

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Dengue Hemorrhagic Fever*

2.1.1 Definisi

Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah penyakit yang disebabkan oleh Virus Dengue (DENV) dan ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* serta *Aedes albopictus* (Prawira, 2023). DENV adalah virus berbentuk *globular* dengan selubung dan simetri ikosahedral yang memiliki 11 kilobase RNA untai tunggal. Genomnya mengkode satu *open reading frame* yang terdiri dari tiga protein struktural dan tujuh protein nonstruktural (Parveen et al., 2023).

2.1.2 Epidemiologi

Sejak awal tahun 2023, penularan yang sedang berlangsung, dikombinasikan dengan lonjakan kasus DHF yang tidak terduga telah mengakibatkan hampir mencapai rekor tertinggi lebih dari lima juta kasus dan lebih dari 5000 kematian terkait DHF dilaporkan di lebih dari 80 negara/wilayah (WHO, 2023). Sampai minggu ke-17 tahun 2024, jumlah kasus DHF yang dilaporkan di Indonesia mencapai 88.593 dengan kasus 621 kematian (Kemenkes, 2024). Pada tahun 2023, Jawa Timur mencatat 9.443 kasus DHF dengan *incidence rate* DHF di wilayah ini tercatat sebesar 23 per 100.000 penduduk dan CFR sebesar 1,1% (Dinas Kesehatan Jawa Timur, 2024). Pada tahun 2023, Kota Malang mencatat 462 kasus DHF dengan CFR 0,9% (Dinas kesehatan kota malang, 2024).

2.1.3 Manifestasi Klinis

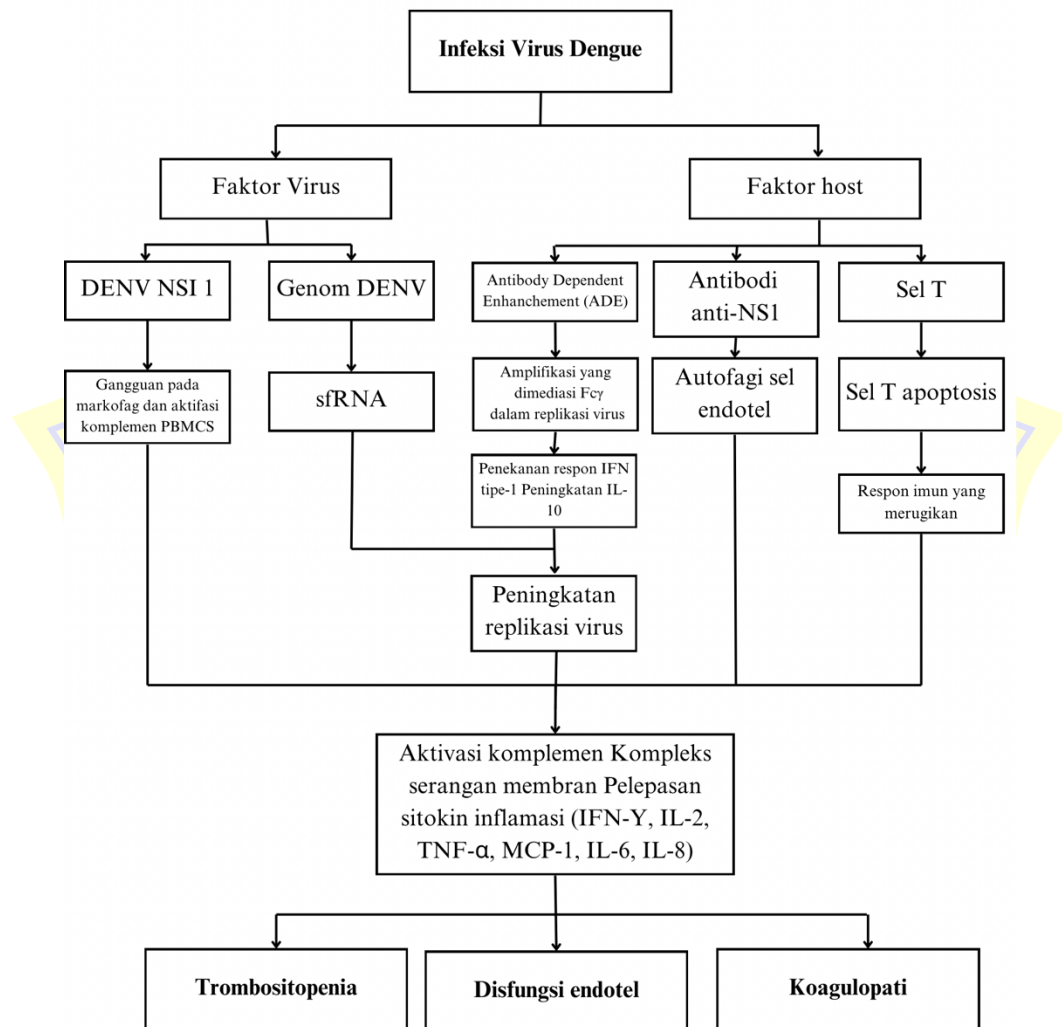
Manifestasi klinis utama pada demam dengue ditandai dengan demam tinggi yang muncul secara tiba-tiba, disertai sakit kepala, nyeri di belakang mata (nyeri *retro orbital*), serta nyeri pada sendi dan otot. DHF merupakan bentuk lebih parah dari demam dengue, yang ditandai dengan perdarahan, pembesaran hati (hepatomegali), dan gangguan sirkulasi (Alvinasyrah, 2021).

Manifestasi perdarahan pada pasien DHF dapat meliputi hasil tes torniket positif, munculnya *petechiae* pada kulit, ekimosis, mimisan (*epistaksis*), perdarahan gusi, serta perdarahan *gastrointestinal* pada kasus yang lebih berat. Manifestasi perdarahan pada pasien DHF dapat disebabkan oleh jumlah trombosit yang rendah (*Trombositopenia*) (Suseno & Nasronudin, 2015).

2.1.4 Patofisiologi

Infeksi virus dengue dipengaruhi oleh faktor virus dan faktor *host*. Pada faktor virus yang pertama, virus DENV NS1 akan mengganggu fungsi makrofag dan mengaktivasi sistem komplemen pada *Peripheral Blood Mononuclear Cells* (PBMCS) yang berakibat memperparah inflamasi. Pada faktor virus yang kedua, Genom DENV menghasilkan *sRNA* yang membantu virus menghindari sistem imun dengan menekan respon *interferon tipe-1* dan meningkatkan *IL-10*. Pada faktor *host*, antibodi terhadap DENV akan meningkatkan infeksi melalui *Antibody-Dependent Enhancement* (ADE). Berikutnya yakni faktor *host* antibodi anti-NS1 akan menyebabkan apoptosis sel endotel sehingga akan terjadi kebocoran vaskuler. Sedangkan sel T akan mengalami apoptosis menyebabkan respon imun yang buruk. Akibat dari penekanan interferon tipe 1, meningkatnya *IL-10*, dan peningkatan infeksi melalui ADE akan terjadi peningkatan replikasi virus. Proses diatas akan

menyebabkan terjadinya aktivasi sistem komplemen dan pelepasan sitokin *IL-2*, *TNF- α* , *MCP-1*, *IL-6*, *IL-8*, *IFN- γ* yang akan memunculkan gejala trombositopenia, disfungsi endotel, dan koagulopati (Bhatt et al., 2021).



(Bhatt et al., 2021)

Gambar 2.1 Patogenesis *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF)

2.2 Dengue Shock Syndrome

2.2.1 Definisi

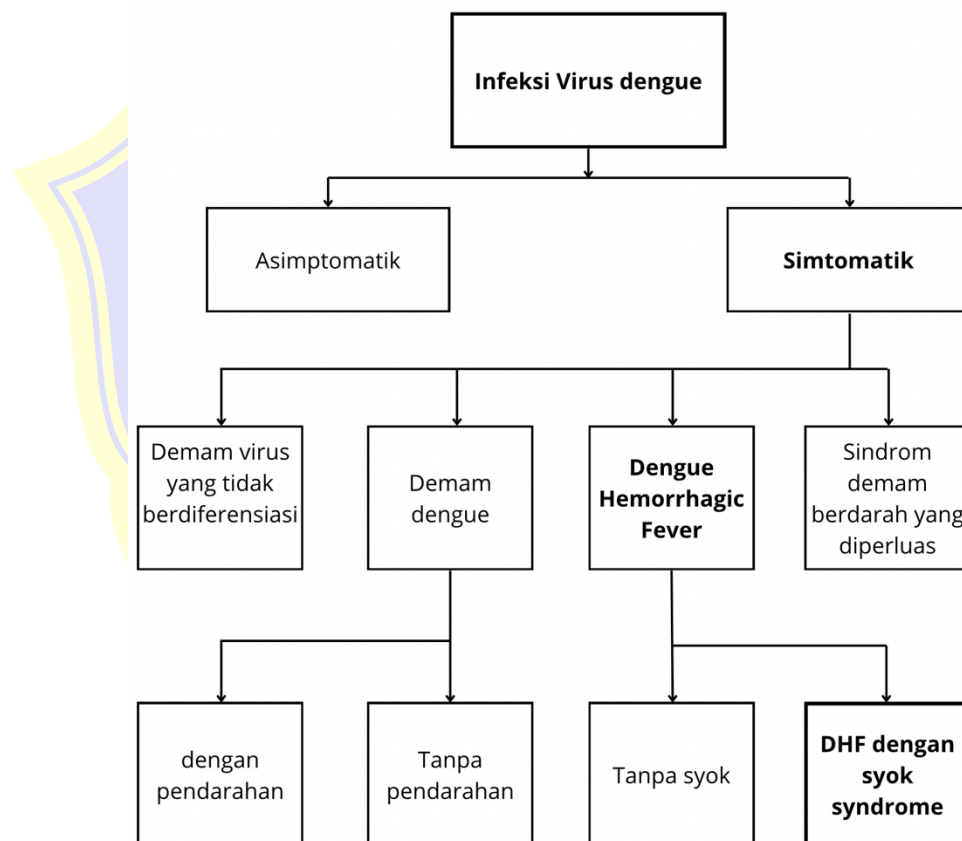
Dengue shock syndrome (DSS) adalah manifestasi terberat dari DHF. DSS dapat terjadi pada siapa saja, tetapi lebih sering terjadi pada anak-anak usia dibawah 15 tahun. DSS sering terjadi terutama pada musim penghujan (Pemecutan et al., 2023). DSS ditandai dengan gejala klinis berupa denyut nadi yang cepat, hipotensi sesuai usia, kecemasan, kulit pucat, dan kulit yang terasa dingin (Akhbar & Neurinda Permata Kusumastuti, Sp. A(K), 2024).

2.2.2 Kriteria Diagnosis

Untuk kriteria diagnosis berdasarkan WHO dapat ditegakkan dengan adanya tanda-tanda syok yang mencakup takikardi, nadi lemah, lesu atau gelisah sebagai indikasi penurunan perfusi otak, *Pulse pressure* ≤ 20 mmHg dengan adanya peningkatan tekanan diastolik, Hipotensi ditandai dengan penurunan tekanan sistolik 80-90 mmHg untuk pasien dewasa. Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan penurunan jumlah trombosit $\leq 50.000/\mu\text{L}$ serta peningkatan kadar hematokrit $>45\%$ secara tiba-tiba. Hal ini mengindikasikan terjadinya *plasma leakage* yang parah. Selain itu, pada pemeriksaan konsentrasi *Docosaheanoic Acid* (DHA) serum yang lebih tinggi dari tahap awal juga menjadi tanda DSS. Foto polos dada juga dapat digunakan sebagai alat diagnosis. Pada foto polos dada ditemukan efusi pleura sebagai tanda kebocoran plasma (Pemecutan et al., 2023).

2.2.3 Patogenesis

Infeksi virus diawali dengan gigitan nyamuk *Aedes aegypti* yang membawa DENV. Infeksi ini berkembang menjadi 2 kelompok utama yaitu asimtomatik dan simtomatik. Infeksi simtomatik terbagi lagi menjadi beberapa bagian yaitu demam virus tanpa gejala khusus, demam dengue dengan gejala *organ damage*, DHF dan demam dengue. Demam dengue kemudian terbagi lagi menjadi dengan pendarahan atau tanpa pendarahan. Dan DHF terbagi menjadi dengan syok dan tanpa syok (Singh et al., 2023).



(Singh et al., 2023)

Gambar 2.2 Patogenesis *Dengue Shock Syndrome* (DSS)

2.2.4 Faktor Resiko

Faktor risiko terjadinya DSS dapat dikelompokkan menjadi beberapa kategori. Yang pertama, faktor demografi yang mencakup usia > 5 tahun, pasien rujukan, dan jenis kelamin perempuan. Yang kedua, tanda dan gejala klinis yang mencakup infeksi sekunder, demam ≥ 4 hari sebelum dirawat, nyeri abdomen, *hepatomegaly*, oliguria, efusi pleura, asites, pendarahan spontan, wajah kemerahan, dan nadi tidak terukur. Yang ketiga, faktor pemeriksaan laboratorium yang mencakup hematokrit $\geq 42\%$, trombositopenia (< 50.000 sel/mm³), *leukopenia* dengan *leukosit* < 4000 , dan level *fibrinogen* < 200 mg/dl (Podung et al., 2021).

2.3 Parameter Hemodinamik

2.3.1 Definisi

Tujuan utama dilakukan pemantauan status hemodinamik adalah untuk memastikan bahwa perfusi jaringan baik dan mendeteksi terjadinya penurunan perfusi (Muhammad Rofiq Nurhidayat et al., 2024). Pemantauan hemodinamik dapat dilakukan dengan pemeriksaan *respratory rate*, tekanan darah, suhu, saturasi oksigen, GCS, dan produksi urine (Apriyani, 2022). *Mean Arterial Pressure* (MAP) adalah tekanan rata-rata arteri dalam satu siklus jantung yaitu sistol dan diastol. MAP dipengaruhi oleh *cardiac output* dan resistensi vascular (Demers et al., 2025). Rumus yang digunakan untuk mengukur MAP adalah sebagai berikut :

$$MAP = DP + \frac{1}{3}(SP - DP)$$

Gambar 2.3 Rumus MAP

Keterangan :

MAP = *Mean Arterial Pressure*

DP = Tekanan darah Diastolik

SP = Tekanan darah Sistolik

MAP dipilih sebagai parameter hemodinamik karena prosedur pemeriksaan MAP merupakan tindakan yang tergolong tidak invasif (Junaedi, 2016). Parameter ini juga dinilai lebih mudah diukur jika dibandingkan dengan parameter hematokrit (Pizarro-Torres, 2016). Berdasarkan National Heart, Lung and Blood Institute nilai normal MAP ada di angka 70-90 mmhg sedangkan nilai MAP yang rendah diangka <70 mmhg (Manalu, 2019). Gangguan hemodinamik dapat terjadi karena penyakit jantung yang diakibatkan oleh perubahan denyut nadi (Dianita et al., 2025). Selain itu gangguan hemodinamik juga dapat terjadi akibat syok kardiogenik yang ditandai dengan nilai MAP < 65 (Faisal Sommeng et al., 2024) .

2.3.2 Hubungan Dengan DHF Atau DSS

Parameter hemodinamik seperti MAP memiliki hubungan yang erat dengan DHF dan DSS. MAP pada DHF dapat digunakan untuk melihat status hemodinamik dan manajemen terapi cairan. Nilai MAP < 60 mmHg merupakan tanda awal DSS. Mekanisme dari DHF ditandai dengan *plasma leakage* yang parah, menyebabkan hypovolemia yang dapat berujung dengan DSS (Pizarro-Torres, 2016).

2.3.3 Peran Dalam Memproyeksikan DHF

MAP juga memiliki peran dalam memproyeksikan DHF kedepannya. Penurunan nilai MAP di hari ke-5 hingga ke-7 demam dapat menjadi indikator awal DSS. Selain itu, MAP juga dapat memandu terapi cairan pada pasien DHF. Jika MAP turun maka infus diberikan untuk menstabilkan tekanan darah dan dihentikan

bila MAP kembali ke batas normal untuk menghindari overhidrasi (Pizarro-Torres, 2016).

2.4 Parameter Oksigenasi

2.4.1 Definisi

Parameter oksigenasi adalah parameter yang digunakan untuk melihat status oksigenasi dan keparahan kondisi pernapasan (Hananiel Rory et al., 2021). Salah satu indikator yang digunakan untuk mengukur penyebaran oksigen dalam tubuh mencukupi atau tidak adalah dengan melihat kadar saturasi oksigen (UGHI, 2018). Saturasi Oksigen dinilai dari berapa hemoglobin yang terikat dengan molekul oksigen dan hemoglobin yang tidak (Hafen et al., 2022). Untuk mengukur saturasi oksigen diperlukan alat yang disebut *pulse oximeter*. Berdasarkan *American Lung Association* nilai normal saturasi oksigen adalah >90% sedangkan untuk nilai saturasi oksigen yang rendah berada dibawah <90% (American Lung Association, 2024). Nilai saturasi oksigen juga dapat menurun akibat dari penyakit seperti tuberkulosis paru (Afifah & Sumarni, 2022).

2.4.2 Hubungan Dengan DHF Atau DSS

Berdasarkan beberapa penelitian, terdapat hubungan antara parameter oksigen dengan DHF dan DSS. Kebocoran plasma yang terjadi pada DHF dan DSS dapat menyebabkan efusi pleura, yang mengganggu fungsi paru-paru dan pertukaran gas, sehingga menurunkan kadar oksigen dalam darah. Penurunan oksigenasi jaringan ini dapat menyebabkan hipoksia, yang berpotensi memperburuk kondisi pasien (Kustiyah., 2016).

Pasien DHF akan mengalami hipoksia *seluler* akibat dari replikasi virus. DENV dapat menginduksi respon hipoksia pada *host* dengan beberapa cara. DENV dapat menghambat *enzyme prolyl hydroxylase* yang berakibat tidak terdegradasinya *hypoxia-inducible factors* (HIF-1 α dan HIF-2 α), yang merupakan regulator utama hipoksia. Selain itu, DENV dapat menggeser laju produksi ATP dari fosforilasi oksidatif menjadi glikolisis anaerob yang merupakan metabolik khas hipoksia (Frakolaki et al., 2018).

2.4.3 Peran Dalam Memproyeksikan DHF

Pemantauan parameter oksigenasi, seperti saturasi oksigen sangat penting dalam mendeteksi dini perburukan kondisi pasien. Penurunan saturasi oksigen dapat mengindikasikan gangguan perfusi dan oksigenasi jaringan akibat syok hipovolemik (Adekanmbi & Lakoh., 2019). Dengan demikian, pemantauan yang tepat terhadap parameter oksigenasi dapat membantu tenaga medis dalam mengambil tindakan cepat dan tepat untuk mencegah komplikasi lebih lanjut pada pasien DBD yang berisiko mengalami DSS (Luan et al., 2025).

2.5 Limfosit Pada Dengue Shock Syndrome

2.5.1 Peran Dalam Sistem Imun

Limfosit adalah komponen kunci dalam sistem imun adaptif, memainkan peran penting dalam pertahanan tubuh terhadap patogen dan pembentukan memori imunologis. Limfosit terdapat berbagai macam jenis. Yang pertama adalah limfosit B, limfosit B adalah komponen sentral dari respons imun adaptif yang bertanggung jawab atas produksi antibodi. Selain itu, mereka juga dapat memodulasi respons imun dengan memproduksi sitokin pro- dan anti-inflamasi. Limfosit B berkembang

dari sel punca hematopoietik di sumsum tulang belakang dan organ limfoid sekunder melalui berbagai tahapan maturasi dan seleksi. Perkembangan ini melibatkan rekombinasi genetik yang memungkinkan limfosit B menghasilkan berbagai jenis antibodi untuk mengenali beragam antigen (Levani., 2018). Limfosit T merupakan bagian penting dari imunitas seluler yang bertanggung jawab atas pengenalan dan eliminasi sel yang terinfeksi patogen atau mengalami mutasi, seperti sel kanker. Limfosit T berkembang di kelenjar timus dan mengalami seleksi ketat sebelum dilepaskan ke sirkulasi darah untuk memastikan hanya sel yang dapat mengenali antigen asing tanpa menyerang sel tubuh sendiri yang bertahan. Limfosit T terbagi menjadi beberapa subtype Sel T Helper, Sel T Sitotoksik, dan Sel T *Regulator* (Bella & Mustakim, 2025).

2.5.2 Definisi

Absolute Lymphocyte Count (ALC) adalah penghitungan jumlah absolut limfosit dalam darah perifer, yang diperoleh melalui pemeriksaan darah rutin. ALC digunakan untuk menilai respons inflamasi dan status imunitas tubuh. Nilai ALC dapat dengan mudah, cepat, dan relatif murah diperoleh melalui pemeriksaan hematologi (Martha & Utama, 2022). Berdasarkan jurnal Kesehatan andalas pada pasien dewasa nilai normal untuk limfosit adalah $>1500 \mu\text{L}$ (Yufani et al. 2021). Nilai limfosit yang rendah juga dapat ditemukan pada pasien demam *thyfoid* dan demam Chikungunya (Agustina & Ardiansyah, 2025). Sedangkan untuk nilai limfosit tinggi dapat terjadi pada pasien malaria dan *Immune Thrombocytopenic Purpura* (ITP) (Martínez-Carballeira et al., 2024).

2.5.3 Hubungan Dengan DHF Atau DSS

Salah satu gejala pasien DHF adalah trombositopenia. Trombositopenia pada DHF terjadi melalui beberapa mekanisme utama. Pertama, virus dengue dapat menginfeksi megakariosit di sumsum tulang, mengganggu produksi trombosit dan menyebabkan penurunan jumlahnya dalam darah. Selain itu, kompleks antigen-antibodi yang terbentuk selama infeksi dapat mengaktivasi trombosit, menyebabkan agregasi dan penghancuran trombosit oleh sistem retikuloendotelial, sehingga memperparah trombositopenia (Halim & Rifai, 2024).

2.5.4 Peran Dalam Memproyeksikan DHF

Pada penelitian oleh (Chastity, 2022) mengungkapkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara jumlah sel limfosit dengan derajat klinis pada pasien DHF. Semakin tinggi jumlah limfosit, semakin berat derajat klinis yang dialami pasien. Studi ini menunjukkan bahwa peningkatan jumlah limfosit dapat menjadi indikator prognostik dalam menilai keparahan penyakit pada pasien DHF.