

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Dengue Hemorrhagic Fever

Demam berdarah dengue (DBD) merupakan penyakit akut yang dapat menyebabkan kematian dan disebabkan oleh virus dengue, yang termasuk genus *Flavivirus*, keluarga *Flaviviridae* dan virus ini memiliki empat serotip yang dikenal dengan virus dengue (DEN) yang sifat antigeniknya berbeda yaitu virus dengue-1 (DEN1), virus dengue-2 (DEN2), virus dengue-3 (DEN3) dan virus dengue-4 (DEN4), virus dengue yang ditularkan oleh nyamuk ini tergolong *ss RNA positive-strand virus* dari keluarga *Flaviviridae*. Keempat serotip ditemukan di Indonesia dengan serotip DEN3 merupakan serotip terbanyak (Suhendro et al., 2014).

Terdapat reaksi silang antara serotip dengue dengan *Flavivirus* lainnya. Infeksi salah satu serotip virus dengue dapat menyebabkan terjadinya kekebalan yang lama terhadap serotip-serotip virus dengue lainnya. Ketika terjadi epidemik di dalam darah seseorang penderita dapat beredar lebih dari satu serotip virus dengue. Oleh karena itu, salah satu kejadian yang dapat terjadi akibat DBD ini adalah dengue syok sindrom (Soedarto, 2012).

2. Trombosit

Trombosit adalah fragmen sel mirip cakram bikonveks, dan tak berinti, dengan diameter 2-4 μm . Trombosit berasal dari fragmentasi di

ujung prosesus sitoplasma yang terjulur dari sel poliploid raksasa yang disebut megakariosit dalam sumsum tulang. Trombosit berperan dalam mempermudah pembekuan darah dan membantu memperbaiki robekan atau kebocoran di dinding pembuluh darah, yang mencegah kehilangan darah. Nilai hitung trombosit normal berkisar dari 200.000 sampai 400.000 per mikroliter darah. Jangka hidup trombosit dalam darah lebih kurang 10 hari (Mescher, 2012).

Peran trombosit dalam mengendalikan perdarahan adalah:

a. Agregasi primer

Kerusakan endotel mikrovaskuler, yang umum terjadi, memungkinkan agregasi trombosit pada kolagen melalui protein pengikat kolagen di membran trombosit. Jadi suatu sumbat trombosit terbentuk sebagai langkah pertama untuk menghentikan perdarahan (Mescher, 2012).

b. Agregasi sekunder

Trombosit pada sumbat tersebut melepaskan suatu glikoprotein adhesif dan ADP (*adenosine diphosphate*). Keduanya adalah pemicu agregasi trombosit yang poten, yang menambah ukuran sumbat trombosit (Mescher, 2012).

c. Koagulasi darah

Selama agregasi trombosit terjadi, fibrinogen dari plasma, faktor non Willebrand dan faktor lain dari endotel yang rusak, dan berbagai faktor dari trombosit memudahkan terjadinya rentetan (kaskade)

interaksi protein plasma, yang menghasilkan suatu polimer fibrin yang membentuk jejaring serat tiga-dimensi yang menjerat sel-sel darah merah dan lebih banyak trombosit untuk membentuk suatu bekuan darah, atau thrombus (Mescher, 2012).

3. Mekanisme Trombositopenia pada DHF

Trombositopenia adalah salah satu kriteria sederhana yang diusulkan oleh WHO sebagai diagnosis klinis penyakit demam berdarah (Suseno & Nasronudin, 2015). Trombositopenia terjadi ketika pembentukan trombosit (trombopoiesis) tidak cukup untuk menyeimbangkan konsumsi trombosit fisiologis dan patologis (Azamor & Maria, 2018). Penyebab trombositopenia pada DHF masih kontroversial. Pada pasien DHF, trombositopenia disebabkan oleh penurunan produksi trombosit oleh sumsum tulang, peningkatan destruksi trombosit dalam *Reticuloendothelial system* (RES) dan agregasi trombosit akibat endotel yang teraktivasi. Endotel vaskuler yang teraktivasi akibat infeksi virus dengue memberi peluang kepada trombosit dalam sirkulasi pembuluh darah untuk berinteraksi dengan kolagen dalam lapisan sub-endotel yang kemudian memicu agregasi trombosit dan bermuara pada trombositopenia (Djunaedi, 2003).

Trombositopenia pada infeksi dengue terjadi melalui mekanisme: 1). Supresi sumsum tulang, 2). Destruksi dan pemendekan masa hidup trombosit. Gambaran sumsum tulang pada fase awal infeksi (<5 hari) menunjukkan hiposelular dan supresi megakariosit. Setelah keadaan nadir

tercapai akan terjadi peningkatan proses hematopoiesis termasuk megakariopoiesis. Kadar trombopoietin dalam darah pada saat terjadi trombositopenia justru menunjukkan kenaikan, hal ini menunjukkan terjadinya stimulasi trombopoiesis sebagai mekanisme kompensasi terhadap keadaan trombositopenia. Detruksi trombosit terjadi melalui fragmen C3g, terdapatnya antibodi virus dengue, konsumsi trombosit selama proses koagulopati dan sekuestrasi di perifer. Gangguan fungsi trombosit terjadi melalui mekanisme gangguan pelepasan ADP, peningkatan kadar b-tromboglobulin dan PF4 yang merupakan pertanda degranulasi trombosit (Suhendro, *et.al.*, 2014).

4. Patogenesis dan Patofisiologi *Dengue Hemorrhagic Fever*

Virus *dengue* ditransmisi melalui nyamuk *Aedes aegypti* atau *Aedes albopictus*. Kedua vektor tersebut tersebar meluas di daerah tropis dan subtropis di berbagai belahan dunia. Virus dengue masuk ke sirkulasi perifer manusia melalui gigitan nyamuk. Virus tersebut akan masuk ke dalam darah sejak fase akut/fase demam hingga klinis demam menghilang. Secara klinis fase demam dibagi menjadi tiga, yaitu fase demam, fase kritis dan fase penyembuhan (Valentino, 2012). Fase demam berlangsung pada hari ke-1 hingga 3, fase kritis terjadi pada demam hari ke-3 hingga 7 dan fase penyembuhan terjadi setelah demam hari ke-6 hingga 7. Perjalanan penyakit tersebut menentukan dinamika perubahan tanda dan gejala klinis pada pasien dengan infeksi demam berdarah dengue (DBD). Pada DBD terjadi peningkatan permeabilitas vaskular yang menyebabkan kebocoran plasma ke jaringan. Kondisi ini dapat menyebabkan syok

hipovolemik. Peningkatan permeabilitas vaskular akan terjadi pada fase kritis dan berlangsung maksimal 48 jam. Kebocoran plasma terjadi akibat disfungsi endotel serta peran kompleks dan sistem imun: monosit dan sel T, sistem komplemen, serta produksi mediator inflamasi dan sitokin lainnya. Trombositopena pun terjadi akibat beberapa mekanisme yang kompleks, seperti gangguan megakariositopoiesis akibat infeksi sel hematopoetik, serta peningkatan destruksi dan konsumsi trombosit. Manifestasi perdarahan yang paling sering dijumpai pada anak ialah perdarahan kulit (petekie) dan mimisan (epistaksis). Tanda perdarahan lainnya yang patut diwaspadai antara lain melena, hematemesis, dan hematuria. Apabila kebocoran plasma terjadi secara masif akan mengakibatkan pasien mengalami syok hipovolemik. Kondisi ini disebut *dengue shock syndrome (DSS)* (Suhendro, et al., 2014).

Terdapat tiga fase perjalanan penyakit DBD yang akan dijelaskan sebagai berikut:

a. Fase Demam

Penyakit ini didahului oleh demam tinggi yang mendadak, terus menerus, berlangsung selama 2-7 hari dan biasanya terdapat tanda-tanda *flushing* pada wajah, eritema kulit, mialgia, aralgia, nyeri kepala, anoreksia, mual, dan muntah. Tes tourniquet yang positif pada fase ini meningkatkan kemungkinan adanya infeksi virus dengue (WHO, 2009).

Monitoring terhadap adanya tanda bahaya sangat penting untuk mengenali progresifitas penyakit ke dalam fase kritis. Perdarahan

ringan seperti petekie dan perdarahan pada membran mukosa dapat terjadi pada fase ini. Perdarahan vaginal dan perdarahan gastrointestinal dapat pula terjadi pada fase ini walaupun sangat jarang. Hepatomegali dapat terjadi dalam beberapa hari setelah demam. Tanda awal abnormalitas pada pemeriksaan darah adalah terjadinya penurunan jumlah leukosit (leukopeni) (WHO, 2009).

b. Fase Kritis

Saat suhu tubuh mulai turun ke 37,5-38°C atau dibawahnya yang terjadi pada hari ke 3-6 dari perjalanan penyakit, dapat terjadi peningkatan permeabilitas kapiler ditandai dengan peningkatan nilai hematokrit. Tanda tersebut menandai awal terjadinya fase kritis (Kurniawan, 2015)

Leukopenia yang progresif diikuti dengan penurunan jumlah trombosit secara cepat menandai terjadinya kebocoran plasma. Pada fase ini, pada pasien tanpa peningkatan permeabilitas kapiler akan terjadi perbaikan klinik sedangkan pada pasien dengan peningkatan permeabilitas kapiler dapat terjadi perburukan klinik sebagai akibat dari hilangnya volume plasma. Derajat dari kebocoran plasma tersebut bervariasi. Efusi pleura dan ascites merupakan tanda adanya kebocoran plasma yang dapat dideteksi. Untuk menegakkan diagnosis dari keadaan tersebut dapat dilakukan foto polos dada dan USG abdomen (WHO, 2009).

Derajat dari peningkatan nilai hematokrit pada fase ini biasanya dapat memperlihatkan keparahan dari adanya kebocoran plasma yang

menyebabkan berkurangnya perfusi darah. Terjadinya syok biasanya didahului dengan adanya tanda-tanda bahaya. Suhu tubuh saat terjadinya syok dapat subnormal. Bila terjadi syok yang berkepanjangan dapat terjadi hipoperfusi jaringan, asidosis metabolik, dan DIC. Hal ini akan menyebabkan terjadinya perdarahan yang berat sehingga nilai hematokrit akan turun saat terjadi syok yang berat. Pada fase ini juga terjadi leukopeni tetapi jumlah leukosit dapat meningkat apabila terjadi perdarahan berat. Kerusakan organ dapat terjadi seperti hepatitis berat, encephalitis, atau miokardis (Valentino, 2012).

Pasien-pasien yang mengalami perbaikan setelah fase ini dikelompokkan ke dalam infeksi dengue yang ringan. Beberapa pasien dapat dikembangkan menjadi lebih berat dengan adanya kebocoran plasma, pada pasien-pasien tersebut perlu dilakukan pemeriksaan darah untuk menentukan onset dari fase kritis dan adanya kebocoran plasma (Valentino, 2012).

Pasien-pasien yang mengalami perburukan klinis pada fase ini akan memberikan tanda-tanda bahaya, pasien-pasien tersebut dikelompokkan pasien dengue dengan tanda bahaya. Kasus dengue dengan tanda bahaya dapat mengalami perbaikan klinik dengan terapi rehidrasi intravena yang efektif dan efisien. Beberapa kasus dapat mengalami perburukan menjadi dengue berat (Valentino, 2012).

c. Fase Penyembuhan

Jika pasien selama pada 24-48 jam pada fase kritisnya, maka selanjutnya akan terjadi reabsorpsi cairan ekstrasvaskular selama 48-72

jam berikutnya. Perbaikan keadaan umum dapat terlihat dengan adanya peningkatan nafsu makan, gejala-gejala abdomen yang berkurang, status hemodinamik yang stabil dan adanya diuresis. Beberapa dapat memperlihatkan rash “*isles of white in the sea of red*”. Pasien yang lainnya dapat mengeluh adanya pruritus. Bradikardi dan perubahan EKG dapat terjadi pada fase ini.

Nilai hematokrit kembali stabil dikarenakan efek dari adanya reabsorpsi cairan ekstravaskular. Jumlah leukosit biasanya akan meningkatkan kembali ke normal diikuti dengan peningkatan dari jumlah trombosit. Selama fase kritis atau fase penyembuhan, tetapi cairan yang berlebihan dapat menyebabkan terjadinya edema pulmonum atau gagal jantung kongestif (Valentino, 2012).

5. Sistem Respon Imun

Virus dengue masuk dalam tubuh manusia, virus berkembang biak didalam sel retikuloendotelial yang diikuti dengan viremia yang berlangsung selama 5-7 hari. Virus ini mengakibatkan munculnya sistem imun humoral maupun selular, diantaranya netralisasi, anti-hemaglutinin, dan anti-komplemen. Antibodi yang muncul adalah IgG dan IgM. Pada infeksi primer dengue mulai terbentuk antibodi, sedangkan pada infeksi sekunder dengue kadar antibodi yang telah ada akan meningkat (*booster effect*) (Kurniawan, 2015).

IgG merupakan komponen utama imunoglobulin serum, dengan berat molekul 160.000. Kadarnya dalam serum sekitar 13 mg/ml merupakan 75% dari semua golongan imunoglobulin. IgG dapat

menembus plasenta dan masuk ke janin dan berperan pada imunitas bayi sampai umur 6-9 tahun. IgG dapat juga mengaktifkan komplemen, meningkatkan pertahanan badan melalui opsonisasi dan reaksi inflamasi. Sedangkan IgM merupakan imunoglobulin yang dibentuk paling dahulu pada respons imun primer tetapi tidak berlangsung lama, karena itu kadar IgM yang tinggi merupakan tanda adanya infeksi dini (Baratawidjaja dan Rengganis, 2014).

6. Tanda dan Gejala DBD

Penyakit DBD ditegakkan berdasarkan minimal dua kriteria klinis dan satu kriteria laboratorium (WHO, 2009). Di bawah ini dijelaskan kriteria klinis DBD yaitu:

- a. Demam tinggi mendadak tanpa sebab yang jelas, berlangsung terus-menerus selama 2-7 hari;
- b. Terdapat manifestasi perdarahan yang ditandai dengan: uji tourniquet positif, petekie (bintik merah akibat perdarahan dalam kulit), ekimosis (perubahan warna kulit menjadi merah lembayung karena perdarahan), purpura (bercak-bercak perdarahan dalam kulit atau selaput lendir), perdarahan mukosa, epitaksis (mimisan/perdarahan dari hidung), perdarahan gusi, hematemesis (muntah darah), dan melena (tinja warna hitam karena perdarahan);
- c. Terjadi perbesaran hati;
- d. Syok yang ditandai dengan nadi cepat dan lemah sampai tidak teraba, penyempitan tekanan nadi (≤ 20 mmHg), hipotensi sampai tidak

terukur, kaki dan tangan dingin, kulit lembab, *capillary refill time* memanjang (> 2 detik), dan tampak gelisah.

Selanjutnya hasil pemeriksaan laboratorium pada pasien DBD yaitu:

- a. Trombositopenia (kadar trombosit dalam darah $100.000/\mu\text{l}$ atau kurang);
- b. Terjadi kebocoran plasma karena peningkatan permeabilitas kapiler, yang ditandai dengan peningkatan hematokrit $\geq 20\%$ dari standar, penurunan hematokrit $\geq 20\%$ setelah mendapat terapi cairan, terjadi efusi pleura/pericardial, asites, dan hipoproteinemia.

7. Pemeriksaan laboratorium lainnya

- a. Eritrosit

Eritrosit (sel darah merah) merupakan sel yang tidak memiliki inti, dipenuhi oleh protein hemoglobin pembawa- O_2 , dan mengalami diferensiasi terminal. Sel ini berdiameter sekitar $7,5 \mu\text{m}$, dengan tebal $2,6 \mu\text{m}$ di bagian tepi, dan tebal hanya $0,75 \mu\text{m}$ di bagian tengah (Mescher, 2012).

- b. Leukosit

Leukosit sesuai jenis granul dalam sitoplasma dan bentuk intinya, terbagi menjadi dua kelompok: granulosit polimorfonuklear dan agranulosit mononuclear. Pada granulosit memiliki inti polimorfik dengan 2 atau lebih lobus dan mencakup neutrophil, eosinophil, dan basophil. Sedangkan pada agranulosit tidak memiliki granul spesifik, tetapi sel ini mengandung granul azurofilik (lisosom). Inti tersebut

berbentuk bulat dan kelompok sel ini meliputi limfosit dan monosit. Jumlah leukosit dalam darah bervariasi sesuai umur, jenis kelamin, dan keadaan fisiologis (Mescher, 2012).

c. Limfosit

Limfosit merupakan suatu famili leukosit dengan inti berbentuk sferis. Limfosit terbagi menjadi beberapa kelompok, yaitu: limfosit T, limfosit B, dan sel pembunuh alami (NK, natural killer). Limfosit memiliki peran fungsional yang berhubungan dengan reaksi imun dalam pertahanan terhadap serangan mikroorganisme, antigen abnormal atau benda asing, dan sel-sel kanker. Ukuran dalam darah kebanyakan kecil dengan diameter 6-8 μm (Mescher, 2012).

8. Klasifikasi derajat penyakit infeksi virus dengue

Tabel 2. Klasifikasi derajat penyakit infeksi virus dengue

DBD	Derajat	Gejala	Laboratorium
DBD	I	Demam disertai gejala tidak khas dan disertai uji tourniquet positif.	Trombositopenia ($<100.000/\mu\text{l}$), bukti kebocoran plasma.
DBD	II	Gejala diatas (poin 5) ditambah perdarahan spontan.	Trombositopenia ($<100.000/\mu\text{l}$), bukti kebocoran plasma.
DBD	III	Gejala diatas (poin 5) ditambah kegagalan sirkulasi (kulit dingin dan lembab serta gelisah).	Trombositopenia ($<100.000/\mu\text{l}$), bukti kebocoran plasma.
DBD	IV	Syok berat disertai dengan tekanan darah dan nadi tidak teratur.	Trombositopenia ($<100.000/\mu\text{l}$), bukti kebocoran plasma.

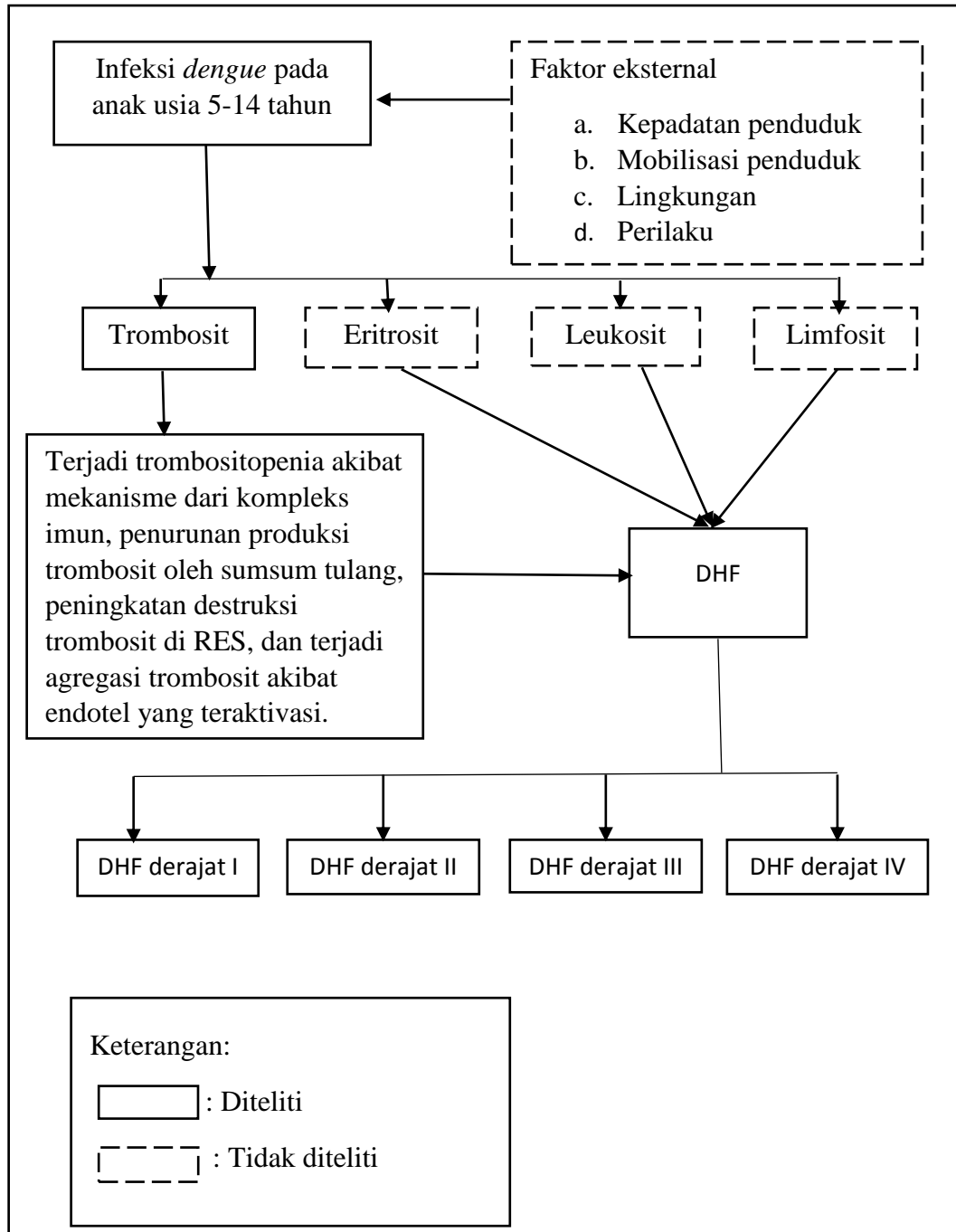
*Sumber : Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam

9. Faktor Eksternal

Menurut (Sari, 2005) dalam (Gama dan Betty, 2010) menyatakan bahwa faktor-faktor yang terkait dalam penularan DBD adalah:

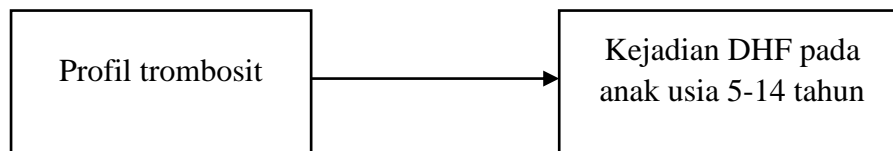
- a. Kepadatan penduduk, lebih padat suatu penduduk maka lebih mudah untuk terjadi penularan DBD, oleh karena jarak terbang nyamuk diperkirakan 50 meter.
- b. Mobilitas penduduk, dapat memudahkan dari satu tempat ke tempat lain.
- c. Lingkungan. Perubahan suhu, kelembapan nisbi, dan curah hujan mengakibatkan nyamuk lebih sering bertelur sehingga vector penular penyakit bertambah dan virus dengue berkembang lebih banyak. Keberadaan penampungan air artifisial/ kontainer seperti bak mandi, vas bunga, drum, kaleng bekas, dan lain-lain akan memperbanyak tempat bertelur nyamuk.
- d. Perilaku. Kurangnya perhatian sebagian masyarakat terhadap kebersihan lingkungan tempat tinggal, sehingga terjadi genangan air yang menyebabkan berkembangnya nyamuk. Kurang baik perilaku masyarakat terhadap PSN (mengubur, menutup penampungan air), urbanisasi yang cepat, transportasi yang makin baik, mobilitas manusia antar daerah, kurangnya kesadaran masyarakat akan kebersihan lingkungan, dan kebiasaan berada di dalam rumah pada waktu siang hari.

B. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

D. Hipotesis

H_0 : Tidak terdapat hubungan bermakna antara jumlah trombosit dengan diagnosis DHF pada anak.

H_1 : Ada hubungan bermakna antara jumlah trombosit dengan diagnosis DHF pada anak.