

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Definisi Demam

Demam merupakan kondisi di mana suhu tubuh melebihi batas normal, di mana rentang suhu normal tubuh manusia berkisar antara 36-37°C. Saat mengalami demam, suhu tubuh bisa naik di atas 37°C. Penyebab demam dapat beragam, termasuk karena adanya infeksi atau ketidakseimbangan antara produksi dan pengeluaran panas. Meskipun begitu, demam memiliki peran penting dalam merangsang pengembangan imunitas, baik yang spesifik maupun nonspesifik, untuk membantu proses pemulihan tubuh, meningkatkan pertahanan terhadap infeksi, dan juga sebagai tanda bahwa tubuh sedang mengalami gangguan kesehatan. Klasifikasi demam berdasarkan durasinya dapat dibagi menjadi dua kelompok, yaitu demam kurang dari 7 hari (demam pendek) dengan gejala lokal yang jelas, sehingga diagnosis penyebabnya dapat ditentukan melalui riwayat kesehatan, pemeriksaan fisik, atau tanpa perlu bantuan uji laboratorium, seperti contohnya pada kasus tonsilitis akut. Sementara demam yang berlangsung lebih dari 7 hari, tanpa adanya gejala lokal yang jelas, memerlukan penggunaan uji laboratorium untuk mengidentifikasi penyebabnya, seperti dalam kasus demam tifoid. Terakhir, ada juga demam yang penyebabnya tidak diketahui, di mana mayoritas dari kasus ini dapat disebabkan oleh sindrom virus (Hermansya *at al.*, 2020).

2. Definisi Demam Berdarah Dengue

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan salah satu bentuk penyakit yang endemik di daerah-daerah tropis serta sebagian wilayah subtropis. Penyakit ini disebabkan oleh virus dengue dan penularannya terjadi melalui vektor perantara, yaitu nyamuk *Aedes aegypti*. Fakta ini menimbulkan keperhatian karena penyebarannya dapat terjadi dengan cepat dalam suatu wilayah, dan meskipun upaya pengendalian telah dilakukan, hasilnya masih belum memuaskan. DBD menjadi sebuah ancaman yang serius, terutama karena penularannya tidak hanya terbatas pada lingkungan perkotaan, tetapi juga semakin

banyak kasus yang melanda wilayah pedesaan saat ini. Hingga saat ini, masih belum ada model pengendalian DBD yang terbukti efektif, terutama dalam hal model yang mampu mengoptimalkan partisipasi masyarakat. Bahkan, dalam satu bulan saja, jumlah kasus DBD di daerah endemik dapat mencapai puluhan orang (Suryowati *et al.*, 2018).

3. Epidemiologi

Demam Berdarah Dengue (DBD) pertama kali teridentifikasi pada tahun 1952 di Manila, Filipina. Kemudian, penyakit ini menyebar ke berbagai negara seperti Malaysia, Thailand, Indonesia, dan Vietnam. Demam berdarah dengue ini pada tahun 1968, kasus DBD pertama kali dilaporkan di Indonesia, yaitu di kabupaten Surabaya, dan laporan tentang kasus ini juga muncul di Jakarta pada tahun 1969. Pada tahun 1998, selama epidemi DBD, tercatat sebanyak 47.573 kasus (Insiden Rate 27,09 per 100.000 penduduk), dengan laporan 1.527 kematian (Case Fatality Rate=3,2%). Pada tahun 2004, jumlah kasus DBD dilaporkan mencapai 78.690 kasus setiap bulan, dengan 954 kematian (CFR=1,2%). Sebuah Kejadian Luar Biasa (KLB) yang baru-baru ini terjadi pada periode (Desember 2004 hingga Februari 2005).

Virus dengue tercatat sebagai penyebab sakit yang menduduki peringkat kedelapan di sejumlah negara di wilayah Asia Tenggara dan Pasifik Barat. Dengue menyebabkan wabah berulang di Indonesia, dengan anak-anak di kelompok usia 4-10 tahun menjadi kelompok yang paling banyak terinfeksi. Data yang tersedia hingga akhir tahun 2005 menunjukkan bahwa Demam Berdarah Dengue (DBD) telah ditemukan di seluruh provinsi di Indonesia. Hal ini menunjukkan bahwa hampir seluruh populasi manusia memiliki potensi terinfeksi virus dengue, meskipun sebagian besar infeksi bersifat tanpa gejala yang jelas (C.Nusa *et al.*, 2015).

Dilaporkan sejumlah 10.517 kasus, dengan tercatat 182 kematian (CFR 1,73%) di seluruh 30 provinsi. Pada tahun 2005, Indonesia menjadi penyumbang utama kasus Demam Berdarah Dengue (DBD) di kawasan Asia Tenggara (53%), dengan jumlah kasus mencapai 95.270 dan tercatat 1.298 kematian (CFR 1,36%). Terjadi peningkatan sebesar 17% dalam jumlah

kasus dan 36% dalam angka kematian dibandingkan dengan tahun 2004. Jumlah kasus yang dilaporkan pada tahun tersebut merupakan yang tertinggi dalam sejarah DBD di Indonesia(Sukohor A, 2014).

Demam Berdarah Dengue (DBD) telah menjadi isu kesehatan global yang semakin meningkat jumlah penderitanya di seluruh dunia. DBD merupakan penyakit yang melanda lebih dari 100 negara tropis di berbagai wilayah seperti Afrika, Amerika, Mediterania Timur, dan Asia Tenggara. Pada tahun 2020, tercatat sejumlah 108.303 kasus DBD dilaporkan. Jumlah kabupaten dan kota yang terjangkit DBD pada tahun yang sama mencapai 477, mencakup 92,8% dari total kabupaten dan kota di Indonesia(Tengah, 2022).

Berdasarkan data dari kementerian kesehatan Timor-Leste, (2022) sejak awal bulan Januari 2022 hingga saat ini, telah teridentifikasi sebanyak 4.003 individu yang menderita Demam Berdarah Dengue (DBD) dan 50 orang telah meninggal dunia akibat penyakit tersebut. Kasus-kasus ini telah tercatat di beberapa wilayah, dengan Kota Madya Dili melaporkan sebanyak 2.664 kasus, sementara Manatuto melaporkan 172 kasus, Ermera 107 kasus, Baucau 251 kasus, Manufahi 162 kasus, Covalima 126 kasus, Liquica 111 kasus, Bobonaru 52 kasus, Aileu 87 kasus, Viqueque 68 kasus, Ainaro 45 kasus, Lautem 153 kasus, dan juga lima kasus dilaporkan dari Wilayah Administrasi khusus Oecusse-Ambeno (RAEOA).

4. Etiologi Virus Dengue

Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) disebabkan oleh infeksi virus dengue. Virus dengue adalah jenis virus RNA yang memiliki susunan nukleokapsid dengan bentuk ikosahedral dan dibungkus oleh lapisan lipid kapsul. Virus ini tergolong dalam kategori arbovirus B, termasuk dalam famili flaviviridae, dan terklasifikasikan dalam genus flavivirus. Genus flavivirus memiliki morfologi berbentuk sferis dengan ukuran diameter sekitar 45-60 mm, menampilkan RNA sense positif yang terbungkus oleh selubung. Virus ini peka terhadap inaktivasi oleh senyawa kimia seperti dietil eter dan natrium dioksilat, serta tetap stabil pada suhu sekitar 70°C. Virus dengue memunculkan empat serotipe yang berbeda, yakni DEN-1,

DEN-2, DEN-3, dan DEN-4. Penyebaran virus ini ditularkan melalui vektor, nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*, meskipun beberapa jenis lain juga berperan dalam penularan. Nyamuk *Aedes aegypti* yang telah terinfeksi virus dengue dapat berkembang biak di genangan air bersih, baik dalam maupun di luar rumah, seperti dalam wadah di dalam rumah atau rongga di pohon, potongan bambu, daun, dan genangan air alami lainnya(Widiyaning *et al.*, 2018).

5. Patogenesis

Patogenesis yang rumit dari demam berdarah masih belum sepenuhnya dipahami. Hipotesis yang ada mengindikasikan bahwa virus dan mekanisme imun memiliki peran penting dalam perkembangan gejala klinis DBD, termasuk perdarahan, trombositopenia, kebocoran plasma, dan kegagalan organ. Virus dengue memasuki tubuh melalui gigitan nyamuk, dan saat infeksi awal terjadi, demam dengue mungkin akan muncul. Respons yang berbeda mungkin terjadi saat seseorang mengalami infeksi berulang dengan tipe virus dengue yang berbeda. Teori infeksi sekunder mengusulkan bahwa demam berdarah dengue mungkin terjadi ketika seseorang yang sebelumnya pernah terinfeksi dengue mengalami infeksi ulang dengan jenis virus dengue yang berbeda. Infeksi ulang ini akan merangsang respons antibodi yang kuat dalam beberapa hari, menghasilkan peningkatan tajam dalam antibodi IgG anti dengue. Selain itu, virus dengue juga dapat mereplikasi diri dalam limfosit yang mengalami transformasi, memungkinkan virus berkembang dalam jumlah yang signifikan(Masykur, 2022).

6. Vektor *Aedes aegypti*

Vektor utama di Indonesia adalah nyamuk betina *Aedes aegypti*, dan juga nyamuk betina *Aedes albopictus*. Karakteristik dari nyamuk yang menjadi penyebab penyakit demam berdarah (*Aedes aegypti*) adalah sebagai berikut(Syafiqah, 2016):

- a. Menggigit dan menghisap darah pada siang hari.
- b. Hidup di sekitar rumah dan sering berada di dalam rumah.
- c. Memiliki tubuh yang kecil dengan warna hitam dan bintik-bintik putih.

- d. Bersarang dan bertelur di genangan air jernih di dalam maupun di sekitar lingkungan rumah.
- e. Tempat-tempat di dalam rumah yang menjadi tempat berkembang biak termasuk bak mandi, vas bunga, tempat minum burung, dan sebagainya.
- f. Cenderung hinggap pada pakaian yang digantung di dalam ruangan.



Gambar 2. 1 Nyamuk *Aedes Aegypti* dewasa (Arsin, 2013)

Jika individu terinfeksi virus dengue dan tergigit oleh nyamuk *Aedes aegypti*, virus dengue akan memasuki aliran darah yang dihisap oleh nyamuk tersebut. Di dalam tubuh nyamuk, virus dengue akan mengalami reproduksi melalui pembelahan diri dan menyebar ke seluruh bagian tubuh nyamuk. Mayoritas virus akan terlokasi di kelenjar air liur nyamuk (proboscis), yang kemudian akan masuk ke dalam kapiler darah saat nyamuk menggigit individu lain. Sebelum mengambil darah dari individu yang terinfeksi, nyamuk akan melepaskan air liur untuk mencegah pembekuan darah yang dihisapnya. Virus dengue akan ditularkan kepada individu lain melalui air liur nyamuk ini.

7. Manifestasi klinis

Manifestasi klinis pada penderita demam berdarah dengue antara lain adalah (Alvinasyrah, 2021):

a. Demam dengue

- 1) Myalgia atau Arthralgia
- 2) Leukopenia
- 3) Nyeri kepala
- 4) Manifestasi perdarahan seperti petekie atau uji banding positif

- 5) Nyeri retro orbital
- 6) Ruam kulit

b. Demam berdarah dengue

Berdasarkan kriteri WHO 2016 diagnosis demam berdarah ditegakkan bila semua hal ini di bawah ini dipenuhi :

- 1) Manifestasi perdarahan yang berupa :
 - a) Petekie, ekimosis, atau purpura
 - b) Uji torniquet posetif
 - c) Hematemesis atau melena
 - d) Perdarahan mukosa (epistaksis, perdarahan gusi), saluran cerna, tempat bekas suntikan
- 2) Tanda kebocoran plasma seperti : hipoproteinemi, asistes, efusi pleura
- 3) Trombositopenia $<100.000/\mu\text{l}$
- 4) Demam atau riwayat demam akut antara 2-7 hari, biasanya bersifat bifastik
- 5) Kebocoran plasma yang ditandai dengan
 - a) Peningkatan nilai hematokrit $>20\%$ dari nilai baku sesuai umur dan jenis kelamin
 - b) Penurunan nilai hematokrit $>20\%$ setelah pemberian cairan yang adekuat

c. Sindrom syok dengue

Seluruh kriteria diatas disertai dengan tanda kegagalan sirkulasi yaitu :

- a) Nadi cepat, lemah
- b) Penurunan kesadaran, gelisah
- c) Tekanan darah turun $<20 \text{ mmHg}$
- d) Hipotensi
- e) Kulit dingin lembab
- f) Perfusi perifer menurun

8. Definisi Leukosit

Leukosit merupakan jenis sel darah putih yang memiliki inti sel dalam strukturnya. Fungsinya adalah berperan dalam sistem pertahanan tubuh untuk mencegah penetrasi benda asing (antigen) pertahanan ini terjadi melalui dua cara, yakni fagositosis dan aktivasi respons imun tubuh. Leukosit mempunyai kemampuan untuk melawan antigen yang dikenal,

yang bersifat spesifik, misalnya seperti virus HIV, bakteri penyebab TBC, dan sel kanker. Leukosit juga mampu menghancurkan dan membersihkan sel-sel tubuh yang sudah tidak aktif. Jumlah leukosit yang normal umumnya berada di kisaran 5.000 hingga 10.000 sel per mikroliter darah. Kenaikan jumlah leukosit bisa menandakan ada infeksi atau kerusakan jaringan. Keahlian leukosit dalam menembus pori-pori membran kapiler dan memasuki jaringan ini dikenal sebagai *diapedesis* (Andika *et al.*, 2019).

a. Jenis-jenis Leukosit

1) Eosinofil

Eosinofil adalah jenis leukosit yang memiliki inti terbelah menjadi dua lobus dan berisi granula berwarna merah dan oranye yang mengandung histamin. Fungsinya adalah merespons penyakit yang diakibatkan oleh parasit serta reaksi alergi. Eosinofil membebaskan isi dari granulanya ke patogen yang lebih besar, seperti cacing, untuk mendukung dalam langkah penghancuran dan fagositosis selanjutnya (Alviameita, 2019).

2) Basofil

Basofil memiliki kaitan dengan sel mast karena keduanya berasal dari prekursor granulosit dalam sumsum tulang. Basofil adalah jenis sel yang jumlahnya paling minim di dalam peredaran darah perifer. Sel ini memiliki granula besar berwarna gelap yang dapat menutupi inti. Isi granulanya termasuk histamin dan heparin yang dilepaskan setelah IgE terikat pada reseptor permukaan sel. Basofil memiliki peranan utama dalam respons hipersensitivitas segera. Sel mast juga berkontribusi dalam pertahanan imun tubuh melawan alergen dan patogen parasit (Puspitasari, 2019).

3) Neutrofil

Neutrofil memiliki peran utama sebagai komponen pertahanan pertama tubuh dalam menghadapi infeksi akut. Neutrofil memiliki respons yang lebih cepat terhadap inflamasi dan kerusakan

jaringan dibandingkan dengan jenis leukosit lainnya. Neutrofil dapat dibagi menjadi dua tipe, yaitu segmen, yang merupakan bentuk yang matang, dan stab, yang merupakan bentuk imatur dan mampu berkembang dengan cepat dalam situasi infeksi akut. Jumlah neutrofil dalam darah perifer adalah yang paling banyak. Masa hidup neutrofil dalam sirkulasi adalah sekitar 10 jam. Sekitar 50% neutrofil dalam darah perifer melekat pada dinding pembuluh darah. Proses migrasi neutrofil ke dalam jaringan terjadi melalui respons terhadap faktor kemotaktik. Neutrofil berperan penting dalam proses migrasi, fagositosis, dan penghancuran bahan asing (Andika *et al.*, 2019).

4) **Limfosit**

Limfosit memegang peran yang sangat penting dalam respons imun dan berasal dari sel induk hemopoietik. Sel induk limfoid mengalami diferensiasi dan berkembang menjadi dua jenis utama, yaitu sel B (yang terlibat dalam imunitas humoral atau antibodi) dan sel T (yang mengalami proses pematangan di timus) untuk mediasi imunitas seluler. Limfosit dewasa memiliki bentuk sel mononuklear yang kecil dan sitoplasmanya cenderung berwarna sedikit kebiruan. Sebagian besar limfosit adalah sel T (sekitar 70%), yang mungkin memiliki sitoplasma yang lebih kaya dengan granula jika dibandingkan dengan sel B. Proses pematangan limfosit terutama terjadi di sumsum tulang (bagi sel B) dan dalam timus (bagi sel T), juga melibatkan organ seperti kelenjar getah bening, hati, limpa, dan bagian lain dari sistem retikuloendotelial (RES) (Bili, 2018).

5) **Monosit**

Monosit memiliki masa hidup dalam sirkulasi darah selama 20-40 hari, setelah itu mereka berpindah ke dalam jaringan dan bertransformasi menjadi makrofag. Dalam lingkungan jaringan ini, monosit mengalami pematangan dan berperan utama

dalam fagositosis dan proses penghancuran. Ketika berada dalam jaringan, monosit dapat bertahan selama beberapa hari hingga beberapa bulan, mengalami perubahan morfologi yang bervariasi, tetapi tetap memiliki satu inti (mononuklear) serta sitoplasma berwarna keabuan dengan vakuola dan granula berukuran kecil. Hal ini berbeda dari kondisi monosit dalam darah perifer (Bein & Barbara, 2014).

b. Nilai Normal

Persentase nilai hitung jenis leukosit (Andika *et al.*, 2019)

Tabel 2. 1 Persentase Nilai Normal Hitung Jenis Leukosit

Nilai hitung jenis leukosi			
Dewasa			Anak
Jenis leukosit	%	$\mu\text{l}(\text{mm}^3)$	Sama dengan dewasa kecuali
Neutrofil (total)	50-70	2500-7000	Bayi baru lahir : 61% Usia 1 tahun : 32%
Segmen	50-65	2500-6500	Usia 1 sampai 12
Stab	0-5	0-500	Tahun: 4%-9%
Eosinofil	1-3	100-300	Bayi baru lahir : 34%
Basofil	0,4-1,0	40-100	Usia 1 tahun : 60%
Monosit	4-6	200-600	Usia 6 tahun : 42%
Limfosit	25-35	1700-3500	Usia 12 tahun : 38%

c. *Neutrophil to lymphocyte count ratio (NLCR)*

NLCR merupakan perhitungan perbandingan. NLCR adalah rasio jumlah neutrofil absolut dengan jumlah limfosit absolut yang dapat digunakan sebagai prediktor atau marker inflamasi dapat diperoleh dengan rumus berikut: NLCR sama dengan sigma neutrofil per sigma limfosit (Puspa Wardhani, 2017).

$$\text{NLCR} = \frac{\Sigma \text{Neutrofil}}{\Sigma \text{Limfosit}}$$

9. Pemeriksaan Hematologi Rutin.

Untuk mengawasi perkembangan penyakit, diperlukan pengukuran Hematokrit, Hemoglobin, Trombosit, dan Leukosit. Keberadaan leukopenia mengindikasikan bahwa dalam waktu 24 jam setelah demam, kondisi pasien akan memburuk dan memasuki fase kritis (Darma, 2023).

Mengkonfirmasi infeksi dengue melalui analisis laboratorium memiliki peran yang sangat penting dalam merawat pasien, melakukan pengawasan epidemi, memahami patogenesis infeksi dengue, serta melaksanakan penelitian untuk merumuskan vaksin. Diagnosis yang pasti terkait infeksi virus dengue hanya mungkin dilakukan melalui prosedur laboratorium seperti isolasi virus, deteksi antigen virus atau RNA dalam serum atau jaringan tubuh (PCR), dan identifikasi khusus dalam serum pasien. Pemeriksaan laboratorium berperan dalam menyaring dan membantu mengonfirmasi diagnosis pada pasien dengan demam berdarah dengue (Rosdiana *et al.*, 2017)

10. Metode Automatik

Pada saat ini juga untuk perhitungan jumlah dan jenis leukosit dapat dilakukan secara otomatis dengan *hematology analyzer*. *Hematology analyzer* adalah sebuah perangkat laboratorium yang berperan dalam mengukur dan menguji komponen sel darah pada sampel darah. Alat HA dapat menghitung sampai ribuan leukosit. Prinsip dari *hematology analyzer* menghitung partikel elektron melalui pembauran cahaya.

Kelebihan penggunaan metode otomatis yaitu lebih teliti dan bisa mendapatkan hasil yang lebih cepat, akan tetapi penggunaan alat HA memiliki kekurangan selain biayanya pun yang relatif lebih mahal, alat ini juga memiliki beberapa kelemahan, termasuk dalam hal mendeteksi sel-sel yang tidak normal (Jemani & Kurniawan, 2019).



Gambar 2. 2 Alat *Hematology Analyzer* (Ginting, 2016)

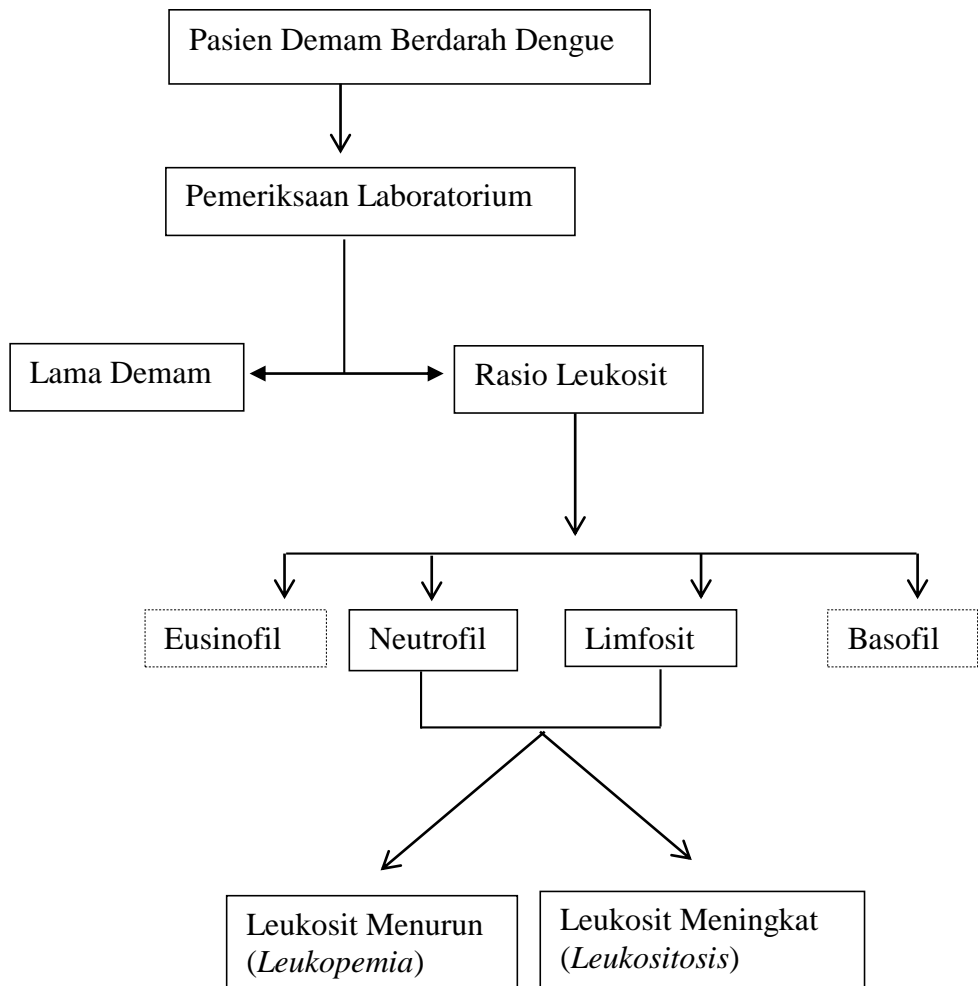
Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) telah menetapkan kriteria pemeriksaan darah yang signifikan seperti trombosit, hematokrit, dan leukosit yang memiliki peran penting dalam mengamati perkembangan klinis infeksi *dengue*. Satu dari kriteria pemeriksaan laboratorium yang ditegaskan oleh WHO untuk demam berdarah dengue adalah bahwa jumlah sel darah putih bisa berada dalam kisaran normal atau mendominasi oleh neutrofil pada fase demam awal. Setelah itu, jumlah sel darah putih dan neutrofil akan perlahan menurun, mencapai titik paling rendahnya saat fase demam berakhir. Perubahan dalam jumlah total sel darah putih (<5000 sel/mm³) serta rasio neutrofil-limfosit (neutrofil $<$ limfosit) bermanfaat dalam memprediksi periode kritis perembesan plasma. Ini dapat menjadi tanda awal trombositopenia atau peningkatan hematokrit. Selama akhir fase demam hingga fase pemulihan, sering ditemukan limfositosis relatif bersamaan dengan peningkatan limfosit atipikal. Perubahan ini juga ditemukan pada kasus DBD. Pemeriksaan laboratorium untuk mendiagnosis DBD meliputi uji diagnostik melalui pemeriksaan serologi, biologi molekuler, isolasi virus, atau hematologi (Arsin, 2013).

B. Landasan Teori

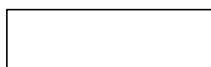
Di berbagai belahan dunia, lebih dari 100 negara termasuk dalam daerah endemik DBD, khususnya di wilayah tropis. Menurut World Health Organization (WHO), diperkirakan terjadi antara 50 hingga 100 juta infeksi virus *dengue* setiap tahun, di mana sekitar 500 ribu kasus mengalami perkembangan menjadi DBD, yang menyebabkan sekitar 22 ribu kematian, dengan sebagian besar korban adalah anak-anak. Kejadian luar biasa (KLB) *dengue* sering terjadi saat curah hujan meningkat, yang mengakibatkan peningkatan aktivitas nyamuk vektor *dengue*. Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya demam berdarah *dengue*, termasuk keberadaan vektor, usia status gizi, lingkungan, tempat tinggal, kebiasaan penggunaan pakaian yang melindungi dari gigitan nyamuk, suhu, tempat berkembang biak nyamuk, pekerjaan, penggunaan obat anti-nyamuk, sikap, dan pengetahuan (Tansil *et al.*, 2021).

Penelitian oleh Putri, 2018 tentang “perbandingan antara nilai rasio neutrofil dan limfosit NLCR pada anak dengan demam dengue dan demam berdarah dengue” mendapatkan nilai rerata rasio neutrofil limfosit NLCR pada demam dengue adalah 1,8 dan pada demam berdarah dengue 0,55, menyimpulkan bahwa terdapat perbedaan antara nilai rasio neutrofil limfosit NLCR pada anak dengan demam dengue dan demam berdarah dengue nilai NLCR pada demam berdarah dengue lebih rendah dari pada demam dengue.

C. Kerangka Pikir Penelitian



Gambar 2. 3 Kerangka Pikir Penelitian



: Variabel Yang Diteliti



: Variabel Yang Tidak Diteliti

D. Hipotesis

Dalam penelitian ini terdapat hipotesis tidak ada hubungan antara rasio neutrofil dan limfosit dengan lama demam.