

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Demam Berdarah Dengue

##### 1. Definisi

Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah penyakit yang disebabkan virus dengue, sejenis virus yang tergolong Arbovirus yang ditularkan oleh nyamuk *Aedes aegypti* betina. Nyamuk *Aedes aegypti* betina menyimpan virus dengue pada telurnya, kemudian akan menularkan virus tersebut melalui gigitan ke tubuh manusia.<sup>5</sup>

##### 2. Etiologi

Demam Berdarah Dengue disebabkan oleh virus Dengue. Virus Dengue termasuk kelompok B Arthropod Virus (Arbovirus) dan sekarang dikenal sebagai genus *Flavivirus*, famili *Flaviviride*, yang mempunyai 4 jenis serotipe, yaitu Den-1, Den-2, Den-3, Den-4.<sup>8,9,10</sup> Infeksi salah satu dari 4 serotipe tersebut akan menimbulkan antibodi terhadap serotipe yang bersangkutan, sehingga tidak dapat memberikan perlindungan yang efektif terhadap serotipe lainnya. Selama hidupnya, seorang yang tinggal di daerah endemis dengue dapat terinfeksi oleh 3 atau 4 serotipe. Di berbagai daerah di Indonesia dapat ditemukan keempat serotipe virus dengue. Namun serotipe Den-3 merupakan seritipe yang dominan dan diperkirakan menunjukkan manifestasi klinik yang berat.<sup>8,9</sup> Masa inkubasi virus dengue 4-7 hari tetapi rata-rata 3-14 hari.<sup>11</sup>

##### 3. Cara Penularan

Terdapat tiga faktor yang berperan pada penularan infeksi virus dengue yaitu manusia, virus, dan vektor perantara. Virus dengue ditularkan kepada manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* betina.<sup>8</sup> Nyamuk *Aedes aegypti* terdapat di dataran rendah beriklim tropis sampai subtropis. Badan nyamuk

relatif lebih kecil dibandingkan dengan jenis nyamuk yang lainnya dan berbintik belang-belang hitam adalah suka bersembunyi di bawah pohon yang rindang, ataupun pada pakaian yang tergantung dan berwarna gelap. Nyamuk *Aedes aegypti* betina umumnya menggigit pada siang hari (pukul 09.00-10.00 WIB) atau sore hari (pukul 16.00-17.00 WIB). Tiga hari setelah mengisap darah, nyamuk ini akan bertelur karena darah merupakan sarana untuk mematangkan telurnya. Dalam waktu kurang dari delapan hari, telur tersebut sudah menetas dan berubah menjadi jentik-jentik larva yang kemudian menjadi nyamuk dewasa yang siap menggigit.<sup>5</sup>

Kemampuan terbang nyamuk *Aedes aegypti* mencapai radius 100-200 m.<sup>5</sup> Nyamuk *Aedes* tersebut dapat menyebarkan virus Dengue pada saat menggigit manusia yang sedang mengalami viremia. Kemudian virus yang terletak di kelenjar air liur berkembang dalam waktu 8-10 hari sebelum dapat ditularkan kembali kepada manusia pada saat gigitan selanjutnya. Jika virus dengue sudah pernah masuk pertama kali dan berkembangbiak di dalam tubuh nyamuk, nyamuk tersebut akan dapat menularkan virus selama hidupnya (infektif). Di tubuh manusia, virus membutuhkan waktu masa tunas 4-7 hari sebelum mengakibatkan penyakit. Penularan dari manusia kepada nyamuk hanya dapat terjadi jika nyamuk menggigit manusia yang sedang mengalami viremia, yaitu 2 hari sebelum panas sampai 5 hari setelah demam timbul.<sup>8</sup>

#### 4. Epidemiologi

Demam Berdarah Dengue di Asia tenggara pertama kali digunakan di Filipina pada tahun 1953. Pada Tahun 1958 epidemi penyakit serupa di Bangkok. Di Indonesia DBD pertama kali dicurigai pada tahun 1968 di Surabaya, tetapi konfirmasi virologis baru diperoleh pada tahun 1970.<sup>9</sup>

Pada insiden DBD di Indonesia pada tahun 2009 menunjukkan seluruh wilayah Jawa insidennya lebih dari 3,5 per 10.000, dan di Jawa tengah sebesar 5,6. Insiden rate di Jawa Tengah dari tahun 1980 sampai tahun 2009 mengalami peningkatan untuk DBD. Sepuluh kabupaten/kota dengan insiden tinggi di tahun 2009 adalah Kota Semarang, Magelang, Jepara,

Surakarta, Tegal, Pati, Kudus, Purbalingga, Sragen, Kabupaten Tegal, dan Kota Salatiga. Pada tahun 2009, 35 kabupaten/kota seluruhnya di Jawa Tengah sudah dilaporkan adanya kasus DBD tanpa terkecuali. Pada tahun 2010 sampai dengan bulan Mei sebagian besar kabupaten/kota di Jawa Tengah bagian timur kejadiannya sudah lebih dari 2 per 10.000 penduduk. Pola kasus DBD di Jawa Tengah, terjadi peningkatan mulai Nopember dan mencapai puncaknya pada bulan Januari yang kemudian kasus tersebut perlahan turun sampai bulan Oktober.<sup>2</sup>

Faktor-faktor yang mempengaruhi peningkatan dan penyebaran kasus DBD, yaitu pertumbuhan penduduk yang tinggi, urbanisasi yang tidak terencana dan tidak terkontrol, tidak adanya kontrol vektor nyamuk yang efektif di daerah endemis, dan peningkatan sarana transportasi.<sup>8</sup>

Morbiditas dan mortalitas infeksi virus Dengue dipengaruhi beberapa faktor antara lain status imunitas pejamu, kepadatan vektor nyamuk, tingkat penyebaran virus dengue, keganasan (virulensi) virus dengue, dan kondisi geografisnya. Pola penyebaran infeksi virus dengue dipengaruhi oleh iklim dan kelembaban udara. Pada suhu panas ( 28-32°C ) dengan kelembaban yang tinggi, nyamuk *Aedes aegypti* akan bertahan hidup dalam jangka waktu yang lama.<sup>8,9</sup> Secara keseluruhan tidak ada perbedaan antara jenis kelamin, tetapi ditemukan lebih banyak terjadi pada anak perempuan daripada anak laki-laki. Pada awal terjadinya wabah di sebuah negara, pola distribusi umur memperlihatkan bahwa kasus terbanyak berasal dari golongan anak berumur <15 tahun yang berjumlah 86-95%. Namun pada wabah selanjutnya, jumlah kasus golongan usia dewasa muda meningkat.<sup>9</sup> Semua orang rentan terhadap penyakit ini, pada anak-anak biasanya menunjukkan gejala lebih ringan dibandingkan orang dewasa.<sup>12</sup>

##### 5. Patogenesis dan patofisiologi

Virus merupakan mikroorganisme yang dapat hidup hanya di dalam sel hidup dan termasuk sel. Maka untuk kelangsungan hidupnya, virus harus bersaing dengan sel manusia sebagai pejamu (host) terutama dalam mencukupi

kebutuhan protein. Persaingan tersebut tergantung pada daya tahan tubuh penjamu (host), bila daya tahan tubuh baik maka akan terjadi penyembuhan dan antibodi dapat ditemukan, namun jika daya tahan tubuh rendah maka perjalanan penyakit menjadi semakin berat dan dapat menimbulkan kematian.<sup>8</sup>

Dalam patogenesis dan patofisiologi DBD terdapat beberapa hipotesis antara lain the secondary heterologous infection hypothesis atau sequential infection hypothesis yang menyatakan bahwa DBD dapat terjadi apabila seseorang setelah terinfeksi virus dengue pertama kali mendapatkan infeksi kedua dengan virus dengue serotipe lain dalam jarak waktu 6 bulan sampai 5 tahun.<sup>9</sup>

a. *The immunological enhancement hypothesis*

Antibodi yang terbentuk pada infeksi dengue terdiri dari IgG yang berfungsi untuk menghambat peningkatan replikasi virus dalam monosit, yaitu *enhancing-antibody* dan *neutralizing antibody*. Antibodi mempunyai 2 jenis tipe yaitu Kelompok monoklonal reaktif yang tidak mempunyai sifat menetralkan tetapi memacu replikasi virus, dan Antibodi yang dapat menetralkan secara spesifik tanpa disertai daya memacu replikasi virus. Perbedaan tipe antibodi ini berdasarkan adanya *virion determinant specificity*. Antibodi non-neutralisasi yang dibentuk pada infeksi primer akan menyebabkan terbentuknya kompleks imun pada infeksi sekunder yang berakibat memacu replikasi virus. Teori ini juga yang mendasari hipotesis bahwa infeksi sekunder virus dengue oleh serotipe dengue yang berbeda dapat menyebabkan manifestasi berat.<sup>9</sup>

Dasar utama hipotesis ini adalah meningkatnya reaksi imunologis (*the immunological enhancement hypothesis*) yang berlangsung sebagai berikut<sup>9</sup>:

- 1) Sel fagosit mononuklear yaitu monosit, makrofag, histiosit dan sel Kupffer merupakan tempat utama terjadinya infeksi virus dengue primer.
- 2) *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. Mekanisme pertama ini disebut mekanisme aferen.

- 3) Virus dengue selanjutnya akan bereplikasi dalam sel fagosit mononuklear yang telah terinfeksi.
- 4) Kemudian sel monosit yang mengandung kompleks imun akan menyebar ke usus, hati, limpa, dan sumsum tulang. Mekanisme ini disebut mekanisme eferen. Parameter perbedaan terjadinya DBD dengan dan tanpa renjatan adalah jumlah sel yang terkena infeksi.
- 5) 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. Mekanisme ini disebut mekanisme efektor.

b. Aktivasi limfosit T

Limfosit T juga memegang peranan penting dalam patogenesis DBD. Akibat rangsang monosit yang terinfeksi virus dengue atau antigen virus dengue, limfosit dapat mengeluarkan interferon ( $\text{IFN-}\alpha$  dan  $\gamma$ ). Pada infeksi sekunder oleh virus dengue (serotipe berbeda dengan infeksi pertama), limfosit T  $\text{CD}_4^+$  berproliferasi dan menghasilkan  $\text{IFN-}\alpha$ .  $\text{IFN-}\alpha$  kemudian merangsang sel yang terinfeksi virus dengue dan mengakibatkan monosit memproduksi mediator. Oleh limfosit T  $\text{CD}_4^+$  dan  $\text{CD}_8^+$  spesifik virus dengue, monosit akan terjadi lisis dan mengeluarkan mediator yang mengakibatkan kebocoran plasma dan perdarahan.<sup>9</sup>

c. Volume plasma<sup>9</sup>

Volume plasma ini merupakan patofisiologi utama yang menentukan derajat penyakit dan membedakan antara Demam Dengue dan DBD yaitu peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah, penurunan volume plasma, terjadinya hipotensi, trombositopenia, serta diatesis hemoragik. Penelitian volume plasma pada kasus DBD dengan menggunakan *131 Iodine labelled human albumin* sebagai indikator membuktikan bahwa plasma merembes selama perjalanan penyakit mulai dari permulaan masa demam dan mencapai puncaknya pada masa syok. Pada kasus yang berat, syok terjadi secara akut, nilai hematokrit meningkat bersamaan dengan

menghilangnya plasma melalui endotel dinding pembuluh darah. Peningkatan nilai hematokrit pada kasus syok menimbulkan dugaan bahwa syok terjadi akibat kebocoran plasma ke daerah ekstra vaskular (ruang interstisial dan rongga serosa) melalui kapiler yang rusak. Bukti yang mendukung dugaan ini adalah meningkatnya berat badan, ditemukannya cairan yang tertimbun dalam rongga serosa yaitu rongga paritonium, pleura, dan perikardium yang pada otopsi ternyata melebihi cairan yang diberikan melalui infus, dan terdapatnya edema.

Pada sebagian besar kasus, kehilangan volume plasma dapat diganti secara efektif dengan memberikan plasma atau ekspander plasma. Pada masa awal dapat diberikan cairan yang mengandung elektrolit. Syok terjadi secara akut dan perbaikan klinis terjadi secara cepat dan drastis. Sedangkan pada otopsi tidak ditemukan kerusakan dinding pembuluh darah yang bersifat destruktif atau akibat radang, sehingga menimbulkan dugaan bahwa perubahan fungsional dinding pembuluh darah kadang disebabkan oleh mediator farmakologis yang bekerja secara cepat.

d. Trombositopenia<sup>9</sup>

Trombositopenia merupakan kelainan hematologis yang ditemukan pada sebagian besar penyakit DBD. Jumlah trombosit mulai menurun pada masa demam dan mencapai nilai terendah pada masa syok. Jumlah trombosit secara cepat meningkat pada masa penyembuhan dan nilai normal biasanya mencapai 7-10 hari sejak permulaan sakit. Trombositopenia yang dihubungkan dengan meningkatnya megakariosit muda dalam sumsum tulang dan singkatnya masa hidup trombosit diduga akibat meningkatnya destruksi trombosit. Dugaan mekanisme lain trombositopenia adalah depresi fungsi megakariosit. Penelitian menggunakan radioisotop membuktikan bahwa penghancuran trombosit terjadi dalam sistem retikuloendotelial, limpa, dan hati. Penyebab peningkatan destruksi trombosit tidak diketahui, namun beberapa faktor dapat menjadi penyebab yaitu virus dengue, komponen aktif sistem komplemen, kerusakan sel endotel, dan aktivasi sistem pembekuan darah secara bersamaan atau

secara terpisah. Fungsi trombosit pada DBD menurun disebabkan proses imunologis yang ditemukan kompleks imun dalam peredaran darah. Trombositopenia dan gangguan fungsi trombosit dianggap sebagai penyebab utama untuk terjadinya perdarahan pada DBD.

e. Sistem Koagulasi dan Fibrinolisis<sup>9</sup>

Kelainan sistem koagulasi juga berperan dalam perdarahan DBD. Masa perdarahan memanjang, masa pembekuan normal, masa tromboplastin parsial yang teraktivasi akan memanjang. Beberapa faktor pembekuan menurun, termasuk faktor II, V, VII, VIII, X, serta fibrinogen. Pada kasus DBD yang berat terjadi peningkatan *fibrinogen degradation products* (FDP). Penelitian lebih lanjut mengenai faktor koagulasi membuktikan adanya penurunan aktifitas antitrombin III. Selain itu, juga dibuktikan bahwa menurunnya aktifitas faktor VII, faktor II, dan antitrombin III tidak sebanyak seperti fibrinogen dan faktor VIII. Hal ini mengakibatkan bahwa menurunnya kadar fibrinogen dan faktor VIII tidak hanya disebabkan oleh konsumsi sistem koagulasi, tetapi juga oleh konsumsi sistem fibrinolisis. Kelainan fibrinolisis pada DBD dibuktikan dengan penurunan aktifitas  $\alpha$ -2 plasmin inhibitor dan penurunan aktifitas plasminogen.

Seluruh penelitian di atas membuktikan bahwa (1) pada DBD stadium akut telah terjadi proses koagulasi dan fibrinolisis, (2) *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) dapat terjadi juga pada DBD tanpa syok. Pada masa awal DBD, peran DIC tidak menonjol dibandingkan dengan perubahan plasma tetapi apabila penyakit memburuk sehingga terjadi syok dan asidosis maka syok akan memperberat DIC sehingga perannya akan terlihat. Syok dan DIC akan saling mempengaruhi sehingga penyakit akan memasuki syok irreversibel disertai perdarahan hebat dan terlibatnya organ-organ vital yang dapat menyebabkan kematian. (3) Perdarahan kulit pada umumnya disebabkan oleh faktor kapiler, gangguan fungsi trombosit dan trombositopenia; sedangkan perdarahan masif ialah akibat 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 dengan komplikasi asidosis metabolik. (4) Antitrombin III yang merupakan kofaktor heparin. Pada kasus dengan kekurangan antitrombin III, respons pemberian heparin akan berkurang.

f. Sistem Komplemen<sup>9</sup>

Penelitian sistem komplemen pada kasus DBD menggambarkan penurunan C3, C3 proaktivator, C4, dan C5, baik pada kasus yang disertai syok maupun tanpa syok. Terdapat hubungan positif antara kadar serum komplemen dengan derajat penyakit. Penurunan ini menimbulkan dugaan bahwa pada dengue, aktivasi komplemen terjadi melalui jalur klasik dan jalur alternatif. Hasil penelitian radioisotop mendukung pendapat bahwa penurunan kadar serum komplemen disebabkan oleh aktivasi sistem komplemen dan bukan karena produksi yang menurun atau ekstrapolasi komplemen. Aktivasi ini menghasilkan anafilaktoksin C<sub>3a</sub> dan C<sub>5a</sub> yang mempunyai kemampuan menstimulasi sel mast untuk melepaskan histamin dan merupakan mediator kuat untuk menimbulkan peningkatan permeabilitas kapiler, pengurangan volume plasma, dan syok hipovolemik. Komplemen juga bereaksi dengan epitop virus pada sel endotel, permukaan trombosit dan limfosit T, yang mengakibatkan waktu paruh trombosit memendek, kebocoran plasma, syok dan perdarahan. Selain itu komplemen juga merangsang monosit untuk memproduksi sitokin seperti *tumor necrosis factor* (TNF), interferon gamma, interleukin (IL-2 dan IL-1).

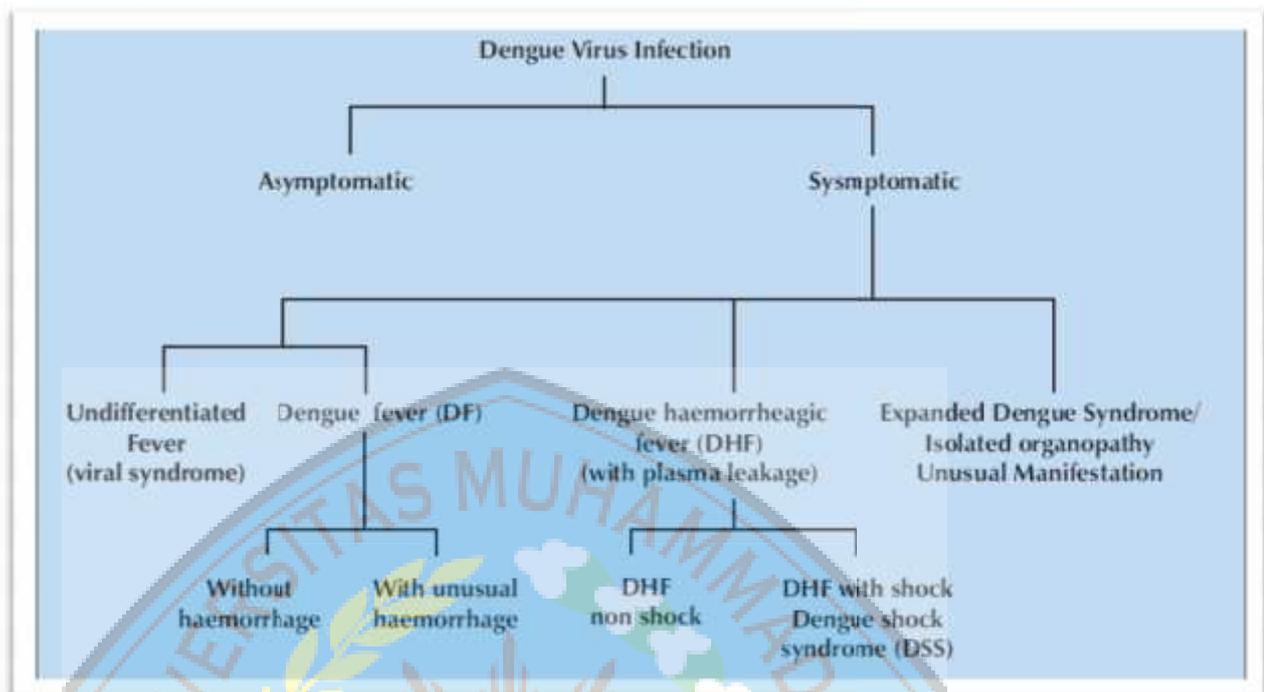
Bukti-bukti yang mendukung peran sistem komplemen pada kasus DBD adalah (1) ditemukannya kadar histamin yang meningkat dalam urin 24 jam, (2) adanya kompleks imun yang bersirkulasi (*circulating immune complex*), baik pada penderita DBD derajat ringan maupun berat, (3) adanya hubungan antara kadar kuantitatif kompleks imun dengan derajat berat penyakit.

g. Respons Leukosit<sup>9</sup>

Pada perjalanan penyakit DBD, di mulai demam hari ketiga terlihat peningkatan limfosit atopik yang berlangsung sampai hari kedelapan. Suvatte dan Longsaman menyebutnya sebagai *transformed lymphocytes*. Pemeriksaan limfosit plasma biru (LPB) secara seri dari preparat hapus darah tepi memperlihatkan bahwa LPB pada infeksi dengue mencapai puncaknya pada hari demam yang keenam. Selanjutnya dibuktikan pula bahwa di antara hari keempat sampai demam yang kedelapan terdapat perbedaan bermakna proporsi LPB pada DBD dengan demam dengue. Namun, antara hari kedua sampai dengan hari kesembilan demam, tidak terdapat perbedaan yang bermakna proporsi LPB pada DBD syok dan tanpa syok.

Berdasarkan uji diagnostik hasil titik potong (*cut off point*) LPB 4%. Nilai titik potong itu secara praktis mampu membantu diagnosis dini infeksi dengue dan sejak hari ketiga demam dapat digunakan untuk membedakan infeksi dengue dan non-dengue. Dari penelitian imunologi disimpulkan bahwa LPB merupakan campuran antara limfosit-B dan limfosit-T. Definisi LPB adalah limfosit dengan sitoplasma biru tua, pada umumnya mempunyai ukuran lebih besar atau sama dengan limfosit besar, sitoplasma lebar dengan vakuolisasi halus sampai sangat nyata, dengan daerah perinuklear yang jernih. Inti terletak pada salah satu tepi sel berbentuk bulat oval atau berbentuk seperti ginjal. Kromosom inti kasar dan terkadang di dalam inti terdapat nukleoli. Pada sitoplasma tidak terdapat granula azurofilik. Daerah yang berdekatan dengan eritrosit tidak melekek dan tidak bertambah biru.

## 6. Manifestasi Klinis



Gambar.1 Pembagian tanda dan gejala DBD<sup>6</sup>

Masa inkubasi infeksi DBD dimulai sejak nyamuk mulai menggigit sampai menimbulkan gejala, kurang lebih 13-15 hari. Setelah virus masuk ke dalam tubuh, maka akan terjadi viremia (darah mengandung virus) yang menyebabkan penderita mengalami demam, sakit kepala, mual, nyeri otot, pegal-pegal di seluruh tubuh, ruam atau bintik-bintik merah pada kulit, serta dapat terjadi hepatomegali dan splenomegali.<sup>5</sup>

Kedadaan viremia tersebut dapat menyebabkan terjadinya kebocoran plasma (plasma keluar dari pembuluh darah). Dengan demikian, komponen darah mengalami hemokonsentrasi (pengentalan darah) dan trombositopenia sehingga mudah terjadi perdarahan di dalam tubuh. Kekentalan darah tersebut dapat ditentukan dari peningkatan nilai hematokrit yang melebihi 20% dari nilai normal. Oleh karena itu, penting dilakukan pemantauan jumlah hematokrit dan jumlah trombosit dari sampel darah penderita.<sup>5</sup>

Perjalanan penyakit DBD terdapat tiga fase yaitu fase demam (berlangsung antara 2-7 hari), fase kritis (berlangsung antara 24-48 jam), dan fase penyembuhan (berlangsung antara 2-7 hari).<sup>5</sup>

a. Fase Demam

Demam tinggi yang mendadak disertai facial flushing dan sakit kepala yang terjadi setelah masa inkubasi 4-6 hari. Suhu mendadak meningkat sampai 40°C atau lebih dan kadang disertai dengan kejang. Selain itu, biasanya terjadi kehilangan nafsu makan, muntah, dan nyeri di daerah epigastrium disertai nyeri di bawah lengkung iga sebelah kanan.<sup>2</sup> Pada fase ini, diperlukan pengobatan simptomatik seperti menurunkan demam atau meningkatkan kondisi penderita menjadi lebih baik.

Selama fase demam, sulit membedakan antara Demam Dengue dengan penderita DBD. Jika pada penderita Demam Dengue bebas demam selama 24 jam tanpa obat penurun panas, ia akan memasuki fase penyembuhan. Namun, pada penderita DBD akan memasuki fase kritis dan pada keadaan yang lebih parah penderita DBD akan mengalami syok. Tidak semua penderita DBD akan mengalami fase syok, sehingga diperlukan tindakan-tindakan untuk mencegah terjadinya keadaan yang lebih parah. Tindakan yang dilakukan pada tahap awal ini sangat penting agar penderita tidak memasuki kondisi yang lebih buruk. Hal-hal yang harus diperhatikan adalah suhu tubuh, adanya rasa mual dan muntah, kejang, epistaksis, atau terjadinya perdarahan lainnya. Pemberian cairan yang cukup sangat diperlukan untuk mencegah terjadinya kekurangan cairan pada tubuh penderita. Pada fase ini juga diperlukan pemeriksaan laboratorium darah, yang meliputi jumlah trombosit, hematokrit, leukosit, dan limfosit untuk mengontrol kondisi kesehatan penderita.<sup>5</sup>

b. Fase Kritis

Pada fase ini, penderita harus dirawat di rumah sakit karena membutuhkan penanganan yang intensif. Fase ini umumnya dimulai pada hari ketiga

sampai kelima sejak adanya demam yang pertama kali, yang berlangsung selama kurang lebih 24-48 jam. Fase kritis merupakan fase yang sangat menentukan bagi penderita DBD. Jika penderita berhasil melewati fase ini ia akan mengalami proses penyembuhan, tetapi jika keadaan kritis ini tidak dapat teratasi (terlambat ditangani), maka penderita akan mengalami kondisi yang buruk. Pada kondisi ini biasanya penderita mengalami mual-muntah, tidak nafsu makan, dan sudah mengalami perdarahan, sehingga diperlukan pemantauan secara lebih intensif.<sup>5</sup> Pada fase ini suhu badan cenderung menurun dan bersamaan dengan itu sering terjadi tanda-tanda syok. Pada saat menjelang terjadinya syok, dijumpai nyeri perut disertai gelisah dan sianosis. Jika syok lama terjadi akan diikuti dengan asidosis metabolik, hipoksemia, dan perdarahan saluran cerna hebat yang dapat memperburuk prognosis.<sup>2</sup>

Pemantauan tanda-tanda vital terhadap keadaan penderita seperti pemeriksaan suhu, denyut nadi, pernafasan, dan tekanan darah harus dilakukan secara periodik. Selain itu, pemantauan terhadap pemasukan cairan (melalui mulut atau infus) dan pengeluaran cairan (buang air besar, buang air kecil, muntahan penderita), juga dicatat. Jika penderita mengalami syok, maka penderita akan segera mendapatkan terapi oksigen dan infus untuk mengganti kekurangan cairan yang disebabkan oleh kebocoran plasma. Adanya kebocoran pembuluh darah ini sangat berbahaya karena dapat mengakibatkan gangguan peredaran darah yang berguna untuk membawa oksigen dan makanan ke seluruh tubuh. Biasanya pada keadaan ini juga terjadi penurunan jumlah trombosit yang dapat mengakibatkan perdarahan baik melalui mulut, hidung, ataupun perdarahan pada saluran cerna. Pada keadaan yang seperti ini, biasanya penderita memerlukan transfusi darah, dengan demikian perlu disiapkan donor darah. Jika pemantauan nilai trombosit dan nilai hematokrit menunjukkan hasil yang normal atau stabil, maka penderita sudah memasuki fase penyembuhan atau telah melewati fase kritis.<sup>5</sup>

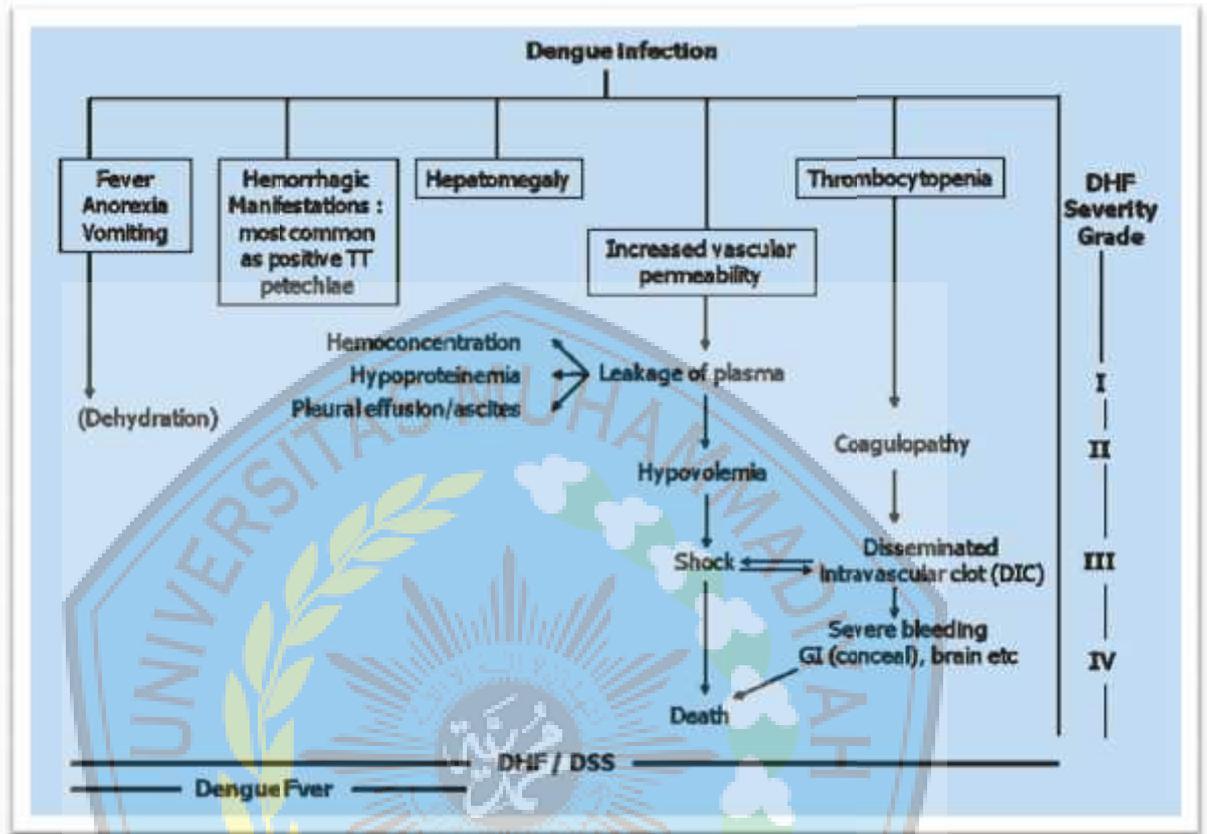
Manifestasi syok pada anak terdiri atas<sup>9</sup> :

- 1) Kulit pucat, dingin dan lembab terutama pada ujung jari kaki, tangan, dan hidung sedangkan kuku menjadi biru. Hal ini dikarenakan oleh sirkulasi yang insufisiensi yang menyebabkan peninggian aktivitas simpatikus secara refleks.
- 2) Anak yang semula rewel, gelisah, dan cengeng semakin perlahan kesadarannya menurun menjadi apatis, sopor, dan koma. Hal ini dikarenakan kegagalan sirkulasi serebral.
- 3) Perubahan denyut nadi, baik frekuensi maupun amplitudonya. Nadi menjadi cepat dan lemah sampai tidak dapat diraba oleh karena kolaps sirkulasi.
- 4) Tekanan nadi (diastolik) pada anak menurun menjadi 20 mmHg atau kurang.
- 5) Tekanan sistolik pada anak menurun menjadi 80 mmHg atau kurang.
- 6) Oliguria sampai anuria yang disebabkan menurunnya perfusi darah yang meliputi arteri renalis.

c. Fase penyembuhan

Pada umumnya dalam waktu kurang lebih 24-48 jam setelah syok, penderita DBD yang telah berhasil melewati fase kritis akan sembuh tanpa komplikasi. Kondisi ini ditandai dengan keadaan umum penderita yang mulai membaik, nafsu makan meningkat, dan hasil pemeriksaan tanda vital yang stabil (suhu, nadi, pernafasan, dan tekanan darah). Pada kondisi seperti ini, biasanya pemberian cairan infus mulai dihentikan dan diganti dengan pemberian nutrisi melalui mulut secara optimal. Makanan yang mengandung gizi tinggi sangat diperlukan untuk memperbaiki daya tahan tubuh. Bila kondisi penderita terus membaik, tanpa adanya komplikasi, dan disertai hasil pemeriksaan laboratorium yang normal, maka penderita biasanya diperbolehkan pulang.<sup>5</sup>

## 7. Derajat Klinis DBD



Gambar.2 Derajat Klinis DBD<sup>6</sup>

Menurut World Health Organization (WHO) pada tahun 2011, DHF (*Dengue Haemorrhagic Fever*) atau DBD diklasifikasikan menjadi 4 yaitu<sup>6</sup> :

Tabel.2 Derajat Klinis DBD menurut WHO 2011

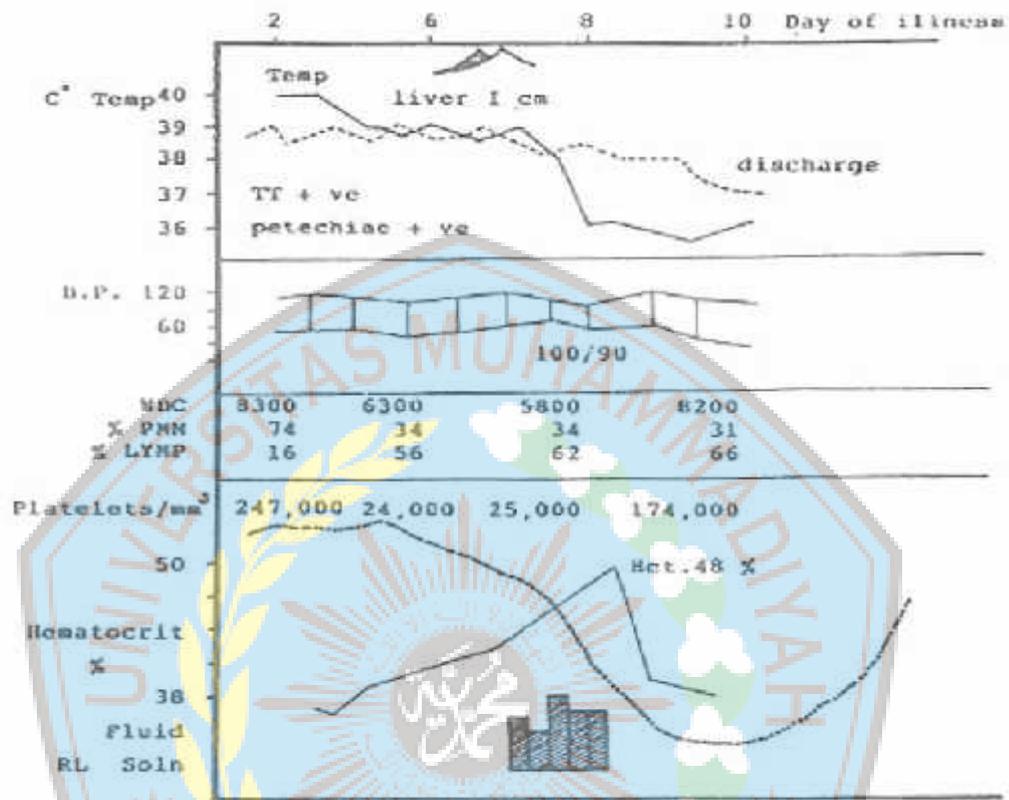
DF/DHF	DERAJAT	TANDA DAN GEJALA	LABORATORIUM
DF		Demam dengan disertai 2 gejala di bawah ini: a. Sakit kepala b. Nyeri di retro-orbital c. Myalgia	a. Leukopeni ( $wbc \leq 5000$ cells/mm <sup>3</sup> ) b. Trombositopenia (jumlah platelet $<150.000$ cells/mm <sup>3</sup> ) c. Kenaikan hematokrit (5% - 10%)

		d. Arthralgia e. Rash f. Manifestasi perdarahan g. Tidaknya adanya kebocoran plasma	d. Tidak ada kehilangan plasma
DHF	I	Demam disertai dengan manifestasi perdarahan (torniquet positif) dan adanya tanda-tanda kebocoran plasma	Trombositopenia (platelet < 100.000 cells/mm <sup>3</sup> ; peningkatan hematokrit ≥ 20%
DHF	II	Seperti derajat I, disertai perdarahan spontan di kulit dan atau perdarahan lain (petekie, purpura, ekimosis, epistaksis)	Trombositopenia (platelet < 100.000 cells/mm <sup>3</sup> ; peningkatan hematokrit ≥ 20%
DHF <sup>#</sup>	III	Seperti derajat I atau II disertai dengan kegagalan sirkulasi (nadi cepat dan lemah, tekanan nadi menurun (≤20 mmHg atau kurang), hipotensi, gelisah)	Trombositopenia (platelet < 100.000 cells/mm <sup>3</sup> ; peningkatan hematokrit ≥ 20%
DHF <sup>#</sup>	IV	Seperti derajat III disertai syok berat dengan nadi tidak teraba dan tekanan darah tidak dapat diukur.	Trombositopenia (platelet < 100.000 cells/mm <sup>3</sup> ; peningkatan hematokrit ≥ 20%

Keterangan # : DHF derajat III dan IV termasuk DSS (*Dengue Shock Syndrome*)

## 8. Pemeriksaan Penunjang

### a. Pemeriksaan Laboratorium



Gambar.3 Perjalanan penyakit DBD<sup>6</sup>

#### 1) Jumlah trombosit

Penurunan jumlah trombosit menjadi  $\leq 100.000/\mu\text{L}$  atau kurang dari 1-2 trombosit/lapangan pandangan besar (lpb) dengan rata-rata pemeriksaan dilakukan pada 10 lapangan pandang besar. Pada umumnya trombositopenia terjadi sebelum ada peningkatan hematokrit dan terjadi sebelum suhu mengalami penurunan. Jumlah trombosit yang turun menjadi  $\leq 100.000/\mu\text{L}$  biasanya ditemukan antar hari sakit ketiga sampai ketujuh.<sup>8</sup> Pada trombositopenia berat ( $\leq 50.000/\mu\text{L}$ ) ditandai dengan adanya perdarahan ringan.<sup>30</sup>

Pemeriksaan trombosit perlu diulang sampai terbukti bahwa terdapat jumlah trombosit dalam batas normal atau menurun. Pemeriksaan

dilakukan pertama ketika pasien diduga menderita DBD, bila normal maka diulang pada hari sakit ketiga, akan tetapi jika perlu diulang setiap hari sampai suhu turun.<sup>8</sup> Spesifitas yang sangat tinggi pada penggunaan parameter trombositopenia disebabkan karena jarangny penyakit infeksi yang disertai dengan penurunan hitung trombosit sampai di bawah 150.000 mm<sup>3</sup>. Bahkan bila digunakan kriteria trombosit dibawah 100.000/mm<sup>3</sup>, spesifitas nya hampir mencapai 100% sejak hari pertama, namun mengurangi sensitivitas antara 10-20%.<sup>13</sup>

## 2) Jumlah Leukosit

Jumlah leukosit normal, akan tetapi biasanya terjadi penurunan dengan dominasi sel neutrofil. Jumlah leukosit mengalami penurunan menjadi  $\leq 5000$  cells/mm<sup>3</sup>.<sup>6</sup> Terjadinya penurunan leukosit (leukopeni) pada infeksi dengue disebabkan adanya penekanan sumsum tulang akibat dari proses infeksi virus secara langsung ataupun karena mekanisme tidak langsung melalui produksi sitokin-sitokin proinflamasi yang menekan sumsum tulang.<sup>13</sup> Kemudian pada akhir fase demam, jumlah leukosit dan sel neutrofil bersama-sama menurun sehingga jumlah sel limfosit secara relatif akan meningkat. Peningkatan jumlah limfosit atipikal atau limfosit plasma biru (LPB) >4% di daerah tepi dapat ditemukan pada hari sakit ketiga sampai hari ke tujuh.<sup>8</sup> Penggunaan parameter gabungan antara trombositopeni dan leukopeni menunjukkan sensitivitas yang lebih tinggi daripada sensitivitas masing-masing. Sensitivitas ini terus meningkat dan mencapai 100% pada hari ke 5 sampai ke 7 panas. Spesifitas kombinasi trombositopeni dan leukopeni umumnya cukup tinggi >80%, bahkan pada spesimen hari ke 5 dan ke 7 mencapai 100%.<sup>14</sup>

## 3) Kadar hematokrit

Peningkatan nilai hematokrit menggambarkan hemokonsentrasi yang selalu ditemukan pada penderita DBD, hal itu merupakan indikator yang peka untuk terjadinya perembesan plasma, sehingga perlu dilakukan pemeriksaan hematokrit secara berkala. Pada umumnya peningkatan

hematokrit didahului oleh penurunan trombosit. Hemokonsentrasi dengan peningkatan hematokrit 20% atau lebih, menggambarkan peningkatan permeabilitas kapiler dan kebocoran plasma. Perlu diperhatikan bahwa nilai hematokrit dipengaruhi oleh penggantian cairan atau perdarahan.<sup>8</sup> Selain DBD, beberapa penyakit lain yang dapat mempengaruhi peningkatan hematokrit antara lain dehidrasi, diare berat, polisitemia vera, asidosis diabetikum, *transcient ischemic attack* (TIA), eklampsia, trauma, pembedahan, luka bakar.<sup>15</sup>

b. Pemeriksaan Laboratorium lain<sup>6</sup>

- 1) Kadar albumin menurun (hipoalbumin) atau hipoproteinemia akibat kebocoran plasma.
- 2) Eritrosit (sel darah merah) dalam tinja hampir selalu ditemukan.
- 3) Pada sebagian besar kasus, disertai dengan penurunan faktor koagulasi dan fibrinolitik yaitu fibrinogen, protombin, faktor VIII, faktor XII, dan antitrombin III.
- 4) Waktu tromboplastin parsial dan waktu protrombin memanjang.
- 5) Hiponatremia sering kali ditemukan pada DBD dan menggambarkan syok berat.
- 6) Serum Aspartat Aminotransferase (SGOT dan SGPT) sedikit meningkat.
- 7) Asidosis metabolik berat dan peningkatan kadar urea nitrogen ditemukan pada syok yang berkepanjangan.

c. Pemeriksaan Imaging

1) Foto rontgen thoraks

Pada foto thoraks (DBD derajat III/IV dan sebagian besar derajat II) didapatkan efusi pleura, terutama terletak di sebelah hemitoraks kanan. Pemeriksaan foto toraks sebaiknya dilakukan dalam posisi lateral dekubitus kanan yaitu pasien tidur di sisi kanan.<sup>8</sup>

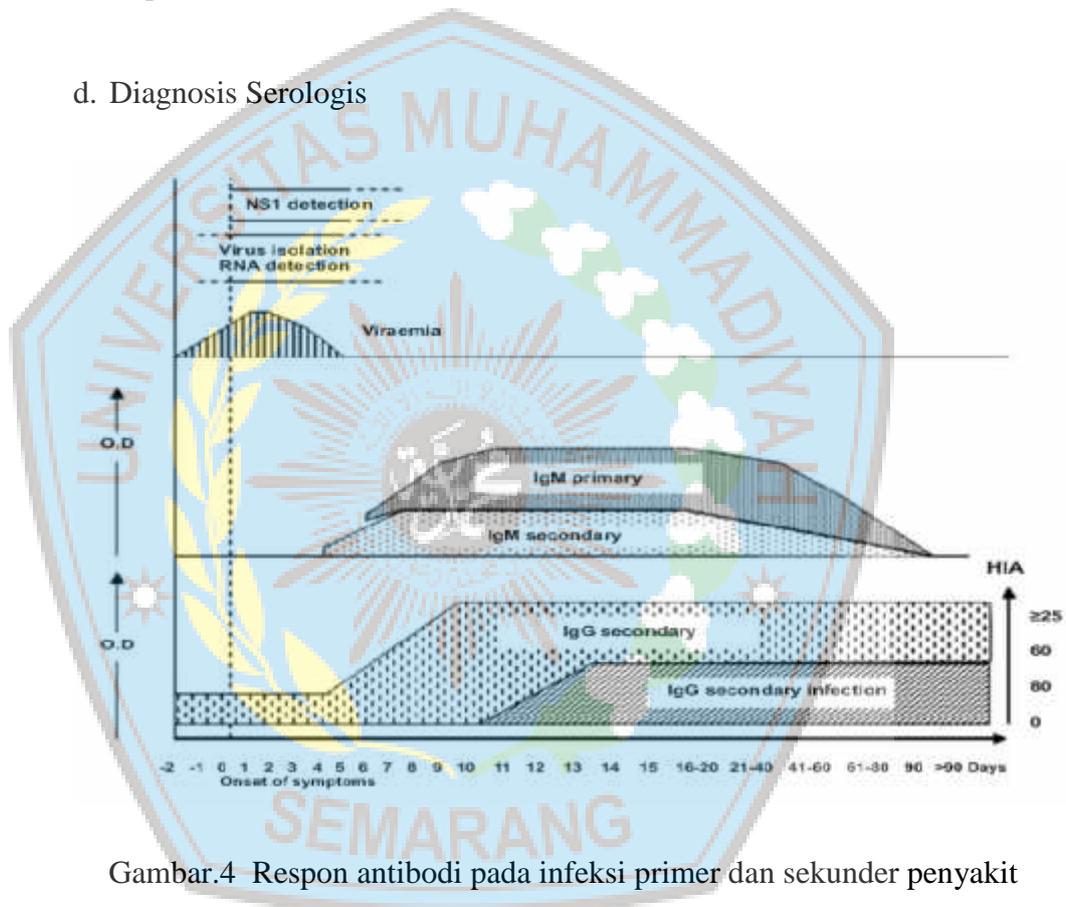
2) Ultrasonografi (USG)

Pemeriksaan USG ialah pemeriksaan yang ideal, aman, non invasive dalam mendeteksi kebocoran plasma (efusi pleura, efusi perikardium, asites), hepatomegali, atau splenomegali. Pemeriksaan ini dapat berupa USG abdomen dan thoraks.<sup>2</sup>

3) CT-Scan kepala tanpa kontras

Pemeriksaan ini dilakukan jika terjadi gangguan kesadaran, curiga perdarahan intrakranial, dan edema serebri.<sup>2</sup>

d. Diagnosis Serologis



Gambar.4 Respon antibodi pada infeksi primer dan sekunder penyakit DBD<sup>1,6</sup>

Adanya pertumbuhan virus dengue dapat diketahui dengan melakukan *fluorescence antibody technique test* secara langsung ataupun tidak langsung dengan menggunakan conjugate. Untuk identifikasi virus menggunakan *fluorescence antibody technique test* secara tidak langsung menggunakan antibodi monoklonal.<sup>8</sup>

1) Uji Hambatan Hemaglutinasi (HI test)

Pada umumnya, penyakit yang disebabkan oleh virus dapat dideteksi dengan pemeriksaan uji hambatan hemaglutinasi.<sup>2</sup>

## 2) Uji Elisa Antidengue IgM

IgM antidengue timbul pada infeksi primer maupun sekunder dan adanya antibodi IgM ini menunjukkan adanya infeksi dengue. IgM timbul sekitar hari ke-3 (biasanya sudah dapat terdeteksi pada hari ke-5) dan kadarnya akan meningkat pada akhir minggu pertama sampai dengan minggu ke-3 dan menghilang pada minggu ke-6, sedangkan IgG timbul pada hari ke-5 dan mencapai kadar maksimal pada hari ke-14, kemudian menetap sampai berbulan-bulan. Pada infeksi sekunder kadar IgG telah meningkat pada hari ke-2 melebihi kadar IgM.<sup>2</sup>

## 3) Tes Dengue Blot

Tes dengue blot IgM dan IgG merupakan pemeriksaan yang sederhana dan cepat namun pada penilaiannya adanya kemungkinan positif palsu untuk IgM dan IgG terlebih di daerah endemis DBD, kerana kadar IgG masih tetap tinggi berbulan-bulan setelah infeksi dan tes ini pun kurang sensitif untuk infeksi primer.<sup>2</sup>

## 4) Tes Non Struktural 1 Dengue (NS 1 Dengue)

Pada demam hari pertama ditemukan antigen *nonstructural protein 1* (NS1).<sup>6,16</sup> Dengan metode ELISA, antigen NS1 dapat terdeteksi dalam kadar tinggi sejak hari pertama sampai hari ke 12 demam pada infeksi primer Dengue atau sampai hari ke 5 pada infeksi sekunder Dengue. Pemeriksaan antigen NS1 dengan metode ELISA memiliki sensitivitas tinggi yaitu 88,7% dan spesifitas tinggi pula (100%).<sup>17</sup> Pada pemeriksaan NS 1 Dengue ini hasil yang positif belum tentu menunjukkan bahwa seseorang akan menderita DBD, hasil positif tersebut hanya mengindikasikan terinfeksi dengue.<sup>2</sup>

## e. Isolasi virus<sup>6</sup>

Ada beberapa cara isolasi yaitu :

- 1) Inokulasi nyamuk (*Aedes aegypti*, *Ae. albopictus*, *Toxorhynchites amboinensis* and *Toxorhynchites splendens*)
- 2) Inokulasi kultur sel.
- 3) Inokulasi pada biakan jaringan mamalia.

## 9. Penatalaksanaan<sup>10</sup>

### a. Derajat I dan II

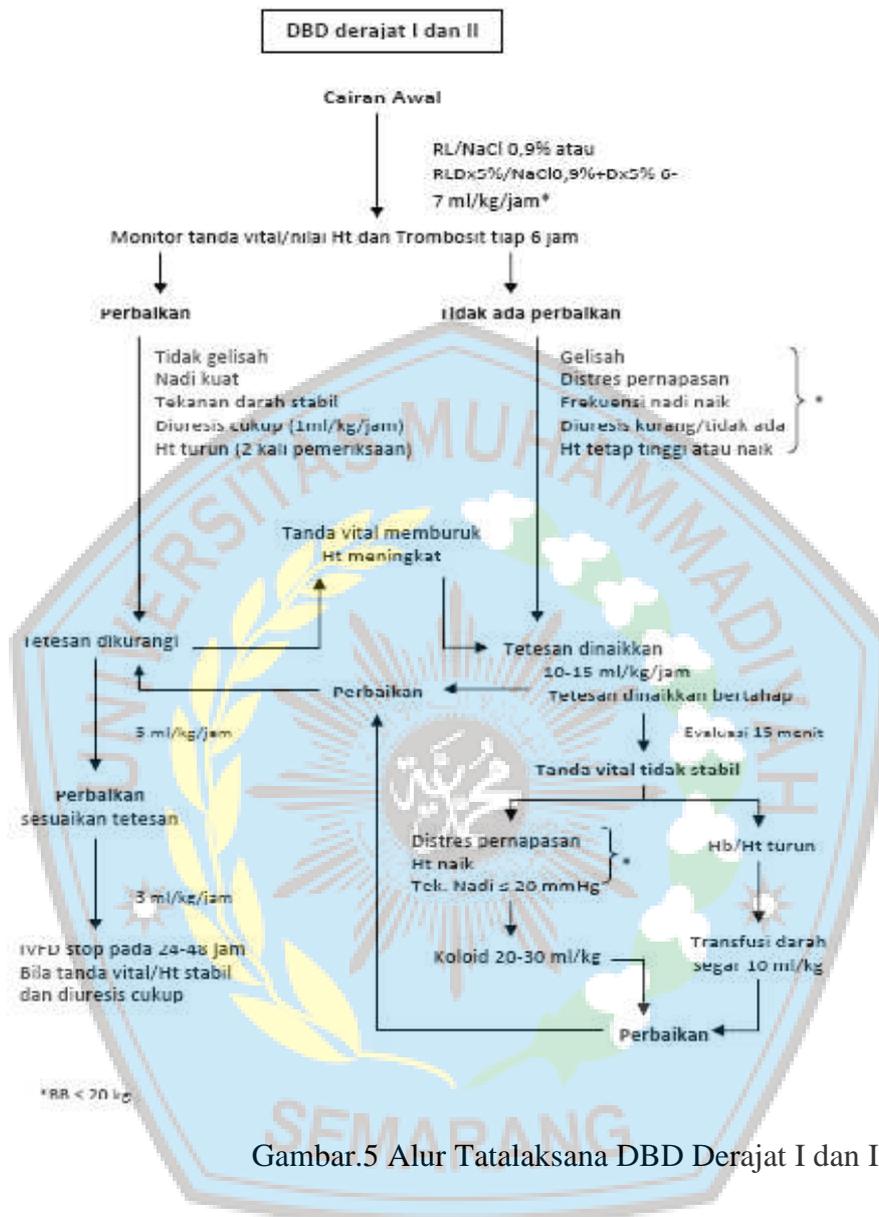
#### 1) Medikamentosa

- a) Dianjurkan pemberian parasetamol bukan aspirin.
- b) Diusahakan tidak memberikan obat-obat yang tidak diperlukan (misalnya antasid, antiemetik ) untuk mengurangi beban detoksifikasi obat dalam hepar.
- c) Kortikosteroid dapat diberikan pada DBD ensefalopati, apabila terdapat perdarahan saluran cerna kortikosteroid tidak diberikan.
- d) Antibiotik diberikan untuk DBD ensefalopati.

#### 2) Suportif

- a) Mengatasi cairan plasma sebagai akibat peningkatan permeabilitas kapiler dan perdarahan.
- b) Cairan intravena diperlukan, apabila (1) anak terus-menerus muntah, tidak mau minum, demam tinggi, dehidrasi yang dapat mempercepat terjadinya syok, (2) nilai hematokrit cenderung meningkat pada pemeriksaan berkala.

Tata Laksana DBD derajat I dan II



Gambar.5 Alur Tatalaksana DBD Derajat I dan II<sup>18</sup>

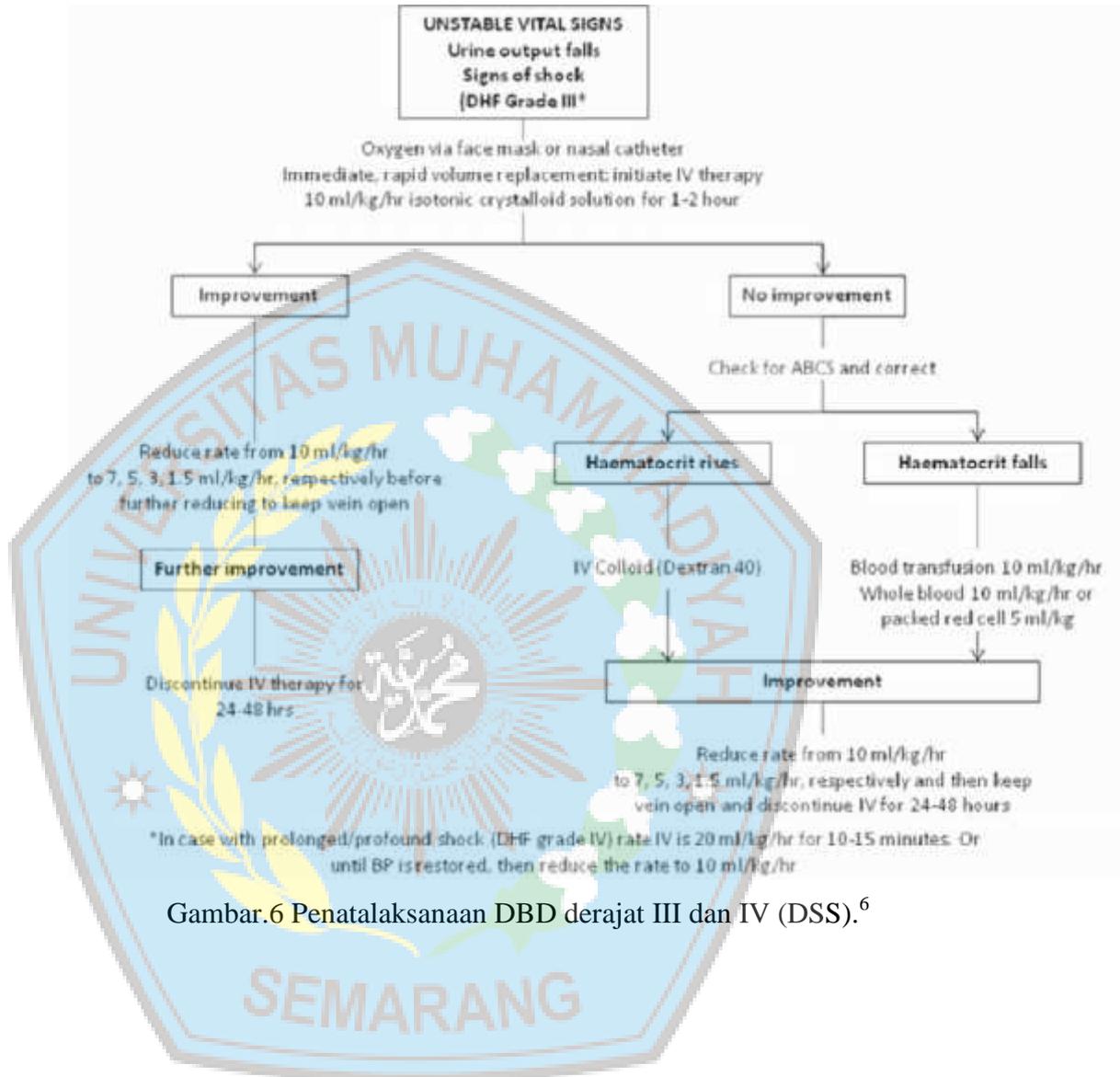
b. Derajat III

Berikan cairan 10 ml/kgBB pada anak atau melalui bolus dan sesuai kebutuhan, tranfusi darah segar 10 ml/kgBB/ jam dapat diulang sesuai kebutuhan.<sup>6,8</sup>

c. Derajat IV

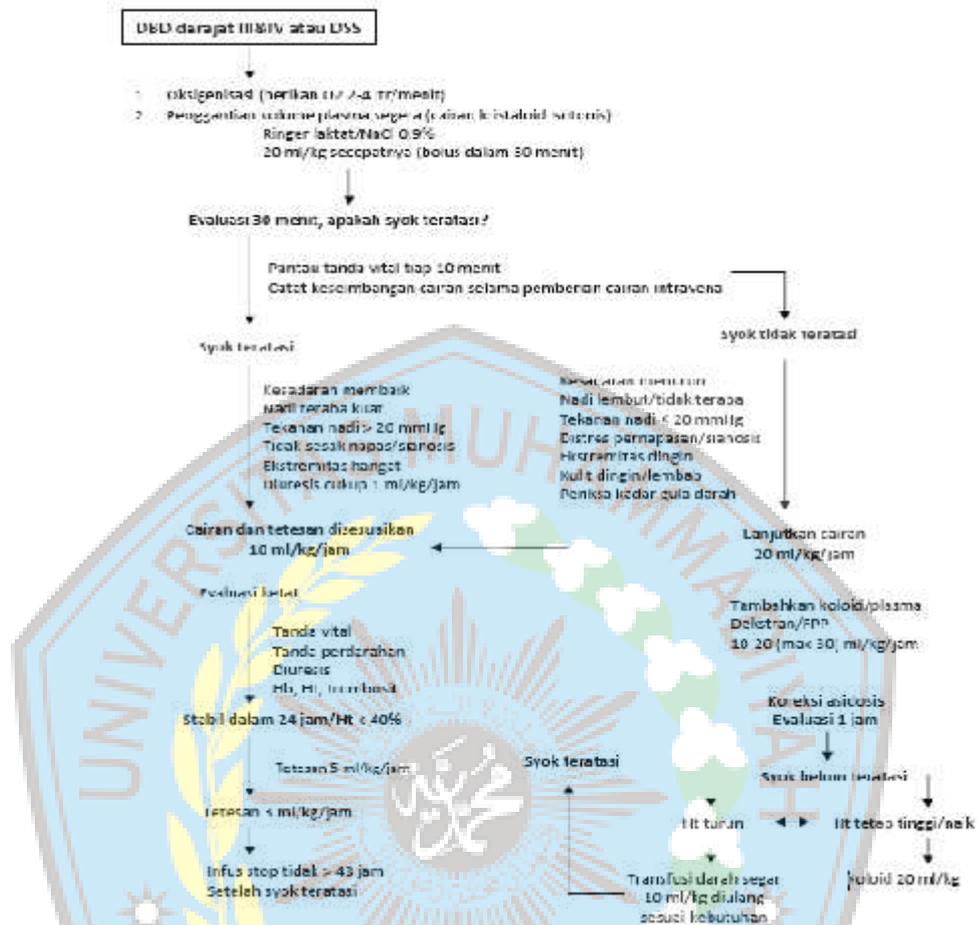
Jika tekanan darah sudah normal, selanjutnya berikan cairan intravena seperti pada derajat III. Jika syok tidak membaik setelah diberikan cairan

intarvena 10 ml/kgBB, kemudian berikan cairan ulangan melalui bolus 10 ml/kgBB dan periksa dengan laboratorium segera mungkin.<sup>6</sup>



Gambar.6 Penatalaksanaan DBD derajat III dan IV (DSS).<sup>6</sup>

Tata Laksana DBD derajat III&IV atau DSS



Gambar.7 Alur Tatalaksana DBD derajat III dan IV<sup>18</sup>

Tabel.3 Pemberian Cairan Intravena

Note	Children Rate (ml/kg/hour)	Adult Rate (ml/hour)
Half the maintenance M/2	1.5	40 - 50
Maintenance (M)	3	80 - 100
M + 5% Deficit	5	100 - 120
M + 7% Deficit	7	120 - 150
M + 10% Deficit	10	300 - 500

Untuk anak dengan berat badan lebih dari 50 kg, maka pemberian cairan Intravena sama dengan pemberian rata-rata pada dewasa.<sup>19</sup>

## 10. Komplikasi

### a. Ensefalopati Dengue

Pada umumnya ensefalopati dengue diduga akibat komplikasi syok yang berkepanjangan, disfungsi hati, edema otak, perdarahan kapiler serebral, gangguan metabolik seperti hipoksemia serta trombosis pembuluh darah otak sementara sebagai akibat dari koagulasi intravaskular diseminata (KID).

Kesadaran pasien ensefalopati dengue menurun menjadi apatis atau somnolen, dengan atau tanpa disertai kejang, dan dapat terjadi pada DBD/SSD.<sup>2</sup>

### b. Kelainan Ginjal

Gagal ginjal akut pada umumnya terjadi pada fase terminal, akibat dari syok yang tidak teratasi dengan baik. Dapat dijumpai sindrom uremik hemolitik walaupun jarang.<sup>2</sup>

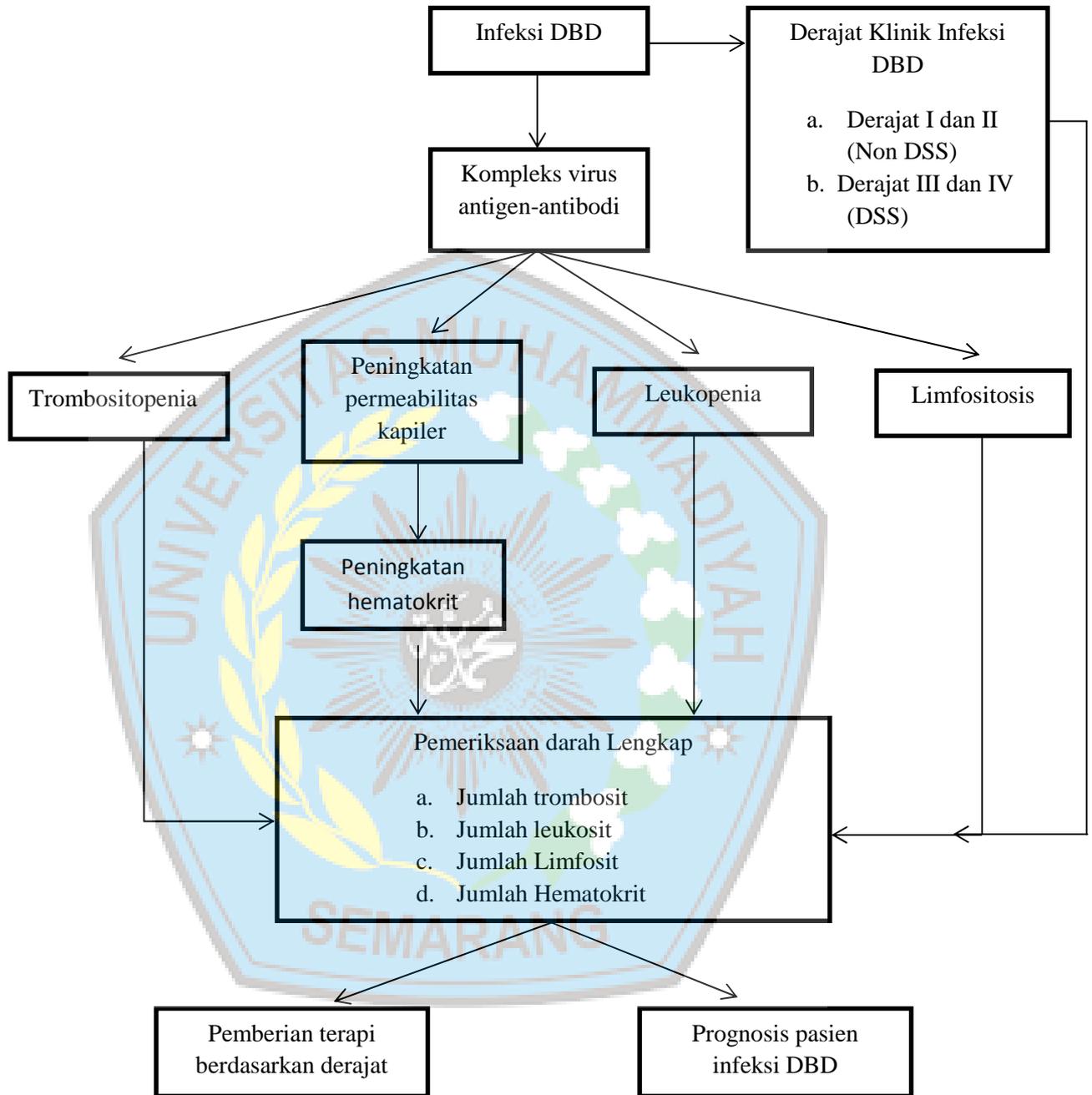
### c. Edema paru

Edema paru merupakan komplikasi yang mungkin terjadi akibat dari pemberian cairan yang berlebihan (overload). Pemberian cairan pada hari sakit ketiga sampai kelima sesuai panduan yang diberikan, biasanya tidak akan mengakibatkan edema paru oleh karena perembesan plasma masih terjadi.<sup>2</sup>

## 11. Prognosis

Penderita DBD dengan usia dibawah 15 tahun memiliki derajat keparahan yang cenderung lebih tinggi. Makin muda usia penderita, untuk derajat beratnya penyakit disertai dengan adanya komplikasi, makin buruk prognosinya dan semakin besar pula mortalitasnya.<sup>20</sup>

## B. Kerangka Teori



### C. Kerangka Konsep



### D. Hipotesis

1. Terdapat hubungan antara jumlah trombosit, leukosit, limfosit, dan hematokrit dengan derajat klinis DBD pada anak.
2. Ada perbedaan yang signifikan antara jumlah trombosit, leukosit, limfosit, dan hematokrit dengan derajat klinis DBD pada anak.

