

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Demam Berdarah Dengue

2.1.1. Definisi Demam Berdarah Dengue

Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus *dengue* dan ditularkan oleh nyamuk *Aedes aegypti* dan memenuhi minimal dua kriteria diagnosis WHO. Menurut kriteria diagnosis WHO (2009), keadaan yang dapat digolongkan sebagai Demam Berdarah Dengue adalah orang yang tinggal atau berkunjung ke tempat *endemik* virus *dengue* dan memenuhi minimal dua kriteria berikut,

1. Mual dan muntah,
2. Timbul kemerahan pada kulit,
3. Myalgia dan arthalgia
4. Test *torniquet* positif
5. *Leukopenia*
6. Terdapat *warning sign*

Yang termasuk dalam *warning sign* menurut WHO (2009) adalah

1. Rasa nyeri atau tidak enak pada abdomen
2. Adanya episode muntah yang persisten
3. Terdapat akumulasi cairan yang bermakna klinis
4. Adanya pendarahan mukosa
5. Letargy dan *restless*
6. Adanya pembesaran liver >2 cm

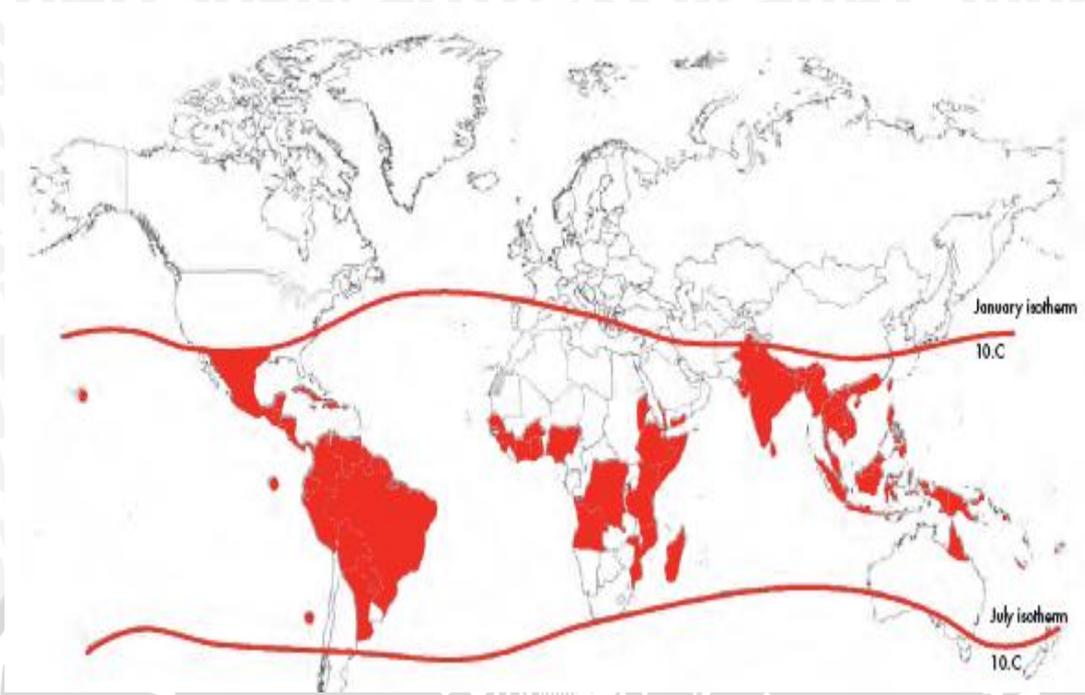
7. Terdapat peningkatan Hematokrit (HCT) dan penurunan jumlah trombosit pada pemeriksaan laboratorium

Pada keadaan demam berdarah dengue yang berat, dapat terjadi keluarnya plasma dari intravaskular ke esktravaskula yang berat, pendarahan yang berat serta kerusakan organ yang berat (WHO, 2009).

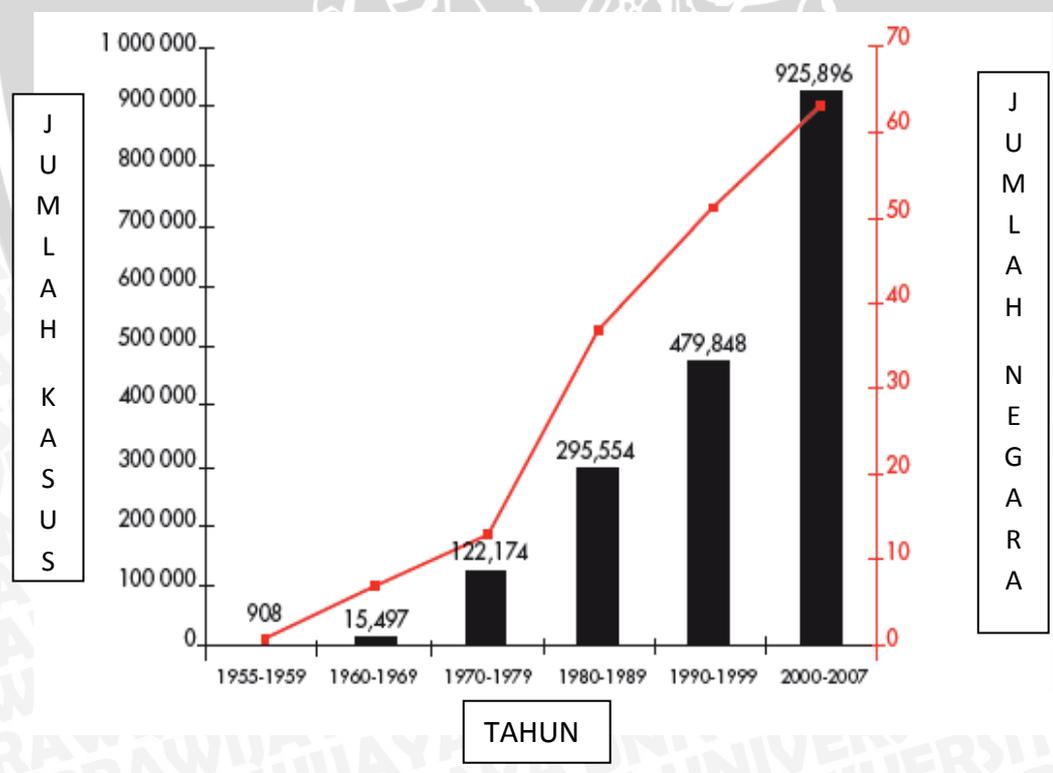
2.1.2. Epidemiologi Demam Berdarah Dengue

Dengue merupakan penyakit yang disebabkan virus dan ditransmisikan oleh nyamuk dan cepat menyebar di seluruh dunia. World Health Organization (2009) memperkirakan 50 juta manusia terinfeksi virus dengue, dan 2,5 milyar penduduk dunia hidup di negara endemis infeksi dengue. Konferensi dunia yang dilakukan WHO, *World Health Assembly resolution* (2005), memasukkan dengue sebagai salah satu penyakit yang dapat menyebabkan kejadian *emergency* pada masyarakat dan merupakan kewajiban seluruh dunia untuk mengurangi cepatnya penularan infeksi ini.

Di Asia Tenggara, sejak tahun 2000, morbiditas dengue meningkat sangat pesat. Pada tahun 2005, *WHO Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN)*, melaporkan adanya peningkatan mortalitas penderita dengue sampai 3,55 % di Timor Leste. Di Indonesia, dimana 35% penduduk tinggal di pedesaan, 150.000 kasus infeksi dengue ditemukan pada 2007. Tingginya kasus infeksi dengue pada tahun 2007 dilaporkan sebagai angka kejadian tertinggi yang pernah dicatat dimana mortalitas dengue saat itu mencapai 1%.



Gambar 2.1. Distribusi Demam Berdarah Dengue Menurut Tempat (WHO,2008).



Gambar 2.2. Jumlah Penderita Infeksi Dengue dari Tahun ke Tahun di Seluruh Dunia, 1995-2007 (WHO, 2008)

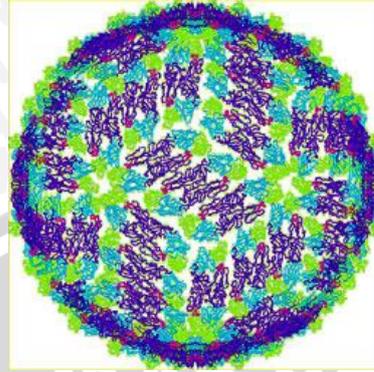


2.1.3. Agen Penyebab Demam Berdarah Dengue

Demam Berdarah Dengue (DBD) disebabkan virus dengue yang termasuk kelompok *Arthropod Borne Virus (Arboviruses)* dari genus *Flavivirus* dan famili *Flaviviridae*. Organ sasaran dari virus adalah organ *Reticulo Endothelial System (RES)* meliputi sel kuffer hepar, endotel pembuluh darah, nodus limfaticus, sumsum tulang serta paru-paru.

Virus *dengue* terdiri dari *RNA single helix* yang bertindak sebagai genom dan mampu langsung bersifat seperti mRNA. Gen yang mengatur sintesis protein struktural virus terdapat pada seperempat bagian genom dan terletak pada ujung 5 *primenya*. Sedangkan pada ujung lainnya terletak gen yang mengatur sintesis berbagai protein nonstructural (Satu Dunia, 2009).

Virus *dengue* mempunyai 4 jenis serotipe, yaitu : Dengue (DEN)-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4. Struktur antigen keempat serotype ini tidak dapat saling memberikan perlindungan silang. Virus dengue mampu bertahan hidup dan mengadakan multiplikasi di dalam sel. Infeksi oleh satu serotip virus DEN menimbulkan imunitas protektif terhadap serotip virus tersebut, tetapi tidak ada "*cross protektif*" terhadap serotip virus yang lain. Secara *in vitro* antibodi terhadap virus DEN mempunyai 4 fungsi biologis: netralisasi virus; sitolisis komplemen; *Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity (ADCC)* dan *Antibody Dependent Enhancement* (Drakeiron, 2008).



Gambar 2.3. Virus Dengue (Microbiology, 2007)

2.1.4. Vektor Demam Berdarah Dengue

Vektor penularan virus dengue pada manusia adalah melalui gigitan nyamuk *Aedes*, khususnya *Ae. aegypti*. Nyamuk ini hidup pada daerah tropis dan subtropis, tersebar sangat luas pada seluruh daerah di dunia. Nyamuk *Ae. aegypti* dapat hidup pada keadaan musim panas, namun tidak bertahan lama pada musim dingin. Nyamuk ini juga jarang dijumpai pada daerah dengan ketinggian lebih dari 1000 meter, dikarenakan suhu udara yang rendah. Dari penelitian yang telah dilakukan diketahui bahwa kebanyakan nyamuk *Ae. aegypti* betina menghabiskan sebagian besar waktunya di dalam rumah yang merupakan tempat penularan dengue. Penelitian ini juga menginformasikan bahwa manusia jauh lebih cepat dari nyamuk dalam mentransmisikan virus ini (WHO, 2009).

Jenis nyamuk lainnya antara lain *Ae. albopictus*, *Ae. polynesiensis*, dan beberapa spesies dari *Ae. scuteralis kompleks* juga dapat berperan sebagai vektor. Nyamuk *Aedes aegypti* merupakan vektor penting di daerah perkotaan (daerah urban) sedangkan daerah pedesaan (daerah rural) semua spesies nyamuk tersebut berperan dalam penularan (Small crab, 2008).



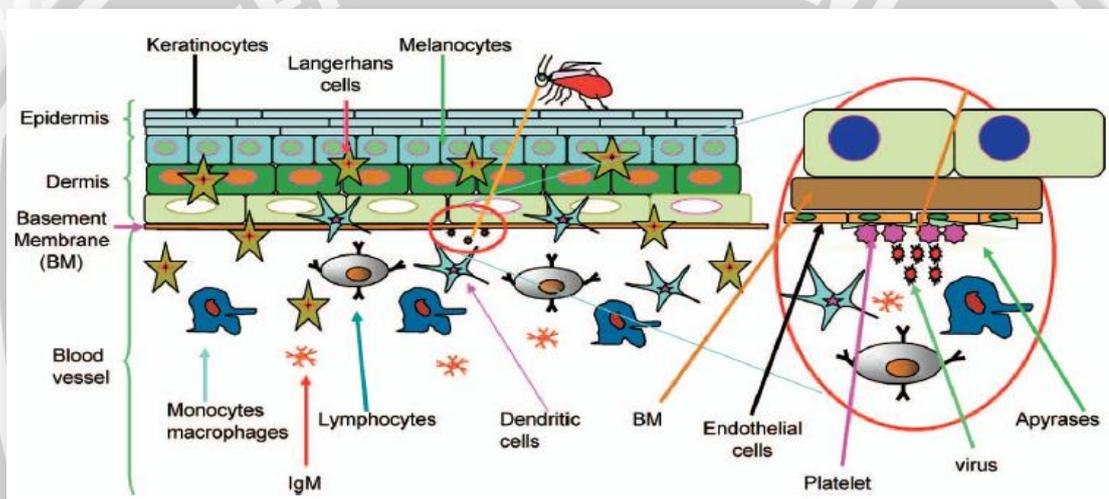
Gambar 2.4. Nyamuk *Aedes aegypti* betina (Small crab, 2008).

2.1.5. Patogenesis Demam Berdarah Dengue

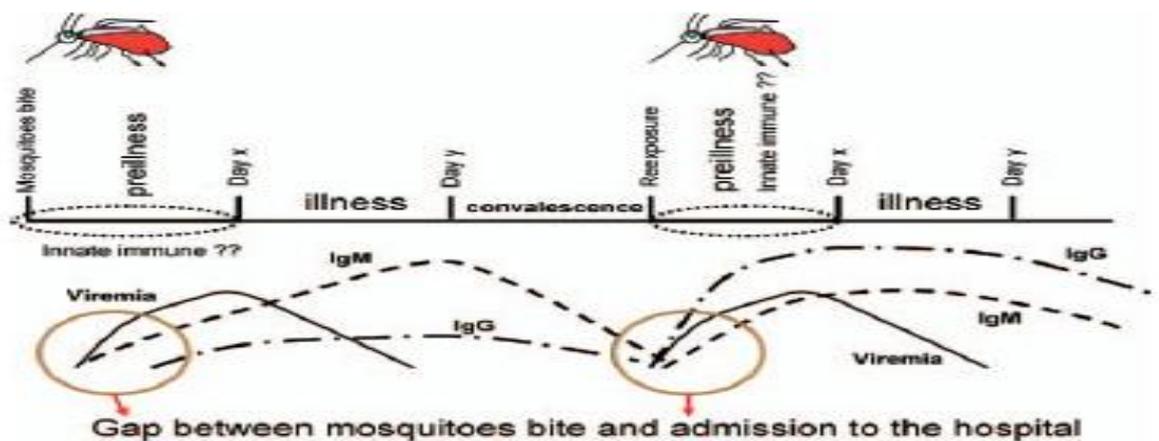
Pada saat virus dengue memasuki tubuh manusia terjadi periode inkubasi selama kurang lebih 4 hari. Apabila jumlah virus sudah cukup maka virus akan memasuki sirkulasi darah (viremia), dan timbul demam. Dalam periode ini, virus akan menetap di sel target virus yakni sel kuffler, monosit dan makrofag. Seseorang yang belum pernah terinfeksi virus dengue yang terserang virus dengue akan menghasilkan respon antibodi primer yang kebanyakan asimtomatis dan subklinikal. Hal ini disebabkan karena tubuh mampu untuk mengeliminasi virus melalui suatu sistem kekebalan humoral dan seluler yang terjadi pada fase *defervesence*. Setelah infeksi, *serotype spesifik*, *cross immunity* pada CD 4 dan CD 8 akan tetap tinggal di sirkulasi selama beberapa tahun. (Amilla, 2008).

Seseorang dengan imunitas terhadap infeksi dengue sebelumnya atau mendapatkan imunisasi pasif dari ibu selama kandungan apabila terserang virus dengue yang kedua kalinya akan menghasilkan respon antibodi sekunder. Respons antibodi sekunder ini menganut teori *antibody dependent enhancment* (ADE). Pada teori ADE, jika seorang individu terinfeksi virus dengue kedua

kalinya, antibodi yang tidak ternetralisir serta *cross reactive antibody* yang meningkat pada infeksi primer akan melekat pada epitop yang heterolog virus dengue sebelumnya. Perlekatan ini akan memfasilitasi masuknya virus ke dalam sel melalui Fc reseptor yang berada dalam sel. Akibat masuknya virus dalam sel, sel yang terinfeksi virus semakin banyak yang menyebabkan adanya lonjakan jumlah virus di sirkulasi serta lonjakan jumlah sitokin proinflamasi yang terbentuk (Soegijanto, 2010).



Gambar 2.5. Masuknya Virus Dengue dalam Tubuh Manusia Melalui Vektor Nyamuk *Ae. Aegypti* (Scribd, 2010)

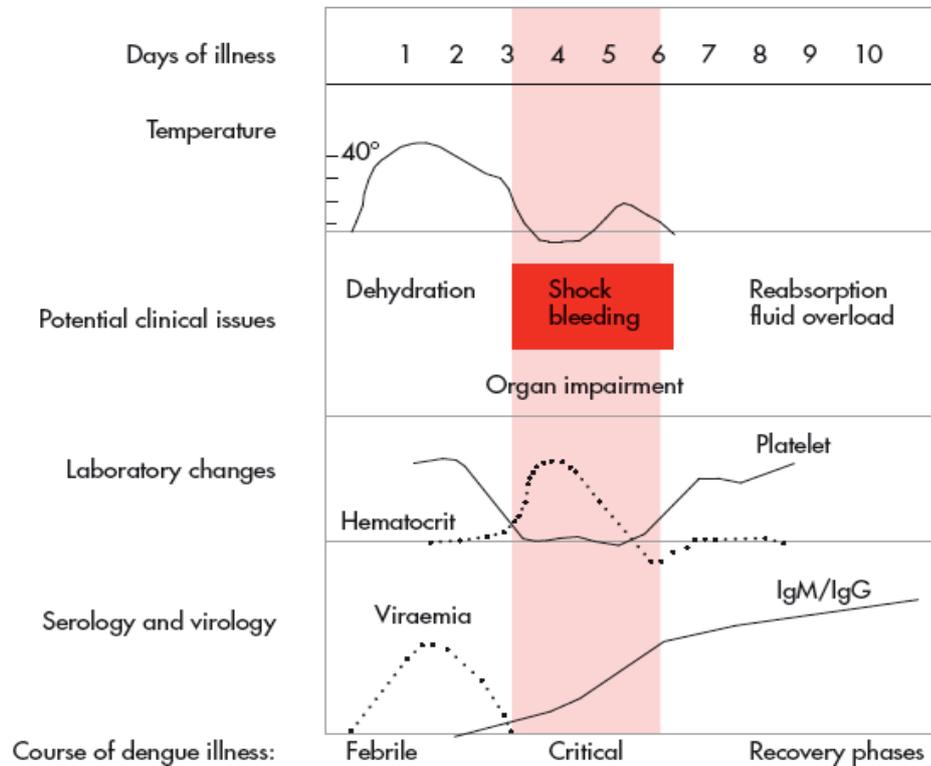


Gambar 2.6. Selang Waktu Gigitan Nyamuk dan Masuk Rumah Sakit (Scribd, 2010)

Infeksi dengue memiliki tiga fase kunci yang penting. Fase tersebut adalah fase demam, fase *devervesence* dan fase *recovery*. Pada fase demam, terjadi demam yang akut selama 2-7 hari yang diikuti dengan gejala nyeri retroorbital, *rash* pada kulit, penurunan nafsu makan, sakit kepala serta myalgia dan arthralgia. Tanda dan gejala pada fase demam tidak dapat membedakan infeksi dengue yang ringan dan berat sehingga harus diperhatikan *warning sign* yang ada.

Fase berikutnya adalah fase *defervesence*. Fase ini berlangsung pada hari ke 3-7 dengan gejala utama penurunan temperatur sampai $37,5^{\circ}$ - 38° C. Tanda lainnya adalah penurunan trombosit darah yang cepat, leukopenia dan peningkatan hematokrit. Dapat pula terjadi *plasma leakage* ke rongga dalam tubuh seperti rongga abdomen (*ascites*) atau rongga pleura (*pleural effusion*). Fase ini berbahaya sebab bila keluarnya plasma dalam jaringan melebihi tingkat yang dapat ditoleransi akan terjadi renjatan (*shock*) hipovolemik. *Shock* yang terus menerus dapat menyebabkan hipoperfusi organ yang mendorong pada kematian.

Fase terakhir adalah fase *recovery*. Fase ini terjadi apabila seseorang dapat bertahan 24-48 pada fase kritis. Pada fase ini terjadi reabsorpsi secara bertahap pada cairan ekstravaskular ke intravaskular selama 48-72 jam. Hematokrit kembali normal diikuti dengan trombosit yang berangsur-angsur mencapai batas normal (WHO, 2009).



Gambar 2.7. Perubahan yang Terjadi Pada Infeksi Virus Dengue (WHO, 2009)

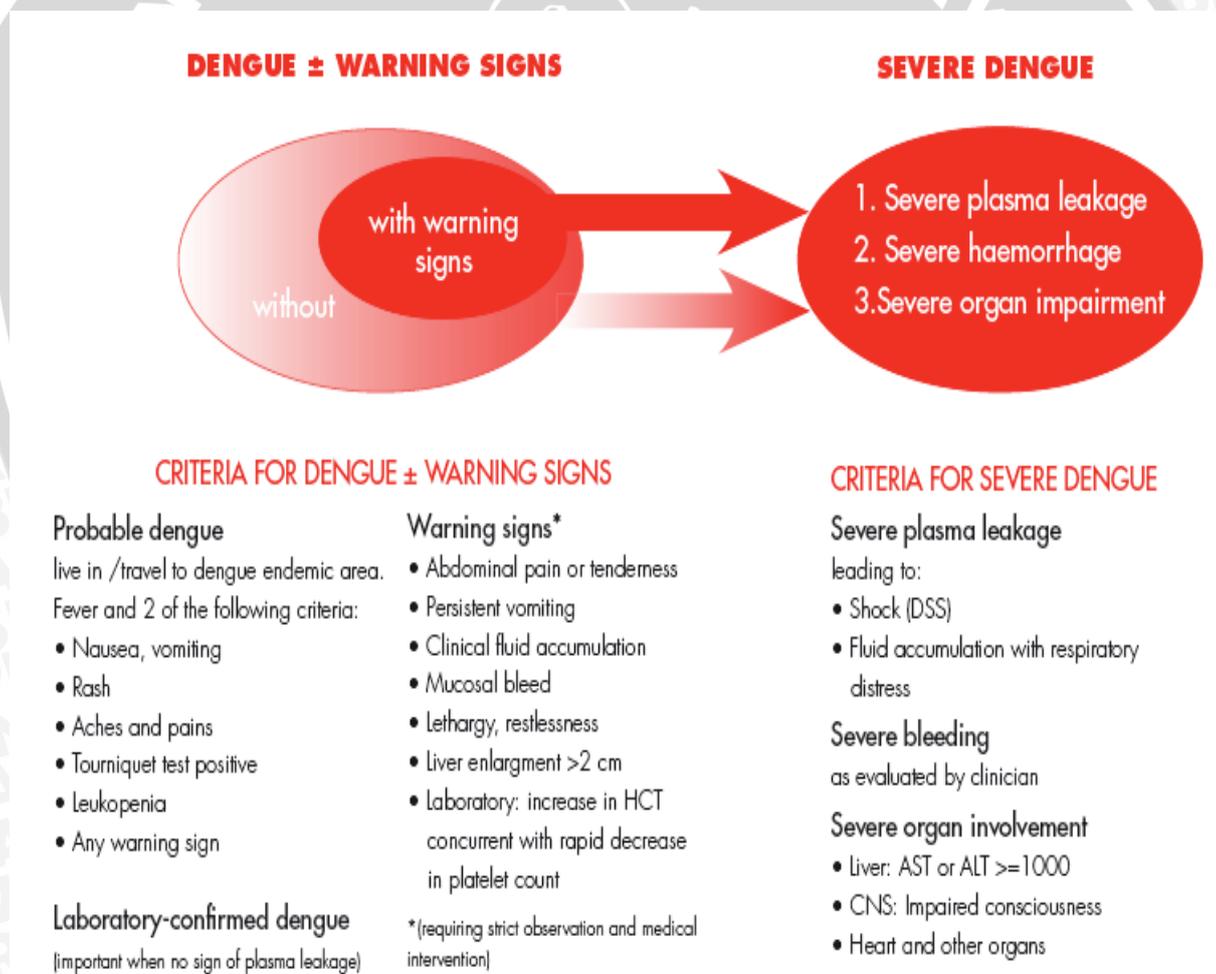
2.1.6. Gejala Demam Berdarah Dengue

Menurut kriteria diagnosis WHO (2009), keadaan yang dapat digolongkan sebagai Demam Berdarah Dengue adalah tinggal atau berkunjung ke tempat *endemik* virus *dengue* dan memenuhi minimal dua kriteria berikut,

1. Mual dan muntah,
2. Timbul kemerahan pada kulit,
3. Myalgia dan arthalgia
4. Test *torniquet* positif
5. *Leukopenia*
6. Terdapat *warning sign*

Yang termasuk dalam *warning sign* menurut WHO (2009) adalah,

1. Rasa nyeri atau tidak enak pada abdomen
2. Adanya episode muntah yang persisten
3. Terdapat akumulasi cairan yang bermakna klinis
4. Adanya pendarahan mukosa
5. Letargi dan *restless*
6. Adanya pembesaran liver >2 cm
7. Terdapat peningkatan Hematokrit (HCT) dan penurunan jumlah trombosit pada pemeriksaan laboratorium



Gambar 2.8. Tanda dan Gejala Infeksi Virus Dengue (WHO, 2009)

2.2. Diagnosis Demam Berdarah Dengue

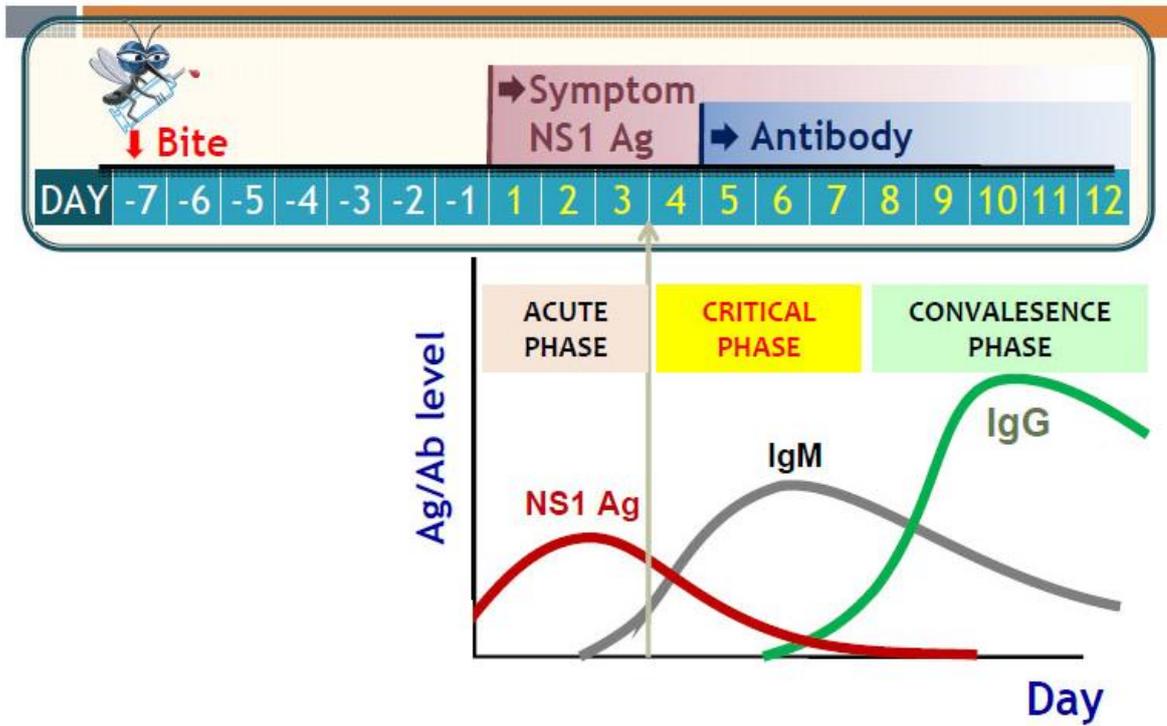
2.2.1. Kriteria Klinis

Menurut kriteria diagnosis WHO (2009), keadaan yang dapat digolongkan sebagai Demam Berdarah Dengue adalah tinggal atau berkunjung ke tempat *endemik virus dengue* dan memenuhi minimal dua kriteria berikut,

1. Mual dan muntah,
2. Timbul kemerahan pada kulit,
3. Pada bercak kemerahan tersebut terasa panas dan gatal,
4. Test *torniquet* positif
5. *Leukopenia*
6. Terdapat *warning sign*

2.2.2. Kriteria Laboratorium

1. Uji serologi
 - a. Penghambatan pembekuan darah.
 - b. Ikatan komplemen.
 - c. Uji netralisasi.
 - d. ImmunoglobulinM (IgM).
 - e. Uji ELISA.
2. Isolasi virus.
3. Deteksi Antigen.
4. Polymerase Chain Reaction (PCR).
5. NS1 Antibodi



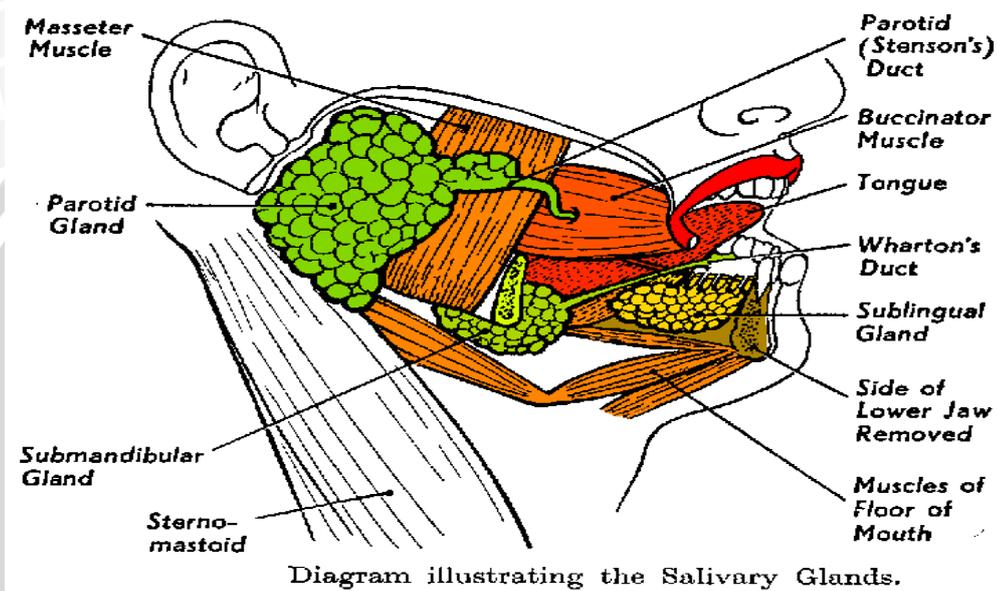
Gambar 2.9. Perubahan yang Terjadi Pada Uji Serologis Infeksi Dengue (WHO,2009)

2.3. Saliva

Saliva adalah cairan di rongga mulut yang diproduksi dan disekresi oleh kelenjar saliva ke dalam rongga mulut. Saliva terdiri dari 98% air dan selebihnya adalah elektrolit, mukus, dan enzim-enzim. Produksi saliva sekitar 0,5-1,5 liter oleh tiga kelenjar mayor dan minor. Terdapat tiga kelenjar saliva mayor yakni kelenjar parotis, submandibularis dan sublingualis. Secara histologis, kelenjar parotis bersifat serus murni, kelenjar submandibularis merupakan kelenjar campuran dan kelenjar sublingualis merupakan kelenjar mukus murni. (Hashim, 2010).

Saliva mengandung komponen organik dan komponen anorganik. Komponen anorganik saliva terdiri dari air, bikarbonat, fosfat, sodium, kloride, potasium dan kalsium. Kandungan terbanyak dalam saliva adalah kandungan air

dan sodium. Sementara itu, kandungan organik saliva terdiri dari lipid, karbohidrat dan protein. Pada saliva normal terdapat 10-100 $\mu\text{g/mL}$ lipid, sedangkan kandungan normal protein dalam saliva 0,5 sampai 3 mg/mL , yang terdiri dari *α -amylase*, *cystatins*, *gustin*, *histatins*, *lactoferrine*, *lysozyme*, *mucins*, dan *salivary peroxidase* (Fabian dan Ferjerdy, 2007).



Gambar 2.10. Topografi Kelenjar Saliva (Arthurs, 2000)

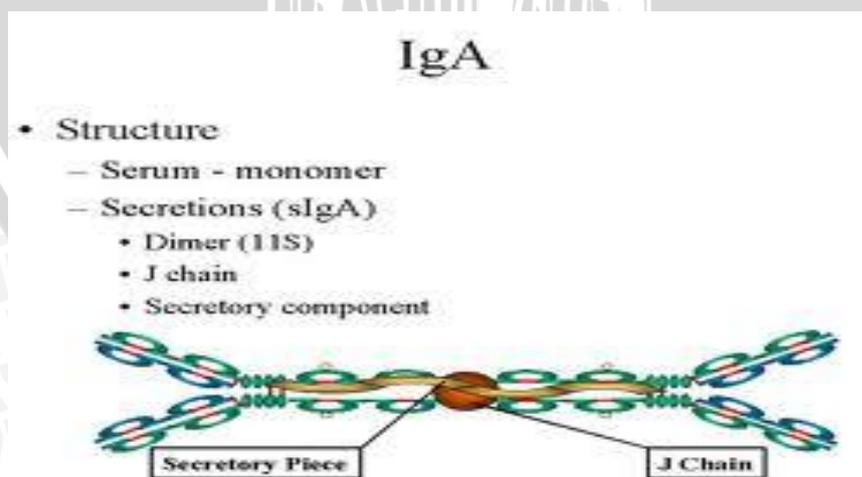
2.4. *Immunoglobulin A*

IgA saliva dihasilkan oleh sel plasma yang terletak berdekatan dengan duktus dan asini kelenjar saliva. Jumlah sel plasma yang mensekresi IgA pada kelenjar saliva mayor dan minor lebih banyak bila dibandingkan sel plasma yang menghasilkan isotipe Ig lainnya. Respon IgA saliva terhadap antigen oral dapat diinduksi oleh 2 mekanisme. Pertama, antigen oral dapat menstimulasi proliferasi dan diferensiasi sel limfoid secara lokal di kelenjar saliva. Kelenjar saliva mengandung jaringan limfoid yang terdiri dari makrofag, sel T, dan sel B, yang dapat berkontak langsung dengan antigen oral. Antigen oral masuk ke duktus

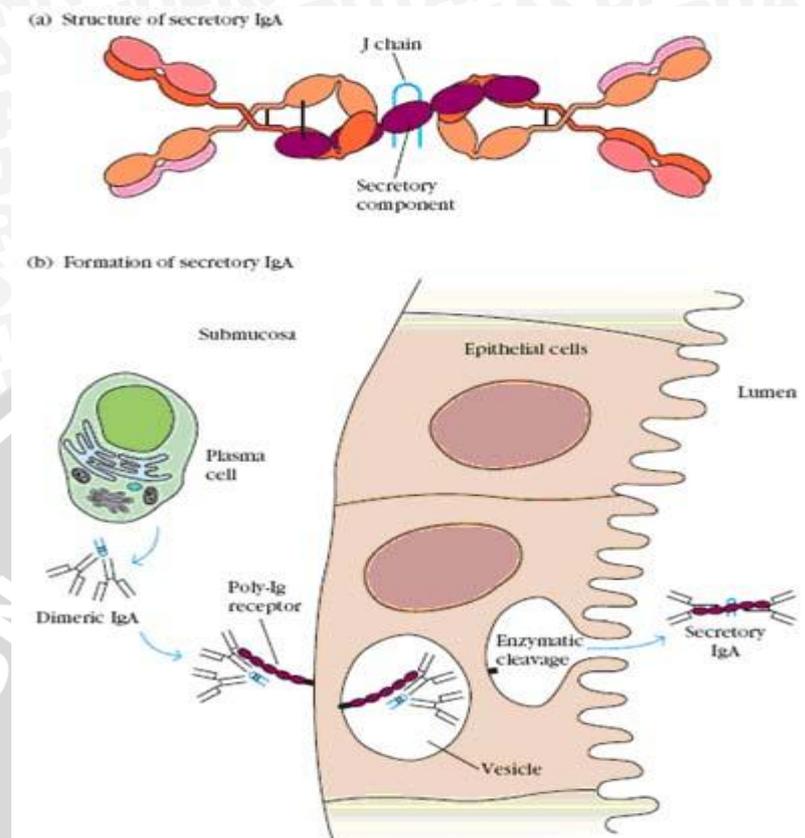
kelenjar melalui *flow retrograde* alami dan masuk ke sel sistem imun dibawahnya melalui endositosis pada epitel duktus. Antigen ditangkap oleh makrofag, dibawa ke sel T dan sel B (Sufiyati, 2008b).

Immunoglobulin A pada manusia jumlahnya hanya sekitar 13% (2,1 mg/ml) dari seluruh antibodi didalam serum manusia, tetapi dominan pada sekresi ekstravaskular. *Immunoglobulin A* dalam bentuk *secretory Immunoglobulin A* (sIgA) adalah isotype immunoglobulin utama yang ditemukan di saliva dan sekret lainnya (air mata, sekresi nasal, mukus saluran pencernaan dan bronkial, dan sekresi kelenjar payudara) (Sufiyati, 2008b).

Immunoglobulin A berfungsi sebagai garis kedua pertahanan dengan cara mengikat patogen yang telah memasuki permukaan mukosa. *Immunoglobulin A* berperan sebagai proteksi terhadap mikroorganisme dan benda asing pada jaringan mukosa mulut melalui berbagai mekanisme, yaitu membunuh mikroorganisme secara langsung (*direct killing*), *aglutinasi*, menghambat adhesi dan penetrasi mikroorganisme, inaktivasi enzim bakteri dan toksin, netralisasi virus, aktivasi komplemen, fungsi *IgA-dependent cell-mediated* (Sufiyati, 2008b).



Gambar 2.11. Struktur *Immunoglobulin A* (Biosiva, 2008)



Gambar 2.12. Sekresi IgA pada Ekstra Vaskular (Biosiva, 2008)

2.4.1 Produksi *Immunoglobulin A* pada Saliva

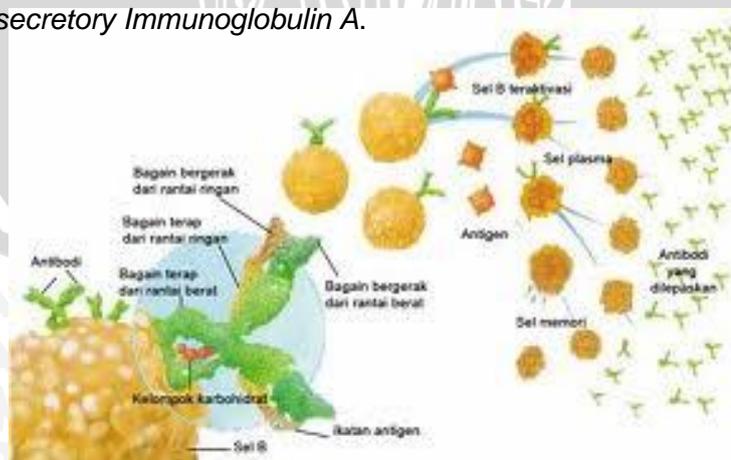
Immunoglobulin A dalam bentuk *secretory immunoglobulin A* (sIgA) merupakan immunoglobulin utama yang ditemukan di saliva dan sekret lainnya. Secretory IgA merupakan jenis antibodi yang dihasilkan sel B dari sebagai garis pertama pertahanan pada mukosa usus, mukosa mulut, serta genetalia.

2.4.2. Produksi Antibodi Poliklonal Anti-*Immunoglobulin A* pada Kelinci yang Diimunisasi *Secretory Immunoglobulin A* (sIgA)

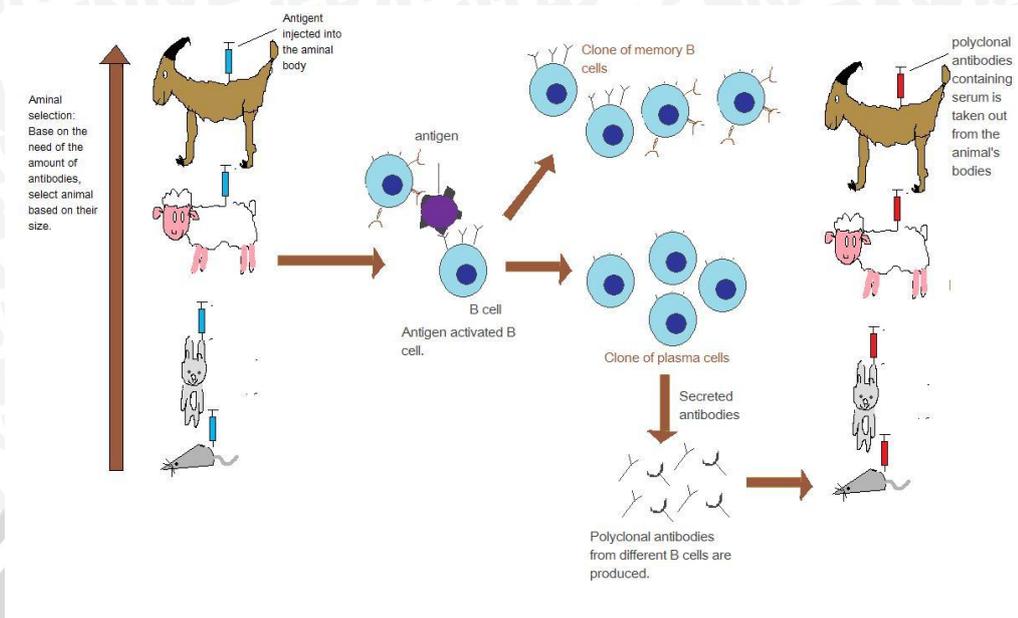
Antibodi timbul karena masuknya antigen dalam tubuh. Dua macam reaksi kekebalan akan terjadi yakni adanya kekebalan humoral dan seluler. Pada sistem kekebalan humoral terjadi sintesis antibodi, yang merupakan produk

spesifik dari sistem imun karena antigen yang pertama kali teridentifikasi. Antibodi juga merupakan suatu molekul yang fungsional karena mampu berikatan dengan antigen secara spesifik. Sesuai banyaknya determinan, antigen akan menstimulasi sejumlah limfosit B, namun hanya sel limfosit B yang mempunyai reseptor yang sesuai dengan masing-masing epitop yang akan berproliferasi.

Bagian antigen yang dapat menimbulkan terjadinya respons imun dan dapat bereaksi dengan produk dari respons imun tersebut disebut sebagai determinan antigen atau epitop. Setiap antigen apabila terdapat dalam tubuh akan menimbulkan sejumlah besar klon-klon limfosit yang berbeda-beda sesuai dengan jumlah epitop yang terkandung dalam antigen tersebut. Klon-klon yang terstimulasi akan berproliferasi dan berdiferensiasi yang kemudian menghasilkan antibodi. Antibodi yang berasal dari produksi berbagai klon disebut sebagai antibodi poliklonal. *Secretory Immunoglobulin A* yang berasal dari saliva penderita Demam Berdarah Dengue pada anak bila diimunisasikan pada kelinci dikenali oleh sel imun kelinci sebagai antigen. Respons kemudian adalah membentuk antibodi untuk melawan antigen tersebut. Antibodi tersebut merupakan poliklonal antibodi anti- *secretory Immunoglobulin A*.



Gambar 2.13. Mekanisme Pembentukan Antibodi (Glick, 2010)



Gambar 2.14. Ilustrasi Pembentukan Antibodi Poliklonal (Glick, 2010)

