berdarah

Trombositopeni adalah berkurangnya jumlah trombosit di bawah normal, kurang dari  $150.000/\text{mm}^3$  darah. Trombositopenia infeksi dengue terjadi melalui mekanisme supresi sumsum tulang, destruksi dan pemendekan masa hidup trombosit. Gambaran sumsum tulang pada fase awal infeksi menunjukkan keadaan hiposelular dan supresi megakariosit. Setelah keadaan nadir tercapai akan terjadi peningkatan proses hematopoiesis termasuk megakariopoiesis (Hoffbrand, 2006).

Penyebab trombositopenia pada DBD adalah akibat terbentuknya kompleks virus antibodi yang merangsang terjadinya agregasi trombosit. Agregat tersebut melewati RES sehingga dihancurkan. Peningkatan destruksi trombosit di perifer juga merupakan penyebab trombositopenia pada DBD (Rena, 2009).

Hitung jumlah trombosit dapat digunakan sebagai alat bantu untuk diagnosis dengue karena menunjukkan sensitivitas yang tinggi mulai dari hari keempat demam sebesar 67,7%, bahkan pada hari kelima sampai ke-tujuh menunjukkan angka 100%. Spesifitas yang sangat tinggi pada penggunaan trombositopenia sebagai parameter disebabkan jarangnyanya penyakit infeksi yang disertai penurunan hitung trombosit sampai di bawah  $150.000/\text{mm}^3$  darah. Bahkan jika digunakan kriteria trombosit di bawah  $100.000/\text{mm}^3$  darah, spesifitas hampir mencapai 100% sejak hari pertama, namun mengurangi sensitivitas antara 10-20% dengan demikian pemeriksaan trombosit harian sangat membantu diagnosis dengue karena meningkatkan sensitivitas dan spesifitasnya (Suwandono, 2011).

## 2.8 Kerangka Teori



Gambar 1. Skema Kerangka Teori