

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Status Gizi

A.1 Definisi Status Gizi

Status gizi merupakan suatu perwujudan atau keadaan keseimbangan yang digambarkan dalam bentuk variabel tertentu. Akibat dari keseimbangan antara konsumsi dan penyerapan zat gizi dan penggunaan zat-zat gizi menggambarkan keadaan gizi seseorang. Manifestasi dari keadaan tubuh yang dapat menggambarkan makanan yang dikonsumsi setiap hari disebut status gizi.^{9,11}

A.2 Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Status Gizi

Faktor yang dapat mempengaruhi status gizi diantaranya adalah faktor konsumsi makanan dan tingkat kesehatan. Konsumsi makanan seseorang dinilai dari zat gizi dari makanan yang dikonsumsi dan pola makan keluarga atau dalam lingkungan. Faktor yang mempengaruhi kebutuhan tubuh akan zat gizi diantaranya adalah tingkat metabolisme basal, tingkat pertumbuhan, aktifitas fisik dan faktor yang bersifat relatif yaitu : adanya gangguan pencernaan, perbedaan daya serap, tingkat penggunaan, dan perbedaan pengeluaran dengan penghancuran zat gizi dalam tubuh. Penentuan status gizi untuk mengetahui makanan yang dikonsumsi oleh masyarakat dan menemukan faktor yang menyebabkan malnutrisi yaitu dengan pengukuran konsumsi makanan.⁹

Makanan mempunyai fungsi bagi tubuh manusia yaitu:¹²

1. Untuk pertumbuhan dan perkembangan dalam pemeliharaan tubuh serta mengganti jaringan tubuh yang rusak.
2. Sebagai sumber energi dalam melakukan aktivitas.
3. Mengatur metabolisme dan keseimbangan cairan tubuh.
4. Sebagai pertahanan tubuh terhadap penyakit.

Agar makanan memiliki fungsi seperti itu maka makanan yang kita makan harus mengandung zat-zat gizi. Lima zat makanan utama yang diperlukan tubuh yaitu: protein, lemak, karbohidrat, vitamin dan mineral. Sehingga dengan mengkonsumsi makanan tersebut dapat memelihara dan meningkatkan kesehatan.¹²

Tingkat kesehatan dilihat dari lingkungan fisik dan sosial serta pemeliharaan kesehatan. Tiga unsur utama dalam faktor lingkungan, yaitu:⁹

1. Lingkungan fisik : cuaca atau iklim, tanah dan air.
2. Lingkungan biologis :
 - a. Kependudukan : kepadatan penduduk.
 - b. Tumbuh-tumbuhan : sebagai sumber makanan yang mempengaruhi timbulnya penyakit.
 - c. Hewan : sebagai sumber makanan juga mempengaruhi sumber penyakit.
3. Lingkungan sosial ekonomi :
 - a. Pekerjaan
 - b. Urbanisasi
 - c. Perkembangan ekonomi
 - d. Bencana alam

Faktor penyebab langsung yang mempengaruhi status gizi balita yaitu konsumsi makanan dan penyakit infeksi. Sedangkan penyebab yang tidak langsung diantaranya ketersediaannya pangan, pola asuh anak, sanitasi lingkungan, pelayanan kesehatan, pendidikan ibu, pekerjaan ibu, pengetahuan gizi ibu, jumlah anggota keluarga dan pendapatan keluarga.¹⁰

A.3 Klasifikasi Status Gizi

Dalam mengklasifikasi status gizi digunakan ukuran baku yang disebut *reference*. Di Indonesia menggunakan WHO-NCHS sebagai standart baku antropometri. Baku rujukan World Health Organization-

National Centre for Health Statistics (WHO-NCHS) digunakan dalam pemantauan gizi anak balita oleh Department Kesehatan Direktorat Bina Gizi Masyarakat.

Dalam menentukan klasifikasi status gizi diperlukan batasan yang disebut ambang batas. Batasan ini relatif berbeda di setiap negara, tergantung oleh kesepakatan para ahli gizi di negara tersebut. Baku yang paling umum digunakan di berbagai negara adalah baku rujukan Harvard dan WHO-NCHS.

Klasifikasi cara WHO⁹

Tabel 2.1. Indikator yang digunakan dalam pengukuran yaitu BB/TB, BB/U dan TB/U.

BB/TB	BB/U	TB/U	Status Gizi
Normal	Rendah	Rendah	Baik, pernah kurang
Normal	Normal	Normal	Baik
Normal	Tinggi	Tinggi	Jangkung, masih baik
Rendah	Rendah	Tinggi	Buruk
Rendah	Rendah	Normal	Buruk, kurang
Rendah	Normal	Tinggi	Kurang
Tinggi	Tinggi	Rendah	Lebih, obesitas
Tinggi	Tinggi	Normal	Lebih, tidak obesitas
Tinggi	Normal	Rendah	Lebih, pernah kurang

5 Klasifikasi baku rujukan WHO-NCHS yaitu :

- a. Gizi Lebih = >120% median BB/U
- b. Gizi Baik = 80-120% median BB/U
- c. Gizi Sedang = 70-79,9% median BB/U
- d. Gizi Kurang = 60-69,9% median BB/U
- e. Gizi Buruk = <60% median BB/U

Distribusi data yang dipublikasikan WHO pada anak umur 0 sampai 18 tahun meliputi data berat badan, tinggi badan dan berat menurut tinggi badan. Ada 2 versi data baku rujukan WHO-NCHS yaitu persentil (percentile) dan skor simpang baku (standart deviation score = Z-score). Antropometri sebagai alat ukur status gizi yang telah digunakan dalam berbagai kegiatan dan program gizi di Indonesia.⁹

A.4 Penilaian Status Gizi

Dasar dari penilaian status gizi yaitu proses pemeriksaan untuk melihat keadaan gizi seseorang dengan cara pengumpulan data objektif maupun subjektif, kemudian hasilnya dibandingkan dengan standart baku. Bagian dari penilaian status gizi yaitu asupan pangan, pemeriksaan biokimiawi, pemeriksaan klinis dan riwayat mengenai kesehatan, pemeriksaan antropometris, data psikososial. Dari data-data yang sudah didapatkan untuk dinilai adanya risiko malnutrisi.

a. Anamnesis Tentang Asupan Pangan

Pada tahap ini penilaian status gizi yang paling sulit. Alasannya sifat manusia yang sering lupa sehingga tidak ingat jumlah makanan yang dikonsumsi dan sering mengedepankan gengsi bila akan dinilai pola makan mereka. Selain ada kendala yang lain, yaitu:

1. Daftar komposisi makanan belum lengkap atau sempurna
2. Perhitungan kandungan gizi dalam makanan belum akurat
3. Masih banyak makanan baru yang tidak mencantumkan daftar komposisinya
4. Cara memasak kedaerahan atau perorangan mempengaruhi nilai gizi pangan
5. Perbedaan tempat tumbuh satu jenis buah dan sayur mempunyai pengaruh pada kandungan zat gizi

Idealnya, setiap negara mempunyai data tentang kandungan zat gizi dalam makanan yang beredar.

Anamnesis asupan pangan meliputi :

1. Ingatan pangan 24 jam
2. Kuesioner frekuensi pangan
3. Riwayat pangan
4. Catatan pangan

5. Pengamatan
6. Konsumsi pangan keluarga

Dalam anamnesis wajib mencantumkan pola konsumsi obat untuk mengetahui kemungkinan interaksi antara obat dan makanan. Obat yang dikonsumsi baik dari resep dokter maupun beli sendiri dapat berpotensi mengganggu pencernaan, penyerapan, metabolisme, utilisasi serta sekresi berbagai zat gizi. Jadi obat dapat mempengaruhi berat badan yang berdampak pada status gizi.¹⁰

b. Pemeriksaan biokimiawi

Pemeriksaan biokimia memberikan hasil yang objektif dalam penilaian status gizi. Pemeriksaan yang sering dilakukan adalah pengukuran kandungan zat gizi dan substansi kimia lain dalam darah dan urin. Pemeriksaan biokimia dilakukan untuk melihat kadar zat gizi dalam darah, urine dan organ lain, perubahan metabolik tubuh akibat kurangnya konsumsi zat gizi tertentu dalam waktu lama dan cadangan zat gizi dalam tubuh. Keunggulan dan kelemahan dalam pemeriksaan ini adalah :⁸

1. Mudah dalam pengambilan spesimen
2. Stabil selama proses transportasi
3. Tidak terlalu mahal
4. Tidak memerlukan teknik laboratorium yang rumit
5. Hasil tidak dipengaruhi oleh masukan makanan yang baru dikonsumsi
6. Mudah diinterpretasikan
7. Mempunyai nilai lebih di luar pemeriksaan biokimia

Dalam uji biokimiawi yang penting adalah pemeriksaan kadar hemoglobin, serta pemeriksaan darah untuk malaria. Selain itu, pemeriksaan tinja cukup hanya pemeriksaan *occult blood* dan telur cacing saja.¹⁰

c. Pemeriksaan klinis dan riwayat kesehatan

Pemeriksaan klinis dilakukan untuk mencari kemungkinan adanya penyakit yang sedang diderita. Dalam pemeriksaan klinis dilakukan pemeriksaan fisik secara menyeluruh dari bagian tubuh pada kulit atau jaringan epitel, yang membungkus permukaan tubuh seperti rambut, mata, muka, mulut, lidah, gigi dan lain-lain serta kelenjar tiroid. Jadi defisiensi zat gizi bisa dilihat dari tanda fisik. Misalnya, stomatitis angularis merupakan tanda kekurangan riboflavin.^{9,10}

Riwayat kesehatan dilakukan untuk mengetahui faktor penyebab dari malnutrisi apakah faktor primer yaitu konsumsi makanan atau bukan. Tanda klinis dari malnutrisi tidak spesifik karena beberapa penyakit mempunyai gejala yang sama tetapi penyebabnya berbeda. Oleh karena itu untuk melengkapi pemeriksaan klinis, dapat dilakukan pemeriksaan antropometri, laboratorium, dan survei konsumsi makanan.⁹

d. Pemeriksaan Antropometri

Antropometri gizi adalah cara pengukuran status gizi yang sering digunakan dalam masyarakat. Pengukuran ini berhubungan dengan dimensi dan komposisi tubuh dari tingkat umur dan gizi. Macam jenis ukuran tubuh antara lain: berat badan, tinggi badan, lingkaran lengan atas dan tebal lemak di bawah kulit. Jadi antropometri digunakan dalam pengukuran status gizi untuk melihat adanya gangguan dari pola pertumbuhan fisik dan proporsi jaringan tubuh seperti lemak, otot dan jumlah air dalam tubuh.⁹

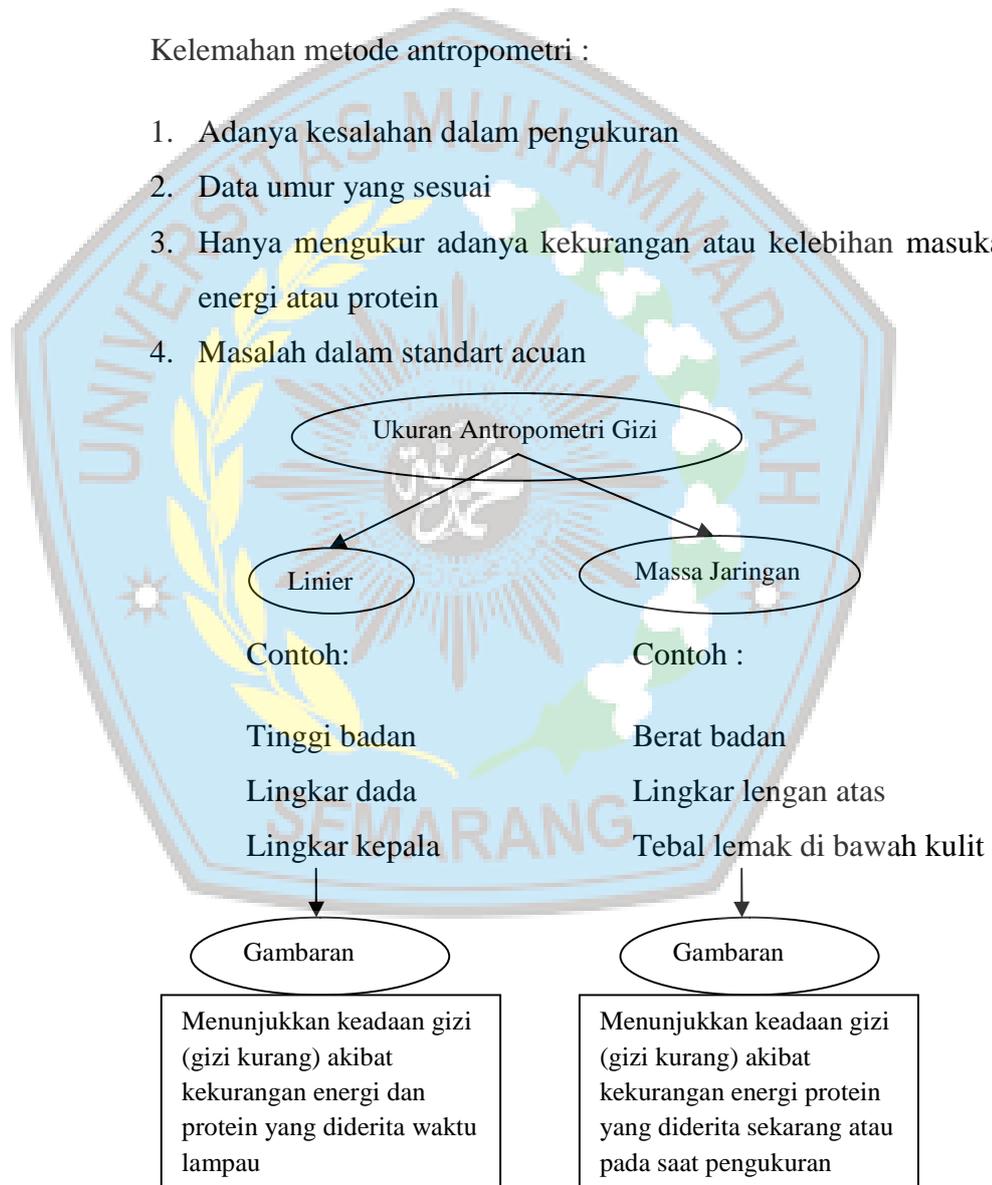
Parameter adalah ukuran tunggal dari bagian tubuh manusia. Beberapa parameter sebagai indikator antropometri antara lain: umur, berat badan, tinggi badan, lingkaran lengan atas, lingkaran kepala, lingkaran dada, lingkaran pinggul dan tebal lemak di bawah kulit.⁹

Keunggulan metode antropometri :¹³

1. Prosedur yang digunakan sederhana, aman dan non-invasif
2. Tidak dibutuhkan tenaga ahli
3. Data obyektif dan ekonomis
4. Mudah dimengerti orang awam
5. Hasilnya mudah disimpulkan

Kelemahan metode antropometri :

1. Adanya kesalahan dalam pengukuran
2. Data umur yang sesuai
3. Hanya mengukur adanya kekurangan atau kelebihan masukan energi atau protein
4. Masalah dalam standart acuan



Gambar 2.1. Skema jenis ukuran antropometri gizi⁹

Indeks antropometri

Dasar dari penilaian antropometri adalah parameter antropometri. Untuk pengukuran berat badan (BB) dan tinggi badan (TB) digunakan baku harvard dan WHO-NCHS. Indeks antropometri yang sering digunakan dalam menentukan status gizi antara lain Berat Badan menurut Umur (BB/U), Tinggi Badan menurut Umur (TB/U), dan Berat Badan menurut Tinggi Badan (BB/TB).^{9,10}

a. Berat Badan Menurut Umur

Berat badan menggambarkan massa tubuh yang labil. Bisa terjadi perubahan yang mendadak atau sangat sensitif, misalnya karena terserang penyakit infeksi, menurunnya nafsu makan atau menurunnya jumlah makanan yang dikonsumsi. Dalam keadaan normal, berat badan bertambah sesuai pertambahan umur bila keadaan kesehatan baik dan keseimbangan antara konsumsi dan kebutuhan zat gizi terjamin.⁹

Kelebihan indeks BB/U :^{9,13}

1. Praktis dan mudah dimengerti
2. Cukup baik untuk mengukur status gizi akut atau kronis
3. Sensitif terhadap perubahan
4. Berat badan berfluktuasi dan dapat mendeteksi kegemukan

Kelemahan indeks BB/U :^{9,13}

1. Data umur harus akurat
2. Hasilnya bias bila terdapat dehidrasi, oedema dan pembesaran organ
3. Terjadi kesalahan dalam pengukuran

b. Tinggi Badan Menurut Umur

Keadaan pertumbuhan skeletal digambarkan dalam tinggi badan. Pada keadaan normal, tinggi badan tumbuh sesuai dengan bertambahnya umur. Kurang sensitif terhadap masalah

gizi karena berpengaruh bila terjadi dalam kurun waktu yang relatif lama.⁹

Kelebihan indeks TB/U :^{9,13}

1. Cukup baik untuk memberikan penilaian status gizi pada masa lampau
2. Alat ukur dapat dibuat sendiri atau mudah didapat
3. Cara pengukuran stabil

Kelemahan indeks TB/U :^{9,13}

1. Sulit mendapat ketepatan umur
2. Tinggi badan tidak cepat naik dan tidak mungkin turun
3. Pengukuran relatif sulit karena saat pengukuran anak harus berdiri tegak, sehingga diperlukan dua orang untuk melakukannya

c. Berat Badan Menurut Tinggi Badan (BB/TB)

Berat badan dan tinggi badan mempunyai hubungan yang linier. Dalam keadaan normal, penambahan berat badan akan searah dengan bertambahnya tinggi badan dengan kecepatan tertentu.⁹

Kelebihan indeks BB/TB :^{9,13}

1. Lebih obyektif karena tidak memerlukan data umur
2. Membedakan proporsi badan (gemuk, normal, kurus)
3. Cocok untuk menentukan status gizi orang dewasa

Kelemahan indeks BB/TB :^{9,13}

1. Faktor umur tidak dipertimbangkan sehingga tidak memberikan gambaran apakah anak tersebut pendek, cukup tinggi badan atau kelebihan tinggi badan menurut umurnya.
2. Prakteknya sulit melakukan pengukuran karena membutuhkan dua orang dan pengukuran relatif lama
3. Bisa terjadi kesalahan dalam pembacaan hasil

Dari ketiga indeks diatas diperlukan penentuan ambang batas dari kesepakatan Ahli Gizi. Ambang batas tersebut disajikan dalam persen terhadap median, persentil dan standar deviasi unit (SD). Standar deviasi unit atau Z-skor digunakan untuk memantau pertumbuhan atau *Growth Monitoring*. Penilaian z-skor dilakukan dengan melihat distribusi normal pertumbuhan orang yang diperiksa. Hasil perhitungan z-skor didapatkan dari hasil pembagian antara nilai antropometris orang yang diperiksa dengan nilai baku acuan.¹⁰

Rumus Z-skor :

$$\text{Skor Baku Rujukan} = \frac{NIS - NMBR}{NSBR}$$

Dimana : NIS : Nilai Individual Subjek
NMBR : Nilai Median Baku Rujukan
NSBR : Nilai Simpang Baku Rujukan



Tabel 2.2. Penilaian Status Gizi berdasarkan Indeks BB/U, TB/U, BB/TB Standart Baku Antropometri WHO-NCHS¹⁴

Indeks yang dipakai	Batas Pengelompokan	Sebutan Status Gizi
BB/U	< -3 SD	Gizi buruk
	- 3 s/d <-2 SD	Gizi kurang
	- 2 s/d +2 SD	Gizi baik
	> +2 SD	Gizi lebih
TB/U	< -3 SD	Sangat Pendek
	- 3 s/d <-2 SD	Pendek
	- 2 s/d +2 SD	Normal
	> +2 SD	Tinggi
BB/TB	< -3 SD	Sangat Kurus
	- 3 s/d <-2 SD	Kurus
	- 2 s/d +2 SD	Normal
	> +2 SD	Gemuk

B. Infeksi Virus dengue

B.1 Definisi

Infeksi virus dengue adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue group arbovirus, bermanifestasi klinis dari yang paling ringan (*mild undifferentiated febrile illness*), demam dengue (DD), demam berdarah dengue (DBD) sampai demam berdarah dengue disertai dengan syok (sindroma syok dengue = SSD).^{1,5}

B.2 Epidemiologi

Di Filipina, Asia Tenggara pertama kali digunakan istilah haemorrhagic fever pada tahun 1953. Epidemio penyakit serupa meletus di Bangkok pada tahun 1958. Setelah itu, berjangkit epidemio di negara-negara Asia Tenggara yaitu di Hanoi (1958), Malaysia (1962-1964), Saigon (1965) disebabkan oleh virus dengue tipe 2, dan Calcutta (1963) oleh virus dengue tipe 2 dan cikungu berhasil diisolasi dari kasus yang

terjadi. Penyakit infeksi ini juga menyebabkan KLB di Amerika Selatan, Amerika Tengah bahkan Amerika Serikat sampai akhir tahun 1990-an. Di Indonesia pertama kali dicurigai adanya penyakit DBD tahun 1968 di Surabaya, tetapi tahun 1970 baru diperoleh virologis baru. Kemudian sampai pada tahun 1993 DBD telah menyebar ke seluruh propinsi di Indonesia. DBD sudah menjadi endemis di kota-kota besar bahkan pedesaan sejak tahun 1975. Indonesia menjadi negara terbanyak jumlah kasus DBD setelah Thailand. Angka kesakitan rata-rata DBD di Indonesia terus meningkat sejak tahun 1968 dan mencapai angka tertinggi pada tahun 1998 dengan jumlah penderita terbanyak 72.133 orang. Penyakit DBD saat ini menyebar di Kawasan Asia Tenggara, Pasifik Barat dan daerah Karibia.^{5,15}

Beberapa faktor yang mempengaruhi morbiditas dan mortalitas DBD di berbagai negara antara lain status umur penduduk, kepadatan vektor, tingkat penyebaran virus dengue, prevalensi serotipe virus dengue dan kondisi meteorologis. Angka kematian menunjukkan anak perempuan lebih banyak daripada anak laki-laki tetapi secara keseluruhan tidak terdapat perbedaan antara jenis kelamin. Proporsi kasus terbanyak pada awal wabah di suatu negara menyerang anak berumur < 15 tahun (86-95%). Wabah selanjutnya terjadi peningkatan pada usia dewasa muda. Di Indonesia pengaruh musim terhadap angka kejadian DBD tidak begitu jelas, namun secara garis besar terjadi antara bulan September sampai Februari dan puncaknya terjadi di bulan Januari.⁵

B.3 Etiologi

Virus dengue termasuk dalam group B arthropod bone virus (arboviruses) dan sekarang dikenal dalam genus flavivirus, famili Flaviviridae memiliki 4 jenis serotipe yaitu den-1, den-2, den-3 dan den-4. Bila salah satu serotipe menginfeksi akan menimbulkan antibodi seumur hidup terhadap serotipe yang menginfeksi tidak ada perlindungan terhadap serotipe lainnya. Selama hidup seseorang yang tinggal di daerah

endemis dapat terinfeksi 3 atau bahkan 4 serotipe. Di berbagai daerah di Indonesia dapat ditemukan keempat jenis serotipe virus dengue. Pengamatan yang dilakukan sejak tahun 1975 di beberapa rumah sakit di Indonesia memperlihatkan bahwa setiap tahunnya ditemukan keempat jenis serotipe virus dengue. Serotipe yang paling dominan dan banyak berhubungan dengan kasus berat adalah serotipe den-3.^{1,5,15}

Nyamuk *Aedes aegypti* (di daerah perkotaan) dan *Aedes Albopictus* (di daerah pedesaan) merupakan vektor utama penyakit DBD. Nyamuk yang terinfeksi saat menggigit manusia yang sedang sakit dan terdapat virus dalam darahnya (viremia) akan menjadi vektor penyakit DBD.¹⁵

B.4 Patogenesis

Virus dengue ditularkan lewat gigitan nyamuk *Aedes aegypti* atau *Aedes albopictus*. Virus dengue menyerang organ RES seperti sel kupfer di sinusoid hepar, endotel pembuluh darah, nodus limfaticus, sumsum tulang serta paru-paru. Virus tersebut akan difagosit oleh monosit perifer dalam peredaran darah. Setelah terinfeksi, genom virus membentuk komponen strukturalnya kemudian setelah berkembang biak virus akan dilepaskan dari dalam sel.^{16,17}

Virus DEN ekstraseluler terdiri dari protein C (capsid), M (membran) dan E (envelope). Virus intraseluler terdiri dari protein pre-membran atau pre-M. Glikoprotein E merupakan epitope penting karena: mampu membangkitkan antibodi spesifik untuk proses netralisasi, mempunyai aktifitas hemaglutinin, berperan dalam proses absorpsi pada permukaan sel, (reseptor binding), mempunyai fungsi fisiologis antara lain untuk fusi membran dan perakitan virion.¹⁶

Dalam jarak 6 bulan sampai 5 tahun dapat terjadi DBD apabila telah terinfeksi virus dengue pertama kali dan infeksi kedua oleh virus dengue dengan serotipe lain. Sesuai dengan teori :⁵

1. *The Immunological Enhancement Hypotesis*

Pada infeksi dengue, antibodi yang terbentuk terdiri dari IgG yang berfungsi menghambat peningkatan replikasi virus dalam monosit, yaitu enhancing-antibody dan neutralizing antibody.

Antibodi terhadap virus DEN secara in vitro mempunyai 4 fungsi biologis: netralisasi virus, sitolisis komplemen, *Antibodi Dependent Cell-mediated Cytotoxicity* (ADCC) dan *Antibodi Dependent Enhancement* (ADE).¹⁶

Secara invivo antibodi terhadap virus DEN mempunyai peran dalam 2 hal yaitu:¹⁶

- a. Antibodi netralisasi memiliki serotipe spesifik yang dapat mencegah infeksi virus.
- b. Antibodi non netralising memiliki peran cross-reaktif dan dapat meningkatkan infeksi yang berperan dalam patogenesis DBD dan SSD

Pada infeksi primer terjadi peningkatan reaksi imunologis akibat terbentuknya antibodi netralisasi dan menyebabkan kompleks imun terbentuk akibat replikasi virus pada infeksi virus sekunder. Infeksi sekunder virus dengue yang disebabkan oleh jenis serotipe yang berbeda cenderung menyebabkan manifestasi berat. Kompleks antigen antibodi yang terbentuk pada infeksi sekunder akan berikatan dengan Fc reseptor dari membran sel leukosit terutama makrofag. Akibatnya virus tidak dapat dinetralisir oleh tubuh sehingga virus bebas bereplikasi dalam sel makrofag. Pada *antibodi dependent enhancement* (ADE) akan meningkatkan infeksi dan replikasi virus dalam sel mononuklear sehingga mensekresi mediator vasoaktif. Akibatnya terjadi peningkatan permeabilitas pembuluh darah yang menyebabkan keadaan hipovolemia dan syok.^{1,18}

Dasar utama hipotesis meningkatnya reaksi imunologis berlangsung sebagai berikut :⁵

- a. Tempat utama terjadi infeksi virus dengue primer adalah sel fagosit mononuklear yang terdiri dari monosit, makrofag, histiosit dan sel kupffer.
- b. Pada mekanisme aferen, non neutralizing antibody baik yang bebas dalam sirkulasi maupun yang melekat (sitofilik) pada sel, bertindak sebagai reseptor spesifik untuk melekatnya virus dengue pada permukaan sel fagosit mononuklear.
- c. Replikasi virus dengue di dalam sel fagosit mononuklear yang telah terinfeksi.
- d. Selanjutnya mekanisme eferen, sel monosit yang mengandung kompleks imun akan menyebar ke usus, hati, limpa dan sumsum tulang. Sebagai parameter perbedaan terjadinya DBD dengan dan tanpa renjatan ialah jumlah sel yang terkena infeksi.
- e. Pada mekanisme efektor, sel monosit yang telah teraktivasi akan mengadakan interaksi dengan sistem humoral dan sistem komplemen dengan akibat dilepaskannya mediator yang mempengaruhi permeabilitas kapiler dan mengaktivasi sistem koagulasi.

Disamping itu, dalam limfosit yang bertransformasi terjadi replikasi virus dalam jumlah banyak yang mengakibatkan aktivasi dari sistem komplemen. Aktivasi C3 dan C5 melepaskan C3a dan C5a yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah dan merembesnya plasma dari ruang intravaskular ke ruang ekstrasvaskular. Volume plasma dapat berkurang sampai lebih dari 30% pada pasien dengan syok berat dan berlangsung selama 24-48 jam. Bukti adanya perembesan plasma yaitu peningkatan kadar hematokrit, penurunan kadar natrium, dan terdapatnya cairan dalam rongga serosa (efusi pleura, asites).¹⁸

2. Aktivasi Limfosit T

Limfosit dapat mengeluarkan interferon (IFN- α dan β) akibat rangsang monosit yang terinfeksi virus dengue atau antigen virus dengue. Limfosit T CD $_4^+$ berproliferasi dan menghasilkan IFN- γ pada infeksi sekunder virus dengue (serotipe yang berbeda dengan infeksi pertama). IFN- γ yang dihasilkan merangsang sel yang terinfeksi virus dengue dan mengakibatkan monosit memproduksi mediator. Kemudian oleh limfosit T CD $_4^+$ dan CD $_8^+$ spesifik virus dengue, monosit akan lisis dan mengeluarkan mediator yang menyebabkan kebocoran plasma dan perdarahan.⁵

B.5 Patofisiologi

Patofisiologi derajat penyakit yang membedakan antara DD dengan DBD ialah peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah, penurunan volume plasma, terjadinya hipotensi, trombositopenia, serta diatesis hemoragik. Indikator pada pemeriksaan volume plasma dengan ¹³¹Iodine Labelled Human Albumin membuktikan bahwa plasma merembes selama perjalanan penyakit DBD mulai dari masa demam sampai dengan syok. Pada kasus berat yang terjadi syok pada waktu singkat menunjukkan bahwa nilai hematokrit meningkat bersamaan dengan hilangnya plasma melalui endotel dinding pembuluh darah. Meningginya nilai hematokrit pada kasus syok menimbulkan dugaan bahwa terjadi kebocoran plasma ke daerah ekstra vaskuler (ruang interstisial dan ruang serosa) melalui kapiler yang rusak. Dugaan ini didukung oleh bukti meningkatnya berat badan menyebabkan cairan tertimbun dalam rongga serosa yaitu rongga peritoneum, pleura dan perikardium yang ternyata melebihi cairan yang diberikan melalui infus dan adanya edema pada otopsi.⁵

Akibat terbentuknya kompleks antigen antibodi sebagai respon dari infeksi sekunder menyebabkan agregasi trombosit dan mengaktivasi dari sistem koagulasi melalui kerusakan sel endotel dan sistem komplemen.

Pada agregasi trombosit terjadi perlekatan kompleks antigen antibodi pada membran trombosit yang mengakibatkan pengeluaran ADP (*adenosin diphosphat*), sehingga trombosit melekat satu sama lain. Akibatnya trombosit dihancurkan oleh RES (*reticulo endothelial system*) sehingga terjadi trombositopeni. Selain itu, agregasi trombosit menyebabkan pengeluaran platelet faktor III yang mengakibatkan reaksi koagulopati konsumtif (KID = koagulasi intravaskular deseminata) tandanya yaitu peningkatan FDP (*fibrinogen degredation product*) sehingga terjadi faktor penurunan pembekuan. Gangguan fungsi trombosit akibat agregasi trombosit menyebabkan walaupun jumlah trombosit masih cukup banyak namun tidak berfungsi dengan baik. Jadi, dua mekanisme utama trombositopenia pada DD dan DBD yaitu penurunan produksi dan peningkatan destruksi perifer atau peningkatan penggunaan. Penurunan produksi dikarenakan supresi sumsum tulang. Pada DBD yang lebih penting adalah mekanisme yang menyebabkan peningkatan destruksi dan peningkatan penggunaan.^{17,18}

Perubahan pada sistem koagulasi dan fibrinolisis:⁵

1. Terjadi proses koagulasi dan fibrinolisis pada DBD stadium akut.
2. Pada DBD tanpa syok dapat terjadi *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC). Syok dan DIC akan saling mempengaruhi sehingga terjadi perdarahan hebat, terlibatnya organ vital masuk dalam stadium syok ireversibel yang biasanya diakhiri dengan kematian.
3. Faktor kapiler, gangguan fungsi trombosit dan trombositopenia menyebabkan perdarahan pada kulit. Perdarahan masif disebabkan kelainan mekanisme yang lebih kompleks seperti trombositopenia, gangguan faktor pembekuan, dan kemungkinan besar oleh faktor DIC, terutama pada kasus

dengan syok lama yang tidak dapat diatasi disertai komplikasi asidosis metabolik.

4. Pada kasus kekurangan antitrombin III yang merupakan kofaktor heparin akan memberikan respon yang kurang terhadap pemberian heparin.

Disisi lain, aktivasi sistem koagulasi menyebabkan aktivasi faktor Hageman sehingga terjadi aktivasi faktor kinin yang memacu peningkatan permeabilitas kapiler. Akibatnya mempercepat terjadinya syok. Jadi, akibat dari trombositopenia, penurunan faktor pembekuan (akibat KID), kelainan fungsi trombosit dan kerusakan dinding endotel kapiler akan menyebabkan perdarahan pada DBD dan memperberat syok.¹⁸

Sistem komplemen pada penderita DBD:

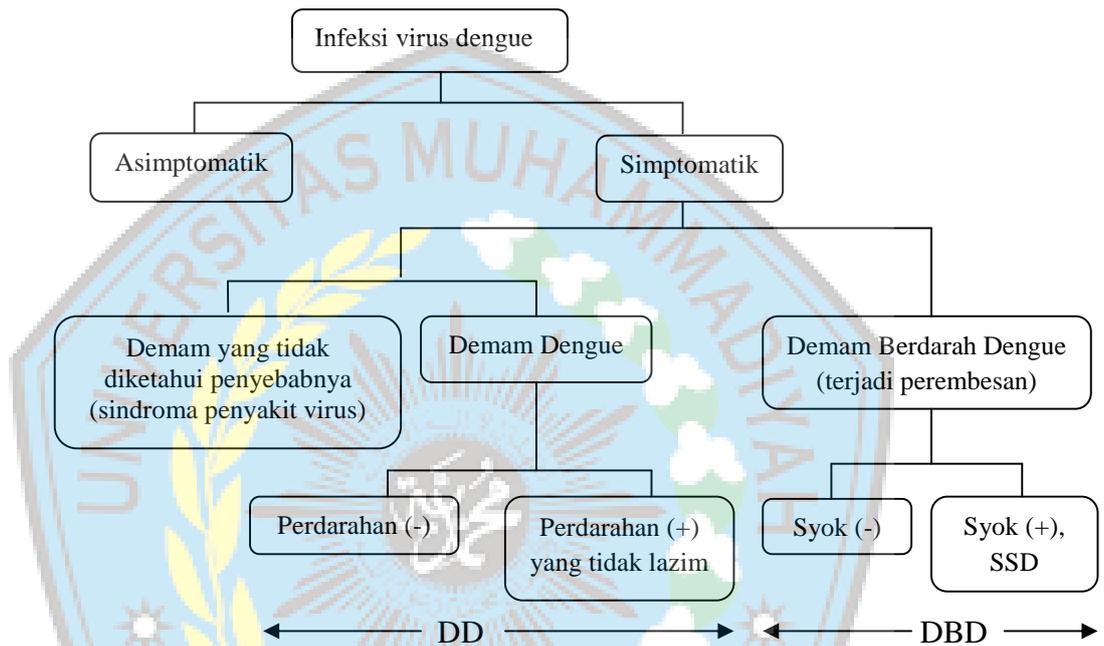
1. Kadar histamin yang meningkat dalam urin 24 jam.
2. Pada DBD ringan maupun berat terdapat kompleks imun yang bersirkulasi (*circulating immune complex*).
3. Adanya korelasi antara kadar kuantitatif kompleks imun dengan derajat berat penyakit.

Pada DBD dan SSD terjadi perubahan hemostasis yang melibatkan tiga faktor yaitu: perubahan vaskuler, trombositopeni dan kelainan koagulasi. Peningkatan fragilitas vaskuler dan trombositopeni dialami hampir semua penderita DBD dan banyak diantaranya dengan koagulogram yang abnormal.¹⁶

Tiga faktor utama supresi sumsum tulang yang mungkin terjadi pada DBD yaitu: cedera langsung pada sel progenitor hematopoetik, infeksi sel stromal dan perubahan regulator dalam sumsum tulang. Supresi yang lebih berat telah diamati pada SSD, diikuti DBD dan DB. Penurunan produksi di sumsum tulang atau kerusakan di sistem monosit-makrofag yang berlebihan akan berakhir dengan jumlah trombosit yang rendah. Konsekuensinya adalah terjadi pesmbesaran hati dan limpa.¹⁷

B.6 Manifestasi Klinis

Spektrum klinis infeksi dengue bervariasi mulai dari “*undifferentiated febrile illness*” yang ringan, demam dengue dan demam berdarah dengue termasuk sindroma syok dengue.



Gambar 2.2 Manifestasi infeksi virus dengue²

Demam Dengue (*Dengue Fever*)

Masa tunas 3-5 hari (pada umumnya 5-8 hari). Awal penyakit biasanya demam tinggi mendadak, kadang-kadang bifasik (*saddleback fever*), nyeri kepala, nyeri otot, sendi dan tulang belakang, nyeri belakang bola mata, mual, muntah, rasa menggigil, malaise dan timbulnya ruam berbentuk mukopapular. Trias sindrom yang dijumpai yaitu demam tinggi, nyeri pada anggota badan, dan timbulnya ruam (rash). Ruam bisa muncul pada awal penyakit pada 6-12 jam sebelum suhu naik pertama kali, yaitu pada hari sakit ke 3-5 kemudian menghilang tanpa bekas dan selanjutnya timbul kembali ruam merah halus pada hari ke-6 dan ke-7 terutama di daerah kaki, telapak kaki dan tangan disertai halo putih dan terasa gatal

(*convalescent rash*). Gejala klinis yang lain ialah fotofobia, keringat yang bercucuran, suara serak, batuk, epistaksis dan disuria. Tidak sering dijumpai perdarahan.^{1,5}

Kelainan darah tepi pada demam dengue yaitu leukopenia selama periode pra-demam dan demam, neutrofilia relatif dan limfopenia, disusul oleh neutropenia relatif dan limfositosis pada periode puncak penyakit dan pada masa konvalesens. Pada permulaan dan puncak penyakit, eosinofil menurun atau menghilang, hitung jenis neutrofil bergeser ke kiri selama periode demam, sel plasma meningkat dan puncaknya trombositopenia. Darah tepi kembali normal setelah 1 minggu. Komplikasi yang jarang ditemukan yaitu orkhitis atau ovaritis, keratitis dan retinitis. Selain itu bisa terjadi kelainan neurologis yang bersifat sementara yaitu menurunnya kesadaran, paralisis sensorium, meningismus dan ensefalopati.⁵

Demam Berdarah Dengue (*Dengue Haemorrhagic Fever*)

Manifestasi DBD yaitu: demam tinggi, perdarahan, terutama perdarahan kulit, hepatomegali dan kegagalan peredaran darah (*circulatory failure*). Pada DBD ditemukan perdarahan kulit, uji tourniquet positif, memar dan perdarahan pada tempat pengambilan darah vena. Pada masa dini demam sering ditemukan petekie halus yang tersebar di anggota gerak, muka dan aksila. Perlu diingat bahwa perdarahan dapat terjadi di setiap organ tubuh. Kadang-kadang ditemukan perdarahan subkonjungtiva dan eritema pada telapak tangan atau kaki pada masa konvalesens.⁵

Manifestasi klinis DBD pada anak:

1. Demam tinggi mendadak dan terus menerus selama 2-7 hari.
2. Manifestasi perdarahan, minimal uji tourniquet positif dan salah satu bentuk perdarahan lain (petekie, purpura, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi), hematemesis dan atau melena
3. Pembesaran hati
4. Syok yang ditandai oleh nadi lemah dan cepat disertai tekanan nadi menurun (≤ 20 mmHg), tekanan darah menurun (tekanan sistolik \leq

80 mmHg) disertai kulit yang teraba dingin dan lembab terutama pada ujung hidung, jari dan kaki, pasien menjadi gelisah, dan timbul sianosis di sekitar mulut.¹

Sindroma Syok Dengue (*dengue shock syndrome*)

Pada DBD syok, keadaan tiba-tiba memburuk setelah demam selama beberapa hari, biasanya terjadi pada hari ke-3-7. Kasus yang banyak ditemukan dengan tanda kegagalan peredaran darah, kulit teraba lembab dan dingin, sianosis sekitar mulut, nadi menjadi cepat dan lambat, anak tampak lesu, gelisah dan secara cepat masuk dalam fase syok. Sebelum syok pasien sering mengeluh nyeri di daerah perut. Nyeri retrosternal tanpa sebab yang jelas dapat menunjukkan adanya perdarahan gastrointestinal yang hebat. Prognosis buruk bila syok terjadi selama periode demam.⁵

Manifestasi syok pada anak terdiri dari :

1. Kulit pucat, dingin dan lembab pada ujung jari kaki, tangan dan hidung sedangkan kuku menjadi biru. Hal ini diakibatkan oleh peninggian aktivitas simpatikus secara refleks karena sirkulasi yang insufisien.
2. Anak yang rewel, cengeng dan gelisah, lambat laun kesadarannya akan menurun menjadi apatis, sopor sampai koma karena kegagalan sirkulasi serebral.
3. Perubahan frekuensi dan amplitudo nadi. Adanya kolap sirkulasi menyebabkan nadi menjadi cepat dan lembut sampai tidak dapat diraba.
4. Tekanan nadi menurun menjadi 20 mmHg atau kurang
5. Tekanan sistolik menurun sampai 80 mmHg atau lebih rendah.
6. Menurunnya perfusi darah pada arteri renalis dapat menyebabkan oliguria sampai anuria.

Syok yang tidak segera diatasi akan menimbulkan komplikasi asidosis metabolik, hipoksia, perdarahan gastrointestinal hebat dengan prognosis buruk.

Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan trombositopenia (jumlah trombosit <100.000/ul) pada hari ke 3-7 dan hemokonsentrasi. Peningkatan kadar hematokrit menunjukkan adanya kebocoran plasma. Hasil laboratorium yang lain yaitu adanya hipoproteinemia, hiponatremia, kadar transaminase serum dan urea nitrogen meningkat, asidosis metabolik, albuminuria yang bersifat sementara. Untuk jumlah leukosit bervariasi antara leukopenia dan leukositosis.⁵

B.7 Diagnosis

Tabel 2.3. Diagnosis Infeksi Virus Dengue¹⁹

DD/DBD	Derajat	Gejala	Laboratorium
DD		Demam disertai 2 atau lebih tanda: sakit kepala, nyeri retroorbita, mialgia, aralgi, ruam, manifestasi perdarahan.	Leukopeni Trombositopeni tanpa ditemukan bukti kebocoran plasma Serologi dengue positif
DBD	I	Gejala DD ditambah uji bendung positif	Trombositopeni (<100.000/μl) dengan bukti kebocoran plasma dan peningkatan nilai hematokrit >20%
DBD	II	Gejala DBD derajat I ditambah perdarahan spontan (perdarahan mukosa, saluran cerna, ekimosis, purpura), hematemesis atau melena	Trombositopeni (<100.000/μl) dengan bukti kebocoran plasma dan peningkatan nilai hematokrit >20% Hemostasis bisa abnormal
*DBD	III	Gejala DBD derajat II ditambah kegagalan sirkulasi (kulit dingin, lembab serta gelisah)	Trombositopeni (<100.000/μl) dengan bukti kebocoran plasma dan peningkatan nilai hematokrit >20% Hemostasis bisa abnormal
*DBD	IV	Syok berat disertai dengan tekanan darah dan nadi tidak terukur	Trombositopeni (<100.000/μl) dengan bukti kebocoran plasma dan peningkatan nilai hematokrit >20% Hemostasis bisa abnormal

*DBD derajat III dan IV disebut juga Sindroma Syok Dengue (SSD)

Pemeriksaan Penunjang :¹

1. Trombositopeni ($<100.000/\mu\text{l}$)
2. Peningkatan hematokrit (Hemokonsentrasi) pada masa sebelum sakit atau masa konvalesen.
3. Tanda kebocoran plasma selain hemikonsentrasi :
 - a. Pemeriksaan radiologis foto dada Right Lateral Decubitus, didapatkan kelainan radiologi, dilatasi pembuluh darah paru terutama hilus kanan, hemitoraks kanan lebih radioopak dibandingkan kiri, kubah diafragma kanan lebih tinggi daripada kiri, dan efusi pleura yang dapat diukur dengan prosentase.
 - b. Kadar protein plasma yang menurun dengan pemeriksaan protein plasma.

C. Hubungan Status Gizi dengan Infeksi Dengue

Status gizi merupakan manifestasi dari keadaan tubuh yang menggambarkan hasil konsumsi makanan yang dimakan setiap hari. Status gizi dapat diperiksa dengan empat langkah yaitu dengan pemeriksaan klinis, analisa diet dari hasil anamnesa makanan, pemeriksaan antropometri dan pemeriksaan laboratorium.¹¹

Beberapa penelitian menghubungkan status gizi dengan kejadian sindroma syok dengue pada anak. Status gizi merupakan faktor resiko terjadinya infeksi virus dengue. Status gizi tidak normal lebih mudah terjadi penularan dan terinfeksi virus dengue daripada orang dengan status gizi normal. Pada status gizi tidak normal atau malnutrisi terjadi penurunan imunitas dengan berkurangnya jumlah sel T-helper CD_4^+ dan rasio CD_4^+/CD_8^+ yang lebih rendah. Selain itu produksi IgA sekretorik, komponen komplemen (C3, C4 dan faktor B) dan produksi sitokin tertentu seperti IL-2 dan TNF mengalami penurunan dan juga terganggunya fagositosis. Derajat malnutrisi kalori protein yang ringan lebih banyak pada anak di atas satu tahun yang menunjukkan bahwa status gizi tidak normal mempengaruhi keparahan dari infeksi dengue sekunder

kemungkinan melalui penurunan aktifitas sel T. Hal ini menunjukkan bahwa dalam imunologi fenomena memori sel T tidak meningkatkan produksi sitokin.^{7,11}

Penelitian lain mengatakan bahwa resiko syok pada penderita DBD terjadi pada anak obesitas. Risiko terjadinya SSD 4,9 kali lebih besar pada anak obesitas dibandingkan anak non obesitas.⁷

Kelainan patofisiologi dari SSD adalah peningkatan permeabilitas vaskuler dan pembuluh darah yang mengalami kebocoran plasma. Pada DBD yang mengalami syok terjadi peningkatan permeabilitas vaskular yang mendadak dan berakibat terjadi rembesan plasma (*plasma leakage*) secara difus. Kebocoran plasma bila tidak segera ditangani akan menyebabkan viskositas darah meningkat sehingga terjadi penurunan aliran darah, gangguan mikrosirkulasi dan perfusi. Kebocoran vaskuler berhubungan dengan gangguan integritas endotel kapiler. Peran dan fungsi sel endotel pada inflamasi dipengaruhi stimulasi sitokin (IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8), virus, bakteri, kompleks imun, dan aktivasi sel B, dan sel T menyebabkan aktivasi endotel. Obesitas terjadi akibat peningkatan jumlah dan besar sel adiposit dari penumpukan jaringan lemak. Pada obesitas terjadi peningkatan ekspresi TNF α yang meningkatkan permeabilitas kapiler sedangkan pada SSD terjadi produksi dari TNF α . Jadi, obesitas merupakan faktor risiko SSD pada anak.^{7,20}

Berdasarkan teori imunologi, status gizi mempengaruhi derajat berat ringannya penyakit yaitu gizi baik meningkatkan respon antibodi. Reaksi antigen dan antibodi dalam tubuh akibat infeksi virus menyebabkan infeksi virus dengue lebih berat. Dalam patogenesis DBD sistem komplemen memegang peranan penting. Kadar komplemen yang rendah pada anak gizi kurang menyebabkan anak penderita DBD jarang mengalami renjatan.^{7,11}

D. Hubungan Umur dan Jenis Kelamin dengan Infeksi Dengue

Anak usia dibawah 5 tahun mempunyai resiko 3 kali lebih tinggi tertular virus dengue dibanding anak usia diatas 5 tahun karena pada umumnya tingkat imunitasnya lebih rendah. Respon imun dengan spesifitas dan memori imunologik yang tersimpan dalam sel dendrit dan kelenjar limfe belum sempurna. Selain itu, fungsi makrofag dan pembentukan antibodi spesifik terhadap antigen tertentu masih kurang. Sehingga sekresi sitokin oleh makrofag akibat infeksi virus kurang yang menyebabkan kurangnya produksi interferon (IFN) yang berfungsi menghambat replikasi virus dan mencegah penyebaran infeksi ke sel yang belum terkena.^{6,21}

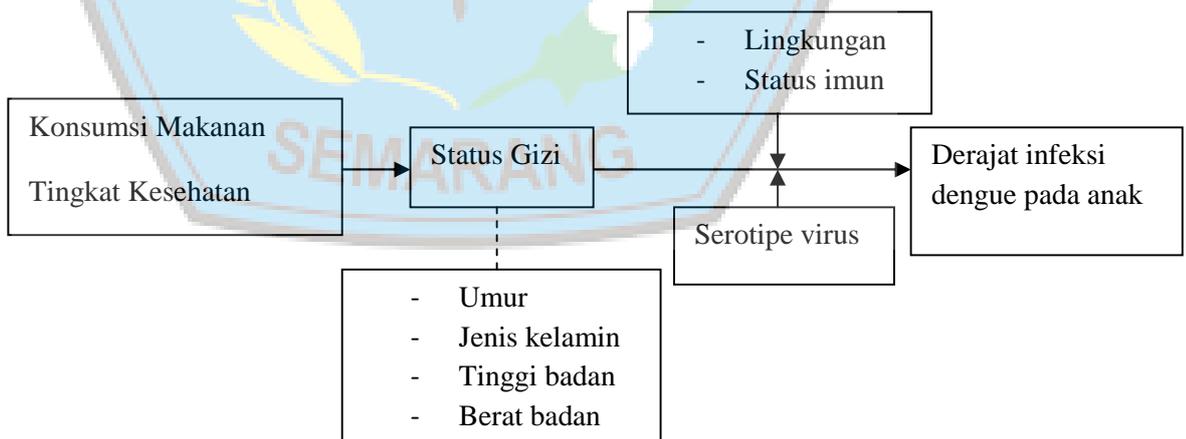
Nyamuk *Aedes aegypti* yang menularkan virus dengue merupakan nyamuk domestik atau hidup di dalam rumah bersama manusia. Hal ini kemungkinan ada kaitan anak yang berumur kurang dari 5 tahun dengan aktivitas di siang hari di rumah atau lingkungan sekitarnya sehingga lebih berisiko terinfeksi virus dengue.⁶

Umur berpengaruh terhadap sistem imunitas tubuh. Fungsi dari sistem imunitas tubuh yaitu membantu perbaikan DNA manusia, mencegah infeksi dan menghasilkan antibodi. Sehingga menurunnya imunitas tubuh menyebabkan kerentanan terhadap penyakit. Hal ini menunjukkan bahwa status gizi normal dan kelompok usia (>5 tahun) tidak rentan terhadap infeksi virus dengue karena memiliki imunitas sebagai tingkat proteksi yang lebih tinggi dengan respon imun dan memori imunologik yang telah berkembang sempurna. Adanya sel memori dari antigen yang tersimpan dalam sel dendrit dan kelenjar limfe sewaktu – waktu dapat dipresentasikan bila terjadi infeksi virus. Sehingga pusat respon imun tubuh yaitu limfosit T dapat memproduksi sitokin dan mediator sebagai pertahanan tubuh.^{6,21}

Penelitian lain mengatakan bahwa penderita DBD kurang dari 5 tahun banyak yang meninggal karena mengalami SSD dengan prevalensi perempuan lebih banyak daripada laki-laki.⁸

Virus dengue menginfeksi sel fagosit mononukleus sehingga bisa menyebabkan DBD dengan renjatan atau tanpa renjatan tergantung pada faktor umur, jenis kelamin, status gizi, status imun dan genetik penderita. Pada usia lebih muda, pembuluh darah masih dalam pertumbuhan dan lebih permeabel. Endotel dalam pembuluh darah kapiler lebih rentan terjadi pelepasan sitokin sehingga bila terjadi peningkatan permeabilitas kapiler maka lebih berisiko terjadi kebocoran kapiler. Jumlah trombosit pada saat BDB bermanifestasi menjadi DSS tertinggi adalah $<50.000/\text{mm}^3$. Bila tidak cepat ditangani dengan baik maka jumlah trombosit semakin turun sehingga memperberat syok. Penderita meninggal dengan jumlah trombosit rendah dan presentase hematokrit yang meningkat lebih banyak anak-anak usia < 5 tahun. Angka kematian dapat disebabkan oleh faktor intrinsik diantaranya faktor keturunan yang terkait dengan jenis kelamin dan faktor hormonal. Perkembangan sel fagosit mononuklear dan sel granulosit sebagai respon pertahanan tubuh dipengaruhi oleh hormon. Selain itu juga adanya kemungkinan kesempatan nyamuk aedes aegypti menggigit manusia.^{8,10,11,21,22}

E. Kerangka Teori



Catatan : → : Mempengaruhi
 ----- : Dilihat dari

F. Kerangka Konsep

Variabel bebas

Variabel Terikat



G. Hipotesis

1. Terdapat hubungan antara status gizi dengan derajat infeksi dengue pada anak
2. Terdapat hubungan antara umur dengan derajat infeksi dengue pada anak
3. Terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan derajat infeksi dengue pada anak
4. Terdapat faktor dominan yang mempengaruhi derajat infeksi dengue pada anak