

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Berdarah Dengue

2.1.1 Definisi

DBD (Demam Berdarah Dengue) atau juga dikenal dengan nama lain *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF) merupakan penyakit yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* (*Ae aegypti*) yang di dalam tubuhnya telah terdapat DEN-V. DBD dapat mengakibatkan perdarahan yang disebabkan oleh kebocoran darah kapiler dan gangguan pembekuan darah. DBD sering kali ditandai dengan hepatomegali (pembesaran hati) dan trombositopenia (Halstead, 2017). Gejala klinis utama yang sering kali ditemukan pada DBD yakni hematokonsentrasi atau peningkatan hematokrit dan sindrom renjatan dengue, yang disebabkan oleh adanya kegagalan sirkulasi darah sampai plasma darah dimana dapat mengakibatkan kebocoran sehingga beresiko menyebabkan kematian (Lee, 2019).

2.1.2 Epidemiologi

Penyakit DBD telah banyak ditemukan di berbagai negara tropis diantaranya Afrika, America, Asia Tenggara, termasuk di Indonesia. WHO telah mencatat diperkirakan infeksi DBD di dunia mencapai 50 juta kasus di setiap tahun. Virus dengue (DEN-V) sejak abad ke-18 telah menginfeksi sebanyak 500.000 kasus dan 22.000 kasus kematian terutama terjadi pada anak-anak yang berusia dibawah 15 tahun (Malavige *et al.*, 2004).

Indonesia memiliki jumlah kasus 131.265 kasus DBD pada tahun 2022 dan 404 kasus DBD pada minggu ke 3 tahun 2023 sehingga membuat WHO menetapkan Indonesia sebagai pemegang kasus tertinggi di Asia Tenggara. Persebaran kasus di Indonesia bersifat merata, karena hampir di seluruh provinsi Indonesia (Kementerian Kesehatan RI, 2023). Jawa Tengah sendiri pada bulan Januari-Juni 2020 tercatat sebanyak 3.189 kasus yang tersebar di 35 kota dan kabupaten serta 47 kasus

diantaranya meninggal dunia (Farasonalia & Aprian, 2020). Menurut data terbaru Dinas Kesehatan Surakarta tercatat 19 kasus demam berdarah, yang diantaranya 1 kasus meninggal dunia (Anonim, 2023).

2.1.3 Patofisiologis

Pasien yang mengalami demam akan ditemukan hypoplasia sumsum tulang dan penghambatan seluruh sistem hemopoiesis terkhusus pada megakariosit, peningkatan cepat megakariosit muda dan eritopoiesis pada hari ke-5 sampai ke-8 dan juga hiperseluler pada sumsum tulang terutama proses trombopoiesis dan eritopoiesis dengan pembentukan eritrosit dan trombosit yang sangat aktif (Pantandianan, 2014).

Patofisiologi DBD dan DSS yakni kebocoran plasma ke dalam ruang ekstrasvaskuler dimana disebabkan oleh peningkatan permeabilitas vascular secara akut sehingga terjadi hemokonsentrasi dan hipotensi. DEN-V akan berkembang biak di sel retikuloendotelial setelah berada dalam tubuh manusia dan viremia 5-7 hari. Periode infeksi akan memunculkan respon imun humoral dan selular berupa antinetralisasi, antihemaglutinin dan antikomplemen, tak hanya itu pada saat infeksi akan terbentuk Imuglobulin G dan M (Ig G dan Ig M) dan meningkat seiring berjalannya infeksi. Infeksi primer menginisiasi aktivitas netralisasi melalui pengenalan E protein dan monoklonal antibodi pada Pre-M, NS1, juga NS3 DENV sehingga berakibat lisis sel yang terinfeksi. Virus mati, terjadi kesembuhan dan kekebalan sepanjang hidup (Soegijanto, 2002). Antibodi terhadap virus dengue dapat ditemukan dalam darah sekitar demam hari ke-5, mengalami peningkatan pada minggu pertama sampai ketiga dan akan menghilang sekitar 60-90 hari. Infeksi primer akan mengakibatkan IgG meningkat sekitar demam hari ke-14 sedangkan pada infeksi sekunder IgG meningkat pada hari kedua, maka diagnosis dini infeksi primer hanya dapat ditegakkan setelah mendeteksi IgM pada hari ke-5, diagnosis dini

infeksi sekunder dapat ditegakkan dengan peningkatan IgM dan IgG yang cepat (Lorenza *et al.*, 2018).

Mekanisme tentang patofisiologi DBD hingga sekarang ini belum diketahui secara pasti, tetapi pada *The Secondary Heterologous Infection Hypothesis* dijelaskan bahwa DBD disebabkan ketika seseorang terinfeksi salah satu serotipe DEN-V terinfeksi lagi dengan serotipe DEN-V lainnya dengan selisih jarak 6 bulan sampai 5 tahun. Proses infeksi virus tersebut akan menyebabkan makrofag teraktivasi sehingga terjadi proses fagositosis kompleks virus-antibodi non netralisasi yang akan menyebabkan virus tersebut bereplikasi di makrofag (Girard, 2016).

2.1.4 Etiologi

DBD adalah penyakit infeksi yang diakibatkan oleh virus dengue, yang termasuk dalam kelompok Arthropoda Virus (Arbovirosis) dan termasuk family Flaviviridae (flavivirus). Ada 4 serotipe yang diketahui yakni DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4. Serotipe DEN-3 merupakan serotipe yang dominan dan diasumsikan banyak menunjukkan manifestasi klinik yang berat (Hadinegoro *et al.*, 2006). Keempat serotipe tersebut menimbulkan gejala berbeda jika menyerang manusia, sedangkan di Indonesia sendiri serotipe penyebab infeksi terberat adalah DEN-3 (Khetarpal & Khanna, 2016).

Vektor utama dengue di Indonesia adalah *Aedes aegypti* betina dan *Aedes albopictus* betina. Seseorang yang terinfeksi virus dengue digigit oleh nyamuk *Ae aegypti*, maka virus dengue akan masuk bersama darah yang dihisap olehnya. Virus dengue setelah di dalam tubuh nyamuk maka virus itu akan berkembang biak dengan cara membela diri kemudian menyebar ke seluruh bagian tubuh nyamuk. Virus sebagian besar akan berada pada kelenjar air liur nyamuk. Nyamuk ketika menggigit seseorang maka alat tusuk nyamuk (*proboscis*) menemukan kapiler darah, sebelum darah diisap maka nyamuk akan terlebih dahulu mengeluarkan air liurnya

dengan tujuan agar darah yang diisapnya tidak membeku, bersama dengan air liur inilah virus dengue ditularkan pada orang lain (Monsjoer *et al.*, 2000).

2.1.5 Patogenesis

Patogenesis dari DBD masih terdapat kontroversial, mekanisme imunopatologis memiliki peran yang kuat terhadap terjadinya kejadian DBD yang disertai dengan sindrom renjatan dengue (Lee, 2019). Respon imun yang terkait pada patogenesis penyakit ini antara lain:

- a. Respon humoral, yakni sebuah respon yang terjadi di dalam tubuh yang bertujuan untuk membentuk suatu antibodi yang fungsinya sebagai penetralisir virus, sitolisis mediasi komplemen, serta proses sitotoksitas mediasi antibodi. Tahap ini akan terjadi proses *Antibody Dependent Enhancement* (ADE) yang mengakibatkan virus pada makrofag akan bereplikasi di dalam tubuh (Lee, 2019).
- b. DEN-V yang berhasil menginfeksi makrofag akan mengaktifasi T-limfosit seperti CD4 (*T-helper*) dan CD8 (T- sitotoksik) yang berperan sebagai respon imun di tingkat sel. Sel T yang teraktivasi dapat berdiferensiasi menjadi dua sel berbeda dari sel *T helper* yakni TH1 dan TH2. Diferensiasi TH1 ialah respon terhadap mikroba yang menginfeksi atau mengaktifkan makrofag, sehingga tubuh akan merespon dengan cara memproduksi IL-2 dan limfokin serta interferon gamma. Hal ini berbeda dengan TH2 yang memiliki respon dengan cara memproduksi IL-4, 5, 6, dan 10 (Lee, 2019).
- c. Monosit dan makrofag, yakni sel fagosit yang berfungsi pada proses fagositosis terhadap opsonisasi antibodi. Opsonisasi ialah proses pelapisan antibodi, fibronektin dan komplemen pada antigen agar dapat memudahkan fagositosis dimana merupakan proses yang mengakibatkan peningkatan produksi sitokin oleh makrofag dan replikasi DEN-V (Lee, 2019).

Kompleks imun yang berhasil mengaktivasi komplemen dalam tubuh akan membentuk C3a dan C5a. Kedua komplemen tersebut adalah efektor dari sistem komplemen dengan berbagai fungsi berupa aktivasi dan kelangsungan hidup sel T, stimulasi angiogenesis, chemotaxis, degranulasi sel mast, dan aktivasi makrofag (Rochaeni *et al.*, 2018).

Mekanisme yang mengarah pada manifestasi keparahan infeksi DENV multifaktorial. Latar belakang genetik host akan mempengaruhi cara respon imun bereaksi terhadap infeksi DENV. Sel Langerhans dan keratinosit akan terinfeksi setelah inokulasi DENV ke dalam dermis kemudian virus menyebar lewat darah (*primary viremia*) dan menginfeksi monosit di beberapa organ, terutama monosit di limpa. Efisiensi replikasi DEN-V pada monosit, sel dendritik, sel endotel, sel stroma sumsum tulang, makrofag, dan sel hati, secara kolektif menentukan viral load yang diukur dalam darah. Viral load tersebut berisiko penting bagi perkembangan keparahan penyakit. Hemostatik dan respon imun terhadap DEN-V dipengaruhi oleh infeksi makrofag, hepatosit, dan sel endotel. Sel yang terinfeksi mati terutama melalui apoptosis dan nekrosis. Nekrosis menghasilkan sekresi dan fibrinolitik. Hemopoiesis mengalami supresi mengakibatkan trombogenesis darah menurun akibat keparahan infeksi sel stroma sumsum tulang dan kadar IL (6, 8, 10 dan 18) (Martina *et al.*, 2009).

Trombosit berinteraksi erat dengan sel endotel, dan jumlah trombosit yang berfungsi normal dibutuhkan untuk menjaga stabilitas pembuluh darah. Viral load dalam darah yang tinggi dan kemungkinan tropisme virus pada sel endotel, trombositopenia parah juga disfungsi trombosit meningkatkan kerapuhan kapiler dan selanjutnya bermanifestasi pada petechiae, rentan memar, dan perdarahan mukosa gastrointestinal. Infeksi juga menstimulasi perkembangan antibodi spesifik dan perlawanan DEN-V oleh respon imun seluler. DBD juga

mengakibatkan permeabilitas vaskular dan koagulopati meningkat pada saat antibodi IgM bereaksi silang dengan sel endotel, plasmin, trombosit, dan loop. Heterolog virus diikat oleh IgG yang meningkat yang kemudian meningkatkan infeksi pada *antigen-presenting cell* (APC), sehingga berkontribusi meningkatkan viral load sekunder. Viral load yang tinggi menstimulasi sel T yang reaktif silang baik rendah ataupun tinggi. Sel- T reaktif silang menunda virus-clearing, memproduksi sitokin pro-inflamasi serta perantara lain, hingga tingkat faktor terlarut yang tinggi tersebut menginduksi perubahan sel endotel yang menuju pada karakteristik koagulopati dan DSS plasma leakage (Martina *et al.*, 2009).

2.1.6 Faktor Resiko DBD

DBD dapat dipengaruhi oleh beragam faktor atau multifaktorial yang berasal dari agen, host, dan lingkungan (Wahyuliati & Endarto, 2018). Faktor-faktor tersebut diantaranya :

a. Agen

Agen ialah penyebab dari DBD. Agen penyebab dari DBD yaitu adanya DEN-V. Virus tersebut adalah salah satu dari genus *Flavivirus* (Arbovirus Kelompok B). Masa inkubasi virus di tubuh manusia yaitu 3-7 hari, selama 7 hari tersebut manusia yang telah terinfeksi DEN-V merupakan sumber penular dari DBD (Khetarpal & Khanna, 2016).

b. Host

Host yakni manusia yang kemungkinan terjangkit penyakit DBD, biasanya dipengaruhi oleh umur, tingkat pendidikan, serta faktor geografis dari wilayah tempat tinggal.

c. Lingkungan

Letak geografis mempengaruhi timbulnya penyakit DBD di suatu tempat. DBD mayoritas terjadi di negara tropis dan subtropis. Kejadian DBD sering kali ditemukan pada negara yang memiliki musim hujan dengan kadar hujan tinggi, hal ini

disebabkan nyamuk yang membawa DEN-V lebih banyak ditemukan pada iklim yang dingin dan lembab untuk keberlangsungan masa inkubasi (Paramita & Mukono, 2018). Adapun terdapat dua jenis lingkungan yang dapat meningkatkan risiko penyebaran DEN-V yakni lingkungan biologi yang berupa kepadatan vektor, keberadaan jentik pada container dan lingkungan sosial berupa kepadatan hunian rumah, dukungan petugas kesehatan, pengalaman mendapat penyuluhan kesehatan, pekerjaan, pendidikan, pengalaman sakit DBD, kebiasaan menggantung pakaian. (Ariani,2016).

2.1.7 Manifestasi Klinik

Menurut Halstead (2017), manifestasi klinis dari DBD didasarkan pada kriteria tanda gejala penyakit yang meliputi :

- a. Demam tinggi tiba-tiba 2-7 hari (suhu 38°-40° C).
- b. Manifestasi perdarahan dapat dibuktikan dengan:
 - 1) Hasil uji tourniquet positif (+)
 - 2) Ptechiaie atau tanda pendarahan di hari pertama demam. Petchiae yakni bintik merah yang tetap bertahan meskipun diuji melalui pemberian tekanan.
 - 3) Epistaksis, merupakan perdarahan melalui rongga hidung (mimisan), penderita yang mengalami epitaksis harus ditanyakan riwayat epitaksis sebelumnya hal ini sangatlah penting dalam penentuan diagnosis.
 - 4) Perdarahan gusi, adalah keluarnya darah dari gusi secara spontan. Perdarahan gusi jarang ditemukan.
 - 5) Hematemesis, adalah muntah darah yang dapat berupa darah segar maupun darah hitam.
 - 6) Melena, adalah sekresi tinja berwarna hitam akibat perubahan warna darah.
 - 7) Hematuria, yakni adanya darah dalam urin (Halstead, 2017).

- 8) Hepatomegali pada awal fase DBD, tetapi gejala ini tidak menjadi tolak ukur tingkat keparahan DBD. Seseorang yang mengalami gejala hepatomegali akan merasakan nyeri tekan pada daerah sekitar abdomen (Halstead, 2017).
- 9) Renjatan (syok), ialah sebuah kondisi kritis yang biasanya ditandai dengan terganggunya perfusi jaringan sistemik. (Halstead, 2017). Berikut beberapa tanda dan gejala seseorang mengalami syok menurut Lee (2019) :
 - a) Terasa dingin pada ujung hidung, jari, dan ekstermitas bawah.
 - b) Mengalami kegelisahan.
 - c) Sianosis disekitar mulut.
 - d) Nadi cepat, lemah, kecil dan tidak teraba.
 - e) Hipotensi (menjadi 20 mmHg atau kurang), renjatan diakibatkan oleh rusaknya kapiler darah yang menyebabkan terjadinya kebocoran plasma atau hemoragi ke daerah ekstrasvaskuler. (Lee, 2019).
- c. Trombositopenia, ialah kondisi ketika jumlah trombosit dalam darah dalam rentang kurang dari normal (kurang dari 150.000-450.000/mm³). Gejala ini sering ditemukan pada fase awal yaitu hari sakit ketiga sampai hari ketujuh. Pemeriksaan trombosit dilakukan secara berulang sampai didapatkan pemeriksaan kadar trombosit di kisaran normal atau menunjukkan indikasi mengalami DBD. Trombosit setidaknya diperiksa dalam dua kali. Pemeriksaan pertama ketika pasien datang ke Rumah Sakit, apabila ditemukan hasilnya normal maka akan dilakukan pemeriksaan ulang pada hari kelima sakit dan untuk lebih meyakinkan hasil pemeriksaan maka lakukan kembali pemeriksaan trombosit di hari keenam hingga hari ketujuh sakit (Halstead, 2017).
- d. Hemokonsentrasi, yaitu peningkatan hematokrit sebanyak 20% atau lebih. Hematokrit ialah kadar sel darah merah terkandung dalam darah yang

mempunyai nilai normal pada pria yaitu 38,8% - 50 %, pada wanita yaitu 34,9 % - 44,5 %. Seseorang yang mengalami DBD, pada umumnya meningkatnya nilai hematokrit dialami pada fase awal yaitu hari ketiga dan semakin tinggi menurut progres keparahan penyakit. Peningkatan tersebut merupakan bagian dari manifestasi klinis laboratorium yang terjadi ketika plasma mengalami kebocoran berinfiltrasi ke daerah ekstrasvaskuler diikuti efusi cairan serosa melewati kapiler yang rusak, yang pada akhirnya mengakibatkan menurunnya plasma darah serta menyebabkan syok hipovolemik dengan gangguan sirkulasi. Pada kasus DBD dengan perdarahan kadar hematokrit akan menurun (Halstead, 2017).

2.2 Derajat Keparahannya DBD

Keparahan penyakit DBD dibedakan menjadi 4 (empat) tingkatan yang didasarkan pada tanda, gejala dan hasil pemeriksaan laboratorium. Derajat III-IV merupakan DSS, sedangkan keberadaan trombositopenia dengan hemokonsentrasi menjadi pembeda antara derajat I-II dengan DD. Rincian tanda-gejala serta hasil pemeriksaan laboratorium ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Derajat Keparahan DBD

DD/DBD	Derajat	Tanda dan gejala	Laboratorium
DD		Demam disertai dengan minimal 2 gejala: <ul style="list-style-type: none"> • Nyeri kepala • Nyeri retro-orbital • Nyeri otot • Nyeri tulang • Ruam kulit makulopapular • Manifestasi perdarahan • Tidak ada tanda pembesaran plasma 	<ul style="list-style-type: none"> • Leukopenia (jumlah leukosit ≤ 4000 sel/mm³) • Trombositopenia (jumlah trombosit < 100.000 sel/mm³) • Peingkatan hematokrit (5%-10%) • Tidak ada bukti pembesaran plasma
DBD	I	Demam dan manifestasi perdarahan (uji bending positif) dan tanda pembesaran plasma.	Trombositopenia < 100.000 sel/mm ³ , peningkatan hematokrit $\geq 20\%$
DBD	II	Seperti derajat I ditambah perdarahan spontan	Trombositopenia < 100.000 sel/mm ³ , peningkatan hematokrit $\geq 20\%$
DBD*	III	Seperti derajat I atau II ditambah kegagalan sirkulasi (nadi lemah, tekanan nadi ≤ 20 mmHg, hipotensi, gelisah, diuresis menurun)	Trombositopenia < 100.000 sel/mm ³ , peningkatan hematokrit $\geq 20\%$
DBD*	IV	Syok hebat dengan tekanan darah dan nadi yang tidak terdeteksi	Trombositopenia < 100.000 sel/mm ³ , peningkatan hematokrit $\geq 20\%$

Diagnosis infeksi dengue: Gejala klinis + trombositopenia + hemokonsentrasi, dikonfirmasi dengan deteksi antigen virus dengue (NS-1) atau dan diuji serologi anti dengue positif (IgM anti dengue atau Igm/IgG anti dengue positif)

(sumber : WHO, 2011)

2.3 Demam Berdarah Pada Anak

Anak-anak berkemungkinan lebih banyak terserang DBD (Prasetyani, 2015). Anak-anak usia < 15 tahun lebih sering terserang infeksi DBD dan menjadi penyebab kematian yang begitu tinggi. Permulaan kondisi wabah di sebuah negara, didapati insiden DBD dengan proporsi terbanyak (berkisar antara 86-95%) ditemukan pada anak berusia dibawah 15 tahun. Anak dengan status gizi buruk dan obesitas akan lebih mudah tertular dan terinfeksi DENV daripada anak normal. Anak memiliki

resiko terinfeksi lebih tinggi hal ini berhubungan dengan imunitasnya yang pada umumnya masih rendah (Permatasari *et al.*, 2015).

Menurut Alejandria 2015, penanganan DBD melalui pemberian perawatan suportif adekuat dapat mengurangi risiko kematian sekitar 20%, dan bahkan bisa turun menjadi 1%. Penyebab DBD yang cenderung tinggi pada anak dikaitkan dengan sistem imun yang lebih rentan terhadap penyakit dan karena kewaspadaan anak terhadap gigitan nyamuk pembawa virus DENV tergolong rendah (Susmaneli, 2011; Wita, 2014). Anak-anak juga sering kali menghabiskan waktu untuk bermain di lingkungan outdoor atau di luar rumah juga saat di sekolah. Lokasi-lokasi umum serta pemukiman merupakan lokasi potensial bagi transmisi penyakit DBD karena pada lokasi tersebut merupakan habitat yang disukai oleh nyamuk vektor DBD (Wita, 2014). Kemenkes RI (2016) juga menyatakan sebagian besar kelompok usia < 15 tahun adalah yang paling sering terpapar DBD (43,44 %), diikuti oleh kelompok usia 15-44 tahun sebesar 33,25 %. Usia paling rentan terpapar DBD yaitu < 15 tahun karena usia tersebut merupakan usia sekolah sehingga memiliki keterpaparan yang tinggi terhadap gigitan nyamuk (Tomia *et al.*, 2020).

2.4 Faktor-Faktor Yang Dapat Mempengaruhi Keparahan DBD

2.4.1. Umur

Faktor umur belum bisa dijadikan tolak ukur seseorang mengalami DBD. Dengan ini disimpulkan bahwa semua golongan umur dapat terinfeksi DEN-V, risiko terinfeksi DBD akan mengalami penurunan ketika seseorang telah diatas usia 15 tahun (Iman, 2020).

2.4.2. Jenis Kelamin

Perempuan memiliki risiko lebih tinggi terjadi DBD hal ini dikarenakan dinding kapiler perempuan lebih cenderung dapat mengalami peningkatan permeabilitas kapiler sehingga mengakibatkan mudahnya mengalami perdarahan mukosa seperti pada gastrointestinal, hidung, gusi, dan vagina. Selain itu berdasarkan intensitas pekerjaan yang tinggi dan tingkat kepedulian terhadap lingkungan dalam pencegahan

penyakit DBD yang kurang, laki-laki mempunyai tingkat risiko mengalami DBD lebih tinggi (WHO, 2011).

2.4.3. Ras

Pada orang kulit putih infeksi virus dengue lebih berat dibandingkan dengan orang negro. Salah satu keterangan menyebutkan bahwa adanya perbedaan yang bermakna mengenai perkembangbiakan virus dengue pada orang kulit putih dibandingkan dengan orang kulit hitam (Sutaryo, 2004). Populasi orang kulit putih lebih berisiko dibanding orang berkulit gelap, hal ini dikarenakan pada ras kulit putih lebih banyak ditemukan DEN-V berkembang biak di sel mononuclear pada orang kulit putih (Iman, 2021).

2.4.4. Nutrisi

Seseorang yang memiliki gizi yang cukup akan mempunyai antibodi yang baik terhadap perlawanan virus di dalam tubuh, karena mempunyai reaksi antigen yang baik ketika tubuh mengalami proses infeksi DEN-V. (Iman, 2021). Penyakit yang berpotensi fatal yang disebabkan oleh adanya infeksi virus dengue, pengobatannya akan menjadi lebih sulit di masa depan. Hal ini disebabkan karena lebih banyak orang di seluruh dunia menjadi kelebihan berat badan dan obesitas. Pasien yang terinfeksi oleh virus dengue akan mengalami permeabilitas kapiler dengan komplikasi banyak cairan di paru-paru yang membuat sulit bernapas. Pada orang yang memiliki indeks masa tubuh tinggi, kapiler secara intrinsik lebih mungkin bocor sehingga bisa menjadi lebih buruk dalam infeksi dengue (Lyn, 2010.).

2.4.5. Imunitas

Imunitas merupakan daya tahan tubuh terhadap benda asing atau disebut juga sistem kekebalan tubuh. Jika sistem kekebalan tubuh rendah atau menurun, maka dengan mudah akan terserang penyakit. Populasi dengan imunitas rendah lebih berisiko terkena DBD (Candra, 2010; Hasan *et al.*, 2016).

2.5 Leukosit

2.5.1 Definisi

Leukosit ialah sel darah yang melindungi tubuh terhadap kuman penyakit yang menyerang tubuh dengan cara fagosit, menghasilkan antibodi. Leukosit terbagi atas limfosit, monosit, basofil, neutrofil/heterofil dan eosinofil. Adanya perubahan jumlah leukosit dalam sirkulasi darah bisa diartikan sebagai timbulnya agen penyakit, peradangan, penyakit autoimun atau reaksi alergi (Lestari *et al.*, 2013). Pembentukan leukosit (hemopoiesis) membutuhkan asupan protein dalam bentuk asam amino. Konsumsi protein yang rendah berarti asam amino yang dihasilkan juga rendah. Protein berkaitan erat dengan pembentukan darah (hemopoiesis) (Erniasih & Saraswat, (2006).

Tabel 2. Nilai Normal Sel-Sel Darah

Sel	Sel/ μ L (Rata-Rata)	Kisaran Normal
Sel darah putih total	9000	4000-11000
Netrofil	5400	3000-6000
Eosinofil	275	150-300
Basofil	35	00-100
Limfosit	2750	1500-4000
Monosit	540	300-600
Eritrosit pada pria	5,4 x 10 ⁶	
Eritrosit pada wanita	4,8 x 10 ⁶	
Trombosit	300.000	200.000-500.000

(sumber : Ganong, 2002)

2.5.2 Fungsi Leukosit

Secara umum fungsi utama leukosit adalah immune system, tetapi terdapat mekanisme yang berbeda pada setiap fraksi leukosit. Monosit dalam melaksanakan fungsi sistem imun berperan sebagai macrophage yakni dengan menelan dan menghancurkan sel, mikroorganisme dan benda asing yang bersifat patogen. Eosinofil memiliki fungsi sistem imun dengan cara melisiskan sebagaimana fungsi kimiawi yaitu secara enzimaatik (Isroli *et al.*, 2009). Fungsi neutrofil ialah sebagai garis pertahanan pertama pada saat melawan infeksi bakteri, ketika tidak ada infeksi maka neutrofil tidak terpengaruh. Peningkatan presentase heterofil akan

terjadi ketika terdapat penyakit infeksi bakteri dalam tubuh (Napirah *et al*, 2013). Limfosit berperan untuk merespon antigen (benda-benda asing) dengan cara membentuk antibodi dan pengembangan imunitas (Bikrisirna, 2013).

Terjadinya perubahan kondisi yang berubah disetiap saat maka akan mengakibatkan perubahan fisiologis yang akan berakibat juga pada perubahan nilai hematologi. Salah satu contohnya adalah manusia yang terkena infeksi bakteri secara akut akan memperlihatkan perubahan suhu tubuh. Perubahan ini disebabkan adanya aktivitas sistem kekebalan tubuh yang bekerja melawan agen penyakit. Jika kita melihat dari nilai hematologi, jumlah leukosit dalam darah akan mengalami peningkatan (Ma'ruf *et al*, 2005).

Respon leukosit akan muncul pada keadaan fisiologis normal dan patologis. Manifestasi respon leukosit berupa penurunan atau peningkatan salah satu atau beberapa jenis sel leukosit. Hal ini dapat memberikan petunjuk terhadap kehadiran suatu penyakit dan membantu dalam diagnosa penyakit yang diakibatkan oleh agen tertentu (Jain, 1993).

2.5.3 Jenis-Jenis Leukosit

a. Kategori Leukosit

1) Granulosit

Granulosit adalah sel darah putih yang di dalam sitoplasmanya terdapat granula-granula. Granula-granula ini mempunyai perbedaan kemampuan mengikat warna misalnya pada eosinofil mempunyai granula berwarna merah terang, basofil berwarna biru dan neutrofil berwarna ungu pucat (Muti, 2021).

2) Agranulosit

Agranulosit adalah bagian dari sel darah putih dimana mempunyai inti sel satu lobus dan sitoplasmanya tidak bergranula. Leukosit yang termasuk agranulosit adalah limfosit, dan monosit (Tarwoto, 2007).

b. Jenis Leukosit

1) Neutrofil

Neutrofil berada dalam sirkulasi hanya sekitar 7 jam. Neutrofil merupakan sel fagosit yang berespons terhadap rangsangan kemotaksis dengan bermigrasi ke lokasi-lokasi infeksi, inflamasi atau kematian sel. Prosesnya ialah menggelinding sepanjang endotel, melekat ke reseptor endotel spesifik, berjalan menembus dinding kapiler (diapedesis) dan bermigrasi melewati jaringan sebagai respons terhadap zat kemotaksin. Neutrofil menelan bakteri dan material asing lain di jaringan dengan proses yang disebut dengan fagositosis. Proses ini melibatkan jala-jala pseudopodia di sekitar partikel yang diikuti penyatuan sehingga mengakibatkan bakteri atau partikel asing terperangkap di dalam vakuola fagositik di dalam sitoplasma. Granula neutrofil (yang mengandung enzim proteolitik dan mieloperoksidase) akan dilepaskan ke vakuola fagosit, tempat dimana pembentukan H₂O₂ dan oksigen reaktif lainnya. Hasil akhirnya ialah mikroba terbunuh dan terjadi proteolisis fagosom. Neutrofil biasanya menghabiskan waktu sekitar 30 jam di jaringan (Bain, 2010).

2) Eosinofil

Sel-sel ini mirip dengan neutrofil, letak perbedaannya terlihat pada granula sitoplasmanya yang lebih kasar dan lebih merah dan jarang terdapat lebih dari tiga lobus inti. Mielosit eosinofil dapat dikenali tetapi untuk stadium yang lebih dini tidak dapat dibedakan dengan prekursor neutrofil. Selain itu perbedaan masa singgah eosinofil dalam darah lebih panjang dibanding neutrofil. Sel-sel ini termasuk eksudat radang dan mempunyai peran khusus yakni sebagai respon alergi, pertahanan terhadap parasit dan pembuangan fibrin yang terbentuk selama peradangan (Hoffbrand & Moss, 2011).

3) Basofil

Sel ini jarang ditemukan dalam darah tepi normal. Basofil memiliki banyak granula sitoplasma yang gelap yang menutupi inti serta mengandung heparin dan histamin. Dalam jaringan basofil menjadi sel mast. Basofil memiliki lokasi pengikatan imunoglobulin E (IgE) DNA degranulasinya yang disertai dengan pelepasan histamin. Sebelum pindah ke dalam jaringan tempat mereka melaksanakan fungsi fagositnya. Dalam aliran darah terdapat dua kumpulan yang biasanya besarnya hampir sama: kumpulan yang bersirkulasi ("*circulating pool*", termasuk dalam hitung sel darah) dan kumpulan yang menepi ("*marginating pool*", tidak termasuk dalam hitung sel darah). Basophil bisa bertahan sekitar 4-5 hari dalam jaringan sebelum dihancurkan selama tindakan pertahanan atau sebagai akibat penuaan (Hoffbrand dan Moss, 2011).

4) Monosit

Monosit biasanya lebih besar daripada jenis leukosit lainnya dan mempunyai inti sentral yang besar dan berbentuk lonjong atau melekok dengan kromatin yang menggumpal. Sitoplasmanya yang banyak tepulas biru dan mengandung banyak vakuol halus, memberikan gambaran kaca yang diasah. Sering kali juga terdapat Granula sitoplasma. Prekursor monosit dalam sumsum tulang (monoblas dan promonosit) sulit dibedakan dengan mieloblas dan monosit. Sel hanya menghabiskan waktu yang singkat dalam sumsum tulang dan setelah bersirkulasi selama 20-40 jam, meninggalkan darah untuk memasuki jaringan tempat mereka mengalami pematangan dan menjalankan fungsi utamanya. Jangka hidup ekstravaskular monosit setelah transformasinya menjadi makrofag (histiosit)

dapat mencapai beberapa bulan atau bahkan tahunan. Monosit dapat mempunyai fungsi spesifik di jaringan yang berbeda (misal kulit, usus, hati). Salah satu galur yang sangat penting adalah sel dendritik yang terlibat dalam presentasi antigen kepada sel T (Hoffbrand & Moss, 2011).

5) Limfosit

Limfosit merupakan sel yang lebih kecil daripada granulosit dan memiliki nukleus bulat. Beberapa diantaranya memiliki sedikit granula sitoplasma. Limfosit dalam terdiri dari tiga galur, yaitu sel B, sel T dan sel pembunuh alamiah (*natural killer/NK*) yang dalam sirkulasi kelihatan sangat mirip satu sama lain. Sel B berasal dari sumsum tulang. Sel B bermigrasi dari aliran darah ke kelenjar limfe atau jaringan limfoid lain, tempat mereka terpajan terhadap antigen yang disodorkan kepadanya oleh sel dendritik (sel penyaji antigen/*antigen-presenting cells*). Limfosit keluar dari aliran darah melalui vena berendotel tinggi di kelenjar limfe dan vena pasca-kapiler di jaringan limfoid lain. Pajanan terhadap antigen menyebabkan mutasi somatik sehingga bertahan terus dan dimatangkan limfosit yang sangat mampu mengenali antigen menjadi sel B memori dan sel plasma yang menyekresi antibodi, yang penting dalam imunitas humoral (Bain, 2010).

Sel T juga berasal dari sumsum tulang, tetapi mengalami pematangan di timus. Setelah pematangan di timus, limfosit ini bermigrasi ke kelenjar limfe dan ke jaringan limfoid lain. Sel T memiliki beberapa jenis dengan fungsi yang berbeda. Beberapa berfungsi pada respons imun yang dimediasi oleh sel, dengan mengikat dan merusak sel-sel atau mikroorganisme yang diselaputi antibodi (sel T sitotoksik). Sel T juga mengatur fungsi sel B, dengan berperan sebagai

sel pembantu atau sel penekan; mengaktifkan makrofag; serta menarik dan mengaktifkan neutrofil. Beberapa sel lainnya menyerupai sel NK yang mempunyai efek sitotoksik tanpa perlu mengenali antigen. Terdapat juga turunan sel T yang memiliki fungsi pengaturan, termasuk menjaga toleransi imun (Bain, 2010).

Sel NK adalah bagian dari respons imun almah tubuh, yang mampu melawan sel kanker dan sel asing, meskipun sel-sel tersebut tidak terbungkus oleh antibodi. Limfosit yang mengandung granula adalah sel NK atau sel T sitotoksik. Dengan kata lain, tidak mungkin dapat dibedakan sel T dari sel B, dari gambaran disediakan apus darah tepi. Limfosit menjalani sirkulasi ulang antara sistem limfatik dan aliran darah. Sel darah putih ini memerlukan waktu yang berbeda-beda selama periode sirkulasi tersebut. Ketahanan hidup limfosit sangat bervariasi tetapi, pada beberapa kasus, limfosit dapat bertahan bertahun-tahun (Bain, 2010).

2.6 Virus Dengue (DEN-V)

Virus dengue berada dalam kelompok B *Arthropoda Borne Viruse* (arboviruses) yang merupakan sebuah virus yang penularannya dibawa oleh insekta. DEN- V berada dalam genus Flavivirus yang jenisnya terdiri dari empat jenis serotipe, yaitu DEN-1, 2, 3 dan 4. Seseorang yang tinggal di wilayah endemis dengue mempunyai potensi untuk terinfeksi tiga sampai empat serotipe. Infeksi primer oleh salah satu serotipe memberikan antibodi pada serotipe lain, tetapi infeksi sekunder oleh serotipe lainnya tidak dapat memberikan proteksi optimal pada serotipe lain (Murugesan & Manoharan, 2019).

Berbagai serotipe DEN-V tersebut sering ditemukan di berbagai daerah di Indonesia. DEN-V telah mengalami peningkatan secara signifikan dalam jangka waktu 20 tahun terakhir, sehingga membuat hal tersebut menjadi salah satu patogen terburuk yang ditularkan melalui nyamuk di negara-negara tropis yang sekarang ini diperkirakan sebanyak 390 juta

infeksi telah terjadi disetiap tahun yang mayoritas nya disebabkan oleh infeksi DEN-V yang bersifat asimtomatik atau subklinis (Guzman *et al.*, 2016).

Masa inkubasi dari proses infeksi virus tersebut ialah 3-14 hari, sedangkan periode penyakit yang dapat disebabkan oleh DEN-V adalah 3-7 hari. Tanda dan gejala yang ditimbulkan oleh virus ini diantaranya nyeri retroorbital, sakit di kepala, nyeri otot, tulang, dan sendi, makulopapular atau ruam makula serta manifestasi hemoragik minor seperti petekie, purpura, ekimosis, epistaksis, gusi berdarah, hematuria, serta test tourniquet positif (+) (Muller *et al.*, 2017). Berikut tingkatan takson dari DEN-V yaitu:

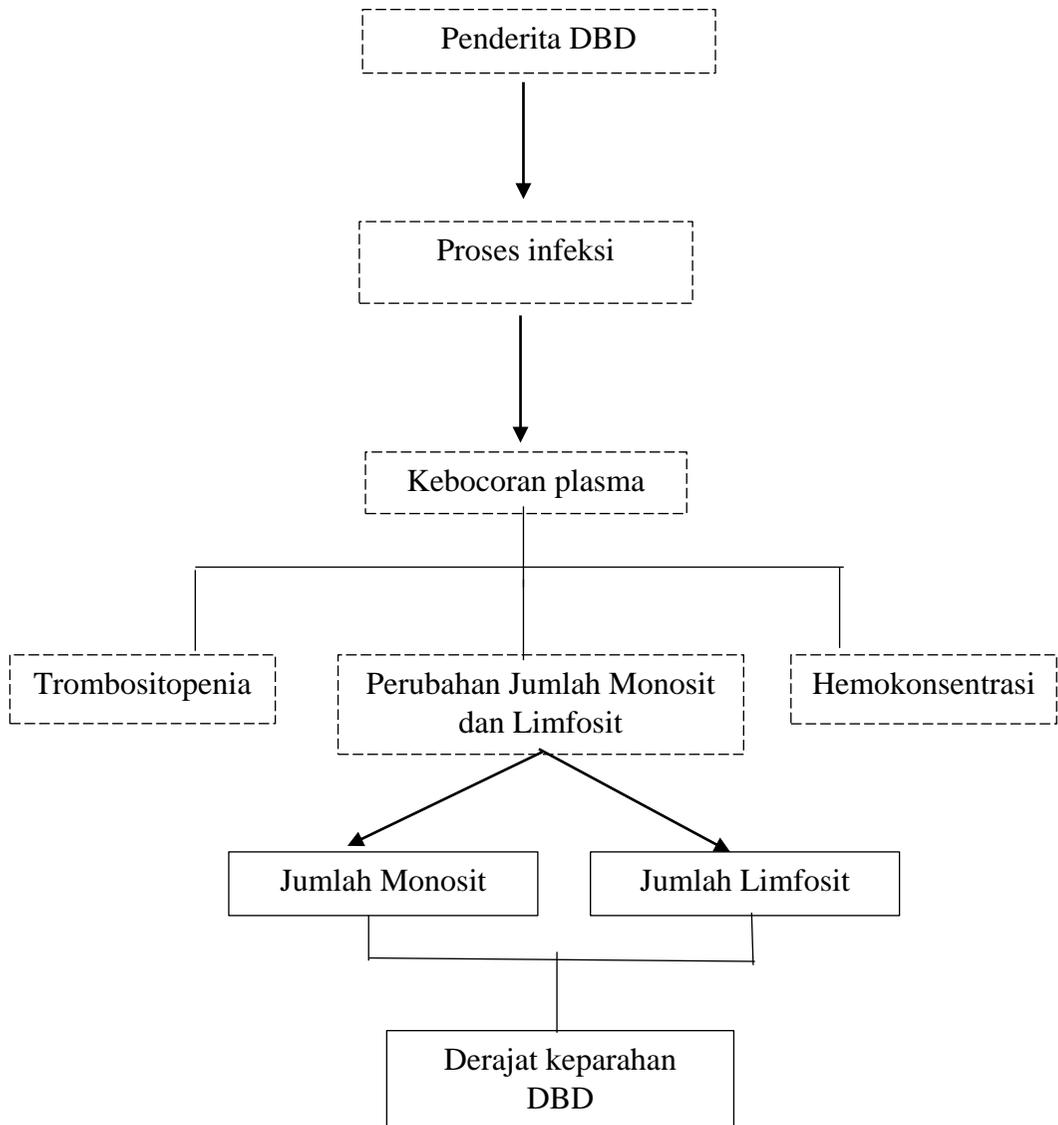
<i>Kingdom</i>	: Orthonavirae
<i>Phylum</i>	: Kitrinoviricota
<i>Class</i>	: Flasuviricetes
<i>Order</i>	: Amarillovirales
<i>Family</i>	: Flaviviridae
<i>Genus</i>	: Flavivirus
<i>Species</i>	: Dengue virus (Iman, 2021)

DEN-V yang telah matang memiliki ukuran 40-50 nm, memiliki amplop lipid, memiliki materi genetik RNA berukuran 11 kb dan dilindungi oleh nukleokapsid icosahedral. *Open reading frame* (ORF) tunggal genom RNA DEN-V terdiri dari dua untranslated region (UTR) yang mempunyai ukuran 100 pb dan 450 pb. Urutan gen yang dimiliki virus yaitu *5-C-prM-E-NS1-NS2a-NS2b-NS3-NS4a-NS4b-NS5-3* dengan kode prekursor poliprotein mencapai 3,4 ribu asam amino yang akan diproses untuk menghasilkan tiga protein penyusun struktur virus yaitu capsid (C), premembrane (prM), dan envelope (E) serta 7 protein nonstruktural yaitu *NS1*, *NS2a*, *NS2b*, *NS3*, *NS4a*, *NS4b*, dan *NS5* oleh protease virus dan sel host (Murugesan & Manoharan, 2019). Protein *NS2* (*NS2a* dan *NS2b*) memiliki peran pada proses poli-protein dan menjadi kofaktor aktivitas protease viral *NS3* pada sitosol. *NS4* (*NS4a* dan *NS4b*) mengkode protein *NS1* untuk membantu virus membentuk ikatan membran dalam kompleks penggandaan RNA, sedangkan

protein *NS5* adalah RNA polimerase yang dikode oleh DNV (Byk & Gamarnik, 2016).

Gen *NS1* memiliki berat molekul mencapai 46 hingga 50 kDa dan mengandung sekitar 353-354 asam amino. Protein *NS1* memiliki peran dalam proses maturasi dan pengan dan RNA virion menjadi elemen penting dalam imunopatogenesis penyakit dengue. Protein *NS1* memiliki imunogenisitas yang tinggi dan dapat meningkatkan antibodi dengan cara mengikat komplemen (Sahili & Lescar, 2017). Infeksi DEN-V dapat meningkatkan antigen *NS1* selama awal tahap klinis infeksi primer maupun sekunder. Glikoprotein *NS1* berpotensi dalam proses pengembangan diagnostik dengue. Protein rekombinan *NS1* mempunyai nilai prediksi diagnosis (sensitivitas dan spesifitas) yang tinggi pada serum pasien yang telah terinfeksi virus dengue secara akut (Alagarasu, 2016).

2.7 Kerangka Pikir



Gambar 1. Kerangka Pikir

Keterangan :

Diteliti



Tidak Diteliti

