



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

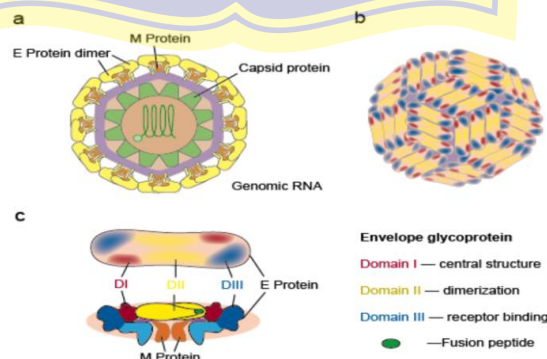
2.1 Infeksi Dengue

2.1.1 Definisi Infeksi Dengue

Dengue Fever dan *Dengue Hemorrhagic Fever* adalah penyakit virus yang menyebar melalui nyamuk *Aedes Albopictus*. Penyakit ini disebabkan oleh virus Dengue, yang memiliki gejala demam, nyeri otot atau nyeri sendi serta leukopenia, ruam, limfadenopati, dan trombositopenia. *Dengue Hemorrhagic Fever* menyebabkan plasma keluar (Nurarif et al., 2015).

2.1.2 Etiologi Dengue Fever dan Dengue Hemorrhagic Fever

Salah satu anggota famili *Flaviviridae* dan genus *Flavivirus* adalah virus arthropod borne yang menyebabkan penyakit dengue. virus yang berukuran 50 nm dan memiliki satu RNA. Nukleokapsid virion simetris terbungkus dalam amplop lipoprotein. Genom, atau rangka kromosom virus dengue, terdiri dari tiga gen protein struktural: nucleocapsid (C), protein yang terkait dengan membran (M), protein envelope (E), dan gen protein non struktural (NS).



Gambar 2.1 Struktur Virus dengue

Menurut (WHO 2022), Ada empat jenis virus: DEN-3, DEN-2, DEN-2, dan DEN-4. Serotipe DEN-3 paling sering dan menyebabkan gejala yang paling parah (Kurniati et al., 2021). Jika seseorang terinfeksi dengan salah satu serotipe, mereka akan menghasilkan antibodi terhadap serotipe tersebut, tetapi antibodi ini hanya terbentuk sebagian, sehingga tidak dapat memberikan perlindungan yang cukup. Infeksi sekunder yang disebabkan oleh serotipe lain meningkatkan risiko munculnya demam dengue yang parah).

2.2 Faktor Resiko Infeksi Dengue.

Di daerah tropis dan subtropis, iklim, kelembapan, suhu, dan urbanisasi meningkatkan risiko *Dengue Fever* dan *Dengue Hemorrhagic Fever*. Suhu membuat vektor berukuran lebih kecil, yang menyebabkan pergerakan dar vektor lebih agresif. Selain itu, faktor ini mempengaruhi perilaku vector dan mempercepat laju perkembangan pathogen dalam vektor, sehingga masa inkubasi ekstrinsik menjadi lebih singkat. Selain itu, perubahan iklim memaksa penghuni untuk beradaptasi dengan cepat, yang mengakibatkan penurunan daya tahan imunitas penghuni (Ismah et al., 2021).

2.3 Epidemiologi Infeksi Dengue

Untuk pertama kalinya di Indonesia, demam dengue dan demam hemoragik muncul di Surabaya pada tahun 1968. Pada Maret 2024, lebih dari 16.000 kasus demam dengue dan demam hemoragik terjadi di 213 Kabupaten/Kota di Indonesia, dan 124 orang meninggal. Penyakit ini kemudian menyebar ke seluruh Indonesia, dengan 58 orang terinfeksi dan 24 meninggal dunia, dengan tingkat kematian

41,3%. Jumlah kasus tertinggi ditemukan di Tangerang, Bandung Barat, Kota Kendari, Subang, dan Lebak. (Kemenkes RI, 2024). Di Indonesia, kasus DHF tertinggi ditemukan pada kelompok usia 15-44 tahun (31,54%), diikuti oleh kelompok usia 5–14 tahun (30,46%), lebih dari 44 tahun (24,73%), 1-4 tahun (10,68%), dan <1 tahun (2,60%).

2.4 Penularan Virus Dengue

2.4.1 Penularan melalui gigitan nyamuk

Virus dengue ditularkan ke manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes* betina yang terinfeksi. Nyamuk *Aedes aegypti* adalah vektor utama virus dengue, tetapi *Aedes albopictus* adalah spesies lain yang mungkin membawa virus ini ke manusia (Sorisi, 2013). Setelah nyamuk betina *Aedes* mengigit orang yang terinfeksi DENV, virus akan bereplikasi di usus nyamuk sebelum menyebar ke jaringan sekunder, termasuk kelenjar ludah. Periode inkubasi ekstrinsik adalah 8–12 hari dengan suhu 25–28 °C. Setelah menular, nyamuk dapat menyebarkan virus selama sisa hidupnya.

2.4.2 Penularan dari manusia ke nyamuk

Orang yang terinfeksi virus DENV dapat menyebarkan nyamuk kepada orang lain. Virus dapat menyebar selama empat hingga lima hari, tetapi itu dapat bertahan hingga dua belas hari. Infeksi dengue dapat terjadi pada seseorang yang memiliki gejala infeksi (dikenal sebagai *pre-symptomatic*), seseorang yang tidak memiliki gejala (dikenal sebagai tanpa gejala), atau seseorang yang sama sekali tidak memiliki gejala (Duong et al., 2015). WHO (2022) menyatakan bahwa penularan

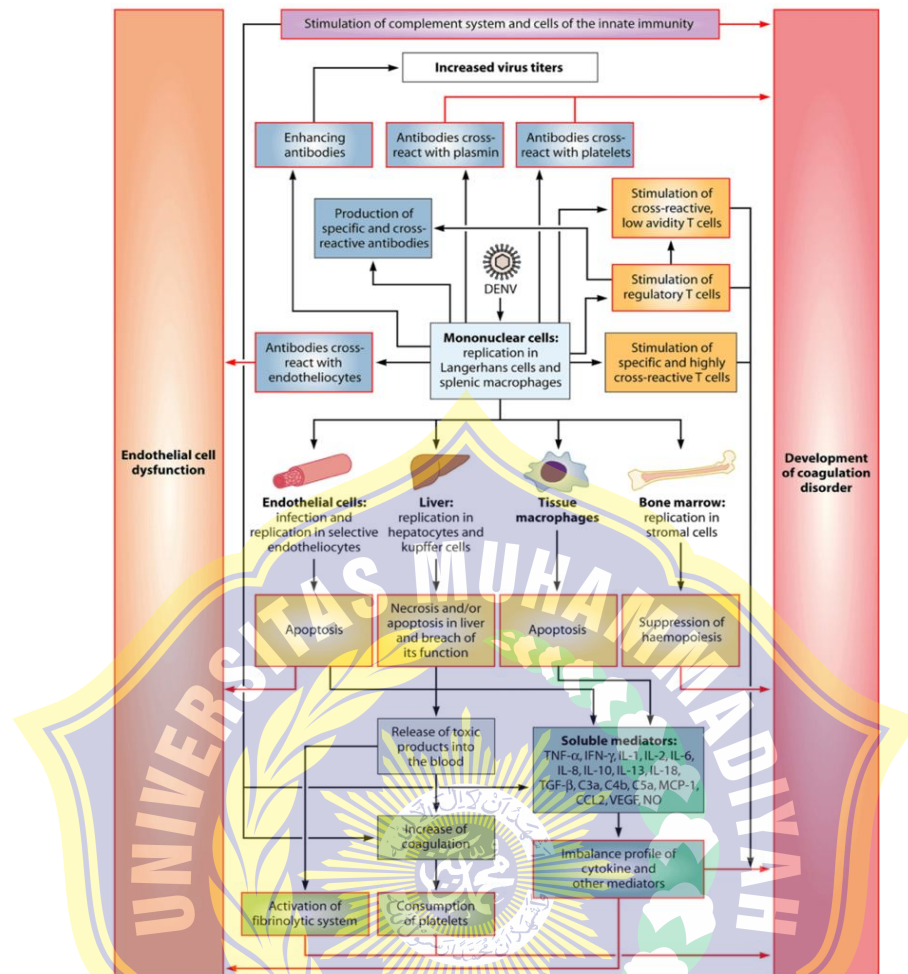
manusia ke nyamuk dapat terjadi hingga dua hari sebelum gejala penyakit muncul. Dua hari kemudian, demam akan hilang.

2.4.3 Penularan dari Ibu ke Anak

Ibu hamil dengan DENV dapat menularkan virus kepada bayinya. Namun, akibat yang ditimbulkan oleh ibu hamil termasuk persalinan prematur dan perdarahan selama persalinan, sedangkan akibat yang ditimbulkan oleh bayinya termasuk prematuritas, kematian janin dalam kandungan, keguguran lanjutan, gawat janin akut selama persalinan, dan kematian neonatus (WHO, 2022).



2.5 Patofisiologi Dengue dan Dengue Hemorrhagic Fever



Gambar 2.2 Patofisiologi Infeksi Dengue (Soegijanto et al., 2005)

Infeksi virus dengue memicu respons imun yang kompleks, melibatkan aktivasi sel imun dan pelepasan mediator inflamasi. Pada sebagian pasien, peningkatan permeabilitas kapiler dapat terjadi akibat respons inflamasi berlebihan, yang menyebabkan kebocoran plasma, hemokonsentrasi, dan gangguan hemodinamik. Setelah melewati fase kritis selama 24–48 jam, pasien akan memasuki fase pemulihan yang ditandai dengan reabsorpsi cairan ekstravaskular secara bertahap (Soegijanto et al., 2005).

2.6 Gambaran Klinis Dengue

Infeksi dengue lebih sering terjadi pada anak-anak di daerah hiperendemik yang berusia di bawah lima belas tahun dan biasanya dikaitkan dengan infeksi demam berdarah berulang. Gejala infeksi dengue dimulai dengan demam tinggi.

2.6.1 Fase demam (Febrile Phase)

Selama fase demam, individu biasanya mengalami timbulnya demam tinggi secara tiba-tiba, mencapai sekitar 40 derajat Celcius, dan biasanya berlangsung selama 2 hingga 7 hari. Sekitar 6% kasus mengalami demam pelana atau bifasik. Ini terutama berlaku untuk pasien DHF. Demam biasanya berlangsung setidaknya satu hari, dan lonjakan berikutnya biasanya berlangsung setidaknya satu hari lagi. Kemerahan pada wajah, eritema kulit, mialgia, artralgia, sakit kepala, sakit tenggorokan, konjungtivitis, anoreksia, mual, dan muntah adalah gejala yang terkait selama fase ini. Eritema kulit terjadi dalam bentuk ruam makular yang dapat memutih dalam satu hingga dua hari setelah demam dan lagi pada hari terakhir. Selain itu, ruam makulopapular sekunder dapat muncul dalam 24 jam (Schaeffer et al., 2024)

2.6.2 Fase Kritis (*Critical Phase*)

Pasien tanpa peningkatan permeabilitas kapiler tidak perlu melalui fase kritis, yang merupakan masa transisi dari fase febris ke fase afebris. Namun, pasien yang telah pulih dari demam berat juga dapat menunjukkan peningkatan permeabilitas kapiler, yang dapat menyebabkan kebocoran plasma. Pasien akan berubah menjadi keadaan waspada selama fase pemulihan saat demam turun menjadi 37,5oC-38oC atau di bawah ini biasanya terjadi pada hari ke 3-8 demam.

2.6.3 Fase Pemulihan (*Recovery Phase*)

Nilai hematokrit stabil dan menurunkan kembali karena adanya efek dilusi dan reabsorpsi cairan. Leukosit biasanya akan mulai meningkat pada fase pemulihan namun pemulihan perbaikan trombosit agak terlambat setelah leukosit. Adanya kelainan respirasi, efusi pleura dan ascites, oedem pulmonal dan gagal jantung akan muncul setelah melewati fase kritis dan atau fase pemulihan terjadi jika pemberian cairan intravena secara berlebihan (WHO, 2012).

2.7 Diagnosis Infeksi Virus *Dengue*

Dengan diagnosis cepat, morbiditas dan mortalitas dapat dikurangi, pengobatan dan pengawasan pasien dapat ditingkatkan, dan prognosis pasien dapat lebih baik. Untuk mendiagnosis demam berdarah dini, pemeriksaan hematologi sederhana dapat dilakukan, yang mencakup pemeriksaan kadar hemoglobin, hematokrit, jumlah leukosit, dan antibodi IgG dan IgM (Baiduri et al., 2020).

CDC (2020) menyatakan bahwa diagnosis DBD dapat ditegakkan jika salah satu dari hal-hal berikut terpenuhi: 1. Demam mendadak yang berlangsung selama 2 hingga 7 hari; 2. Gejala perdarahan seperti tes tourniquet positif, petekie, ekimosis atau purpura, atau perdarahan dari mukosa, saluran pencernaan, tempat injeksi, atau dari tempat lain; dan 3. Jumlah trombosit tidak lebih dari 100.000 sel/mm³; dan 4. Hasil laboratorium untuk pasien DBD adalah sebagai berikut: Peningkatan hematokrit 1 adalah salah satu tanda kebocoran plasma. Pada fase awal demam, jumlah leukosit dan neutrofil biasanya normal. Kemudian, jumlah mereka turun terus hingga akhir fase demam. Perubahan dalam jumlah leukosit (kurang dari 5000 sel/mm³) dan rasio neutrofil-limfosit (kurang dari 100.000 sel/mm³) dapat

digunakan untuk menentukan fase kritis dari kebocoran plasma. 2. Jumlah trombosit biasanya normal pada fase awal demam; namun, trombositopenia yang tiba-tiba dapat terjadi, yang ditunjukkan dengan hasil pemeriksaan trombosit hingga di bawah 100.000 sel. Ini biasanya terjadi di antara hari ke-3 dan ke-10, atau sebelum timbulnya syok. Hematokrit biasanya masih dalam batas normal pada tahap awal demam. Hematokrit meningkat karena anoreksia, muntah, dan demam tinggi, yang sering terjadi secara tiba-tiba dan bersamaan dengan penurunan trombosit. Konsentrasi hematokrit 20% di atas normal, atau 35%–42%, dapat menunjukkan kebocoran plasma. Syok biasanya mengalami penurunan ini, yang dapat disebabkan oleh terapi cairan yang diberikan pada awal perdarahan. Tanda-tanda infeksi dengue yang disertai dengan syok, seperti kondisi akral dingin, takikardi, masa pengisian kapiler yang melambat, nadi yang lemah, dan lesu, mungkin menunjukkan demam syok dengue (DSS). Tekanan sistolik <80 mmHg untuk anak di bawah lima tahun atau 80 sampai 90 mmHg untuk orang dewasa dan anak-anak bervariasi dengan usia (Kemenkes, 2020).

Menurut hasil penelitian Permatananda et al. (2020), komplikasi yang sering terjadi pada anak-anak yang terkena infeksi dengue dapat mengarah ke komplikasi - komplikasi Hematologis: Nilai hematokrit, limpositosis, basofilia, monositosis, trombositopenia, dan limfositosis atypical adalah beberapa contoh komplikasi hematologis yang dapat terjadi. Mereka termasuk DIC, hemaphagocytic lymphohistiocytosis (HLH), sitopenia, limfadenopati, hepatomegaly, splenomegaly, idiopatik purpura trombositopenia (ITP), dan pancreatitis (Thadchanamoorthy et al., 2020).

2.8 Karakteristik Pasien dalam Infeksi Dengue

Jenis kelamin pasien infeksi dengue di Indonesia tidak signifikan. Pada tahun 2022, dari 143.000 kasus infeksi dengue, 51% dialami oleh laki-laki dan 49% dialami oleh perempuan. Di Vietnam, dari 326 kasus infeksi dengue pada anak-anak, 166 (50,9%) adalah laki-laki dan 160 (49,1%) adalah perempuan (Huy and Toàn, 2022).

2.8.1 Status Gizi

Status gizi berperan dalam respons imun tubuh terhadap infeksi. Status gizi yang kurang dapat menyebabkan penurunan produksi antibodi, sedangkan status gizi berlebih dapat memengaruhi respons inflamasi melalui perubahan profil adipokin yang berperan dalam regulasi sistem imun (Trang et al., 2016; Te et al., 2022).

Menurut penelitian Mohd Zukipli, jalur inflamasi dapat memengaruhi intensitas infeksi dengue. Pada anak-anak yang menderita infeksi dengue, permeabilitas kapiler yang meningkat disebabkan oleh peningkatan tisu adipose putih, yang menyebabkan peningkatan mediator inflamasi seperti IL-6, IL-8, dan TNF- α . Semua mediator ini memiliki kemampuan untuk meningkatkan permeabilitas kapiler dan dapat menyebabkan kebocoran plasma yang parah dan kematian.

2.8.2 Nyeri Perut

Nyeri perut adalah gejala paling umum dari infeksi dengue, yang terjadi pada 96% kasus (VN dan G, 2019). Ini berdasarkan penelitian yang dilakukan di RSUP Sanglah, Denpasar, yang menemukan bahwa nyeri perut adalah gejala yang paling umum sebesar 54,17% dari semua kasus (Khadijah dan Utama, 2017).

2.8.3 Muntah

Sebuah studi (Pongpan et al., 2013) menemukan bahwa ada korelasi klinis antara gejala muntah dan tingkat keparahan infeksi dengue. Dari 391 pasien yang didiagnosis dengan DD, 244 (62,4%) mengalami muntah, dan dari 296 pasien yang didiagnosis dengan DBD, 216 (73%) mengalami muntah. Namun, ada penurunan dalam jumlah kasus DSS, yaitu 56 (62,2%) dari 90 kasus DSS mengalami muntah.

2.8.4 Demam

Demam adalah gejala yang sangat umum dari infeksi, terutama infeksi dengue. Ini terjadi karena tubuh menanggapi infeksi patogen dengan mengaktifkan sistem imun. Saat demam terjadi, sistem imun mengaktifkan diri dan berkembang biak. Salah satu klasifikasi derajat demam berdarah dengue adalah sebagai berikut: adanya demam atau riwayat demam selama 2-7 hari dengan pola bifasik. Anak-anak mengalami demam yang tinggi pada hari ke dua dan tiga, kemudian berkurang pada hari ke empat dan lima (fase kritis infeksi dengue), dan pasien kembali demam pada hari keenam tetapi tidak setinggi sebelumnya (IDI, 2022).

2.8.5 Manifestasi Perdarahan

Pada penelitian (Astika et al., 2017) didapatkan tanda infeksi dengue telah berlanjut menjadi demam berdarah dengue dikenal sebagai perdarahan. Tanda perdarahan dapat beragam, seperti uji *tourniquet* positif (+) dan epistaksis, yang lebih sering ditemukan pada anak-anak. Selain itu, gejala seperti gusi berdarah dan perdarahan berat, seperti hematemesis, yang lebih sering ditemukan pada orang dewasa.

2.8.6 Derajat Infeksi Dengue berdasarkan klasifikasi WHO 2011

Tabel 2.1 Klasifikasi Derajat Demam Dengue dan Dengue Hemorrhagic Fever Berdasarkan WHO 2011.

DF/DHF	Derajat	Tanda dan gejala	Laboratorium
DF		Dengan minimal dua gejala berikut: nyeri kepala, nyeri retro-orbital, nyeri otot, nyeri sendi atau tulang, ruam kulit maculopapular, dan tidak ada tanda-tanda perembesan plasma.	1. Leukopenia (jumlah leukosit tidak melebihi 4000 sel/mm ³) dan trombositopenia (jumlah trombosit tidak melebihi 100.000 sel/mm ³). 2. Peningkatan hematokrit lima hingga 10% 3. Tidak ada bukti perembesan plasma.
DBD	I	tanda-tanda perembesan plasma, demam, dan tanda-tanda perdarahan (uji bendung positif)	Trombositopenia kurang dari 100.000 sel/mm ³ ; peningkatan hematokrit setidaknya 20%
DBD	II	Seperti derajat I diikuti gejala perdarahan spontan	Peningkatan hematokrit setidaknya 20% dan trombositopenia kurang dari 100.000 sel/mm ³ .
DBD	III	Seperti derajat I atau II ditambah kegagalan sirkulasi (nadi lemah, tekanan nadi \leq 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 terdiri dari identifikasi antigen virus dengue (NS-1) atau uji serologi anti dengue positif (IgM anti dengue atau IgM/IgG anti dengue positif). Gejala klinis harus disertai dengan trombositopenia dan hemokonsentrasi.

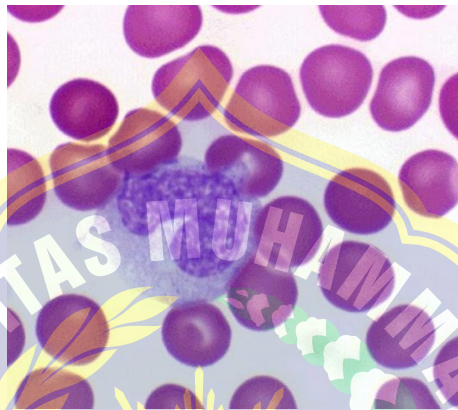
2.8.7 Patofisiologi Trombositopenia

Trombositopenia pada infeksi dengue disebabkan oleh penurunan produksi trombosit di sumsum tulang serta peningkatan destruksi trombosit di perifer. Virus dengue dapat menginfeksi sel progenitor hematopoietik dan mengganggu fungsi

sumsum tulang. Selain itu, peningkatan aktivitas sistem monosit-makrofag dan sekuestrasi trombosit di limpa juga berperan dalam terjadinya trombositopenia (Archuleta et al., 2020).

2.9 *Monocyte-To-Lymphocyte Ratio* (MLR)

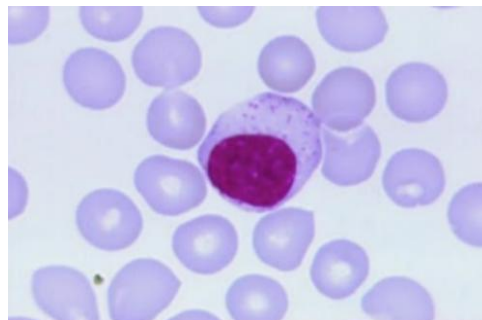
2.9.1 Monocyte



Gambar 2.3 Monocyte pada apusan darah tepi yang diwarnai Wright-Giemsa (Sumber: StatPearls, 2025)

Monocyte merupakan salah satu jenis leukosit agranulosit yang berperan dalam respons imun bawaan. *Monocyte* dapat berdiferensiasi menjadi makrofag dan berfungsi dalam fagositosis serta produksi sitokin inflamasi. Peningkatan jumlah monosit dapat mencerminkan adanya proses inflamasi atau infeksi (Kadarwati et al., 2023).

2.9.2 Lymphocyte



Gambar 2.4 Lymphocyte pada apusan darah tepi (Sumber: StatPearls, 2025)

Limfosit merupakan komponen utama sistem imun adaptif yang berperan dalam respons humoral dan seluler. Limfosit terdiri atas limfosit B dan limfosit T, yang berfungsi dalam produksi antibodi dan regulasi respons imun. Jumlah limfosit dapat mengalami perubahan selama infeksi virus, termasuk infeksi dengue (Abbas et al., 2015).

2.9.3 Monocyte To Lymphocyte Ratio

Monocyte-To-Lymphocyte Ratio (MLR) merupakan rasio antara jumlah monosit dan limfosit dalam darah perifer. MLR digunakan sebagai parameter inflamasi sederhana yang mencerminkan keseimbangan antara respons imun bawaan dan adaptif. Peningkatan MLR telah dilaporkan berhubungan dengan keparahan berbagai penyakit infeksi (Zhang et al., 2015).

Rasio monosit-limfosit yang lebih tinggi dapat menunjukkan respons kekebalan tubuh terhadap infeksi, peradangan, atau kondisi stres lainnya (Purwanto, 2009). Sebaliknya, penurunan rasio monosit-limfosit dapat menunjukkan respons inflamasi atau kekebalan tubuh terhadap penyakit atau kondisi medis tertentu. MLR dikaitkan dengan berbagai penyakit, seperti pneumonia, spondylitis aksial, dan angiografi coroner, serta respons inflamasi sistemik yang menunjukkan status kekebalan yang tidak normal sebagai akibat dari penyakit tersebut.

2.9.4 Hubungan Antara *Monocyte-To-Lymphocyte Ratio* dengan infeksi dengue anak

Monosit dan limfosit adalah sistem kekebalan, dan monosit bertindak sebagai APC (sel yang menunjukkan antigen) dan menghasilkan sitokin sebagai reaksi terhadap infeksi. Monosit dewasa akan berubah menjadi makrofag di jaringan.

Makrofag, monosit, histiosit, dan sel Kupffer terdiri dari sel fagositik mononuclear, yang berfungsi sebagai tempat utama replikasi virus dengue. Monosit juga menghasilkan IL-1, IL-6, dan TNF- α , dan berperan dalam remodelling dan perbaikan jaringan. Limfosit berperan dalam respon imun adaptif, termasuk produksi antibodi oleh Limfosit B dan regulasi respon imun oleh Limfosit T.. Monosit adalah target DENV paling umum dan bertanggung jawab atas ADE. ADE terjadi ketika kompleks antibodi-virus diinternalisasi ke dalam sel melalui reseptor

Fc γ Rs. Ini menginfeksi lebih banyak sel target, menghasilkan lebih banyak virus (Porter *et al.*, 2011). Monosit dan limfosit memiliki peran penting dalam patogenesis infeksi dengue. Monosit merupakan salah satu target utama replikasi virus dengue dan berperan dalam produksi sitokin inflamasi. Limfosit berperan dalam regulasi respons imun adaptif. Perubahan proporsi monosit dan limfosit selama infeksi dengue dapat memengaruhi nilai MLR dan mencerminkan dinamika respons imun pada pasien anak (Nainggolan *et al.*, 2020).

Nilai *Monocyte-To-Lymphocyte Ratio* (MLR) pada individu sehat mencerminkan keseimbangan normal antara imunitas bawaan dan imunitas adaptif. Pada anak sehat, proporsi limfosit umumnya lebih tinggi dibandingkan monosit, sehingga nilai MLR berada dalam kisaran rendah. Beberapa studi hematologi pediatrik melaporkan bahwa nilai MLR yang umum ditemukan pada anak umumnya berada di bawah 0,3 sering kali berkisar antara 0,1–0,3 meskipun dapat bervariasi tergantung usia dan metode pemeriksaan laboratorium. Peningkatan nilai MLR di atas rentang tersebut dapat mencerminkan aktivasi sistem imun bawaan akibat infeksi atau proses inflamasi, termasuk pada infeksi virus seperti dengue (Moosmann *et al.*, 2021)