

## **BAB II TINJAUAN PUSTAKA**

### **A. Konsep Demam Berdarah Dengue**

#### **1. Pengertian demam berdarah dengue**

Demam Berdarah Dengue merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang penting dan endemis di Indonesia, serta sering menimbulkan suatu masalah yang menjadi kejadian luar biasa (KLB) dengan kematian dalam jumlah yang besar. KLB DBD terjadi karena sulitnya memutuskan mata rantai penularan serta belum ditemukannya vaksin pencegahannya.

Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus dengue yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti*, penyakit ini dapat menyerang semua orang dan dapat mengakibatkan kematian. *Aedes aegypti* lebih berperan dalam penularan penyakit ini, karena hidup di permukiman penduduk dan menyukai darah manusia, sedangkan *Aedes albopictus* yang habitatnya di kebun dan menghisap darah hewan. (Siswanto & Usnawati, 2019)

#### **2. Penyebab demam berdarah dengue**

DBD disebabkan virus dengue suatu arbovirus termasuk family Flavivirida yang berukuran 35-45nm, DBD kebanyakan asimtomatik dengan gejala klinis yang bervariasi dari ringan sampai berat. Vasculopathy pada DBD ditandai dengan kebocoran pembuluh kapiler dan kelainan regulasi hematologis. Virus dengue teridentifikasi memiliki 4 serotipe yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4, virus dengue masuk dalam kelompok serogroup di antara flavivirus yang ditularkan nyamuk. (Isna & Sjamsul, 2021)

Faktor lainnya penyakit demam berdarah dapat muncul sepanjang tahun dan dapat menyerang seluruh kelompok umur. Penyakit ini berkaitan dengan kondisi lingkungan dan perilaku masyarakat. Adanya peran lingkungan dalam terjadinya penyakit dan wabah penyakit terjadi karena adanya interaksi antara manusia dengan lingkungan tidak selalu menguntungkan, kadang-kadang manusia bahkan dirugikan seperti terjangkit penyakit demam berdarah. Pembawa dan penyebar penyakit DBD yaitu *Aedes aegypti* menyukai lingkungan yang kualitasnya buruk, yang ditandai dengan permukiman padat penduduk dengan lingkungan yang kurang cahaya matahari, lembab, gelap, dekat dengan sungai adanya banyak sampah sehingga menimbulkan genangan sebagai tempat perkembangbiakan nyamuk *Aedes aegypti*. Ada dua faktor pembawa penyakit DBD yaitu *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*, *Aedes aegypti* yang lebih menyukai hidup di permukiman penduduk dan menyukai darah manusia, berbeda dengan *Aedes albopictus* yang habitatnya di kebun dan menghisap darah hewan. (Fatmawati & Windarto, 2018)

### **3. Patofisiologi demam berdarah dengue**

Virus dengue yang telah masuk ke tubuh penderita akan menimbulkan viremia. Viremia memicu pengatur suhu di hipotalamus untuk melepaskan zat bradikinin, serotonin, trombin, histamin hingga peningkatan suhu. Selain itu viremia menyebabkan pelebaran pada dinding pembuluh darah yang membuat perpindahan cairan dan plasma dari intravascular ke interstitial sehingga muncullah hipovolemia. Penurunan trombosit terjadi akibat dari turunya produksi trombosit akibat dari antibodi melawan virus. Selain itu

Trombositopenia disebabkan oleh peningkatan destruksi trombosit. Etiologi dari kondisi ini tidak diketahui, namun diduga ada beberapa faktor pemicunya seperti adanya virus dengue, komponen aktif sistem komplemen, serta kerusakan sel endotel. Penyebab utama perdarahan pada DBD yaitu Trombositopenia, gangguan fungsi trombosit serta kelainan sistem koagulasi. Virus masuk ke tubuh melalui gigitan nyamuk aedes aegypti, timbulah viremia yang mengakibatkan penderita mengalami demam, sakit kepala, mual, nyeri otot atau pegal-pegal di seluruh tubuh. Selain itu muncul ruam atau bitnik-bintik merah pada kulit, hiperemia tenggorokan atau mungkin terjadi pembesaran kelenjar getah bening, dan hati. (Haerani, 2020)

Jumlah trombosit  $<100.000$  mm terjadi trombositopenia. Trombositopenia cenderung berhubungan dengan berat penyakit. Trombositopenia merupakan kelainan hematologis yang ditemukan pada sebagian besar penderita DBD. Trombositopenia di bawah  $100.000/mm^3$  merupakan salah satu kriteria diagnosis DBD, nilai trombosit mulai menurun pada masa demam dan mencapai nilai terendah pada masa syok. Beberapa studi menunjukkan bahwa keadaan trombositopenia tidak dapat digunakan dalam menilai derajat suatu penyakit DBD/SSD, oleh karena itu trombositopenia hanya digunakan sebagai salah satu kriteria laboratoris dalam menegakkan diagnosis DBD/SSD. Trombositopenia disertai peningkatan megakariosit muda dalam sumsum tulang dan masa hidup trombosit yang pendek diduga timbul akibat peningkatan aktivitas destruksi trombosit. (Heatubun, 2013)

#### **4. Tanda dan gejala demam berdarah dengue**

Adapun tanda dan gejala demam berdarah dengue yaitu :

a. Demam

Demam tinggi yang mendadak, terus-menerus berlangsung 2-7 hari

b. Trombositopenia <100.000/ul

c. Tanda-tanda perdarahan

Penyebab perdarahan pada pasien DBD yaitu vaskulopati, trombositopenia dan gangguan fungsi trombosit, serta koagulasi intravaskuler yang menyeluruh. Perdarahan lain yaitu epitaksis, perdarahan gusi, melena dan hematemesis. Pada anak yang belum pernah mengalami mimisan, maka mimisan merupakan tanda penting. Kadang-kadang dijumpai pula perdarahan konjungtiva atau hematuria.

d. Hepatomegali (pembesaran hati)

Pembesaran hati pada umumnya dapat ditemukan pada permulaan penyakit

e. Syok

Ditemukan adanya tanda dan gejala syok hipovolemik baik yang terkompensasi maupun yang dekompensasi. (Dania, 2016)

#### **5. Klasifikasi demam berdarah dengue**

Menurut Haerani (2020), Demam berdarah dengue diklasifikasikan menjadi empat, yaitu :

1. Derajat I : Demam dengan gejala nonspesifik, perdarahan spontan, uji tourniquet positif, trombositopenia, dan hemokonsentrasi.

2. Derajat II : Gejala pada derajat I diikuti perdarahan spontan dikulit atau perdarahan lain.
3. Derajat 3 : Ditemukan tanda kegagalan sirkulasi, berupa nadi cepat & lemah, tekanan darah menurun (<20 mmHg) dengan kulit dingin, lembab, dan iritabel
4. Derajat 4 : Renjatan syok berat, nadi sulit diraba serta tekanan darah sulit diukur

## **6. Penatalaksanaan demam berdarah dengue**

- a. Pada fase demam, pasien dianjurkan
  1. Memberikan kompres hangat
  2. Tirah baring selama masih demam
  3. Memberikan terapi farmakologi (antipiretik) dan terapi non-farmakologi (pemberian obat dari bahan herbal)
  4. Memonitor suhu tubuh, jumlah trombosit, hematicrit sampai fase kovalensens
  5. Memberikan cairan per oral.(Effendy, 2021)

## **7. Komplikasi demam berdarah dengue**

Komplikasi dari DBD (Leovani, 2013) adalah :

1. Perdarahan disebabkan oleh perubahan vaskuler, penurunan jumlah trombosit dan koagulopati, dan trombositopenia dihubungkan meningkatnya megakariosit muda dalam sel-sel tulang dan pendeknya masa hidup trombosit. Tendensi perdarahan dapat dilihat pada uji tourniquet positif, ptekie, ekimosis, dan perdarahan saluran cerna, hematemesis, dan melena.

2. Kegagalan sirkulasi DSS (Dengue Shock Syndrom) terjadi pada hari ke 2-7 yang disebabkan oleh peningkatan permeabilitas vaskuler sehingga terjadi kebocoran plasma, efusi cairan serosa ke rongga pleura dan peritoneum, hiponatremia, hemokonsentrasi, dan hipovolemi yang mengakibatkan berkurangnya aliran balik vena, penurunan volume sekuncup dan curah jantung sehingga terjadi disfungsi atau penurunan perfusi organ. DSS juga disertai kegagalan homeostasis yang mengakibatkan aktivitas dan integritas sistem kardiovaskular, perfusi miokard dan curah jantung menurun, sirkulasi darah terganggu dan terjadi iskemi jaringan dan kerusakan fungsi sel secara progresif dan irreversible, terjadi kerusakan sel dan organ sehingga pasien akan meninggal dalam waktu 12-24 jam.
3. Hepatomegali hati umumnya membesar dengan perlemakan yang dihubungkan dengan nekrosis karena perdarahan yang terjadi pada lobulus hati dan sel-sel kapiler. Terkadang tampak sel metrofil dan limfosit yang lebih besar dan lebih banyak dikarenakan adanya reaksi atau kompleks virus antibody.
4. Efusi Pleura terjadi karena kebocoran plasma yang mengakibatkan ekstrasi cairan intravaskuler sel, hal tersebut dibuktikan dengan adanya cairan dalam rongga pleura dan adanya dispnea.

#### **8. Fase-fase pada demam berdarah dengue**

Pasien demam berdarah dengue biasanya akan mengalami 3 fase, mulai dari gejala muncul untuk pertama kalinya hingga pemulihan (Sutrisno et al., 2020) yaitu :

1. Fase demam (*febrile phase*)

Fase ini, penderita akan mengalami demam tinggi hingga 40 derajat celsius antara 2-7 hari. Gejala lainnya yang mungkin timbul pada fase demam adalah sakit kepala, nyeri pada beberapa anggota tubuh, sakit tenggorokan, dan muncul bintik-bintik merah pada permukaan kulit, mual hingga muntah. Tes tourniquet yang positif pada fase ini meningkatkan kemungkinan adanya infeksi virus dengue. Pemantauan jumlah trombosit dalam darah diperhatikan oleh dokter, karena fase ini sangat rawan mengalami penurunan trombosit secara drastis, jika dibiarkan akan menyebabkan pendarahan berkepanjangan.

2. Fase kritis (*critical phase*)

Fase kritis DBD terjadi pada hari ke 4-7 sakit dan ditandai dengan penurunan suhu tubuh serta kebocoran plasma yang berlangsung 24-48 jam. Kebocoran plasma ditandai dengan adanya hemokonsentrasi terhadap hematokrit awal yang sebelumnya didahului oleh leukopenia progresif dan trombositopenia. Gejala ini membuat banyak orang menganggap bahwa penderita telah sembuh dari DBD pada fase kritis ini, padahal pada fase ini kemungkinan akan terjadi *Dengue Syok Syndrome* yang menyebabkan perdarahan hingga penurunan kesadaran.

3. Fase pemulihan (*recovery phase*)

Fase pemulihan, jika pasien selama 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. Kadar trombosit pun akan

berangsur naik hingga mencapai 150.000/mikroliter darah, sampai pada kadar normal.

## **B. Konsep Trombosit Pada Pasien Demam Berdarah Dengue**

### **1. Pengertian trombosit pada pasien demam berdarah dengue**

Trombosit atau keping sel darah merupakan salah satu komponen darah yang mempunyai fungsi utama dalam pembekuan darah. Trombosit bekerja dengan cara menutupi pembuluh darah yang rusak dan membentuk benang benang fibrin yang akan menutup kerusakan tersebut. Trombosit manusia berukuran kecil dan berbentuk bulat, bentuk dan ukuran trombosit tersebut memungkinkan trombosit masuk ke pembuluh darah yang kecil dan mampu menempatkan diri pada lokasi yang paling optimal dalam menjaga keutuhan pembuluh darah. Trombosit dibentuk di dalam sumsum tulang dalam bentuk yang lebih besar yang disebut dengan megakariosit (sel dengan inti yang besar), kemudian mengalami pematangan menjadi trombosit yang tidak memiliki inti sel lagi dan beredar di peredaran darah. Masa hidup trombosit dalam peredaran darah kurang lebih 10 hari.

Jumlah trombosit normal dalam tubuh orang dewasa adalah 150.000-400.000 trombosit per mikroliter darah. Keadaan dimana seseorang memiliki jumlah trombosit di bawah 150.000 atau kurang dari normal disebut trombositopenia, sedangkan jika jumlah trombosit lebih tinggi dari 400.000 disebut trombositosis. Masa hidup trombosit hanya berlangsung sekitar 5-9 hari di dalam darah. Trombosit yang tua dan rusak akan dikeluarkan dari aliran darah oleh organ limpa, kemudian digantikan oleh trombosit baru. (Umar & Aulya, 2016)



## 2. Patofisiologi trombosit pada pasien demam berdarah dengue

Ada 4 mekanisme yang dapat mempercepat trombositopenia yaitu :

1. Kegagalan produksi trombosit
  - a. Kegagalan sumsum tulang generalisasi anemia aplastik, anemia megaloblastik, sindroma mielodisplastik, mielofibrosis, myeloma multiple, infiltrasi sumsum tulang, misal karsinoma, limfoma, radioterapi, obat sitotoksik, leukemia, infeksi HIV.
  - b. Penekanan megakariosit selektif, defek congenital yang langka, obat-obatan, bahan kimia, infeksi virus.
2. Peningkatan destruksi trombosit
  - a. Purpura trombositopenia autoimun/idiopatik (ITP). Sensitisasi trombosit oleh autoantibody (biasanya igG) menyebabkan disingkirkannya trombosit tersebut secara premature dari sirkulasi oleh makrofag system retikuloendotel, khususnya limpa. Pada banyak kasus antibody tersebut ditujukan terhadap tempat-tempat antigen pada glikoprotein IIb-IIIa atau kompleks Ib. Masa hidup normal untuk trombosit adalah 7 hari tetapi pada penderita trombositopenia masa hidup ini memendek menjadi beberapa jam. Masa bosit meningkat secara sejajar seperti 5 kali normal.
  - b. Purpura pascatransfusi  
Trombositopenia yang terjadi sekitar 10 hari setelah transfuse darah telah dikaitkan dengan terbentuknya antibody pada penerima darah terhadap antigen- Ia trombosit manusia (HPA-Ia) pada trombosit yang ditransfusikan (yang tidak terdapat pada trombosit pasien itu sendiri).

- c. Purpura trombositopenia trombotik (TTP). TTP terjadi dalam bentuk familial. Terdapat defisiensi metalloprotease (kaspase) memecah multimer factor von willebrand (vWF) berberat molekul tinggi, bentuk familial terjadi karena defec genetic sedangkan bentuk didapat TTP terjadi setelah terbentuknya antibody inhibitor yang keberadaannya dapat dirangsang oleh infeksi. Multimer vWF berat molekul tinggi dengan plasma menginduksi agregrasi trombosit, menyebabkan pembentuknya mikrotrombus dalam pembuluh darah kecil.
- d. Sindrom hemolitik uremic. Toksin masuk kedalam sirkulasi intestinal dan berjalan didalam plasma dan permukaan trombosit atau monosit. Toksin berkaitan dengan molekul endotel kapiler glomerular, sel mesangia dan sel epitel glomerular dan tubular yang kemudian merusak endotel sel melalui pembentukan factor von Willebrans multimer besar yang tidak biasa.
- e. Koagulasi intavaskuler diseminata (KID). DIC dapat dicetuskan oleh masuknya materi prokoagulan kedalam darah pada keadaan-keadaan berikut ini : Emboli cairan amnion, solusio plasenta, adenokarsinoma yang menyekresi musin secara luas, leukimia promiolistik akut (LMA tipe M3), penyakit hati, malaria, falcifarum berat, reaksi transfuse hemolitik dan beberapa gigitan ular. DIC dapat juga dicetuskan oleh kerusakan endotel luas dan pemanjangan kolagen (misalnya endotoksemia, septisemia gram negative dan meningococcus, aborsi septik), infeksi virus tertentu dan luka bakar berat atau hipotermia

- f. Trombositopenia imun yang diinduksi obat (terutama heparin). Ini terjadi akibat peningkatan heparin pada trombosis yang diikuti dengan pembentukan antibody igG terhadap kompleks heparin–platelet factor 4 (PF4) yang menyebabkan aktivasi trombosit.
3. Distribusi trombosit abnormal. Pada splenomegali hingga 90% dapat mengalami sekuestrasi dalam limpa, sedangkan pada keadaan normal sekuestrasi hanya dapat terjadi pada sekitar sepertiga masa trombosit total. Lama hidup trombosit normal dan tidak terdapat defek hemostatis lain.
  4. Kehilangan akibat dilusi (sindroma transfuse massif). Trombosit tidak berada dalam keadaan stabil bila darah disimpan dalam suhu 4°C dan jumlah trombosit menurun dengan cepat bila darah disimpan selama lebih dari 24 jam. (Setyoboedi, 2016)

### **3. Fungsi trombosit pada pasien demam berdarah dengue**

Fungsi utama trombosit berperan dalam proses pembekuan darah. Bila terdapat luka, trombosit akan berkumpul karena adanya rangsangan kolagen yang terbuka kemudian trombosit akan menuju ke tempat luka dan memicu pembuluh darah untuk mengkerut lalu memicu pembentukan benang-benang fibrin. Benang-benang fibrin tersebut akan membentuk formasi seperti jaring-jaring yang akan menutupi daerah luka sehingga menghentikan perdarah aktif yang terjadi pada luka. Selain itu, trombosit juga mempunyai peran dalam melawan infeksi virus dan bakteri dengan memakan virus dan bakteri yang masuk dalam tubuh kemudian dengan bantuan sel-sel kekebalan tubuh lainnya menghancurkan virus dan bakteri di dalam trombosit tersebut. (Rahayu, Winarti, Asnurbaety Dwiyanu, 2018)

Fungsi utama trombosit atau platelet adalah untuk pembekuan darah. Pembuluh darah luka atau bocor, maka tubuh akan melakukan 3 mekanisme utama untuk menghentikan perdarahan yang sedang berlangsung, yaitu :

- 1) Melakukan pengkerutan (kontriksi).
- 2) Aktivitas trombosit.
- 3) Aktivitas komponen pembekuan darah lainnya di dalam Plasma darah.

(Charisma, 2017).

#### **4. Faktor yang mempengaruhi kadar trombosit menurun**

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya trombositopenia pada penderita DBD yaitu adanya pelepasan sitokin kedalam sirkulasi selama fase awal demam akut dari infeksi dengue. Kadar sitokin tersebut berhubungan dengan derajat berat DBD. Waktu terjadinya supresi sumsum tulang juga berhubungan dengan peningkatan kadar sitokin dalam darah.

Trombositopenia pada DBD antara lain disebabkan oleh adanya destruksi trombosit dalam sistem retikuloendotel, pemendekan waktu paruh trombosit, adanya depresi sumsum tulang, perubahan patologis pada sistem megakariosit, peningkatan pemakaian faktor-faktor pembekuan dan trombosit dan koagulasi intravascular. Hemokonsentrasi antara lain disebabkan oleh kebocoran plasma, kurangnya asupan cairan dan kehilangan cairan akibat demam. Saat kebocoran plasma berupa rentan waktu yaitu hari ketiga sampai ketujuh. (Ugi & Damayanti, 2019)