

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Landasan Teori

##### 1. Infeksi *Dengue*

###### a. Definisi

Infeksi *dengue* merupakan infeksi *arbovirus* yang disebarkan oleh vektor nyamuk *Aedes aegypti* dan *albopictus* dengan empat serotipe virus *dengue* (DENV) 1-4 (Wilhelmina *et al*, 2021). Infeksi virus *dengue* adalah salah satunya penyakit *arbovirus* terbesar di dunia. Infeksi virus *dengue* disebabkan oleh virus DENV 1, DENV 2, DENV 3, dan DENV 4. Virus *dengue* ditularkan oleh vektor nyamuk *aedes aegypti* dan *aedes albopictus*. Kasus infeksi virus *dengue* terutama menyerang negara tropis dan subtropis. infeksi virus *dengue* telah ditemukan di 125 negara di seluruh dunia sejauh ini. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan terdapat 390 juta kasus infeksi virus *dengue* setiap tahunnya (Hidayatullah & Aisyah, 2018).

Nyamuk *aedes aegypti* dewasa bertelur di air yang jernih. Habitat *aedes albopictus* adalah di kebun dan nyamuk dewasa bertelur di genangan air yang terperangkap di lubang pohon atau tempat alami lainnya. *aedes albopictus* lebih toleran terhadap suhu rendah dibandingkan *ae. aegypti* dan masih banyak lagi yang dapat ditemukan di perkotaan (Pahlevi & Kesetyaningsih, 2019).



**Gambar 1. Aedes Aegypti (Fuadona,2016)**

### **b. Etiologi**

Demam *dengue* disebabkan oleh virus *dengue* golongan *arbovirus* B, yang merupakan virus arthropoda. Virus ini termasuk dalam famili *Flaviviridae* dan genus *Flavivirus*. Jenis virus ini memiliki empat serotipe, yaitu virus *dengue* tipe 1 (DEN-1), virus *dengue* tipe 2 (DEN-2), virus *dengue* tipe 3 (DEN-3), dan virus *dengue* tipe 4 (DEN-4). Diketahui keempat serotipe ini menimbulkan gejala yang berbeda saat menyerang manusia. Serotipe yang paling banyak ditemukan di masyarakat adalah virus dengue DEN-1 dan DEN-3, namun di Indonesia serotipe penyebab infeksi yang paling parah adalah DEN-3 (Susanti & Suharyo, 2017).

### **c. Struktur dan Genom Virus Dengue**

Virus *dengue* adalah strain RNA positif dengan genom 11 kilobase. Genom virus *dengue* terdiri dari kerangka pembacaan terbuka yang besar yang mengkode poliprotein anterior dari sekitar 300 asam amino yang ditranslasikan bersama dan setelah ditranslasikan oleh protease virus dan inang (Nugraheni & Sulistyowati, 2016).

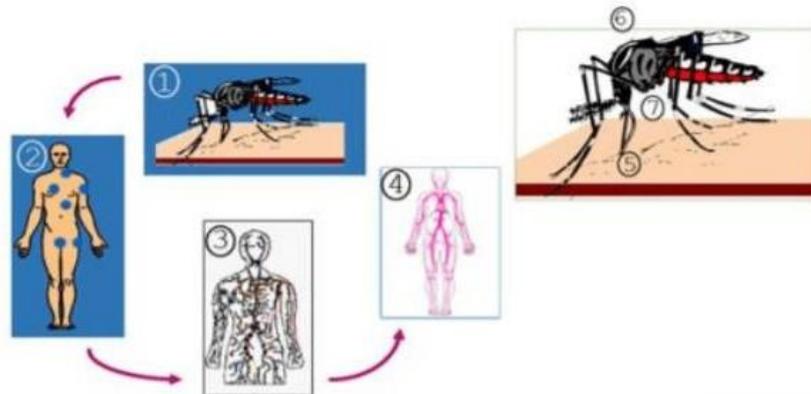
*Virion dengue* adalah partikel dengan diameter nukleokapsid 30 mikron dan ketebalan cangkang 10 nm, sehingga diameter virion kira-

kira 50 nm. Genom virus *dengue* terdiri dari asam ribonukleat beruntai tunggal dengan panjang 11 kilobasa. Virus *dengue* stabil pada pH 7-9 dan suhu rendah (Soedarto, 2012).

#### **d. Cara Penularan**

Penularan infeksi *dengue* oleh nyamuk *aedes aegypti*. Nyamuk ini mendapat virus *dengue* sewaktu menggigit menghisap darah orang yang sakit DD atau tidak sakit tetapi di dalam darahnya terdapat virus *dengue*. Seseorang yang di dalam darahnya mengandung virus *dengue* merupakan sumber penularan penyakit Demam *Dengue* (DD) yang di dalam darah mengandung virus *dengue* selama 4-7 hari mulai 1-2 hari sebelum demam (Fahrissal *et al.*, 2019).

Pasien digigit nyamuk penyebar, sehingga virus dalam darah juga terserap ke dalam perut nyamuk. Selain itu, virus berkembang biak dengan menyebar ke berbagai jaringan tubuh nyamuk, termasuk kelenjar ludah. Kira-kira seminggu setelah menghisap darah penderita, nyamuk siap menulari orang lain (masa inkubasi eksternal). Virus ini tetap berada di dalam tubuh nyamuk seumur hidupnya. Sehingga *Aedes aegypti* yang telah menelan virus *dengue* tetap menular sepanjang hidupnya. Infeksi ini dapat terjadi karena setiap kali nyamuk menyengat/menggigit mengeluarkan air liur melalui palungnya sebelum menghisap darah agar darah yang dihisapnya tidak menggumpal. Virus *dengue* ditularkan dari nyamuk ke orang lain melalui air liur (Dr. dr. Rahmat Bakhtiar, 2020)



**Gambar 2. Siklus Penularan (Prabowo,2021 )**

#### e. Kejadian Demam *Dengue* (DD)

Selama abad ke-9 dan awal abad ke-20, dengue fever (DF) dinyatakan sebagai epidemi global. Diperkirakan sekitar 50-100 juta kasus DD terjadi di seluruh dunia setiap tahun, dimana hingga 500.000 memerlukan rawat inap. DBD merupakan masalah kesehatan di Indonesia dan Asia Tenggara. *World Health Organization South East Asia Region* (SEARO) menyatakan bahwa DD merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas anak di Asia Tenggara. Pada akhir tahun 2006, jumlah kasus DBD di Asia Tenggara adalah 188.684. 57% kasus berasal dari Indonesia, diikuti oleh Thailand sebesar 23%, diikuti oleh Sri Lanka, Myanmar dan India masing-masing sebesar 6% (Livina *et al.*, 2014).

#### f. Tanda dan Gejala Klinis Penyakit DD

Diagnosa penyakit DD dapat dilihat dari kriteria diagnosis klinis dan laboratorium. Berikut ini tanda dan gejala penyakit DBD yang dapat dilihat dari penderita kasus DD dengan diagnosa klinis :

1. Demam tinggi mendadak selama 2 – 7 hari
2. Pembesaran liver disertai nyeri ulu hati
3. Renjatan ditandai dengan nadi cepat dan lemah, tekanan nadi menurun ( $< 20$  mmHg) atau nadi tidak teraba, kulit dingin, anak gelisah
4. Trombositopeni ( $< 100.000$  sel/ml)
5. Hemokonsentrasi (Penaikan hematokrit 20% dibandingkan masa pemulihan) (RATNA, 2020)

**g. Derajat Keparahan**

Derajat keparahan berdasarkan WHO, DBD terdiri dari empat kategori, yaitu derajat keparahan I, II, III dan IV, yang ditentukan berdasarkan gejala dan temuan pemeriksaan fisik. Perjalanan infeksi demam berdarah *dengue* bervariasi dari pasien ke pasien. Pasien dengan gambaran klinis ringan pada awal dapat memburuk dan menyebabkan kematian. Sehingga penanda klinis praktis diperlukan untuk memprediksi tingkat keparahan pasien baik pada awal maupun selama pemantauan respon pengobatan. Trombositopenia rendah dan kebocoran plasma yang ditandai dengan hemokonsentrasi merupakan indikator penting DBD (Hidayat *et al.*, 2017).

Klasifikasi *dengue* yang lain dibagi menjadi *dengue* berat dan *dengue* tidak berat. *Dengue* tidak berat dibagi menjadi dua sub kelompok yaitu pasien *dengue* dengan *warning signs* dan tanpa *warning signs*, untuk itu klasifikasi diagnosis *dengue*, sebagai berikut :

- 1) *Dengue* tanpa *warning signs*
- 2) *Dengue* dengan *warning signs*
- 3) *Severe dengue*



**Gambar 3. Klasifikasi Infeksi Dengue (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2021)**

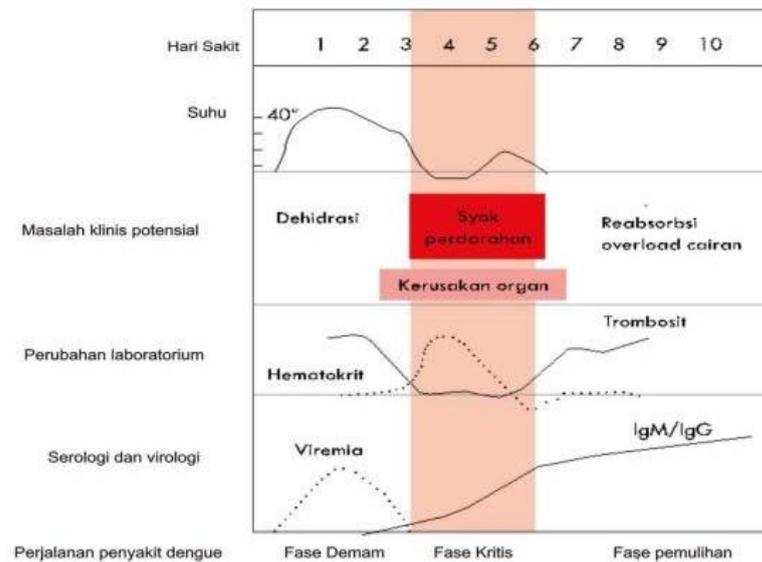
*Warning signs* umumnya terjadi menjelang akhir fase demam antara hari sakit ke-3 sampai ke-7, berupa peningkatan permeabilitas pembuluh kapiler bersamaan dengan peningkatan kadar hematokrit. *Warning signs* merupakan tanda perburukan *dengue* yang perlu diwaspadai. Tenaga medis perlu mengenal *warning signs*, yaitu kumpulan tanda dan gejala serta parameter laboratorium menunjukkan pasien memerlukan pemantauan ketat dan/atau dirujuk ke rumah sakit untuk penanganan lebih lanjut (Fajarani *et al.*, 2020).

Pasien *dengue* tanpa *warning signs* dapat berkembang menjadi *severe dengue*. Faktor komorbid pada pasien dengan infeksi *dengue* memungkinkan kondisi *dengue* tanpa *warning signs* berlanjut menjadi *warning signs* atau *severe dengue*. Pasien *dengue* tanpa *warning signs*

dapat berkembang menjadi *severe dengue*. Faktor komorbid pada pasien dengan infeksi *dengue* memungkinkan kondisi dengue tanpa *warning signs* berlanjut menjadi *warning signs* atau *severe dengue* (Menteri Kesehatan Republik Indonesia., 2021).

Sebuah studi menunjukkan bahwa penerapan klasifikasi baru namun, beban kerja dalam sistem kesehatan secara kasar menjadi dua kali lipat. Oleh karena itu, keuntungannya lebih besar, yaitu:

1. Lebih mudah bagi dokter untuk menerapkan klasifikasi baru dalam pengobatan di rumah sakit atau ruang rawat jalan
2. Diagnosis ada (tidak retrospektif)
3. Mudah digunakan untuk triase karena lebih mudah diidentifikasi dan triase pasien berdasarkan tingkat keparahan penyakit ada/tidak adanya tanda peringatan
4. Lebih mudah mendeteksi demam berdarah yang parah sehingga memungkinkan (Dr. dr. Rahmat Bakhtiar, 2020)



**Gambar 4. Perjalanan Penyakit Infeksi Dengue (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2021)**

#### h. Pemeriksaan Penunjang

1. Trombositopenia dan trombosit  $< 100.000 \text{ sel}/\mu\text{L}$ . Hal ini terjadi pada hari ketiga hingga kedelapan sejak onset, sering kali terjadi sebelum atau bersamaan dengan perubahan pada hematokrit.
2. Peningkatan hematokrit lebih dari 20% merupakan dasar diagnosis definitif peningkatan permeabilitas vaskuler dan kebocoran plasma (hemokonsentrasi), hal ini juga merupakan tanda syok segera.
3. NS-1 (non-structural protein 1) antigen yang akan terdeteksi dalam serum orang yang terinfeksi virus *dengue* di hari pertama demam hingga hari ke-18.
4. Antibodi IgM antibodi *dengue* yang positif sebagai tanda adanya infeksi akut. Umumnya, IgM antibodi akan terdeteksi sekitar hari ke 5- 10 sakit, kemudian akan menurun kadarnya hingga hari ke-90.

5. IgG ELISA positif, menunjukkan infeksi *dengue* sebelumnya. IgG negatif pada fase akut *dengue*. Jika kemudian menjadi positif selama masa pemulihan, itu berarti infeksi *dengue* primer. IgG positif selama fase akut demam berdarah dan peningkatan empat kali lipat berikutnya selama fase pemulihan (setidaknya setiap 7 hari) mengindikasikan infeksi *dengue* sekunder.
6. Radiologi dada PA dapat dilakukan untuk mengetahui apakah ada efusi pleura, namun efusi pleura dalam volume yang kecil bisa tidak tampak pada gambaran rontgen (Ratna, 2020).

**i. Penatalaksanaan**

Pada dasarnya pengobatan DD bersifat suportif, yaitu mengatasi kehilangan cairan plasma sebagai akibat peningkatan permeabilitas kapiler dan sebagai akibat perdarahan. Pasien DD dapat berobat jalan sedangkan pasien DD dirawat di ruang perawatan biasa, tetapi pada kasus DD dengan komplikasi diperlukan perawatan intensif (Dr. dr. Rahmat Bakhtiar, 2020).

**j. Komplikasi**

Komplikasi pada infeksi *dengue* adalah ensefalopati dan kelainan hati, sedangkan pada bayi yang terbanyak ditemukan adalah efusi pleura, hipoalbuminemia, hiponatremia, gangguan liver, serta hipokalsemia. Komplikasi dapat disebabkan oleh banyak faktor. Pasien dengan status gizi kurang berisiko lebih besar mengalami infeksi *dengue* dengan tingkat keparahan yang lebih tinggi dibanding pasien

dengan status gizi normal. Berdasarkan pemeriksaan status hematologi, kadar trombosit  $\leq 50.000/uL$  dan hematokrit  $>45\%$  dapat menyebabkan perburukan keadaan dan yang terparah adalah komplikasi berupa syok (Pratiwi *et al.*, 2021).

#### **k. Pencegahan**

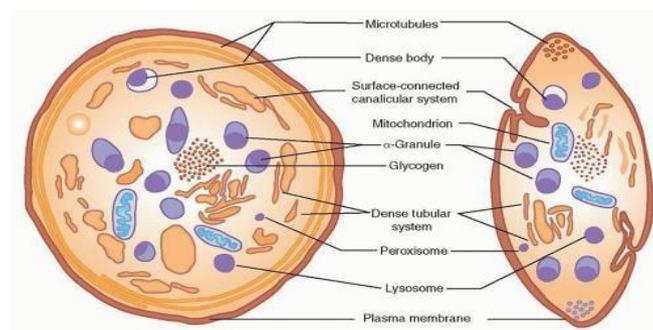
Pencegahan penyakit DBD harus dimulai dengan menghambat perkembangbiakan jentik nyamuk. Salah satu cara untuk mengurangi penyakit DBD dapat dilakukan dengan menekan populasi serangga vektor pembawanya. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi keberadaan jentik nyamuk *aedes aegypti*, diantaranya yaitu kegiatan 3M dan abatisasi yang dilaksanakan oleh masyarakat masih kurang maksimal. Oleh sebab itu, apabila masyarakat melakukan kegiatan 3M dan abatisasi secara maksimal, maka dapat memutus rantai daur hidup nyamuk *aedes aegypti* pada tahap masih berupa jentik. Hal ini dapat mencegah terjadinya penyakit DBD (Murzella, 2020).

## **2. Trombosit**

### **a. Definisi**

Trombosit atau keping darah adalah unsur terkecil yang terdapat dalam darah. Trombosit berperan penting dalam hemostasis yaitu pembentukan dan stabilisasi trombosit. Pembentukan sumbat trombosit terjadi dalam beberapa tahap, yaitu adhesi trombosit, agregasi trombosit dan reaksi pelepasan. Nilai normal trombosit dalam darah adalah 140.000

- 450.000/mm<sup>3</sup> bila jumlahnya lebih rendah dari normal yaitu trombositopenia (Garini, 2013).



**Gambar 5. Diagram Komponen Penampil Trombosit Manusia Yang Terlihat Dengan Mikroskop Elektron Dan Sitokimia(Barker,2023)**

#### **b. Struktur**

Trombosit memiliki diameter 2-5  $\mu\text{m}$ , ketebalan 0,5  $\mu\text{m}$  dan volume sel rata-rata 6-10 fl. Ukuran yang berbeda tidak mempengaruhi fungsi trombosit. Secara umum, trombosit hidup sekitar 7-10 hari. Trombosit berperan penting dalam hemostasis yaitu pembentukan dan stabilisasi trombosit. Ada beberapa tahapan dalam proses pembentukan trombosit, seperti adhesi trombosit, agregasi trombosit, dan reaksi pelepasan (Motulo *et al.*, 2015).

#### **c. Fungsi**

Trombosit dalam tubuh berfungsi membentuk sumbat mekanis selama respons hemostatik normal terhadap cedera vaskular. Tidak adanya trombosit menyebabkan perdarahan spontan melalui pembuluh

darah kecil. Reaksi trombosit berupa adhesi, sekresi, agregasi dan fusi serta aktivitas prokoagulannya sangat penting (Rerata *et al.*, 2018)

#### **d. Thrombopoiesis**

Trombosit dapat terbentuk dari megakariosit di sumsum tulang. megakariosit merupakan sel yang sangat besar dalam susunan hematopoietik pada sumsum tulang belakang yang kemudian memecah menjadi trombosit atau keping-keping darah. Trombosit dihasilkan dengan cara fragmentasi (melepaskan diri) dari perifer sitoplasma megakariosit akibat stimulus trombopoietin. Megakariosit berasal dari megakarioblas yang merupakan hasil diferensiasi dari sel induk hematopoietik prekursor myeloid paling awal yang membentuk megakariosit (Puspitasari, 2019).

Megakariosit mengalami maturasi dengan replikasi inti endomitotik secara sinkron, volume sitoplasmanya bertambah besar sejalan dengan penambahan lobus inti menjadi dua kali lipat. Selanjutnya sitoplasma menjadi granula dan trombosit dilepaskan dalam bentuk platelet atau keping darah. Trombosit yang dihasilkan oleh tiap megakariosit sekitar  $\pm$  4000 trombosit. Sel induk hematopoietik mulai berdiferensiasi sampai dengan menghasilkan trombosit memerlukan waktu sekitar 10 hari (Puspitasari, 2019).

#### **e. Parameter Laboratorium**

1) *Mean Platelet Volume* (MPV) atau volume platelet rata-rata adalah ukuran diameter rata rata trombosit yang beredar dalam darah

perifer. Nilai normal MPV adalah 6,5-11,0  $\mu\text{m}$ . Nilai MPV adalah penanda fungsi dan aktifitas platelet dimana platelet berukuran besar secara hemostatik lebih aktif. Parameter MPV telah lama dikenal sebagai penanda peradangan dan peran ini telah ditunjukkan sebelumnya pada berbagai kelainan *gastrointestinal* (Lubis *et al.*, 2019). Trombosit muda berukuran lebih besar maka memiliki MPV yang tinggi, yang merupakan pertanda peningkatan produksi trombosit atau mungkin sebagai kompensasi lebih cepatnya penghancuran platelet (Hidayat *et al.*, 2017). Jumlah trombosit dan MPV diukur menggunakan alat *hematology analyzer*. Rasio MPV/PC dihitung dengan membandingkan nilai MPV dan jumlah trombosit (Achsan *et al.*, 2014).

- 2) *Platelet distribution width* (PDW) adalah indeks platelet yang mencerminkan variasi ukuran platelet. Penggunaan rasio platelet terhadap limfosit pun telah lama dijadikan acuan parameter hematologi untuk memprediksi respon inflamasi sistemik kronis pada keganasan (Lubis *et al.*, 2019). PDW adalah variasi ukuran diameter trombosit yang beredar dalam darah perifer. Nilai normal PDW adalah 10,0-18,0%. Trombosit muda berukuran lebih besar dan trombosit tua mempunyai ukuran yang lebih kecil. Sehingga, dalam sirkulasi darah terdapat trombosit bifasik trombosit muda mempunyai ukuran yang lebih besar. Sebagai akibat meningkatnya proporsi trombosit muda maka juga terjadi peningkatan MPV. Pada

populasi sehat, PDW dan MPV berada dalam hubungan terbalik dengan jumlah trombosit. Pengukuran PDW dan MPV telah dilakukan sejak tahun 1970-an dan sekarang telah menjadi pemeriksaan rutin, namun masih jarang dipelajari dalam hubungannya dengan DBD (Hidayat *et al.*, 2017).

### **3) Jumlah Trombosit**

Trombositopenia merupakan salah satu penilaian sederhana yang diusulkan oleh WHO untuk diagnosis klinis penyakit DBD. Penyebab penurunan trombosit pada DBD masih kontroversial. Pada pasien DBD, trombositopenia disebabkan menurunnya produksi trombosit oleh sumsum tulang, peningkatan penghancuran trombosit di sistem retikuloendotelial (RES) dan agregasi trombosit karena endotel yang rusak dan diduga juga karena koagulasi intravaskular dan konsumsi faktor pembekuan dan peningkatan trombosit (Syafutra & Syah, 2022).

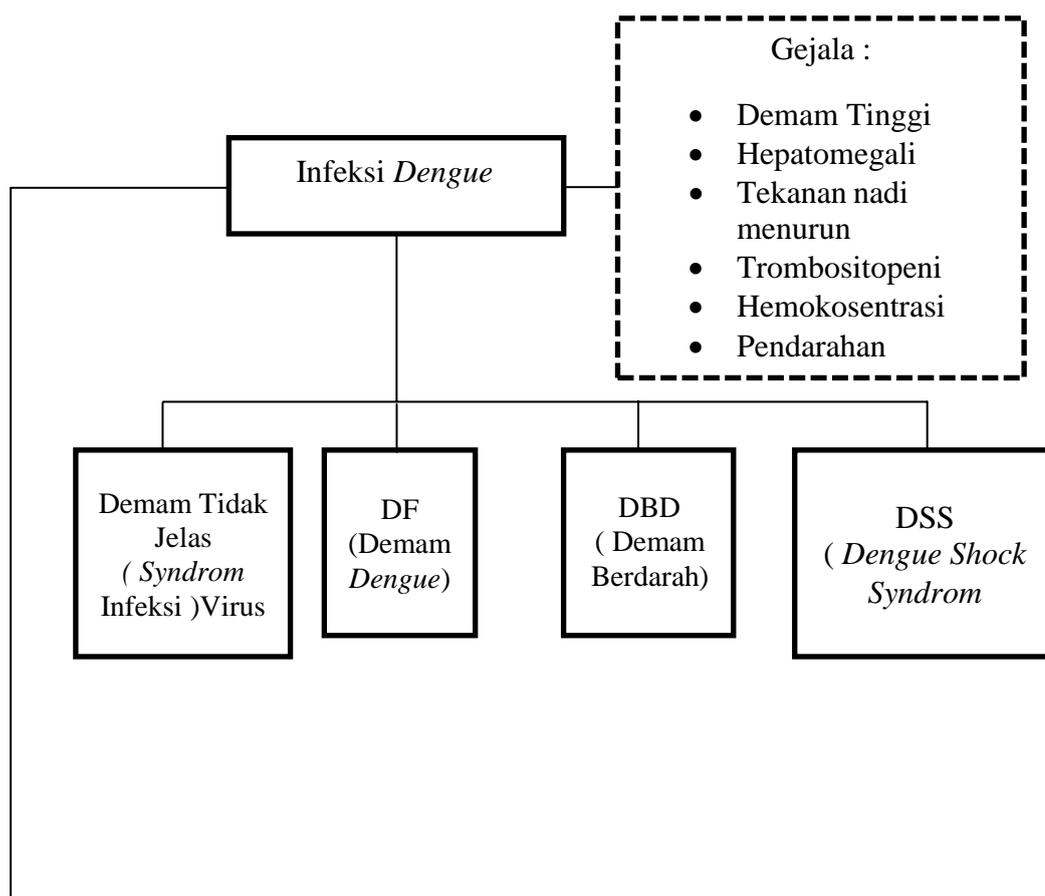
### **3. MPV dan PDW Terhadap Derajat Keprahan Infeksi *Dengue***

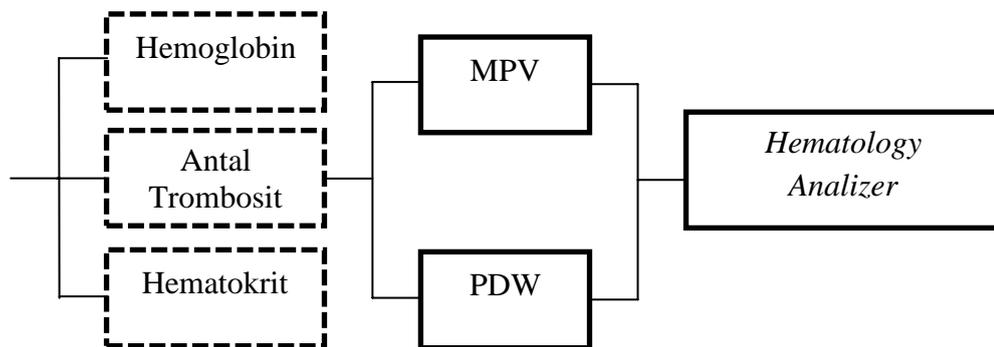
Pengukuran PDW dan MPV telah dilakukan sejak tahun 1970-an dan sekarang telah menjadi pemeriksaan rutin, namun masih jarang dipelajari dalam hubungannya dengan DBD/SSD. PDW mengukur variasi ukuran trombosit yang beredar dalam darah perifer, trombosit muda berukuran lebih besar dan trombosit tua mempunyai ukuran yang lebih kecil. Sehingga dalam sirkulasi darah terdapat trombosit bifasik

trombosit muda mempunyai ukuran yang lebih besar dan ukuran trombosit akan menurun seiring dengan semakin bertambahnya usia.

Sebagai akibat meningkatnya proporsi trombosit muda maka juga terjadi peningkatan MPV. Nilai PDW dan MPV menunjukkan peningkatan pada pasien trombositopenia dengan hiper destruksi pada ITP. Hal ini sering dikaitkan dengan kasus imunologi lain seperti DBD dan sepsis. Peningkatan jumlah megakariosit dikaitkan dengan peningkatan MPV dan MPV yang lebih tinggi pada SSD dan pada keadaan trombositopenia. Selain itu terdapat hubungan antara jumlah PDW dan MPV dengan progresivitas infeksi *dengue* (Gunawan *et al.*, 2016).

## B. Kerangka Pikir





Keterangan :

 → Ruang lingkup tidak diteliti

 → Ruang lingkup diteliti

### C. Hipotesis

Adanya hubungan *Mean Platelet Volume* (MPV) dan *Platelet Distribution width* dengan derajat keparahan infeksi *dengue* Di Puskesmas Rimba Ayu.