

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Demam Berdarah Dengue

1. Definisi

Demam berdarah dengue (DBD) adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus dengue. Penyakit ini ditandai dengan gejala perdarahan dan risiko syok, yang dapat berakibat fatal. Satu dari empat serotipe virus dalam genus *Flavivirus* menjadi penyebab penyakit ini. Virus-virus ini memiliki perbedaan yang signifikan satu sama lain, sehingga tidak terjadi perlindungan silang atau wabah yang dipicu oleh serotipe tertentu. Nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* adalah jenis nyamuk yang menularkan virus dengue ke tubuh manusia. Kedua jenis nyamuk ini dapat ditemukan hampir di seluruh Indonesia pada ketinggian 1000 meter (Sukohar, 2014).

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyebutkan infeksi dengue telah menjadi salah satu penyakit komunitas yang paling diperhatikan di dunia karena prevalensinya yang tinggi. Sekitar 50-100 terinfeksi setiap tahunnya dan sekitar 40% dari populasi global memiliki risiko terkena penyakit tersebut (Jayalie dkk., 2015).

2. Epidemiologi

Persebaran geografis nyamuk vektor dan virus telah mengakibatkan kebangkitan epidemi DBD secara global dan muncul pada 25 tahun terakhir, dengan perkembangan hiperendemisitas di banyak pusat perkotaan dan pinggiran kota di daerah tropis. Demam Berdarah adalah hiperendemik di Asia, kawasan Pasifik dan Amerika Tengah dan Selatan Amerika Tengah dan

Selatan (termasuk Karibia). Akan tetapi, demam berdarah secara global dianggap kurang dilaporkan secara global, dengan 2,5 miliar orang yang berisiko terkena infeksi dengue, setidaknya 50 juta orang yang terinfeksi, >500.000 kasus DBD dan sekitar 22.000 kematian setiap tahunnya kemungkinan besar disebabkan oleh demam berdarah (Toan dkk., 2015).

Pada tahun 1968 tepatnya di Surabaya dan Jakarta, kasus ini pertama kali dilaporkan. Tahun 1972, laporan pertama tentang epidemi DBD di luar Jawa adalah di Sumatera Barat dan Lampung. Penyakit ini penularannya terbatas pada gigitan nyamuk yang terinfeksi virus Dengue. Kasus tersebut menjadi isu kesehatan dengan kasus serta kematian yang mengalami peningkatan dan daerah persebarannya semakin luas (Dania, 2016 dalam Rezekieli Zebua dkk. 2023 : 132).

3. Etiologi

Kelompok Arbovirus adalah penyebab demam berdarah dengue (DBD). Berasal dari genus *Flavivirus* yang mempunyai empat serotipe: DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4. Individu yang tinggal di wilayah endemis dengue berisiko terpapar keempat serotipe tersebut sepanjang tahun. Salah satu serotipe virus yang paling banyak diisolasi adalah DEN-3 sebesar 48,6 persen, diikuti oleh DEN-2 sebesar 28,6 persen, DEN-1 sebesar 20,0 persen, dan DEN-4 sebesar 2,9 persen. Dalam suatu penelitian, serotipe yang paling banyak menimbulkan kasus parah adalah DEN-3 (Irianto, 2014).

4. Mekanisme penularan

Penularan virus dengue melibatkan manusia, virus itu sendiri, dan vektor perantara. Melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti*, virus ini menular ke

manusia. Selain itu, spesies nyamuk lain juga mampu menularkan dengue, meskipun peran mereka sebagai vektor tidak sebesar *Aedes aegypti*. Nyamuk membawa virus dengue dalam tubuhnya lalu menggigit manusia. Setelah itu, dalam waktu 8–10 hari (masa inkubasi eksternal), virus bereplikasi di kelenjar liur nyamuk sebelum bisa ditularkan kembali ke manusia melalui gigitan berikutnya. Virus akan berkembang biak setelah masuk ke tubuh nyamuk. Virus memerlukan waktu inkubasi internal empat hingga enam hari dalam tubuh manusia sebelum timbulnya sakit. Transmisi dari nyamuk ke manusia bisa terjadi ketika nyamuk menggigit individu yang viremia, yaitu dalam rentang waktu dua hari sebelum munculnya demam hingga lima hari setelah demam berlangsung. (Kemenkes, 2024).

5. Patogenesis dan manifestasi klinis

a) Patogenesis

Patogenesis dari demam berdarah *dengue* sebenarnya belum sepenuhnya dapat dijelaskan karena cukup kompleks. Terdapat beberapa hipotesis yang diduga terkait dengan patogenesis virus dan imunopatogenesis yang berperan signifikan dalam munculnya gejala DBD, seperti perdarahan, penurunan jumlah trombosit, kebocoran plasma, serta disfungsi organ (Sukohar, 2014). Penyebaran virus dengue terjadi lewat gigitan nyamuk, dan infeksi awal dapat menyebabkan munculnya gejala demam dengue. Jika seseorang terinfeksi virus dengue berulang kali, reaksinya akan sangat berbeda. Berdasarkan hipotesis infeksi sekunder, yang juga disebut sebagai infeksi sekunder heterolog atau infeksi berulang yaitu individu pernah mengalami infeksi dengue sebelumnya (Bhatt dkk., 2021).

Virus dengue berkembang biak dalam limfosit yang bermetamorfosis. Kompleks antigen-antibodi dari virus akan memicu aktivasi sistem komplemen, yang mengakibatkan pelepasan C3a dan C5a. Aktivasi C3 dan C5 ini meningkatkan permeabilitas dinding pembuluh darah, memungkinkan plasma berpindah dari ruang intravaskular ke ruang ekstrasvaskular. Diperkirakan bahwa keterlibatan hati dan sel endotelial di berbagai organ memainkan peran yang signifikan dalam pembentukan penyakit dengue (Masykur, 2022).

Pada tahap awal, gejala klinis DBD menyerupai gejala flu tifoid. Setelah seseorang terinfeksi virus dengue, selama 8–10 hari virus akan melakukan inkubasi sebelum gejala demam berdarah muncul, yang ditandai dengan demam tinggi mendadak 2 sampai 7 hari dengan suhu 38–40 derajat Celsius. Tes tourniquet memperlihatkan adanya bintik-bintik perdarahan. Perdarahan juga bisa terjadi di bagian dalam kelopak mata (konjungtiva), mimisan, serta feses yang mengandung lendir dan darah, pembesaran hati, dan penurunan tekanan darah yang menyebabkan syok. Pada hari ketiga hingga tujuh dari pemeriksaan darah (darah), terlihat trombosit menurun, dan terjadi peningkatan kadar hematocrit (hemokonsentrasi). Selanjutnya, muncul berbagai gejala klinis seperti mual, muntah, hilangnya nafsu makan, nyeri perut, diare, menggigil, dan sakit kepala. Terjadi perdarahan pada hidung dan gusi. Penderita juga mengalami demam disertai munculnya bintik-bintik merah di kulit akibat pembuluh darah pecah (Dania, 2016).

b) Manifestasi klinis

Menurut Keputusan Kemenkes RI tahun 2020 mengenai Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran untuk Tata Laksana Infeksi Dengue pada Orang Dewasa, tercantum bahwa WHO menetapkan klasifikasi infeksi dengue menjadi demam tidak terdiferensiasi, demam dengue, dan demam berdarah dengue. Klasifikasi ini digunakan untuk menentukan penatalaksanaan bagi pasien yang terinfeksi virus dengue. Klasifikasi tersebut antara lain : (1) Demam Dengue : Ditandai dengan nyeri kepala, nyeri retro-orbital, myalgia, srtralgia, ruam kulit, manifestasi perdarahan, dan tidak ada bukti kebocoran plasma; (2) Demam Berdarah Dengue Derajat I : Demam diikuti gejala perdarahan (hasil uji tourniquet positif) serta adanya indikasi kebocoran plasma ; (3) Demam Berdarah Dengue Derajat II : DBD derajat I dan perdarahan spontan ; (4) Demam Berdarah Dengue Derajat III : DBD derajat I dan II disertai kegagalan sirkulasi ; (5) Demam Berdarah Dengue Derajat IV : Syok parah disertai dengan tidak terukurnya tekanan darah dan nadi yang tidak dapat diraba (Kemenkes RI, 2020).

Beberapa faktor risiko dari DBD, yaitu : (1) Host (usia, jenis kelamin, mobilitas); (2) Faktor lingkungan meliputi perilaku 3M, keberadaan genangan air di atau sekitar rumah, lokasi geografis, dan musim; (3) Faktor lingkungan fisik mencakup frekuensi pengurasan wadah air, penggunaan penutup wadah, serta kepadatan rumah; (4) Lingkungan biologis melibatkan kepadatan vektor dan keberadaan jentik nyamuk; (5) Faktor lainnya termasuk kepadatan hunian, penggunaan kelambu, pemakaian bubuk larvasida, serta status penggunaan insektisida nyamuk (Zain dan Cahyati, 2022).

B. Fase Demam

Secara umum, pasien yang menderita Demam Berdarah Dengue (DBD) akan mengalami fase demam yang berlangsung selama 2 hingga 7 hari. Pada fase pertama (hari ke-1 hingga ke-3), penderita DBD mengalami demam tinggi yang dapat mencapai 40°C. Selanjutnya, pada fase kedua (hari ke-4 hingga ke-5), penderita memasuki fase kritis di mana suhu tubuh menurun hingga sekitar 37°C, sehingga sering kali merasa lebih baik dan dapat beraktivitas kembali. Namun, jika tidak mendapatkan pengobatan yang memadai, kondisi ini dapat berujung pada keadaan fatal akibat penurunan trombosit yang drastis yang dapat menyebabkan perdarahan. Pada fase ketiga (hari ke-6 hingga ke-7), penderita kembali mengalami demam, yang dikenal sebagai fase pemulihan. Pada tahap ini, trombosit perlahan meningkat hingga mencapai kadar normal (Maghfiroh and Mushidah, 2024).

C. Respon Imun

1. Respon imun seluler

Imunitas seluler berlangsung di dalam sel yang terinfeksi dan dikendalikan oleh limfosit T. Antigen dari patogen ditampilkan pada permukaan sel yang terinfeksi atau sel penyaji antigen (APC). Sel T-helper akan melepaskan sitokin yang mendukung aktivasi sel T untuk berinteraksi dengan kompleks antigen-MHC pada sel yang terinfeksi, sehingga sel T terdiferensiasi menjadi sel T sitotoksik. Sel T sitotoksik kemudian menghancurkan sel yang terinfeksi melalui mekanisme lisis. Antibodi tidak dapat mencapai mikroorganisme yang hidup dan berkembang biak di dalam sel. Untuk menghadapi kondisi ini, sistem kekebalan tubuh mengaktifkan peran limfosit T. Subpopulasi limfosit

T, yakni sel T-helper (Th), mendeteksi antigen dari mikroorganisme melalui molekul MHC kelas II yang terdapat di permukaan makrofag. Sinyal dari sel Th merangsang limfosit untuk menghasilkan sitokin, seperti interferon, yang membantu makrofag menghancurkan mikroorganisme tersebut (Darwin, Elvira dan Elfi, 2021).

Sel T-helper (Th) berfungsi merangsang sel B plasma untuk memproduksi antibodi, sementara sel T sitotoksik (Tc) bertugas menghancurkan sel yang terinfeksi patogen dengan cara berikatan dengan kompleks antigen-MHC kelas I, memicu proses apoptosis. Selain memproduksi limfokin, sel Tc juga menghasilkan perforin, yang dapat merusak membran sel dengan membentuk pori-pori, serta granzyme, yang berperan dalam membunuh sel target. Semua zat nonspesifik ini bekerja secara cepat, terutama selama kontak langsung antar sel (Darwin, Elvira dan Elfi, 2021).

2. Respon imun humoral

Respon imun humoral, juga dikenal sebagai respon imun yang dikendalikan oleh antibodi, melibatkan sel B yang dengan bantuan sel T-helper (Th) berkembang menjadi sel plasma untuk memproduksi antibodi spesifik terhadap antigen tertentu. Sistem kekebalan ini berfungsi dalam menghadapi antigen dari patogen yang beredar di luar sel yang terinfeksi. Antibodi yang dihasilkan oleh sel B akan berinteraksi dengan antigen tersebut, menetralkan, melisiskan, atau memfasilitasi fagositosis antigen tersebut. Imunitas humoral diawali saat antigen yang disajikan oleh *antigen-presenting cell* atau APC dari lokasi invasi mikroorganisme dibawa melalui pembuluh limfatik ke kelenjar getah bening, limpa, atau jaringan limfoid mukosa.

Antigen ini kemudian dikenali oleh limfosit T atau limfosit B spesifik. Limfosit B yang spesifik terhadap antigen tertentu akan bermigrasi dan terakumulasi di folikel dan area marginal organ limfoid perifer. Limfosit B mampu mendeteksi antigen secara langsung melalui reseptor immunoglobulin yang melekat pada permukaannya, tanpa perlu proses pengolahan antigen. Dalam respon imun humoral, terdapat tiga elemen utama yang berperan dalam mengenali dan mengikat antigen, yaitu antibodi, reseptor sel T (TCR), dan molekul MHC (Darwin, Elvira dan Elfi, 2021). Respon imun humoral pada penderita DBD yaitu berupa IgG dan IgM. Immunoglobulin G dan M bersama dengan mekanisme kekebalan nonspesifik untuk membentuk *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* (ADCC) (Fatmawati dan Wijaya, 2017).

a) Immunoglobulin G dan M

Immunoglobulin G merupakan antibodi yang paling banyak ditemukan, sekitar 80% dari total antibodi yang beredar dalam tubuh. Jumlah IgG akan meningkat secara signifikan pada paparan kedua, ketiga, dan seterusnya terhadap antigen yang sama. Immunoglobulin G juga memiliki kemampuan untuk melewati plasenta, memberikan kekebalan kepada bayi yang baru lahir (Aldi dkk., 2023). Salah satu dari lima kelas antibodi yang dibuat tubuh sebagai tanggapan terhadap zat-zat asing seperti racun, bakteri, dan virus (Jatmiko, 2018 dalam Kana'ah, An'am, 2024).

Immunoglobulin M adalah antibodi awal yang diproduksi dan diekspresikan di permukaan sel B. Antibodi ini memiliki peran krusial dalam respons imun primer terhadap antigen mikroba, sebab antibodi yang muncul paling awal saat terjadinya infeksi. Dalam serum, IgM menyumbang sekitar 5-

10% dari total antibodi. Dalam respons imun, IgM diproduksi untuk membantu berikatan dengan antigen secara efektif hingga jumlah antibodi IgG yang memadai terbentuk. Meskipun situs pengikatan IgM biasanya memiliki afinitas rendah terhadap antigen, IgM memiliki sepuluh situs pengikatan per molekul yang dapat bekerja sama pada molekul yang sama saat berinteraksi dengan mikroba (Aldi dkk., 2023)

Immunoglobulin M diproduksi selama respons imun, sehingga kemampuannya untuk berikatan dengan antigen menjadi penting hingga jumlah antibodi IgG yang cukup terbentuk. Meskipun situs pengikatan IgM biasanya memiliki afinitas rendah terhadap antigen, IgM memiliki sepuluh situs pengikatan per molekul yang dapat bekerja sama ketika berikatan dengan mikroba. Hal ini menghasilkan aviditas yang tinggi, sehingga menjadikan IgM sangat efektif dalam menghilangkan mikroba (Aldi dkk., 2023).

Antibodi IgM dan IgG timbul pada berbagai hari demam dan berfungsi dalam mengeliminasi virus (Satriadi dkk., 2021). Kinetik kadar IgM dan IgG berbeda, dengan demikian harus dibedakan antara infeksi primer dan infeksi sekunder (Fatmawati and Wijaya, 2017). Saat infeksi primer antibody IgM akan timbul pada hari ke 3-5 saat gejala terjadi. Antibody ini akan bertahan selama 30-60 hari dalam tubuh. (Novelia, Muyadi dan Nugraheni, 2016). Pada infeksi dengue sekunder, antibody IgG akan meningkat lebih awal yaitu pada hari ke 1-2 pasca gejala demam muncul dengan kadar yang tinggi. Infeksi sekunder IgM muncul dengan waktu yang sama seperti pada infeksi primer atau lebih awal, tetapi secara signifikan kadarnya lebih rendah (Marvianto, Ratih, dan Nadya Wijaya, 2023).

b) Fungsi immunoglobulin G dan M

Wilayah IgG yang luar berfungsi untuk mengenali dan mengikat antigen tertentu, menandakan bahwa bagian lain dari sistem kekebalan dapat menghancurkannya. IgG juga melakukan opsonisasi, yaitu meningkatkan fagositosis dengan melapisi patogen dengan antibodi, membuatnya lebih mudah dikenali dan disukai oleh sel fagosit seperti makrofag dan neutrofil. Selain itu, IgG mengikat racun dari bakteri dan virus, mencegahnya berinteraksi dengan sel inang. IgG juga dapat memicu sistem komplemen, sekumpulan protein yang menghancurkan patogen dan membentuk kompleks serangan membrane (Jatmiko, 2018 dalam Kana'ah, An'am, 2024).

Immunoglobulin M berfungsi mengikat antigen mikroba, dan bersama dengan sel natural killer (NK), sel dendritik, sel mast, serta makrofag, menjadi bagian dari sistem kekebalan bawaan yang bertindak sebagai pertahanan pertama terhadap mikroorganisme. Immunoglobulin M biasanya mengikat antigen asing serupa dengan afinitas rendah, namun efektivitasnya dalam mengeliminasi antigen ini diperkuat oleh aviditas tinggi dengan 10 (pentamer) atau 12 (hexamer) ikatan. Efektivitas IgM dalam memperbaiki partikel komplemen dan melakukan opsonisasi membuatnya sangat efisien melawan bakteri dan virus (Aldi dkk., 2023).

D. Diagnosa

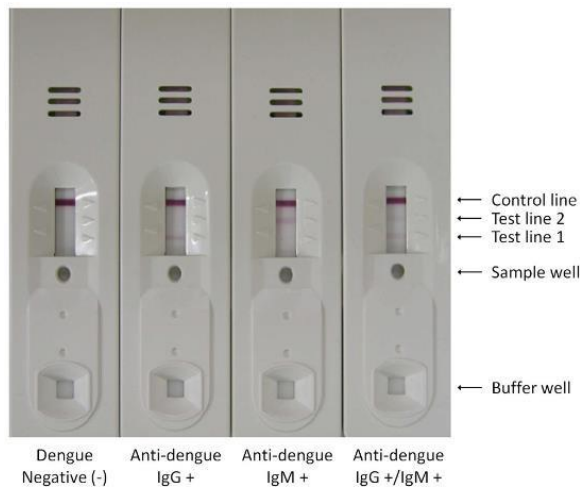
Pemeriksaan yang bisa dilakukan untuk diagnosa demam berdarah dengue yaitu salah satunya pemeriksaan immunoserologi.

1. Pemeriksaan immunoserologi

a. Imunokromatografi

Salah satu komponen penting dalam diagnosis penyakit dengue adalah pemeriksaan imunologi IgG/IgM dengue. Metode pemeriksaan yang paling sering digunakan karena praktis yaitu metode imunokromatografi. Prinsip pada metode ini yaitu antibody mouse anti-human IgM pada daerah garis M dan antibodi mouse anti-human IgG pada daerah garis G dilapisi pada membran nitroselulosa alat uji dengue IgG/IgM. Garis IgG (G) lebih dekat ke sumur sampel daripada garis IgM (M). Sampel yang ditetaskan sampel mengalir melalui konjugat, kemudian melalui membran nitroselulosa selama pengujian. Dalam kasus di mana sampel mengandung virus, antigen rekombinan Dengue spesifik akan melekat pada konjugat dan membentuk kompleks antibodi IgM atau IgG. Kompleks ini akan bergerak melalui membran dan berikatan dengan anti-human IgM atau IgG, menciptakan garis merah pada daerah uji yang menunjukkan adanya virulensi (Biomedika, 2017).

Interpretasi hasil pemeriksaan IgG IgM metode Imunkormatografi yaitu :



Gambar 1 Interpretasi IgG IgM Dengue

(Sumber : Lee dkk., 2015)

Keterangan :

- 1) Negatif : Munculnya satu garis yang berbeda di daerah kontrol “C” saja, menunjukkan bahwa tidak ada antibodi dengue dalam sampel.
- 2) IgM positif : Bersama dengan pita kontrol, jika pita IgM saja yang muncul, ini menunjukkan bahwa tes tersebut positif untuk IgM. Ini menunjukkan infeksi dengue primer.
- 3) IgG positif : Bersama dengan pita kontrol, jika pita IgG saja yang muncul, ini menunjukkan bahwa tes tersebut positif untuk IgG. Ini menunjukkan adanya infeksi di masa lalu (infeksi sekunder).
- 4) IgM dan IgG positif : Bersama dengan pita kontrol, jika pita IgM dan IgG muncul, ini menunjukkan bahwa tes tersebut memiliki hasil positif IgM dan IgG (infeksi sekunder) (Reddy dkk., 2023).

b. ELISA

ELISA merupakan teknik biokimia yang sering dipakai dalam bidang imunologi untuk mengidentifikasi adanya antibodi atau antigen dalam suatu

zsampel. Jika tujuannya adalah mencari antibodi, maka plate ELISA dilapisi dengan antigen yang relevan, dan sebaliknya, jika mencari antigen, plate tersebut dilapisi dengan antibodi yang sesuai. Keunggulan metode ELISA dibandingkan metode imun lainnya adalah penggunaan antibodi dengan spesifisitas tinggi, sehingga hasil deteksi bahan atau analit sangat akurat dan dapat dipercaya (Santosa, 2020). Kekurangan untuk metode ELISA waktu pengerjaannya 2- 4 jam relatif lebih lama (Musfirani dkk., 2024).

c. ELFA

Dengan perkembangan teknologi dan penelitian, kini pemeriksaan IgG dan IgM Dengue dapat dilakukan menggunakan metode *Enzyme Linked Fluorescent Assay* (ELFA). Kedua metode ini efektif untuk mendeteksi IgG dan IgM Dengue, tetapi dari segi waktu, metode ELFA lebih cepat daripada ELISA, sehingga dapat mempercepat *Turn Around Time* (TAT) di laboratorium. ELFA menggunakan substrat fluorogenik. Fluorescence, atau pendaran warna, dihasilkan oleh kompleks antigen dan antibodi. Pengukuran ini bisa dilakukan menggunakan fluorometer yang dilengkapi dengan filter eksitasi dan emisi yang sesuai pada gelombang dengan panjang spesifik (Kamil dkk., 2021).

E. Tatalaksana Pengobatan Demam Berdarah Dengue

1. Pertolongan pertama penderita

Gejala dan tanda demam berdarah dengue (DBD) sering kali tidak spesifik, sehingga masyarakat atau keluarga perlu waspada jika muncul gejala yang dapat mengindikasikan tahap awal penyakit ini. Gejala tersebut meliputi demam tinggi selama 2–7 hari, tubuh lesu, nyeri di area ulu hati, serta

munculnya ruam berupa bintik-bintik kemerahan di kulit. Bintik merah ini disebabkan oleh terjadinya robekan pada pembuluh darah kapiler di permukaan kulit. Untuk membedakan kondisi tersebut, kulit bisa ditarik; jika bintik merah memudar, berarti itu bukan gejala DBD (Kemenkes RI, 2017).

Tindakan yang bisa dilakukan yaitu :

- a. Istirahat total selama masa demam.
 - b. Gunakan antipiretik seperti parasetamol, dewasa 3 kali sehari 1 tablet
 - c. Mengompres hangat agar membantu suhu tubuh turun.
 - d. Bila ada kejang, longgarkan pakaian dan jangan berikan apa pun melalui mulut selama kejang berlangsung.
 - e. Konsumsi cairan dalam jumlah banyak (1–2 liter per hari).
2. Tatalaksana demam berdarah dengue pada pasien rawat inap

Pada kondisi ini, terapi awal dilakukan dengan pemberian infus cairan kristaloid sebanyak 5-7 ml/kg/jam. Setelah pemberian cairan, pasien dipantau untuk melihat tanda-tanda perbaikan, seperti penurunan kadar hematokrit, penurunan denyut nadi, tekanan darah tetap stabil, serta peningkatan output urin. Jika kondisi pasien menunjukkan perbaikan, laju pemberian cairan infus dikurangi menjadi 3-5 ml/kg/jam. Apabila kondisi pasien terus membaik, volume cairan infus diturunkan lebih lanjut hingga 2-3 ml/kg/jam. Jika berikutnya menunjukkan perkembangan positif, penghentian terapi cairan infus dapat dilakukan dalam waktu 24-48 jam (Kemenkes RI, 2020).