

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Landasan Teori

1. Demam Berdarah Dengue

a. Definisi

Demam Berdarah Dengue merupakan penyakit demam akut yang dapat menyebabkan kematian dan disebabkan oleh empat serotype virus dari genus Flavi-virus, virus RNA dari keluarga Flaviviridae.⁹

b. Epidemiologi

Sekitar 2,5 miliar manusia (dua perlima dari penduduk dunia) mempunyai risiko tinggi tertular demam dengue. Setiap tahunnya sekitar 50-100 juta penderita dengue dan 500.000 penderita Demam Berdarah Dengue dilaporkan oleh WHO di seluruh dunia, dengan jumlah kematian sekitar 22.000 jiwa, terutama anak-anak. Pada 50 tahun terakhir, insidens infeksi virus *Dengue* di dunia telah meningkat 30 kali. Di benua Amerika saja jumlah penderita infeksi virus *Dengue* meningkat dari 250.000 pada tahun 1995 menjadi lebih dari 890.000 pada tahun 2007 sedangkan penderita Demam Berdarah Dengue meningkat dari 7.000 orang pada tahun 1995 menjadi 26.000 orang (hampir 4 kali lipat) pada tahun 2007.⁹

Tahun 1968, empat belas tahun sesudah kejadian luar biasa pertama di Manila, demam berdarah dengue dilaporkan untuk pertama kalinya di Indonesia yaitu berupa kejadian luar biasa penyakit demam berdarah dengue di Jakarta dan Surabaya mencatat 58 kasus DBD dengan 24 kematian. Pada tahun berikutnya kasus DBD menyebar ke kota lain yang berada di wilayah Indonesia dan dilaporkan meningkat setiap tahunnya.¹⁰

c. Patofisiologi

Perbedaan klinis antara Demam Dengue dan Demam Berdarah Dengue disebabkan oleh mekanisme patofisiologi yang berbeda. Adanya renjatan pada Demam Berdarah Dengue disebabkan karena kebocoran plasma (*plasma leakage*)

yang diduga karena proses imunologi. Patofisiologi Demam Berdarah Dengue sampai saat ini masih kontroversial dan belum dapat diketahui secara jelas. Terdapat dua teori yang dikemukakan dan paling sering dianut adalah Virulensi virus dan Imunopatologi yaitu Hipotesis Infeksi Sekunder Heterolog (*The Secondary Heterologous Infection*). Teori lainnya adalah teori endotel, endotoksin, mediator, dan apoptosis.

1. Virulensi Virus

Virus Dengue merupakan keluarga *flaviviridae* dengan empat serotip (DEN 1, 2, 3, 4). Terdiri dari genom RNA stranded yang dikelilingi oleh nukleokapsid dengan berat molekul 40-50 μ m, dilindungi oleh envelope lipid yang mengandung 2 protein, yaitu Envelope (E) dan Membran Protein (PM). Genom RNA virus Dengue mengkode 3 struktur protein yaitu Capsid (C), Membran (M), dan Envelope (E), serta 7 protein structural yaitu NS-1, NS-2a, NS-2b, NS-3, NS-4a, NS-4b, dan NS-5. Virus Dengue memerlukan asam nukleat untuk bereplikasi, sehingga mengganggu sintesis protein sel pejamu. Kapasitas virus untuk mengakibatkan penyakit pada pejamu disebut virulensi. Virulensi virus berperan melalui kemampuan virus untuk :¹¹

- a. Menginfeksi lebih banyak sel,
- b. Membentuk virus progenik,
- c. Menyebabkan reaksi inflamasi hebat,
- d. Menghindari respon imun mekanisme efektor.

Penelitian terakhir memperkirakan bahwa terdapat perbedaan tingkatan virulensi virus dalam hal kemampuan mengikat dan menginfeksi sel target. Perbedaan manifestasi klinis demam dengue, DBD dan *Dengue Shock syndrome* mungkin disebabkan oleh varian-varian virus dengue dengan derajat virulensi yang berbeda-beda.¹¹

Data epidemiologi molekuler mendukung perbedaan virulensi sebagai salah satu perbedaan derajat berat DBD. Serotipe Den-2 sering menyebabkan syok dan Den-3 sering dapat diisolasi dari DBD berat dibandingkan Den-1 dan Den-4.⁹

2. Teori Imunopatogenesis

a) Teori Klasik Aktivasi Komplemen

Virus merupakan antigen. Tubuh membentuk antibody IgA, IgG, IgM. Dibuktikan bahwa pada jaringan terdapat kompleks imun antigen-

antibodi. Komplek antigen-antibodi mengaktifasi komplemen. Mannose Binding Lectin (MBL) merupakan perantara untuk aktivasi komplemen yang baik. Virus Dengue cepat hilang dari darah dan jaringan. Malasit (1990) mendapatkan kenaikan C3a yang mempunyai korelasi dengan berat ringannya penyakit. Kadar C3a pada DSS secara bermakna lebih tinggi daripada kelompok lain yang lebih ringan. Komplemen juga bereaksi dengan epitop virus pada permukaan endotel mengakibatkan waktu paruh trombosit memendek. Komplemen merangsang produksi sitokin seperti tumor necrosis factor (TNF), interferon γ , IL-2, dan IL-1.¹¹

Aktivasi komplemen mengeluarkan C3a dan C5a yang akan meningkatkan permeabilitas kapiler menyebabkan kebocoran plasma sehingga menimbulkan hipovolemia, hemokonsentrasi dan syok.¹¹

b) Teori Antibody Dependent Enhancement (ADE)

Teori ini memperkirakan proses terjadinya kenaikan replikasi virus pada infeksi sekunder, yaitu terbentuknya kompleks imun dengan virus yang berkadar antibody rendah dan bersifat subnetral dari infeksi primer. Komplek imun melekat pada reseptor Fc sel mononukleus fagosit (terutama makrofag) untuk mempermudah virus masuk ke sel dan meningkatkan multiplikasi. Kejadian ini menimbulkan viremia yang lebih hebat dan semakin banyak sel makrofag yang terkena.¹¹

3. Teori Endotoksin

Syok pada DBD menyebabkan iskemia usus, yang kemudian menyebabkan translokasi bakteri dari lumen usus ke dalam sirkulasi. Endotoksin sebagai komponen kapsul luar bakteri gram negative akan mudah masuk ke dalam sirkulasi pada keadaan iskemia berat. Telah dibuktikan oleh peneliti sebelumnya bahwa endotoksin berhubungan erat dengan kejadian syok pada Demam Berdarah Dengue. Endotoksinemia terjadi pada 75% *Dengue Shock Syndrome* dan 50% Demam Berdarah Dengue tanpa syok.¹¹

4. Teori Mediator

Makrofag yaitu monosit yang terinfeksi virus Dengue mengeluarkan sitokin yang disebut monokin dan mediator lain yang memacu terjadinya peningkatan permeabilitas vaskuler dan aktivasi koagulasi dan fibrinolisis sehingga terjadi kebocoran vaskuler dan perdarahan. Beberapa sitokin dan mediator kimia, yaitu IL-2, IL-6, dan TNF- α meningkat kadarnya. Pada DBD

berat yang meninggal, kadar IL-6 dan IL-1 *receptor antagonist* (IL-1RA) secara bermakna lebih tinggi daripada yang hidup. IL-1RA mempunyai hubungan yang sangat bermakna dengan kematian dan dapat dipakai sebagai indeks beratnya penyakit. IL-1RA berhubungan sangat bermakna dengan kebocoran plasma yang diukur dengan kadar protein serum, albumin serum, dan adanya efusi pleura.¹¹

5. Teori Apoptosis

Apoptosis adalah proses kematian sel secara fisiologis yang merupakan reaksi terhadap beberapa stimuli. Konsekuensi dari teori ini adalah fragmentasi DNA inti sel, vakuolisasi sitoplasma, pembentukan bleb, dan peningkatan granulasi membrane plasma menjadi DNA subseluler yang berisi badan-badan apoptotik. Limfosit sitotoksik mengkode protease (granzyme, fragmentasi) yang menginduksi apoptosis sel target. Limfosit yang traktivasi guna merespon infeksi virus menunjukkan ekspresi Fas dalam kadar tinggi dan sangat rentan terhadap apoptosis.¹¹

6. Teori Endotel

Virus dengue dapat menginfeksi sel endotel secara in vitro dan menyebabkan pengeluaran sitokin dan kemokin, seperti IL-6, IL-8 dan regulated and activation T cell excretion and secretion (RANTES).

Sel endotel yang telah terinfeksi virus Dengue dapat menyebabkan aktivasi komplemen dan ekskresi ICAM-1 yang bersama-sama dengan IL-8 serta RANTES meningkatnya sel polimorfonukleus dan mononukleus pada endotel. Selanjutnya menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler dan dilepaskannya trombomodulin yang merupakan pertanda kerusakan sel endotel.¹¹

Virus Dengue melalui mekanisme tidak langsung menyebabkan aktivasi. Telah terbukti bahwa pada ADE sel monosit darah perifer yang terinfeksi virus Dengue mengeluarkan mediator yang mengaktivasi endotel melalui ekspresi molekul adhesi VCAM-1 dan ICAM-1. Bukti yang mendukung ialah kebocoran plasma yang berlangsung cepat dan meningkatnya hematokrit dengan mendadak. Lamanya syok dan kebocoran vaskuler yang berlangsung 24-48 jam; penyembuhan yang cepat dengan pengobatan tepat, tidak ada gejala sisa, pada otopsi tidak didapatkan

perubahan inflamasi vaskuler dan tidak ada perubahan patologik yang berat pada organ-organ kecuali efusi pleura dan perdarahan.¹¹

Disfungsi endotel yang mengakibatkan aktivasi endotel telah terbukti terjadi pada DBD/DSS. Meningkatnya molekul adhesi, menurunnya mikro-partikel di dalam sirkulasi disebabkan melekatnya MP pada sel endotel dan sel lain ikut memacu ekspresi TF, sitokin, dan aktivasi koagulasi, dan meningkatnya PAI-1 di dalam sirkulasi. PAI-1 berperan didalam proses fibrinolisis degradasi matriks ekstraseluler, dan angiogenesis merupakan petanda dini disfungsi endotel.¹¹

d. Manifestasi Klinis & Klasifikasi DBD

Infeksi oleh virus Dengue dapat bersifat asimtomatis atau simtomatis. Gambaran klinis demam berdarah dengue sering kali tergantung pada umur penderita. Pada bayi dan anak biasanya didapatkan demam dengan ruam makulopapular saja. Pada anak besar dan dewasa mungkin hanya didapatkan demam ringan, atau gambaran klinis lengkap dengan panas tinggi mendadak, sakit kepala hebat, sakit bagian belakang kepala, nyeri otot dan sendi serta ruam. Tidak jarang bila ditemukan perdarahan kulit, biasanya didapatkan leukopeni dan kadang-kadang trombositopeni.¹²

Tanda klinis utama pada DBD adalah demam dan manifestasi perdarahan baik yang timbul secara spontan maupun setelah uji tourniquet.¹⁰

Kriteria Klinis DHF menurut WHO tahun 1997 :¹¹

1. Demam atau riwayat demam akut 2-7 hari.
2. Terdapat paling tidak satu manifestasi perdarahan.
3. Trombositopenia $< 100.000/mm^3$
4. Tanda kebocoran vaskuler seperti : hemokonsentrasi yaitu hematokrit $> 20\%$ dari masa nilai normal sesuai usia atau nilai pada saat keluar dari rumah sakit atau tanda lainnya seperti efusi pleura atau efusi lainnya, hipoproteinemia, hipoalbuminemia, asites.
5. DSS apabila semua criteria DBD terpenuhi ditambah dengan hipotensi sesuai usia (sistolik < 90 mmHg untuk usia > 5 tahun dan < 80 mmHg untuk usia < 5 tahun atau tekanan nadi sempit < 20 mmHg). Apabila pasien tidak memenuhi kriteria DBD/DSS, maka pasien menderita DD.

Kriteria tersebut mengalami perubahan untuk meningkatkan kewaspadaan DBD yang semakin banyak. *World Health Organization* telah

membuat kriteria diagnosis DBD berdasarkan kriteria klinis dan laboratoris pada tahun 1997 yang pada tahun 2011 telah direvisi. Derajat DBD berdasarkan klasifikasi WHO tahun 2011 adalah sebagai berikut.¹³

DD/DBD	Derajat	Tanda dan gejala	Laboratorium
DD		Demam disertai minimal dengan 2 gejala <ul style="list-style-type: none"> • Nyeri kepala • Nyeri retro-orbital • Nyeri otot • Nyeri sendi/ tulang • Ruam kulit makulopapular • Manifestasi perdarahan • Tidak ada tanda perembesan plasma 	<ul style="list-style-type: none"> • Leukopenia (jumlah leukosit ≤ 4000 sel/mm³) • Trombositopenia (jumlah trombosit < 100.000 sel/mm³) • Peningkatan hematokrit (5%-10%) • Tidak ada bukti perembesan plasma
DBD	I	Demam dan manifestasi perdarahan (uji bendung positif) dan tanda perembesan plasma	Trombositopenia < 100.000 sel/mm ³ ; peningkatan hematokrit $\geq 20\%$
DBD	II	Seperti derajat I ditambah perdarahan spontan	Trombositopenia < 100.000 sel/mm ³ ; peningkatan hematokrit $\geq 20\%$
DBD*	III	Seperti derajat I atau II ditambah kegagalan sirkulasi (nadi lemah, tekanan nadi ≤ 20 mmHg, hipotensi, gelisah, diuresis menurun)	Trombositopenia < 100.000 sel/mm ³ ; peningkatan hematokrit $\geq 20\%$
DBD*	IV	Syok hebat dengan tekanan darah dan nadi yang tidak terdeteksi	Trombositopenia < 100.000 sel/mm ³ ; peningkatan hematokrit $\geq 20\%$
Diagnosis infeksi dengue: Gejala klinis + trombositopenia + hemokonsentrasi, dikonfirmasi dengan deteksi antigen virus dengue (NS-1) atau dan uji serologi anti dengue positif (IgM anti dengue atau IgM/IgG anti dengue positif)			

Tabel 2.1 Gejala & Tanda manifestasi klinis infeksi dengue menurut WHO 2011.¹³

e. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang pada kasus DBD meliputi pemeriksaan laboratorium, radiologis, dan serologis.

1) Laboratorium

a) Leukosit

Jumlah leukosit normal, tetapi biasanya menurun dengan dominasi sel neutrofil. Selanjutnya pada fase akhir demam, jumlah leukosit dan sel neutrofil bersama-sama menurun sehingga jumlah sel limfosit secara relatif meningkat. Peningkatan jumlah sel limfosit atipikal atau limfosit plasma biru (LPB) $> 4\%$ di daerah tepi dapat dijumpai pada hari ketiga sampai hari ketujuh.¹ Penurunan Jumlah leukosit terutama

disebabkan oleh penurunan jumlah granulosit seperti sel neutrofil. Menurut penelitian Jamell (2012) menunjukkan bahwa penderita DBD mengalami leucopenia dengan jumlah leukosit kurang dari $3.000/\text{mm}^3$.⁴

Leukopeni pada infeksi dengue disebabkan karena 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.¹² Sebuah telaah pustaka mengenai proses ini terjadi dalam 6 fase yaitu fase pertama saat terjadi supresi sumsum tulang di hari 3-4 infeksi, fase kedua yaitu saat timbulnya respon inflamasi dari sumsum tulang pejamu, selanjutnya fase ketiga saat hari keempat atau kelima bebas panas terjadi fase nadir dari neutrofil. Fase keempat terjadi hampir secara simultan aktivasi sistem imun yang akan menetralkan viremia dan mempercepat eliminasi sel yang terinfeksi. Fase kelima masa pemulihan dan terakhir terjadi resolusi sitopenia.¹⁰

b) Trombosit

Trombositopenia pada penderita DBD diduga terjadi akibat peningkatan destruksi trombosit oleh sistem retikuloendotelial, agregasi trombosit akibat endotel vaskuler yang rusak serta penurunan produksi trombosit oleh sumsum tulang. Trombositopenia adalah keadaan dimana terjadi penurunan jumlah trombosit $<100.000/\text{ul}$.

Jika kadar trombosit <10.000 atau $20.000/\text{ul}$ maka resiko perdarahan berat bisa terjadi.¹⁴

c) Hematokrit

Peningkatan nilai hematokrit atau hemokonsentrasi selalu dijumpai pada DBD dan merupakan indikator yang peka akan terjadinya perembesan plasma. Pada umumnya penurunan trombosit mendahului peningkatan hematokrit. Hemokonsentrasi dengan peningkatan hematokrit 20% atau lebih mencerminkan peningkatan permeabilitas kapiler dan perembesan plasma.⁴ Nilai hematokrit dipengaruhi oleh penggantian cairan atau perdarahan.¹⁴

2) Pemeriksaan Radiologis

Pencitraan dengan foto paru dapat menunjukkan adanya efusi pleura dan pengalaman menunjukkan bahwa posisi dekubitus lebih baik

dalam mendeteksi cairan dibandingkan dengan posisi berdiri apalagi berbaring.^{3,4}

3) Pemeriksaan Serologis

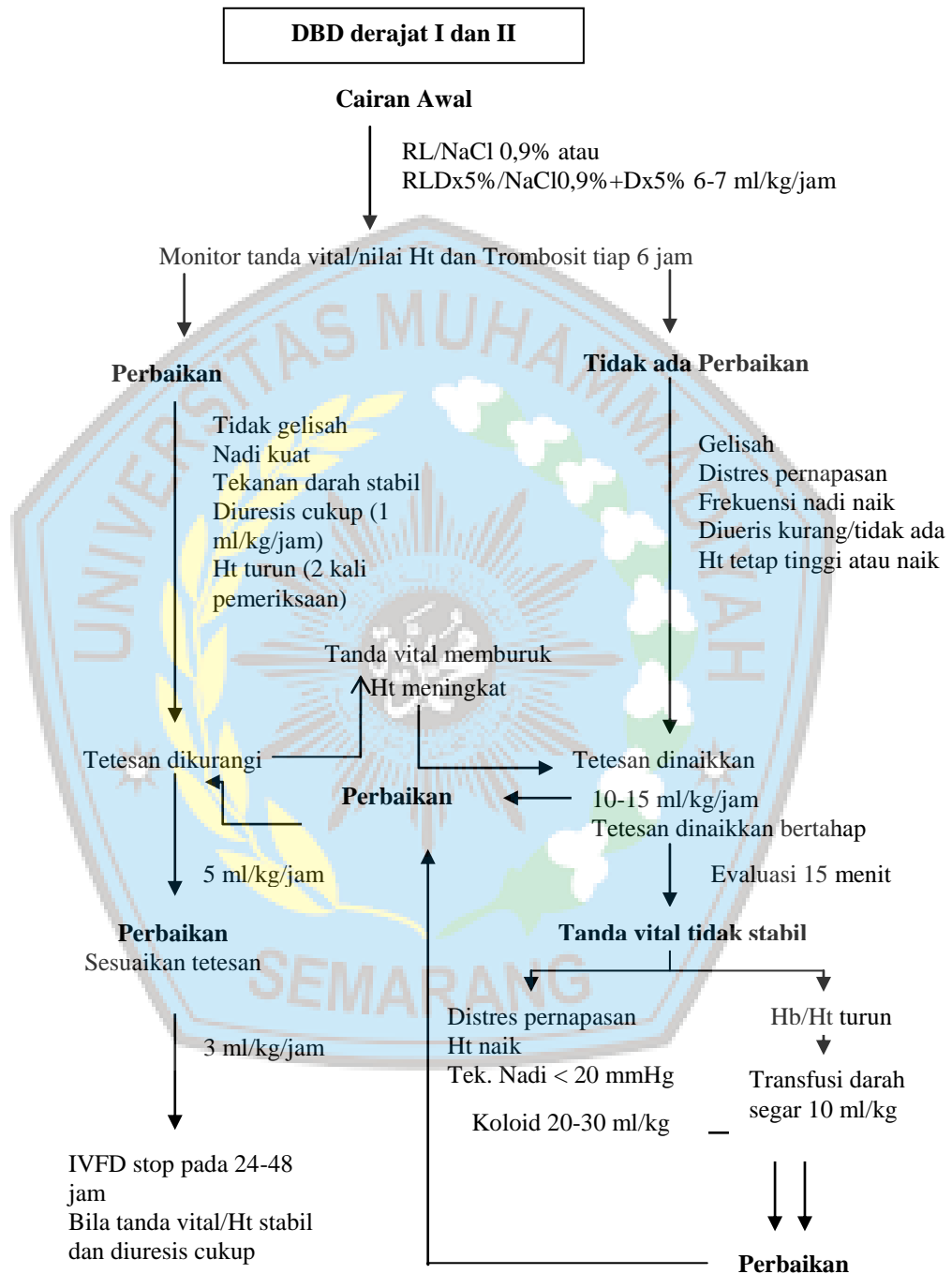
Terdapat beberapa pemeriksaan serologis meliputi uji hemaglutinasi inhibisi (Haemagglutination Inhibition test atau HI test), uji komplemen fiksasi (Complement Fixation tests atau CF test), uji netralisasi (Neutralization test atau NT test), IgM Elisa (Mac.Elisa) dan IgG Elisa.^{3,4} Antibodi dalam darah dapat ditemukan pada hari kelima demam, meningkat pada minggu pertama hingga minggu ketiga dan menghilang setelah 60-90 hari. Pada infeksi primer antibodi IgG meningkat pada hari ke-14 demam sedangkan pada infeksi sekunder kadar IgG meningkat pada hari kedua.¹⁴

Tabel 2.2 Interpretasi uji serologi IgM dan IgG pada infeksi dengue.¹⁴

Diagnosis	Antibodi anti dengue		Keterangan
	IgM	IgG	
Infeksi primer	positif	negatif	
Infeksi sekunder	positif	positif	
Infeksi lampau	negatif	positif	
Bukan dengue	negatif	negatif	Apabila klinis mengarah ke infeksi dengue, pada fase penyembuhan: IgM dan IgG diulang

f. Tatalaksana

Pada dasarnya pengobatan DBD bersifat suportif, yaitu mengatasi kehilangan cairan plasma sebagai akibat peningkatan permeabilitas kapiler dan sebagai akibat dari perdarahan.³



Gambar 2.1. Skema Tatalaksana DBD Derajat I & II

2. Dengue Shock Syndrome

a. Definisi

Dengue Shock Syndrome adalah sindrom penyakit infeksi virus Dengue yang menunjukkan manifestasi klinis gangguan fungsi sirkulasi darah ditandai dengan nadi yang cepat, lemah sampai tidak teraba, jarak sistole dan diastole menjauh atau mendekat disertai tensi menurun sampai 0. Pada perabaan ujung tangan dan kaki teraba dingin sekali.¹¹

b. Faktor Risiko Dengue Shock Syndrome

Dengue Shock Syndrome merupakan kumpulan gejala Demam berdarah dengue disertai terjadinya perembesan cairan di luar pembuluh darah, perdarahan parah, dan syok yang mengakibatkan tekanan darah sangat rendah.⁹

Pada penelitian lain yang dilakukan Pusparini pada tahun 2004 menemukan bahwa kadar hematokrit yang meningkat merupakan manifestasi hemokonsentrasi yang terjadi akibat kebocoran plasma ke ruang ekstrasvaskular disertai efusi cairan serosa melalui kapiler yang rusak. Akibat kebocoran ini volume plasma menjadi berkurang yang dapat mengakibatkan syok hipovolemik dan kegagalan sirkulasi. Pada kasus yang berat telah disertai dengan perdarahan, umumnya nilai hematokrit tidak meningkat bahkan melalui penurunan.¹⁵ Sudoyo menyatakan pada penelitiannya tahun 2009, pasien anak dengan kadar hematokrit $\geq 42\%$ memiliki risiko mengalami DSS. Hal ini sejalan dengan teori yang menyatakan bahwa hemokonsentrasi mencerminkan hilangnya plasma yang serius dengan ditandai peningkatan nilai hematokrit $\geq 20\%$, namun nilai hematokrit juga dapat dipengaruhi oleh penggantian dini volume, intake kurang, dehidrasi dan perdarahan.¹¹

Penelitian yang dilakukan oleh Risjadi, Hilmanto, dan Huda pada tahun (2006). Hasil penelitian menjelaskan bahwa faktor risiko terjadinya perdarahan pada anak yang mengalami DSS adalah syok yang berlangsung lama (>6 jam), trombosit rendah ($\leq 50.000/\text{mm}^3$), dan pemanjangan waktu trombin dan tromboplastin aktif parsial (protombin time/PT ≤ 20 detik dan waktu tromboplastin parsial teraktivasi/aPTT ≤ 120 detik).¹

Penelitian yang dilakukan oleh Namvongsa tahun (2009) bahwa terjadinya DSS pada anak ditunjang dengan hubungan yang signifikan antara

manifestasi klinik dengan kejadian DSS meliputi mual, hematemesis, melena, penurunan tingkat kesadaran, efusi pleura, mengantuk, asites, *liver tenderness*, hemokonsentrasi, trombosit ≤ 25.000 sel/mm³, leukosit > 3200 sel/mm³, albumin ≤ 3 gr/dl, globulin ≤ 3 gr/dl, kalium $\geq 3,7$ mEq/L, dan terjadinya peningkatan enzim hati.¹⁶

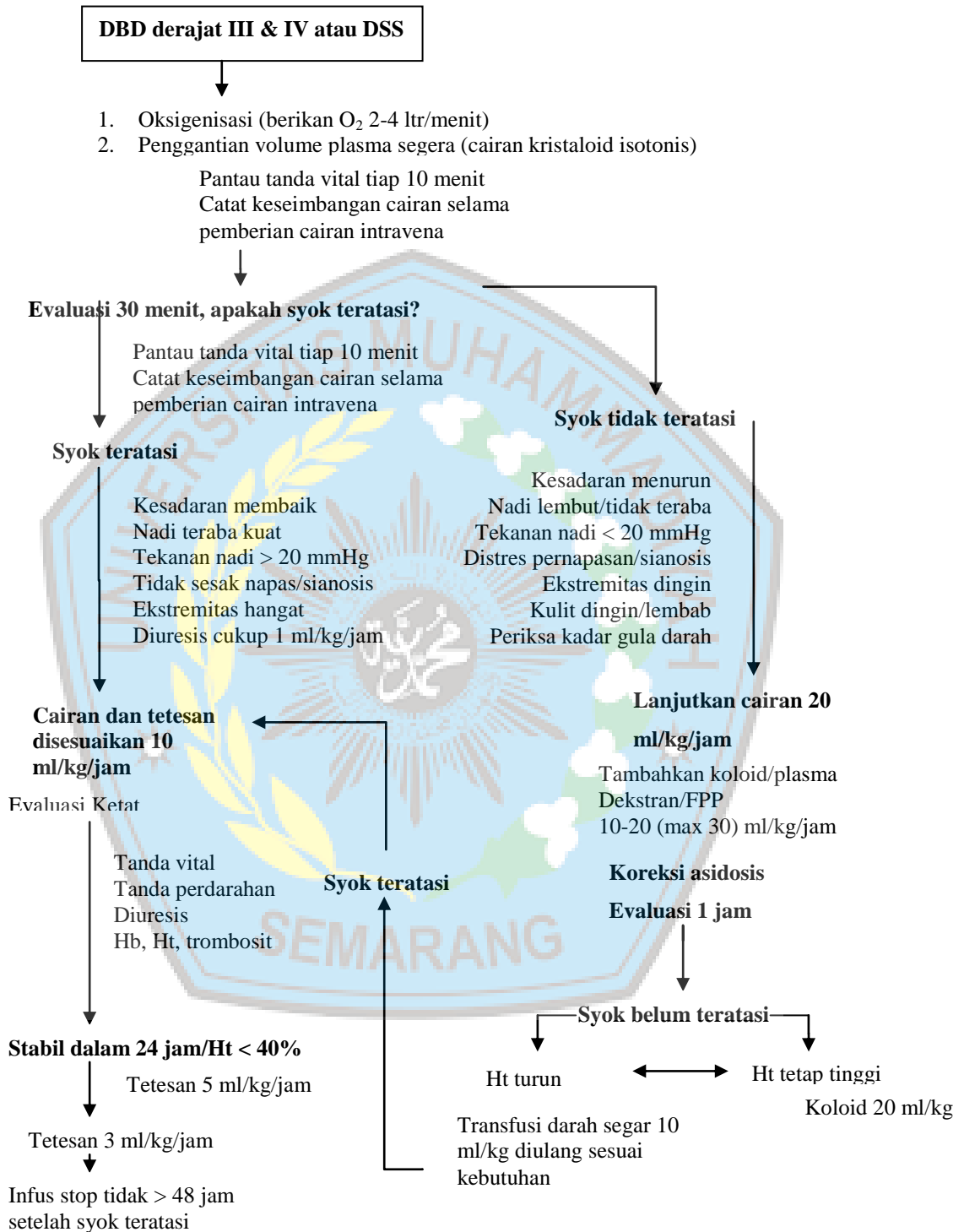
Pada penelitian yang dilakukan oleh Pham dkk pada tahun 2007 pada anak yang dirawat di rumah sakit di Vietnam pada bulan Mei sampai Juli 2005 menunjukkan gejala klinis pada pasien DSS adalah *abdominal tenderness*, pembesaran hati, letargi, dan ekstremitas dingin. DSS dihubungkan dengan nilai hematokrit diatas 50% dan trombositopenia.¹⁴

c. Manifestasi Klinis

Kelainan klinik yang menunjukkan ancaman terjadinya syok adalah hipotermi, nyeri perut, muntah, dan gelisah. Pada pemeriksaan penderita DSS biasanya menunjukkan tanda-tanda khas berupa : nadi lemah dengan tekanan yang kecil (20 mmHg), hipotensi disertai dengan kulit dingin, lembab dan penderita mulai gelisah. Efusi pleura dan Ascites dapat ditemukan pada pemeriksaan fisik atau pemeriksaan radiografi. Jika terjadi perdarahan intracranial penderita dapat mengalami kejang-kejang (konvulsi) dan masuk ke keadaan koma. Kadang-kadang terjadi ensefalopati jika terjadi gangguan metabolisme dan elektrolit atau perdarahan intrakranial.⁹

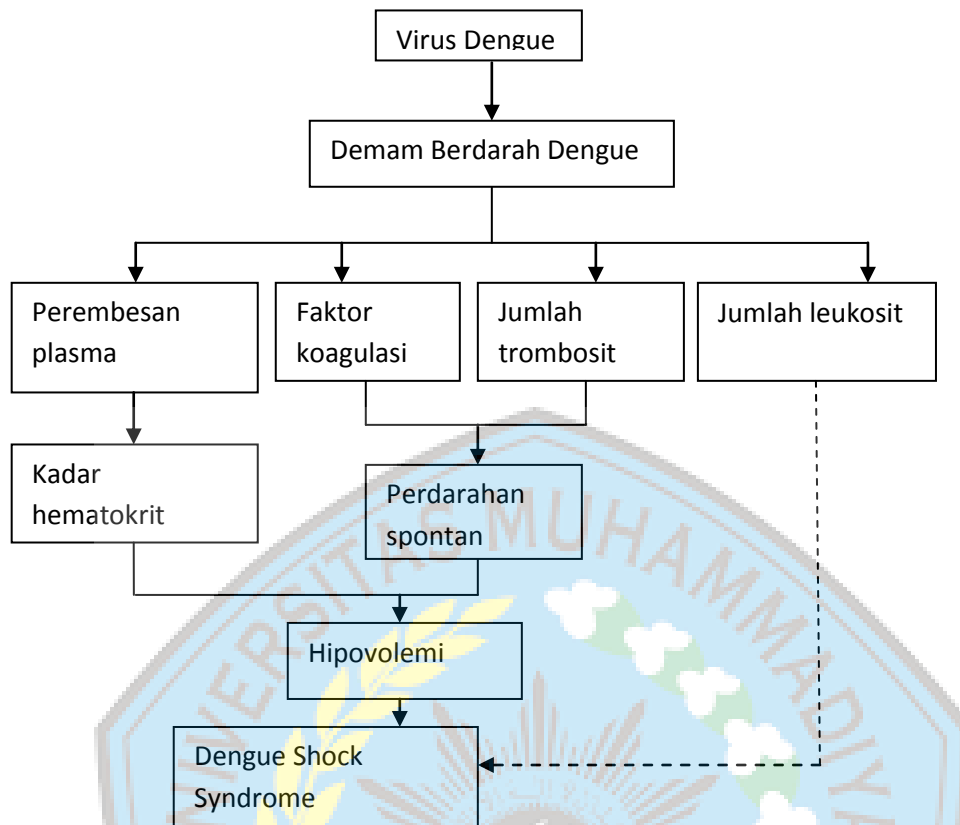
d. Tatalaksana

DSS membutuhkan penatalaksanaan yang tepat dan cepat untuk menurunkan angka kematian pada kejadian DBD.³

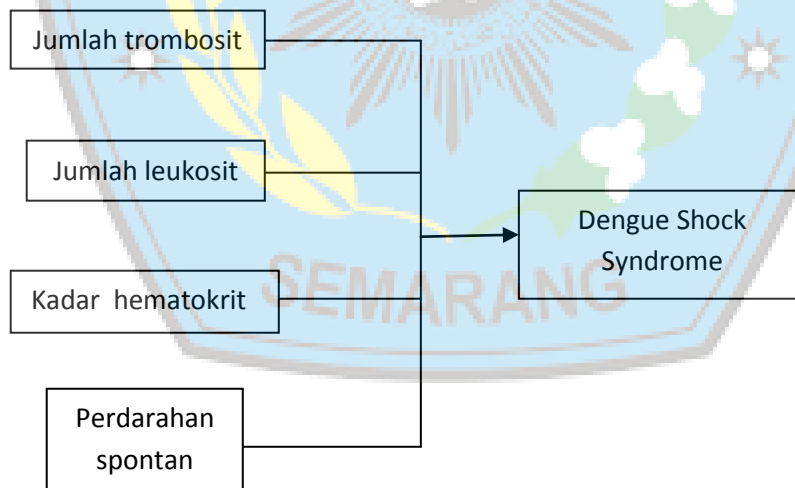


Gambar 2.2 Skema Tatalaksana DBD Derajat III & IV

2.2 Kerangka Teori



2.3 Kerangka Konsep



2.4 Hipotesis

Terdapat hubungan antara jumlah trombosit, leukosit, hematokrit dan perdarahan spontan terhadap kejadian *Dengue Shock Syndrome* pada pasien anak dengan Demam Berdarah Dengue di RSUD Tugurejo Semarang.