

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

A.1. Definisi Demam Berdarah Dengue

Demam Dengue adalah penyakit febris virus akut yang seringkali disertai dengan gejala sakit kepala, nyeri tulang atau sendi dan otot, ruam dan lekopenia. Demam Berdarah Dengue ditandai dengan manifestasi klinis utama yaitu demam tinggi, fenomena hemoragik, sering dengan hepatomegali dan pada kasus berat ada tanda-tanda kegagalan sirkulasi. Pasien dapat mengalami syok *hipovolemik* (penurunan cairan) akibat kebocoran plasma. Syok ini disebut *Dengue Shock Syndrome* (DSS) dan dapat menjadi fatal yaitu kematian.⁷

Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus Dengue yang berat yang ditandai gejala panas yang mendadak, perdarahan dan kebocoran plasma yang dapat dibuktikan dengan adanya penurunan jumlah trombosit, peningkatan hematokrit, ditemukan efusi pleura disertai dengan penurunan kadar albumin, protein dan natrium. Dengue Syok Syndrome (DSS) sebagai manifestasi klinis Demam Berdarah Dengue (DBD) dengan ditandai syok yang dapat mengancam kehidupan penderita.²

A.2. Etiologi dan Cara Penularan Demam Berdarah Dengue

Penyakit demam berdarah disebabkan oleh virus dengue dari kelompok Arbovirus B, yaitu Arthropod-borne virus dan ditularkan melalui gigitan nyamuk aedes aegypti dengan bintik hitam putih pada tubuhnya. Virus dengue merupakan virus RNA rantai tunggal, genus flavivirus dari family Flaviviridae, terdiri atas 4 tipe virus yaitu D1, D2, D3 dan D4. Struktur antigen ke-4 serotipe ini sangat mirip satu dengan yang lain, namun antibodi terhadap masing – masing tipe virus tidak dapat saling memberikan perlindungan silang. Variasi genetik yang berbeda pada ke-4 serotipe ini tidak hanya menyangkut antar tipe virus, tetapi juga

di dalam tipe virus itu sendiri tergantung waktu dan daerah penyebarannya.

Perantara pembawa virus dengue, dalam hal ini nyamuk *Aedes* disebut vector. Biasanya nyamuk *Aedes* yang menggigit tubuh manusia adalah nyamuk betina, sedangkan nyamuk jantanya lebih menyukai aroma yang manis pada tumbuh – tumbuhan.⁸

A.3. Patogenesis

Patogenesis 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. 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 :

- 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 Syok syndrome mungkin disebabkan oleh varian-varian virus dengue dengan derajat virulensi yang berbeda-beda.

2. Teori Immunopatologi

Hipotesis infeksi sekunder oleh virus yang heterologous (*secondary heterologous infection*) menyatakan bahwa pasien yang mengalami infeksi kedua kalinya dengan serotype virus dengue yang heterolog akan mempunyai risiko yang lebih besar untuk menderita Demam Berdarah Dengue dan Sindrom Syok Dengue. Antibodi heterolog yang telah ada sebelumnya akan mengenali virus lain yang telah menginfeksi dan kemudian membentuk kompleks antigen antibodi yang kemudian berikatan dengan reseptor dari membrane sel leukosit, terutama makrofag. Antibodi yang heterolog menyebabkan virus tidak dinetralisasi oleh tubuh sehingga akan bebas melakukan replikasi dalam sel makrofag. Dihipotesiskan juga mengenai *antibody dependent enhancement* (ADE), yaitu suatu proses yang akan meningkatkan infeksi sekunder pada replikasi virus dengue di dalam sel mononuklear yaitu terbentuknya kompleks imun dengan virus yang berkadar antibodi rendah dan bersifat subnetral dari infeksi primer. Kompleks imun melekat pada reseptor 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. Sedangkan respon pada infeksi tersebut terjadi sekresi mediator vasoaktif yang mengakibatkan terjadinya keadaan hipovolemia dan syok.

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% Sindrom Syok Dengue dan 50% Demam Berdarah Dengue tanpa syok.

4. Teori Mediator

Makrofag 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.

5. Teori Apoptosis

Apoptosis adalah proses kematian sel secara fisiologis yang merupakan reaksi terhadap beberapa stimuli. Akibat dari apoptosis adalah fragmentasi DNA inti sel, vakuolisasi sitoplasma, peningkatan granulasi membran plasma menjadi DNA subseluler yang berisi badan apoptotik.

6. Teori Endotel

Virus Dengue dapat menginfeksi sel endotel secara in vitro dan menyebabkan pengeluaran sitokin dan kemokin. Sel endotel yang telah terinfeksi virus Dengue dapat menyebabkan aktivasi komplemen dan selanjutnya menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler dan dilepaskannya trombomodulin yang merupakan pertanda kerusakan sel endotel. Bukti yang mendukung adalah kebocoran plasma yang berlangsung cepat dan meningkatnya hematokrit dengan mendadak.^{9,10}

A.4. Patofisiologi

Patofisiologi primer pada Demam Berdarah Dengue (DBD) terjadi peningkatan akut permeabilitas vaskuler yang mengarah pada kebocoran plasma ke dalam ruang ekstra vaskuler, sehingga akan menimbulkan hemokonsentrasi dan penurunan tekanan darah. Volume plasma menurun mencapai 20% pada kasus berat yang diikuti efusi pleura, hemokonsentrasi dan hipoproteinemia. Jika penderita sudah stabil dan mulai sembuh, cairan ekstrasvasasi diabsorpsi dengan cepat dan menimbulkan penurunan hematokrit. Perubahan hemostasis pada Demam Berdarah Dengue (DBD)

dan Dengue Syok Syndrome (DSS) yang akan melibatkan 3 faktor yaitu: (1) perubahan vaskuler; (2) trombositopenia; dan (3) kelainan koagulasi.

Setelah virus Dengue masuk dalam tubuh manusia, virus berkembang biak didalam sel retikuloendotelial yang selanjutnya diikuti dengan viremia yang berlangsung 5-7 hari. Respon imun humoral atau seluler muncul akibat dari infeksi virus ini. Antibodi yang muncul pada umumnya adalah IgG dan IgM, pada infeksi Dengue primer antibodi mulai terbentuk dan pada infeksi sekunder kadar antibodi yang ada telah meningkat.

Antibodi terhadap virus Dengue dapat ditemukan di dalam darah sekitar demam pada hari ke 5, meningkat pada minggu pertama sampai minggu ketiga dan menghilang setelah 60-90 hari. Pada infeksi primer antibodi IgG meningkat pada demam hari ke-14 sedangkan pada infeksi sekunder antibodi IgG meningkat pada hari kedua. Diagnosis dini pada infeksi primer hanya dapat ditegakkan dengan mendeteksi antibodi IgM setelah hari kelima, sedangkan pada infeksi sekunder dapat ditegakkan lebih dini dengan adanya peningkatan antibodi IgG dan IgM yang cepat.²

Trombositopenia merupakan kelainan hematologi yang sering ditemukan pada sebagian besar kasus Demam Berdarah Dengue. Trombosit mulai menurun pada masa demam dan mencapai nilai terendah pada masa syok. Jumlah trombosit secara cepat meningkat pada masa konvalesen dan nilai normal biasanya tercapai pada 7-10 hari sejak permulaan sakit. Trombositopenia dan gangguan fungsi trombosit dianggap sebagai penyebab utama terjadinya perdarahan pada DBD.

Gangguan hemostasis melibatkan perubahan vaskuler, pemeriksaan tourniquet positif, mudah mengalami memar, trombositopenia dan koagulopati. DBD stadium akut telah terjadi proses koagulasi dan fibrinolisis, *Disseminated Intravaskular Coagulation* (DIC) dapat dijumpai pada kasus yang berat dan disertai syok dan secara potensial dapat terjadi juga pada kasus DBD tanpa syok. Terjadinya syok yang berlangsung akut dapat cepat teratasi bila mendapatkan perawatan yang

tepat dan melakukan observasi disertai pemantauan perembesan plasma dan gangguan hemostatis.¹¹

A.5. Manifestasi Klinik

Gejala Demam Berdarah Dengue (DBD) ditandai dengan manifestasi klinis, yaitu demam tinggi, perdarahan, terutama perdarahan kulit, hepatomegali, dan kegagalan peredaran darah (circulatory failure). Patofisiologi yang membedakan dan menentukan derajat penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) dan Demam Dengue (DD) yaitu peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah, menurunnya volume plasma, trombositopeni, dan distesis hemoragik.¹¹

Umumnya pasien mengalami fase demam selama 2-7 hari, yang diikuti dengan fase kritis selama 2-3 hari. Pada waktu fase ini pasien sudah tidak demam, akan tetapi mempunyai risiko untuk terjadi renjatan jika tidak mendapatkan pengobatan yang adekuat.¹²

Gejala Demam Berdarah Dengue yaitu demam tinggi mendadak antara 38 – 40 % C selama 2 – 7 hari, demam tidak dapat teratasi maksimal dengan penularan panas biasa, mual, muntah, nafsu makan menurun, nyeri sendi atau nyeri otot (pegal – pegal), sakit kepala, nyeri atau rasa panas di belakang bola mata, wajah kemerahan, sakit perut (diare), kelenjar pada leher dan tenggorokan terkadang ikut membesar.¹³

Gejala lanjutannya terjadi pada hari sakit ke 3 – 5, merupakan saat-saat yang berbahaya pada penyakit demam berdarah dengue yaitu suhu badan akan turun, jadi seolah-olah anak sembuh karena tidak demam lagi. Perlu di perhatikan tingkah laku si anak, apabila demamnya menghilang, si anak tampak segar dan mau bermain serta mau makan atau minum, biasanya termasuk demam dengue ringan. Tetapi apabila demam menghilang tetapi si anak bertambah lemah, ingin tidur, dan tidak mau makan atau minum apapun apabila disertai nyeri perut, ini merupakan tanda awal terjadinya syok. Keadaan syok merupakan keadaan yang sangat berbahaya karena semua organ tubuh kekurangan oksigen dan dapat menyebabkan kematian dalam waktu singkat. Hari ke 6 demam dan seterusnya, merupakan saat

penyembuhan. Saat ini demam telah menghilang dan suhu menjadi normal kembali, tidak dijumpai lagi perdarahan baru, dan nafsu makan timbul kembali. Pada umumnya, setelah sembuh dari sakit, si anak masih tampak lemah, muka agak sembab disertai perut agak tegang tetapi beberapa hari kemudian kondisi badan anak pulih kembali normal tanpa gejala sisa.¹⁴

Proses penyembuhan DBD dengan atau tanpa adanya syok berlangsung singkat dan sering kali tidak dapat diramalkan, bahkan dalam kasus syok stadium lanjut, segera setelah syok teratasi, pasien sembuh dalam waktu 2 – 3 hari. Timbulnya kembali selera makan merupakan prognostik yang baik. Fase penyembuhan ditandai dengan adanya sinus bradikardia atau aritmia jantung serta petekie yang menyeluruh sebagaimana biasanya terjadi pada kasus DD.¹⁴

Sebagai tanda penyembuhan kadangkala timbul bercak – bercak merah menyeluruh di kedua kaki dan tangan dengan bercak putih di antaranya. Pada anak besar mengeluh gatal di bercak tersebut. Jadi, bila telah timbul bercak merah yang sangat luas di kaki dan tangan anak itu pertanda telah sembuh dan tidak perlu di rawat.¹⁴

A.6. Diagnosis

Diagnosa ditegakkan berdasarkan kriteria diagnosis WHO (1997). Terdiri dari Kriteria klinis dan Laboratorium sebagai berikut :

- 1) Kriteria Klinis
 - a. Demam tinggi mendadak, tanpa sebab jelas, berlangsung terus menerus selama 2-7 hari.
 - b. Terdapat manifestasi perdarahan ditandai dengan uji tourniquet positif, petekie, ekimosis, perdarahan mukosa, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis, dan melena
 - c. Pembesaran hati
 - d. Shock ditandai dengan nadi cepat dan lemah serta penurunan tekanan nadi, hipotensi, kaki dan tangan dingin, kulit lembab, dan pasien tampak gelisah.

2) Laboratorium

- a. Trombositopenia ($< 100.000/\text{mm}^3$)
- b. Hemokonsentrasi (kadar Ht $> 20\%$ dari normal)

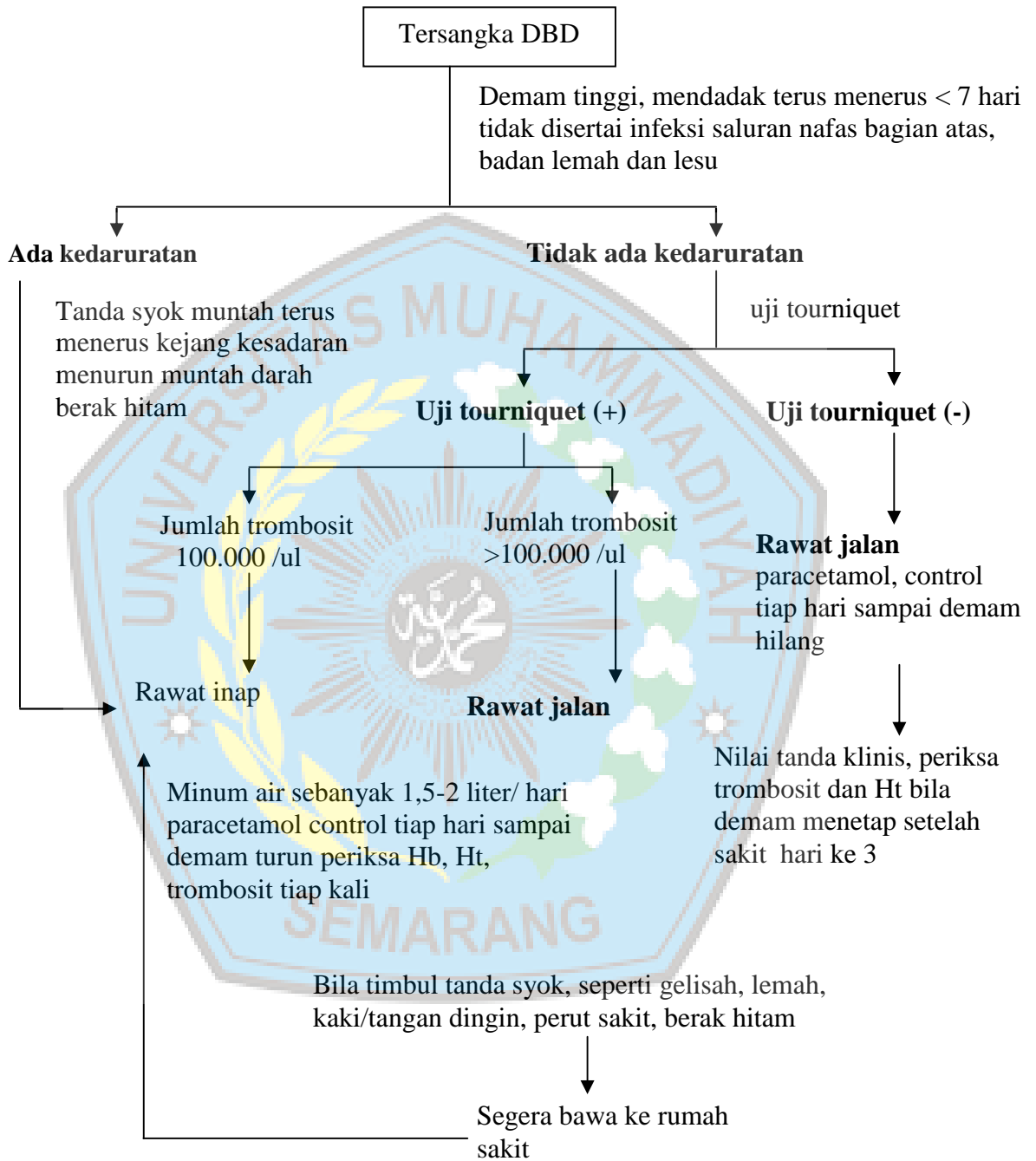
WHO (1997) membagi derajat penyakit DBD dalam 4 derajat yaitu :

- Derajat I : Demam dengan uji bendung positif.
- Derajat II : Derajat I disertai perdarahan spontan di kulit atau perdarahan lain.
- Derajat III : Ditemui kegagalan sirkulasi, yaitu nadi cepat dan lemah, tekan nadi menurun ($< 20\text{mmHg}$) atau hipotensi disertai kulit yang lembab dan pasien menjadi gelisah.
- Derajat IV : Shock berat dengan nadi yang tidak teraba dan tekanan darah tidak dapat diukur.¹⁵

A.7. Penatalaksanaan

Pengobatan Demam Berdarah Dengue (DBD) pada dasarnya bersifat suportif, yaitu untuk mengatasi kehilangan suatu cairan plasma sebagai akibat dari peningkatan permeabilitas kapiler dan perdarahan. Umumnya penderita demam berdarah dianjurkan untuk dirawat di rumah sakit di ruang perawatan biasa, akan tetapi pada kasus Demam Berdarah Dengue (DBD) dengan komplikasi diperlukan perawatan yang intensif. Untuk dapat melakukan perawatan Demam Berdarah Dengue (DBD) dengan baik perlu dokter dan perawat yang terampil serta laboratorium yang memadai, cairan kristaloid dan koloid serta bang darah yang siap bila diperlukan. Untuk mengurangi angka kematian perlu dilakukan diagnosis dini dan edukasi untuk dirawat bila terdapat tanda syok. Kunci keberhasilan penanganan penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) terletak pada keterampilan dokter dalam mengatasi peralihan fase, dari fase demam ke fase penurunan suhu (fase kritis, fase syok) dengan baik.¹¹

1. Tatalaksana Kasus tersangka DBD



Gambar 1. Tatalaksana kasus tersangka DBD

1) Keterangan gambar 1

Pada awal perjalanan penyakit DBD tanda/gejalanya tidak spesifik, oleh karena itu masyarakat atau orang tua diharapkan untuk waspada jika melihat tanda atau gejala yang mungkin merupakan gejala awal perjalanan penyakit DBD. Petama – tama ditentukan terlebih dahulu adakah tanda kedaruratan yaitu tanda syok (gelisah, nafas cepat, bibir biru, tangan dan kaki dingin, kulit lembab), muntah terus menerus, kejang, kesadaran menurun, muntah darah, berak hitam, maka pasien perlu dirawat (tatalaksana disesuaikan). Apabila tidak dijumpai tanda kedaruratan, periksa uji tourniquet: apabila uji tourniquet positif lanjutkan dengan pemeriksaan trombosit, apabila trombosit $< 100.000/\text{ul}$ pasien dirawat untuk observasi. Apabila uji tourniquet positif dengan trombosit $> 100.000/\text{ul}$ atau normal atau uji tourniquet negatif, pasien boleh pulang dengan pesan untuk datang kembali setiap hari sampai suhu turun. Nilai gejala klinis dan lakukan pemeriksaan Hb, Ht dan trombosit setiap kali selama anak masih demam. Bila terjadi penurunan kadar Hb dan/atau peningkatan kadar Ht, segera rawat. Beri nasehat kepada orang tua : anak dianjurkan minum banyak seperti air teh, susu, sirup, oralit, jus buah, dan lain – lain, serta diberikan obat antipiretik golongan parasetamol (kontraindikasi golongan salisilat). Bila klinis menunjukkan tanda–tanda syok seperti anak menjadi gelisah, ujung kaki/tangan dingin, muntah, lemah, dianjurkan segera dibawa berobat ke dokter atau ke puskesmas, dan rumah sakit.

Kriteria memulangkan pasien

Pasien dapat dipulangkan apabila tidak demam selama 24 jam tanpa pemberian antipiretik, nafsu makan membaik, tampak terdapat perbaikan secara klinis, Ht stabil, tiga hari setelah syok teratasi, jumlah trombosit >50.000/ul dan cenderung meningkat, serta tidak dijumpai distress pernafasan yang biasanya disebabkan oleh efusi pleura atau asidosis.¹⁰

B. Faktor-Faktor Karakteristik Yang Berpengaruh Terhadap Insidensi DBD

B.1. Umur

Selama awal tahun epidemi pada setiap negara, penyakit DBD kebanyakan menyerang anak-anak dan 95% kasus yang dilaporkan berumur kurang dari 15 tahun. Dari tahun 1996 sampai dengan tahun 2000 proporsi kasus DBD terbanyak adalah pada kelompok umur 4-5 tahun. Tetapi pada tahun 1998-2000 proporsi kasus DBD pada umur 15-44 tahun meningkat. Keadaan tersebut perlu diwaspadai bahwa DBD cenderung meningkat pada kelompok umur remaja dan dewasa.⁸ Yang dimaksud dengan anak adalah seseorang yang belum berusia 18 (delapan belas) tahun, termasuk anak yang masih dalam kandungan.¹⁶

B.2. Jenis kelamin

Jenis kelamin pernah ditemukan perbedaan nyata diantara anak laki-laki dan perempuan. Beberapa negara melaporkan banyak kelompok wanita dengan Dengue Shock Syndrome menunjukkan angka kematian lebih tinggi daripada laki-laki.⁸

B.3. Jumlah Trombosit

Penurunan jumlah trombosit atau trombositopenia pada umumnya terjadi sebelum ada peningkatan hematokrit dan terjadi sebelum suhu turun. Jumlah trombosit dibawah 100.000/UI, biasanya dapat dijumpai pada antara hari ketiga sakit sampai hari ketujuh. Apabila diperlukan pemeriksaan trombosit perlu diulangi setiap hari sampai suhu turun.⁸

B.4. Kadar hematokrit

Peningkatan nilai hematokrit atau hemokonsentrasi selalu dijumpai pada DBD, merupakan indikator terjadinya perembesan plasma. Hemokonsentrasi dapat dilihat dari peningkatan hematokrit 20% atau lebih. Keadaan normal hematokrit di laboratorium RSUD Dr. Soetomo, wanita 35-45%, laki-laki 40-50%.⁸

B.5. Lama perawatan

Lama perawatan penderita DBD di rumah sakit tergantung derajat saat mulai masuk sampai keluar rumah sakit.^{12,14}

B.6. Keadaan saat pulang

Keadaan saat pulang penderita DBD dikelompokkan atas :

1. Sembuh : nilai trombosit meningkat, tidak demam selama 24 jam tanpa pemberian antipiretik, nafsu makan membaik, Ht stabil.
2. Pulang atas permintaan sendiri : penderita DBD atau keluarga penderita DBD meminta pulang atau keluar dari rumah sakit dengan permintaan sendiri tanpa rekomendasi dari dokter, walaupun keadaan pasien belum stabil.
3. Meninggal : penderita sudah tidak dapat tertolong. Biasanya ini dikarenakan penanganan yang terlambat.¹⁰

C. Kerangka Teori

