

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Demam Berdarah Dengue

##### 1. Definisi

Demam Berdarah Dengue (DBD) disebabkan oleh virus genus Flavivirus dan memiliki empat serotipe yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4, siklus hidupnya melibatkan manusia dan nyamuk *Aedes aegypti*. Infeksi pada salah satu serotipe tidak memberikan kekebalan terhadap serotipe yang lain, sehingga orang yang tinggal pada daerah endemik dapat terinfeksi dari ke empat serotipe semasa hidupnya (Gubler, 1995).

Penyakit DBD merupakan penyakit infeksi virus akut dengan manifestasi perdarahan dan bertendensi menimbulkan shock dan kematian, dapat menyerang semua golongan umur terutama pada anak-anak. Penyakit ini ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan mungkin juga *Aedes albopictus*, kedua jenis nyamuk tersebut terdapat hampir diseluruh pelosok Indonesia. Indonesia merupakan daerah endemik bagi penyakit DBD , serangan wabah biasanya terjadi dalam 4-5 tahun sekali. Faktor lingkungan berperan penting bagi terjadinya wabah , lingkungan yang terdapat banyak air tergenang merupakan tempat ideal bagi penularan penyakit tersebut (Dr. Faziah, 2004)

## 2. Patofisiologi

Patofisiologi dan patogenesis demam berdarah dengue sampai saat ini sebetulnya belum diketahui secara pasti, tetapi banyak yang merujuk pada “*the secondary heterologous hypothesis*” yang menyatakan bahwa DBD dapat terjadi apabila seseorang setelah terinfeksi dengue pertama kemudian terinfeksi kembali dengan tipe virus dengue yang berlainan dalam jangka waktu antara 6 bulan sampai 5 tahun (Faziah, 2004).

Nyamuk *Aedes* sp yang sudah terinfeksi virus dengue, akan tetap infeksi sepanjang hidupnya dan akan terus menularkan penyakit pada manusia yang rentan pada saat menggigit dan menghisap darah. Setelah masuk ke tubuh manusia, virus dengue akan menuju organ hepar (sel kuffer), endotel pembuluh darah, nodus limfaticus, sumsum tulang dan paru-paru. Beberapa penelitian menunjukkan sel monosit dan makrofag berperan penting pada infeksi ini, dimulai dengan menempel dan masuknya genom virus ke dalam sel dan membentuk komponen struktur virus. Setelah komponen struktur virus dirakit, virus dilepaskan dari dalam sel. Infeksi ini menimbulkan reaksi imunitas protektif terhadap serotipe virus tersebut tetapi tidak memberi kekebalan terhadap serotipe virus lainnya (Aryu, 2010).

Dalam praktik di klinik, penderita infeksi virus dengue didiagnosis sebagai Dengue Fever, kemudian dalam perjalanan berubah menjadi Dengue Hemorrhagic Fever, sebab baru terbukti adanya kebocoran plasma pada saat dalam perjalanan sakitnya. Begitu juga dapat terjadi penderita didiagnosis sebagai Dengue

Hemorrhagic Fever, dalam perjalanan berubah menjadi Dengue Shock Syndrome sebab kegagalan sirkulasi baru terjadi kemudian (Widodo, 2006)

Berdasarkan data yang ada, terdapat bukti bahwa mekanisme imunopatologis berperan dalam terjadinya DBD dan sindrome renjatan dengue. Respon imun yang diketahui berperan dalam patogenesis DBD yaitu : (Diffah, 2013).

- a. Respon hormonal berupa pembentukan antibodi yang berperan dalam netralisasi virus, sitotoksitas yang dimediasi antibodi. Antibodi terhadap virus dengue berperan dalam mempercepat replikasi virus pada monosit atau makrofag.
- b. Limfosit T baik T-helper (CD4) dan T sitotoksik (CD8) berperan dalam respon imun seluler terhadap virus dengue. Diferensiasi T helper yaitu TH1 akan memproduksi interferon gamma, IL-2 dan limfokin. Sedangkan TH2 memproduksi IL-4, IL-5, IL-6, dan IL-10.
- c. Monosit dan makrofag berperan dalam fagositosis virus dengan opsonisasi antibodi. Namun proses fagositosis menyebabkan peningkatan replikasi virus dan sekresi sitokin oleh makrofag.
- d. Aktivasi komplemen oleh kompleks imun menyebabkan terbentuknya C3a dan C5a.

Terdapat dua teori immunipatogenesis DBD dan DSS yang masih belum diketahui dengan pasti yaitu infeksi skunder (secondary heterologus infection) dan antibody dependent enhacement (ADE). Dalam teori atau hipotesis infeksi sekunder

disebutkan, bila individu mendapat infeksi sekunder dari satu serotipe virus dengue, akan terjadi proses kekebalan terhadap serotipe virus dengue tersebut. Namun jika individu mendapat infeksi sekunder dari serotipe virus dengue lainnya, maka akan terjadi infeksi yang berat. Ini terjadi karena antibody heterologus yang terbentuk pada infeksi primer, akan membentuk kompleks dengan infeksi virus dengue serotipe baru yang tidak dapat dinetralisasi bahkan cenderung membentuk kompleks yang infeksius dan bersifat opsonisasi internalisasi, selanjutnya akan teraktifasi dan memproduksi IL-1, IL-6, tumor necrosis factor-alpha (TNF-A) dan platelet activating factor (PAF). TNF alpha akan menyebabkan kebocoran dinding pembuluh darah, merembesnya cairan plasma ke jaringan tubuh yang disebabkan kerusakan endotel pembuluh darah. Pada teori ADE disebutkan, jika terdapat antibody spesifik terhadap jenis virus tertentu, maka dapat mencegah penyakit yang disebabkan oleh virus tersebut, tetapi sebaliknya apabila antibodinya tidak dapat menetralsasi virus justru akan menimbulkan penyakit yang berat. Kinetik immunoglobulin spesifik virus dengue di dalam serum penderita DD, DBD dan DSS, didominasi oleh IgM, IgG1 dan IgG3 (Aryu, 2010)

Patogenesis utama yang menyebabkan kematian pada hampir seluruh pasien DBD adalah syok karena kebocoran plasma. Penanganan yang tepat dan sedini mungkin pada pasien presyok dan syok merupakan faktor penting yang menentukan hasil pengobatan (Raihan, 2010).

### 3. Gejala Klinis DBD

Demam berdarah dengue adalah penyakit demam akut yang ditandai dengan dua atau lebih manifestasi berikut : (WHO, 2005).

- a. Demam 2-7 hari, disertai gejala yang tidakspesifik seperti : anorexia lemas, nyeri pada tulang, sendi, dan punggung.
- b. Sakit kepala.
- c. Mialgia.
- d. Arthralgia.
- e. Ruam.
- f. Manifestasi perdarahan.
- g. Leukopenia.
- h. Gejala klinis lain yang dapat menyertai adalah : mual, muntahsakit perut, diare, konstipasi dan kejang.

### 4. Derajat Klinis DBD

Derajat klinis DBD diinformasikanoleh WHO dijadikan sebagai patokan dalam menilai kondisi klinis penderita DBD. Rumusan ini didasarkan pada keadaan klinis penderita yaitu: demam, manifestasi perdarahan, dan tanda-tanda kegagalan sirkulasi. Derajat klinis DBD diklasifikasikan ke dalam empat strata. Klasifikasi ini baik pada kasus dewasa maupun anak adalah sama (Siregar, 2005)

Terdapat 4 tahapan derajat keparahan DBD, Yaitu : (Aryu, 2010)

- a. Derajat I dengan tanda terdapat demam disertai gejala tidak khas dan uji torniquet positif (+).

- b. Derajat II Yaitu derajat I ditambah ada perdarahan spontan di kulit atau perdarahan lain.
- c. Derajat III ditandai adanya kegagalan sirkulasi yaitu nadi cepat dan lemah serta penurunan tekanan nadi ( $\leq 20$  mmHg), hipotensi (sistolik menurun sampai  $\leq 80$  mmHg), sianosis disekitar mulut, akral dingin, kulit lembab dan pasien tampak gelisah.
- d. Derajat IV yang ditandai dengan syok berat yaitu naditidak dapat diraba dan tekanan darah tidak teratur.

5. Diagnosa DBD

Langkah untuk menegakkan diagnosa, berikut adalah kriteria DBD : (WHO, 2005).

- a. Demam tinggi mendadak terus menerus 2-7 hari tanpa penyebab yang jelas.
- b. Manifestasi perdarahan, ditandai dengan tes tourniquete positif, petechiae, dan perdarahan dari mukosa atau saluran pencernaan.
- c. Trombositopenia ( $< 100.000/mm^3$ ), biasanya ditemukan pada hari ke 3-7 sakit.
- d. Bukti kebocoran plasma ditandai dengan, kenaikan hematokrit 20% dan tanda-tanda kebocoran plasma seperti efusi pleura, cairan asites, dan hipoproteinemia.

Diagnosis yang efisien dan akurat pada DBD adalah hal yang penting untuk menentukan deteksi dini, metode diagnosis laboratorium untuk menentukan infeksi dengue meliputi deteksi virus, asam nukleat virus dan antigen atau antibodi. Setelah timbulnya infeksi, virus dapat dideteksi dalam serum, plasma, pada sel darah dan jaringan lain pada 4-5 hari. Pada fase awal infeksi, isolasi virus dapat digunakan untuk mendiagnosa infeksi, pada fase akhir masa akut, tes serologi adalah metode yang dapat dipilih untuk menegakkan diagnosis (WHO, 2009).

Pemeriksaan laboratorium untuk mendeteksi adanya infeksi virus dengue dapat dibagi menjadi 3 macam yaitu : (Danny, 1999)

a. Isolasi dan identifikasi virus

Memiliki nilai ilmiah yang tinggi karena dapat mengetahui penyebab infeksi virus, namun memiliki banyak faktor yang dapat mempengaruhi keberhasilan dari pemeriksaan tersebut, dan diperlukan waktu yang cukup lama yaitu 7 - 14 hari.

b. Deteksi antigen

Metode yang digunakan adalah Immunofluorescence, immunoperoxidase dan Polymerase Chain Reaction (PCR). Dua metode pertama biasanya kurang sensitif pada jumlah antigen yang sedikit. Metode PCR sangat sensitif dan spesifik, dapat mendeteksi viremia oleh virus pada hari kedua demam, namun hanya laboratorium tertentu yang dapat melakukan pemeriksaan tersebut dan harganya relatif mahal.

c. Tes serologi

Metode yang digunakan adalah Hemaglutinasi, *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), Immunoblot dan Immunochromatography. Tes serologi adalah jenis pemeriksaan yang paling sering digunakan, karena efisien, murah dan memiliki sensitifitas yang cukup tinggi.

**B. Hematokrit**

1. Definisi

Hematokrit adalah volume dari semua sel eritrosit dalam 100 ml darah dan dinyatakan dalam % dari volume darah tersebut. Pemeriksaan hematokrit biasanya dilakukan dengan menggunakan darah vena atau darah kapiler (Gandasoebrata, 1985). Pemeriksaan hematokrit bertujuan untuk mengetahui adanya hemokonsentrasi.

2. Penyakit Dengan Peningkatan Hematokrit (Soegijanto, 2006).

a. Dehidrasi/Hipovolemia.

Dalam keadaan tersebut tubuh kehilangan banyak cairan maka kadar hematokrit akan meningkat.

b. Diare berat.

Diare berat juga akan membuat pasien kehilangan cairan tubuh, dalam hal tersebut maka bisa mengalami peningkatan hematokrit.

c. Polisitemia vera.

Keadaan dimana terdapat gangguan pada sumsum tulang yang menyebabkan produksi sel-sel darah terutama sel darah merah yang berlebihan sehingga menyebabkan kadar hematokrit meningkat.

d. Asidosis diabetikum.

Asidosis diabetikum juga dapat meningkatkan kadar hematokrit.

e. Eklampsia

Gangguan pada ibu hamil, dapat meningkatkan kadar hematokrit.

f. Pembedahan.

Pembedahan dapat membuat kehilangan cairan dan dapat meningkatkan kadar hematokrit.

g. Luka bakar

Luka bakar juga membuat penderita kehilangan banyak cairan sehingga dapat meningkatkan kadar hematokrit.

Hematokrit adalah variabel yang penting untuk menunjukkan keadaan dehidrasi atau hemokonsentrasi (Holsworth, 2016). Kadar hematokrit meningkat pada orang yang mengalami dehidrasi, Hiroshi Nose dan rekanya melakukan percobaan terhadap 10 subjek dengan berolahraga, setelah latihan kadar hematokrit meningkat dari 42,7% menjadi 44,7% (Wiley, 2017).

### 3. Hematokrit Pada DBD

Peningkatan hematokrit merupakan manifestasi hemokonsentrasi yang terjadi akibat kebocoran plasma melalui kapiler yang rusak. Peningkatan hematokrit biasanya dijumpai pada penderita DBD, dan merupakan indikator terjadinya perembesan plasma (Kamuh, Mongan, Memah, 2015).

Berdasarkan penelitian Raihan tahun 2010, Mayoritas pasien DBD mengalami hemokonsentrasi, pada kadar hematokrit  $\geq 42\%$  -  $>50\%$  sebanyak 54.3%. Leukopenia  $\leq 5.000/\text{mm}^3$  sebanyak 78,9% dan 67,4% mengalami Trombositopenia (50.000 - 100.000/ $\text{mm}^3$ ).

Status gizi kurang dan obesitas mempunyai risiko lebih besar secara bermakna dibandingkan dengan gizi baik. Pada penelitian terdahulu penderita obesitas mempunyai risiko lebih besar untuk mengalami syok. Status gizi sering dikaitkan dengan respon sistem imun yang berpengaruh terhadap beratnya infeksi DBD (Tatty,2005).

### 4. Hematokrit Pada DBD Berdasarkan Lama Demam

Perembesan plasma merupakan titik perbedaan antara DBD dengan DD. dengan menggunakan I 131 *labelled human albumin* dibuktikan terjadinya perembesan plasma sejak awal demam dan memuncak pada masa renjatan (soedarmo, 2005).

Sindrom Renjatan Dengue (SRD) dikategorikan secara klinis sebagai DBD derajat III dan IV, merupakan manifestasi klinis terminal infeksi virus dengue.

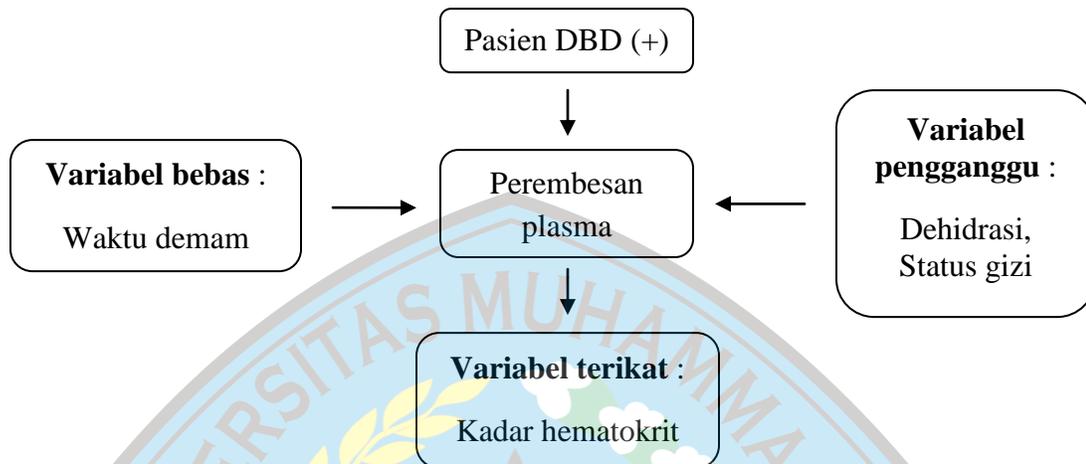
Peningkatan permeabilitas vaskuler lanjut pada stadium ini menyebabkan perembesan plasma yang masif (Berita Ikatan Dokter Indonesia, 2007)

Menurut penelitian Pardosi tahun 2009, hasil uji kolerasi dan regresi linear menunjukkan nilai  $p \Rightarrow 0,005$  (0,549) yang berarti secara statistik tidak ada hubungan yang signifikan antara nilai hematokrit dengan lama riwayat rawat inap.

Hasil penelitian Valentino tahun 2012, analisis dengan uji korelasi *Spearman* didapatkan nilai  $r = 0.049$  yang berarti kekuatan hubungan sangat lemah dengan arah hubungan positif dan nilai  $p = 0.606$  sehingga dapat disimpulkan tidak terdapat hubungan bermakna antara nilai hematokrit dengan derajat klinis infeksi dengue.



### C. Kerangka Teori



Gambar 2.1. Kerangka teori gambaran kadar hematokrit pada pasien DBD berdasarkan lama demam.