

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Infeksi Dengue

Tiga faktor yang memegang peranan penting pada penularan infeksi virus dengue yaitu virus, vektor perantara dan manusia (*host*).

1. Virus Dengue

Demam dengue (DD) dan demam berdarah dengue (DBD) disebabkan oleh virus dengue. Berdasarkan WHO 2009, virus dengue dikenal sebagai genus *Flavivirus*, famili *Flaviviridae* dan mempunyai 4 jenis serotipe (DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4).

Infeksi salah satu serotipe akan menimbulkan antibodi terhadap serotipe yang bersangkutan sedangkan antibodi terhadap serotipe lain sangat kurang sehingga tidak memberikan perlindungan yang memadai terhadap serotipe lain tersebut. Gejala klinis paling sering muncul setelah infeksi kedua. Di Asia, DEN-2 dan DEN-3 sering disebut sebagai penyebab infeksi kedua (*secondary infection*) sehingga banyak menimbulkan gejala pada infeksi dengue (WHO, 2009).

2. Vektor Infeksi Dengue

Virus dengue ditularkan kepada manusia paling banyak melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti*. Nyamuk ini paling banyak ditemukan di

negara tropis dan subtropis. Nyamuk *Aedes aegypti* bukan merupakan satu-satunya vektor penyebab infeksi dengue. Pada kejadian luar biasa (KLB), nyamuk *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis* dan beberapa spesies yang lain dapat juga menularkan virus ini, namun merupakan vektor yang kurang berperan (WHO, 2009).

B. Kriteria Klinis pada Infeksi Dengue

1. Penegakan Diagnosis

Diagnosis pasti infeksi dengue didapatkan dari hasil isolasi virus dengue ataupun deteksi antigen virus RNA dengue dengan tehnik RT-PCR (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*), namun karena tehnik yang lebih rumit, saat ini tes serologis IgM dan IgG untuk mendeteksi keberadaan antibodi spesifik terhadap dengue lebih banyak digunakan. Pemeriksaan darah yang rutin dilakukan untuk menapis pasien tersangka demam dengue adalah melalui pemeriksaan kadar hemoglobin, hematokrit, jumlah trombosit dan hapusan darah tepi untuk melihat adanya limfositosis (Suhendro *et al*, 2009).

WHO (IMCI, 2005) mengklasifikasikan gejala infeksi dengue menjadi 2 yaitu demam dengue (DD) dan demam berdarah dengue (DBD). Demam berdarah dengue dibedakan dalam 4 derajat yaitu, derajat I, derajat II, derajat III dan derajat IV.

Demam dengue (DD) ditandai dengan gejala demam akut yang tinggi disertai 2 atau lebih tanda berupa sakit kepala, nyeri retro-orbital, mialgia atau

arthralgia. Pada pemeriksaan laboratorium darah terdapat leukopenia dan trombositopenia tanpa kebocoran plasma (WHO, 2005).

Pada demam berdarah dengue (DBD) derajat I terdapat gejala DD dan trombositopenia ($<100.000/\mu\text{l}$) dengan bukti kebocoran plasma. DBD derajat II merupakan gejala DBD derajat I ditambah dengan perdarahan spontan. Pada DBD derajat III ditemukan gejala DBD derajat II ditambah kegagalan sirkulasi ditandai dengan kulit dingin dan lembab serta gelisah. DBD derajat IV merupakan syok berat disertai dengan tekanan darah dan nadi tidak terukur. Derajat III dan IV sudah merupakan gejala syok sindrom dengue (WHO, 2005).

2. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis infeksi virus dengue tergantung dari faktor yang mempengaruhi daya tahan tubuh dan faktor yang mempengaruhi virulensi virus. Pada umumnya pasien mengalami fase demam selama 2-7 hari yang diikuti oleh fase kritis selama 2-3 hari. Pada waktu fase ini pasien sudah tidak demam, akan tetapi mempunyai resiko untuk terjadi syok jika tidak mendapat pengobatan yang adekuat (Suhendro *et al*, 2009).

Trombositopenia dan hemokonsentrasi merupakan kelainan yang selalu ditemukan pada DBD. Penurunan jumlah trombosit $<100.000/\mu\text{l}$ biasa ditemukan pada hari ke-3 sampai ke-8 masa sakit dan sering terjadi sebelum atau bersamaan dengan perubahan nilai hematokrit yang meningkat sampai

20% atau lebih. Hal itu merupakan bukti adanya peningkatan permeabilitas kapiler dan kebocoran plasma (DepKes RI, 2003).

3. Patogenesis dan Patofisiologi

Patogenesis DBD tidak sepenuhnya dipahami, namun terdapat dua perubahan patofisiologi yang menyolok. Pertama, meningkatnya permeabilitas kapiler yang mengakibatkan bocornya plasma, hipovolemia dan terjadinya syok dalam waktu singkat yaitu 24-48 jam. Kedua, hemostasis abnormal yang disebabkan oleh vaskulopati, trombositopenia dan koagulopati biasanya mendahului terjadinya manifestasi perdarahan (DepKes RI, 2003).

Agregasi trombosit terjadi sebagai akibat dari perlekatan kompleks antigen-antibodi pada membran trombosit mengakibatkan pengeluaran ADP (*adenosin diphosphat*), sehingga trombosit melekat satu sama lain. Hal inilah yang menyebabkan trombosit dihancurkan oleh RES (*retikulo endotelial system*) sehingga terjadi trombositopenia. Agregasi trombosit ini juga mengakibatkan gangguan fungsi trombosit sehingga walaupun jumlah trombosit masih cukup banyak, tidak berfungsi baik. Di sisi lain, aktivasi koagulasi akan menyebabkan aktivasi faktor hageman sehingga terjadi aktivasi sistem kinin sehingga memacu peningkatan permeabilitas kapiler yang dapat mempercepat terjadinya syok. Jadi, perdarahan masif pada DBD diakibatkan oleh trombositopenia, penurunan faktor pembekuan, kelainan fungsi trombosit dan kerusakan dinding endotel kapiler. Akhirnya perdarahan akan memperberat syok yang terjadi (Anonim, 2010).

Terjadinya trombositopenia merupakan akibat interaksi antibodi-antigen virus dengue yang menyebabkan supresi produksi trombosit di sumsum tulang, destruksi trombosit di perifer dan pemendekan masa hidup trombosit (Suhendro *et al*, 2009).

C. Penatalaksanaan Infeksi Dengue

Secara umum penanganan infeksi virus dengue adalah pemberian cairan, pemberian antipiretik, serta pemantauan tekanan darah, hematokrit, jumlah trombosit, dan tingkat kesadaran. Terapi cairan dilakukan untuk resusitasi dan rumatan. Terapi cairan resusitasi bertujuan memperbaiki gangguan hemodinamik dan mengganti kehilangan cairan secara akut. Oleh karena itu, cairan diberikan dalam jumlah besar dan kecepatan tinggi dengan cairan pengganti yang bersifat isotonik. Terapi cairan rumatan bertujuan memelihara homeostasis pada pasien yang kurang asupan cairan per oral, mencegah gangguan elektrolit dan asam basa, membantu proses enzimatik dan sintesis protein, mendukung terapi primer, dan memacu penyembuhan. Prioritas penatalaksanaan dilakukan di rumah sakit dengan bantuan tenaga medis dan fasilitas yang memadai (IMCI WHO, 2005).

Prinsip penatalaksanaan infeksi dengue yang paling penting yaitu penggantian cairan tubuh untuk menanggulangi dehidrasi dan mencegah terjadinya syok stadium lanjut. Terapi cairan segera diberikan melalui intravena dengan kristaloid dan atau koloid. Setelah itu, dilanjutkan penggantian cairan untuk mengatasi kehilangan plasma dan menjaga volume efektif sirkulasi

selama 24-48 jam. Setelah terapi cairan dilakukan, tindakan selanjutnya adalah mengoreksi gangguan metabolik dan elektrolit (Suhendro *et al*, 2009).

Penelitian beberapa tahun terakhir mulai meneliti pengaruh percepatan kenaikan angka trombosit terhadap perbaikan prognosis penderita dengan infeksi dengue. Beberapa penelitian merekomendasikan ekstrak daun jambu biji sebagai terapi demam dengue (DD) dan demam berdarah dengue (DBD) derajat I dan II (Soegijanto, 2008).

D. Jambu Biji (*Psidium guajava* L)

1. Profil Tumbuhan Jambu Biji (*Psidium guajava*)

Jambu biji berasal dari Brazil, Amerika Selatan merupakan tanaman yang umum didapatkan di daerah tropis. Dapat dijumpai sampai dengan ketinggian 1200 m di atas permukaan laut. Jambu biji termasuk family *Myrteceae*, kelas *dycotiledonaeae* dan sering disebut jambu batu. Di Indonesia, Jambu biji (*Psidium guajava*) disebut jambu batu, jambu siki dan jambu klutuk sedangkan di negara asalnya dikenal sebagai goiabeira atau goiaba, gawayava (Amerika), dan di negara-negara berbahasa Spanyol menyebutnya dengan guayaba. Sebagian varietas jambu biji di Indonesia berasal dari negara lain yaitu Australia dan Bangkok (Agoes, 2010).

Tumbuhan ini kaya dengan tanin, phenols, triterpen, flavonoid, minyak esensial, saponin karotenoid, lektin, vitamin, serat, dan asam lemak. Dibandingkan dengan jeruk, buah jambu ini lebih banyak mengandung vitamin C (80 mg vitamin C dalam 100 gr buah) dan juga mengandung

sejumlah vitamin A. Jambu juga kaya akan pektin yaitu serat yang diperlukan dalam makanan. Daunnya bersifat antioksidan karena kandungan polifenol dan kaya flavonoid (quercetin). Flavonoid inilah yang berperan dalam pengobatan karena bersifat anti bakteri (Agoes, 2010).

Daun jambu biji memiliki kandungan flavonoid jauh lebih tinggi dibandingkan buahnya. Pada penelitian multisenter, ekstrak daun jambu biji (*Psidium folium extract*) terbukti berfungsi sebagai anti virus, mengurangi kebocoran plasma dan dapat mengatasi trombositopenia (Suprpto, 2004).

2. Pengaruh Ekstrak Daun Jambu Biji pada Infeksi Virus Dengue

Pada infeksi dengue dengan pemberian ekstrak daun jambu biji, proses terjadinya peningkatan trombosit secara cepat dapat diterangkan sebagai berikut. *Tanin* dan *quercetin* yang terkandung pada ekstrak daun jambu biji (*Psidium folium extract*) dapat meningkatkan proliferasi dan diferensiasi megakariosit pada sumsum tulang melalui aktivasi *cytokine* terutama GM-CSF dan IL-3, dapat mengontrol proliferasi serta differensiasi oleh TNF- α dan IL-6 sehingga dapat meningkatkan jumlah trombosit dalam sirkulasi darah (Suprpto, 2004). GM-CSF bersama dengan IL-3 menstimulasi megakariosit melalui siklus megakariosit yang merupakan precursor trombosit (Openheim et al, 1991). GM-CSF mempunyai aturan proses trombopoiesis pada proses *in-vitro* ditunjukkan bahwa IL-3 dapat menstimulasi GM-CSF, pembentukan *eritroid-burst cell*, *CFC* yang mengandung granulosit, makrofag, sel eritroid dan megakariosit, *spleen colony forming cell*, *eosinofil*

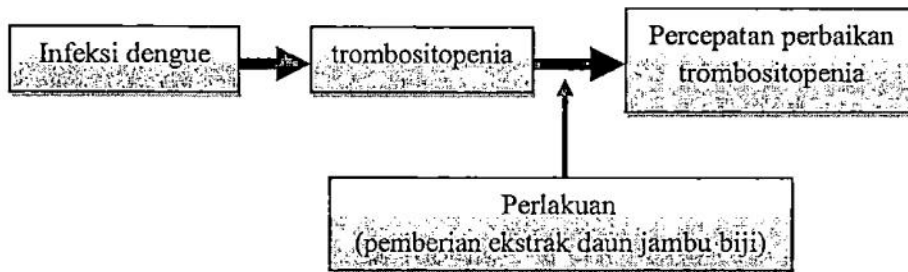
colony forming, mast cell colony forming dan proliferasi sel mast. Interleukin-6 dapat berinteraksi dengan interleukin-1, interleukin -3, interleukin-4, dan CSF (*Colony stimulating factor*) yang berfungsi untuk meningkatkan formasi koloni sebagai progenitor hemopoietik, sedangkan efek interleukin-6 yaitu melalui pematangan megakariosit yang pada akhirnya meningkatkan jumlah trombosit dan diameter megakariosit (Stahl *et al*, 1992)

E. Kerangka Teori

Trombositopenia masih menjadi parameter evaluasi terapi pada demam dengue (DD) dan demam berdarah dengue (DBD). Kriteria trombositopenia adalah jumlah trombosit $<100.000/\mu\text{l}$ yang sering ditemukan pada hari ke-3 sampai hari ke-8 sejak gejala timbul. Pada dasarnya, angka trombosit pada penderita dengan infeksi dengue akan meningkat dengan sendirinya sejak berakhirnya masa inkubasi sampai dengan remisi penyakit. Akan tetapi, gejala klinis yang lebih berat sering menghambat kecepatan kenaikan angka trombosit tersebut sehingga masa penyembuhan semakin lama (DepKes RI, 2003).

Prinsip dari penelitian yang akan dilakukan adalah untuk mengetahui percepatan kenaikan jumlah trombosit pada anak dengan demam dengue dan demam berdarah dengue sebelum dan sesudah pemberian ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava L*). Diharapkan bahwa pemberian ekstrak tersebut mampu memperbaiki keadaan trombositopenia pada infeksi dengue dengan percepatan kenaikan jumlah trombosit yang bermakna sehingga menghindari syok sindrom dengue (SSD) pada penderita.

F. Kerangka Konsep



Bagan 1.1. Kerangka konsep penelitian

G. Hipotesis

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava L*) membantu percepatan kenaikan angka trombosit pada anak dengan demam dengue (DD) dan demam berdarah dengue (DBD).