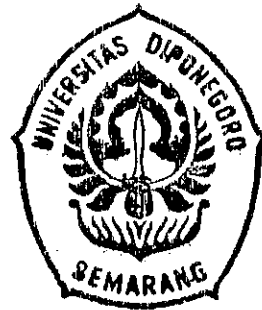


616.921  
WID  
P e 1

**LAPORAN PENELITIAN**



**POLA PENYAKIT  
DEMAM BERDARAH DENGUE DAN NON DENGUE  
PADA ORANG DEWASA  
DI RSUP DR. KARIADI SEMARANG**

Oleh :

**LUKAS WIDIONO**

**BAGIAN/SMF ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
RUMAH SAKIT DOKTER KARIADI  
SEMARANG**

**1998**

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas berkah dan rahmatNya, sehingga kami dapat menyelesaikan laporan penelitian ini . Laporan penelitian tentang **Pola penyakit Demam Berdarah Dengue dan Non Dengue pada orang dewasa di RSUP DR. Kariadi Semarang** disusun dalam rangka Pendidikan Dokter Spesialis-I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang . Penelitian ini amat penting mengingat angka kejadian Demam Berdarah Dengue cenderung meningkat dari tahun ke tahun dan telah menyebar di seluruh propinsi di Indonesia dengan proporsi pada dewasa makin meningkat . Penelitian ini dapat terlaksana berkat bantuan , bimbingan dan dorongan dari berbagai pihak . Oleh karena itu, pada kesempatan ini kami ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi – tingginya kepada yang terhormat :

Prof .DR. Dr. R. Djokomoeljanto SpPD-KE, mantan Ketua Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian di Bagian Ilmu Penyakit Dalam serta memberikan petunjuk dan saran yang berguna yang telah membuka wawasan kami untuk meneliti .

Dr. Priyanto Poeryoto SpPD-KKV , Ketua Bagian /SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas segala bimbingan , nasehat dan petunjuk yang telah diberikan selama kami mengikuti pendidikan .

Bapak Dekan Fakultas Kedokteran Diponegoro Semarang, atas kesempatan yang telah diberikan kepada kami untuk mengikuti pendidikan keahlian di Bagian Ilmu Penyakit Dalam/Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang .

Bapak Direktur Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas untuk melakukan penelitian ini .

Prof. Dr.Soenarto SpPD-KH-KR, mantan Ketua Program Studi Dokter Spesialis-I Ilmu Penyakit Dalam yang telah banyak memberikan arahan serta tuntunan selama kami mengikuti pendidikan .

DR.Dr.Darmono SpPD-KE, Ketua Program Studi Dokter Spesialis-1 Ilmu Penyakit Dalam yang juga telah banyak memberikan bimbingan dan suri teladan selama kami mengikuti pendidikan .

Prof. DR. Dr. Soeharyo Hadisaputro SpPD-KTI, Kepala Sub. Bagian Penyakit Tropik dan Infeksi Penyakit Dalam yang telah berkenan memberikan kesempatan pada kami meneliti mengenai penyakit tropik dan infeksi .

Dr. C. Suharti SpPD-KH, pembimbing dan penrakarsa penelitian ini , yang dengan penuh kesabaran telah membimbing , membantu dan memberikan dorongan sejak awal, selama penelitian ,hingga tahap akhir .

Dr. Budi Riyanto SpPD-KTI .MSc, pembimbing penelitian kami , yang telah banyak memberikan petunjuk dan bimbingan dalam bidang penyakit tropik dan infeksi sehingga penelitian ini dapat kami selesaikan .

Seluruh Staf Bagian Penyakit Dalam Fakultas kedokteran Universitas Diponegoro /RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah mendidik dan membimbing kami dalam mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Penyakit Dalam .

Dr. FX. Soemanto PM. SpPD beserta tim seminar Proposal Bagian Ilmu Penyakit Dalam yang telah melakukan koreksi dan memberikan asupan yang berguna bagi pelaksanaan penelitian ini .

Laboratorium GAKI Fakultas Kedokteran UNDIP yang melakukan pemeriksaan laboratorium dalam penelitian ini .

Seluruh teman sejawat Residen Ilmu Penyakit Dalam yang telah banyak membantu pelaksanaan penelitian ini . Tanpa bantuan dan kerjasama para sejawat, penelitian ini tak mungkin dapat diselesaikan .

Semua staf paramedis dan staf administratif RSUP Dr. Kariadi Semarang, khususnya Bagian Penyakit Dalam yang telah membantu kami selama masa pendidikan dan saat melakukan penelitian ini .

Ibu, almarhum Ayah, saudara – saudara, dan keluarga terutama kepada isteri saya Dr. Oti Rudito dan anak saya Kevin Ravidio Widiono ,atas doa, semangat, pengertian dan pengorbanannya .

Semua pihak yang telah membantu kami yang tak dapat kami sebutkan satu persatu dalam melaksanakan penelitian ini maupun dalam masa pendidikan .

Semoga Tuhan Yang Maha Pengasih dan Pemurah senantiasa melimpahkan rahmat dan karuniaNya kepada kita semua .

Amin .

Semarang, September 1998

Lukas Widiono

# DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii	
DAFTAR ISI	vi	
DAFTAR TABEL, BAGAN DAN GRAFIK	vii	
BAB I	PENDAHULUAN	1
	1.1. Latar Belakang Masalah	1
	1.2. Masalah Penelitian	2
	1.3. Tujuan Penelitian	2
	1.4. Manfaat Penelitian	2
BAB II	TINJAUAN PUSTAKA	3
	2.1. Epidemiologi	3
	2.2. Patogenesis Demam Berdarah Dengue	7
	2.3. Diagnosis Demam Berdarah Dengue	12
	2.3.1. Manifestasi Klinik	12
	2.3.2. Pemeriksaan Laboratorium	14
	2.3.3. Uji Serologis	15
	2.4. Kerangka Konsep	17
BAB III	METODE PENELITIAN	18
	3.1. Rancangan Penelitian	18
	3.2. Tempat Dan Waktu Penelitian	18
	3.3. Populasi Penelitian	18
	3.4. Prosedur Penelitian	19
	3.5. Definisi Operasional	20
	3.6. Pengumpulan, Penyajian Data Dan Analisis	22
BAB IV	HASIL PENELITIAN	23
	4.1. Jumlah Sampel	23
	4.2. Umur Dan Jenis Kelamin	23
	4.3. Gambaran Klinis	24
	4.4. Hasil Pemeriksaan Laboratorium	26
	4.5. Derajat Penyakit	28
BAB V	PEMBAHASAN	31
	5.1. Umur Dan Jenis Kelamin	31
	5.2. Gambaran Klinis	32
	5.3. Laboratorium	37
	5.4. Derajat Penyakit	37
	5.5. Keterbatasan Penelitian	38
BAB VI	RINGKASAN, KESIMPULAN DAN SARAN	39
	6.1 Ringkasan	39
	6.2. Kesimpulan	40
	6.3. Saran	41
	SUMMARY, CONCLUSION, AND RECOMMENDATION	42
	DAFTAR PUSTAKA	

## **DAFTAR TABEL, BAGAN DAN GRAFIK**

### **Tabel**

1. Jumlah Kasus DBD, Kematian dan Jumlah Propinsi dan Kabupaten/Kotamadya yang terjangkit dan insiden per tahun di Indonesia , 1968 – 1997
2. Rata – rata persentase proporsi kasus DBD menurut golongan umur di Indonesia tahun 1991 – 1995
3. Kelompok umur dan jenis kelamin pada Dengue dan Non Dengue
4. Lama demam sebelum penderita di rawat
5. Manifestasi klinis yang tidak spesifik pada kelompok Dengue dan Non Dengue
6. Manifestasi perdarahan pada kelompok Dengue dan Non Dengue
7. Hasil Pemeriksaan laboratorium pada kelompok Dengue dan Non Dengue
8. Derajat penyakit dari hasil serologi Dengue positif
9. Derajat penyakit dari hasil serologi Dengue negatif
10. Perbandingan gambaran klinis Dengue dengan peneliti lain
11. Perbandingan gangguan gastro intestinal pada Dengue dengan peneliti lain
12. Perbandingan gambaran klinis Non Dengue dengan peneliti lain
13. Perbandingan gangguan gastro intestinal pada Non Dengue dengan peneliti lain
14. Perbandingan manifestasi perdarahan pada Dengue dengan peneliti lain
15. Perbandingan manifestasi perdarahan pada Non Dengue dengan peneliti lain
16. Perbandingan derajat penyakit Dengue dengan peneliti lain

### **Bagan**

1. Manifestasi Sindrom Dengue
2. Spektrum Demam Berdarah Dengue
3. Alur Penelitian

### **Grafik**

1. Viremia, pembentukan Ig M dan Ig G pada infeksi Dengue

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 LATAR BELAKANG MASALAH

Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah suatu penyakit demam akut yang disebabkan oleh empat jenis serotipe dari virus Dengue yang ditandai dengan perdarahan dan kecenderungan terjadi syok yang dapat menyebabkan kematian (1).

Pandemi global infeksi Dengue dimulai dari Asia Tenggara setelah perang dunia II dan meningkat selama 15 tahun terakhir. Di Asia Tenggara epidemi muncul pertama kali pada tahun 1950 dan pada tahun 1975 telah menjadi penyebab utama perawatan dirumah sakit dan kematian sejumlah anak dibanyak negara. Pada saat ini telah menyebar luas hampir diseluruh benua sehingga merupakan masalah kesehatan dunia yang serius (2).

Di Indonesia DBD dilaporkan pertama kali di Surabaya tahun 1968 dan sejak itu angka kesakitan terus meningkat dari 0,08 (1968) menjadi 8,14 (1973) 8,65 (1983) dan mencapai angka tertinggi tahun 1988 yaitu 27,98 per 100.000 penduduk dengan jumlah penderita sebanyak 47.573 orang, 1527 dilaporkan meninggal dari 201 daerah tingkat II. Dalam lima tahun terakhir menurut sumber dari Ditjen PPM-PLP Depkes, angka kesakitan pertahun berfluktuasi dan cenderung meningkat dari 11,6 per 100.000 penduduk pada tahun 1991 menjadi 18,4 per 100.000 penduduk pada tahun 1995 dengan angka kematian 2,5 %. Rata-rata risiko terbesar untuk terserang penyakit DBD adalah pada kelompok usia 5-14 tahun atau usia anak sekolah SD- SLTP, dengan rata-rata proporsi sebesar 48,8 %. Dalam kurun waktu tahun 1991-1995 proporsi kelompok usia 5-14 tahun cenderung menurun dari tahun ke tahun yaitu dari 52 % pada tahun 1991 menjadi 46 % pada tahun 1995. Sedangkan kelompok usia 15 tahun keatas proporsi ini berkisar 31-35 % dimana terdapat kecenderungan pergeseran proporsi jumlah penderita DBD pada kelompok dewasa atau 15 tahun keatas (3,4,5).

UPY-POSTAF-UNGIR

Manifestasi klinik pada penderita anak cenderung menimbulkan komplikasi lebih berat dibandingkan dengan usia dewasa .DBD dewasa mempunyai pola manifestasi klinik yang bervariasi, dari yang ringan seperti demam, sakit kepala , nyeri ulu hati, sampai timbul perdarahan, trombositopeni , syok dan bahkan kematian (6) .

Karena memberikan gambaran manifestasi klinik yang tidak khas maka perlu diketahui pola penyakit DBD pada orang dewasa dari manifestasi klinik yang timbul dengan kelainan laboratorik yang terjadi berdasarkan pemeriksaan serologi yang sesuai . Selain itu banyak penyakit demam dengan tanda perdarahan yang bukan disebabkan oleh virus Dengue (Non Dengue) yang dapat merupakan diagnosis banding dari DBD , yaitu antara lain : infeksi virus Chikungunya, infeksi virus Hantaan, Leptospirosis, Richettsiosis, Morbilli, Influenza, Japanese encephalitis dan demam tipoid .

## **1.2.MASALAH PENELITIAN**

Bagaimanakah pola penyakit Demam Berdarah Dengue dan Non Dengue pada orang dewasa .

## **1.3.TUJUAN PENELITIAN**

- a. Untuk mendapatkan informasi mengenai pola penyakit Demam Berdarah Dengue dan Non Dengue pada orang dewasa .
- b. Untuk mengetahui apakah ada perbedaan gambaran klinik dari kedua kelompok tersebut diatas .

## **1.4.MANFAAT PENELITIAN**

Dengan diketahuinya pola penyakit Demam Berdarah Dengue pada orang dewasa maka dapat merupakan bahan untuk penyusunan kriteria klinik .

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Epidemiologi

Istilah *haemorrhagic fever* di Asia Tenggara pertama kali digunakan di Filipina pada tahun 1953 . Kasus-kasus yang dilaporkan oleh Quintos dan kawan-kawan pada tahun 1954, yaitu sewaktu terdapatnya epidemi demam yang menyerang anak disertai manifestasi perdarahan dan renjatan . Mereka menamakan *Philippine Haemorrhagic Fever* untuk membedakannya dari epidemi demam berdarah lain yang sedang diselidiki di Korea dan Mansuria . Pada tahun 1956, 1207 penderita *Philippine Haemorrhagic Fever* dirawat di rumah sakit di Manila dengan angka kematian 6% . Virus Dengue tipe 3 dan 4 berhasil diisolasi sebagai etiologi penyakit ini . Pada tahun 1958 meletus epidemi penyakit serupa di Bangkok, sebanyak 2500 orang dirawat dengan angka kematian 10% . Virus Dengue dan Chikungunya berhasil diisolasi dari darah penderita . Setelah tahun 1958, penyakit ini dilaporkan berjangkit dalam bentuk epidemi di beberapa daerah perkotaan di Filipina dan tempat-tempat lain di Asia Tenggara, diantaranya pada tahun 1958 di Hanoi , Malaysia (1962-1964), Saigon (1965) yang disebabkan virus Denué tipe 2, dan Calcuta (1963) . Selanjutnya secara geografis dari kawasan Asia Tenggara menyebar ke arah barat ke India, Maldives dan Pakistan, dan ke arah timur ke Republik Rakyat Cina . Saat ini DBD telah menyebar luas di Kawasan Pasifik barat dan daerah Karibia . Pada dekade tahun 1980 benua Amerika mengalami epidemi demam Dengue di negara-negara bagian yang selama 35-130 tahun bebas dari penyakit ini, dimana keadaan ini mirip dengan situasi kawasan Asia Tenggara 25 tahun sebelumnya . Di benua Afrika epidemi hebat DBD belum pernah dilaporkan, namun kasus DBD sporadis dilaporkan dan epidemi demam Dengue selama 15 tahun terakhir meningkat ( 2,4) .

Pada tahun 1997, virus Dengue dan nyamuk *Aedes aegypti* mempunyai distribusi yang luas di negara – negara tropis di dunia , dan diperkirakan 2500 juta penduduk pada saat ini menetap di daerah endemis dengue . Setiap tahun diperkirakan terjadi

50 – 100 juta kasus demam dengue dan beberapa ratus ribu kasus DBD tergantung dari aktifitas epidemi . Walaupun surveilans dan DBD belum berjalan sempurna , namun kasus DBD dilaporkan WHO selama tahun 1986 – 1994 meningkat 3 kali dibandingkan dengan jumlah kasus DBD yang dilaporkan 30 tahun sebelumnya . Munculnya wabah DBD menjadi masalah kesehatan masyarakat secara global dalam 17 tahun terakhir berkaitan erat dengan : 1) pertumbuhan penduduk secara global, 2) urbanisasi yang tidak terencana dan tidak terkontrol terutama di negara – negara berkembang di daerah tropis, 3) tidak adanya program pemberantasan nyamuk yang efektif di daerah endemis dengue, 4) meningkatnya jumlah penduduk yang bepergian dengan menggunakan pesawat terbang ( 4) .

Di Indonesia, DBD pertama kali dicurigai di Surabaya pada tahun 1968, tetapi konfirmasi virologi baru diperoleh pada tahun 1970 . Di Jakarta kasus pertama dilaporkan pada tahun 1969 . Kemudian DBD berturut-turut dilaporkan di Bandung dan Yogyakarta (1972) . Epidemio pertama diluar Jawa dilaporkan pada tahun 1972 di Sumatera Barat dan Lampung, disusul oleh Riau, Sulawesi Utara dan Bali (1973). Tahun 1974 epidemi dilaporkan di Kalimantan Selatan dan Nusa Tenggara Barat . Pada tahun 1993 DBD telah menyebar di 27 propinsi di Indonesia . Saat ini DBD sudah endemis di banyak kota besar, bahkan sejak tahun 1975 penyakit ini telah berjangkit di daerah pedesaan . Berdasarkan jumlah kasus DBD, Indonesia menempati urutan kedua setelah Thailand . Sejak tahun 1968 angka kesakitan rata – rata DBD di Indonesia terus meningkat dari 0,05 (1968) menjadi 8,14 (1973), 8,65 (1983) dan mencapai angka tertinggi pada tahun 1988 yaitu 27,09 per 100.000 penduduk dengan jumlah penderita sebanyak 47.573 orang , 1527 orang penderita dilaporkan meninggal dari 201 daerah tingkat II . Setelah epidemi tahun 1988, insiden DBD cenderung menurun, yaitu 12,7 (1990) dan 9,17 (1993) per 100.000 penduduk . Akan tetapi mulai tahun 1994 cenderung meningkat kembali sehingga pada tahun 1995 angka kesakitan ini menjadi 18,50 per 100.000 penduduk , dan untuk tahun 1996 terjadi kecenderungan peningkatan (tabel 1) (3,4,5,7) .

TAHUN	JUMLAH KASUS DBD	JUMLAH KEMATIAN	ANGKA KEMATIAN KASUS (%)	JUMLAH PROPINSI TERJANGKIT	JUMLAH KABUPATEN/ KOTAMADYA TERJANGKIT	ANGKA INSIDEN PER 100.000 POPULASI
1968	58	24	41,3	2	2	0,05
1969	167	40	23,9	2	7	0,14
1970	477	90	18,8	4	8	0,40
1971	267	40	14,9	3	7	0,22
1972	1400	135	9,6	4	11	1,14
1973	10189	470	4,6	10	67	8,14
1974	4586	180	3,9	10	69	3,57
1975	4563	368	8,1	19	89	3,47
1976	4548	214	4,7	19	93	3,38
1977	7826	320	4,1	16	112	5,69
1978	6989	384	5,5	20	125	4,96
1979	3422	165	4,8	23	105	2,37
1980	5007	243	4,8	23	115	3,39
1981	5978	231	3,9	24	125	3,96
1982	5451	255	4,7	22	142	3,53
1983	13668	491	3,6	22	162	8,65
1984	12710	382	3,0	20	160	7,86
1985	13588	460	3,4	19	155	8,14
1986	16529	608	3,7	23	159	9,79
1987	23864	1105	4,6	20	160	13,50
1988	47573	1527	3,2	25	201	27,09
1989	10362	464	4,5	24	163	6,09
1990	22807	821	3,6	21	177	12,70
1991	21120	578	2,7	24	181	11,56
1992	17620	509	2,9	24	187	9,45
1993	17418	418	2,4	25	198	9,17
1994	18783	471	2,5	27	217	9,72
1995	35102	885	2,5	26	227	18,50
1996	45548	1234	2,7	25	222	23,22
1997	18789	367	2,0	26	199	9,45

1997 sampai bulan Juni

Tabel 1 : Jumlah kasus DBD, Kematian dan Jumlah Propinsi dan Kabupaten/Kotamadya yang terjangkau dan insiden per tahun di Indonesia , 1968 – 1997

Dikutip dari Dep.Kes (5)

Walaupun angka kesakitan rata – rata DBD di Indonesia cenderung meningkat, namun angka kematian secara drastis menurun dari 41,3% pada tahun 1968 menjadi 3% pada tahun 1984 . Sejak tahun 1991 angka kematian terlihat stabil di bawah 3% . Rata – rata risiko terbesar untuk terserang penyakit DBD adalah pada kelompok usia 5 – 14 tahun atau usia anak sekolah SD – SLTP dengan rata – rata proporsi sebesar 48,8% . Dalam kurun waktu 1991 – 1995 proporsi kelompok umur 5 – 14 tahun cenderung menurun dari tahun ke tahun , yaitu dari 52% pada tahun 1991 menjadi 46% pada tahun 1995 . Sedangkan pada kelompok 1 – 4 tahun meningkat dari 12% pada tahun 1991 menjadi 19% pada tahun 1995 . Proporsi pada kelompok dewasa (15 tahun keatas) proporsi ini berkisar antara 31% - 35 % (lihat tabel 2) . Namun jika dibandingkan dengan periode sebelumnya (1968 – 1991), terdapat kecenderungan pergeseran proporsi jumlah penderita DBD pada kelompok dewasa atau 15 tahun ke atas yang semakin meningkat . Tidak ada perbedaan bermakna antara laki – laki dan wanita untuk terserang penyakit DBD . Sedangkan pengaruh musim tidak begitu jelas, tetapi dalam garis besar dapat dikemukakan bahwa jumlah penderita meningkat antara bulan September sampai Februari yang mencapai puncaknya pada bulan Januari . Di daerah urban berpenduduk padat puncak penderita adalah bulan Juni/Juli bertepatan dengan awal musim kemarau (3, 4,5) .

Gol. Umur	Tahun					Rata - rata
	1991	1992	1993	1994	1995	
< 1 tahun	2%	2%	3%	3%	3%	2,6%
1 – 4 tahun	12%	13%	17%	17%	19%	15,6%
5 – 14 tahun	52%	54%	47%	45%	46%	48,8%
15 -44 tahun	25%	23%	28%	30%	27%	26,6%
> 45 tahun	9%	8%	5%	5%	4%	6,2%

Tabel 2 : Rata – rata persentase proporsi kasus DBD menurut golongan umur di

Indonesia tahun 1991 – 1995

Dikutip dari Depkes (3).

## 2.2. Patogenesis Demam Berdarah Dengue

Penyakit DBD disebabkan oleh virus dengue . Virus ini termasuk dalam genus *Flavivirus* dari famili *Flaviviridae* . Pada awalnya, virus ini dinamakan *Arbovirus* Grup B, yang berarti bahwa secara ekologi, artropoda dan vertebrata turut berperan dalam siklus biologi virus tersebut . Penggolongan *Flavivirus* terutama menggambarkan penyakitnya karena dapat disertai dengan ikterus (*flavi* – kuning) . *Flavivirus* mengadakan replikasi di dalam tubuh artropoda sebagaimana di dalam tubuh manusia . Infeksi kelompok *Flavivirus* pada manusia dapat menimbulkan penyakit berbeda , bergantung pada kerentanan jaringan penjamu . Sebagian *Flavivirus* bersifat neurotropik seperti *Japanese B encephalitis*, *yellow fever* bersifat viserotropik dan virus dengue lebih menyukai sel makrofag untuk multiplikasi . *Flavivirus* merupakan *enveloped virus* dengan diameter 45 nm, yang berisi *single stranded linear RNA* dan bersifat *icosahedral nucleocapsid* yang simetri . Ditemukan empat serotipe virus dengue yaitu serotipe 1 (den-1), tipe 2 (den-2), tipe 3 (den-3) dan tipe 4 (den-4) . Keempat serotipe tersebut terdapat di Indonesia ( 8,9,10) .

Menurut sejarah perkembangan , patogenesis DBD dapat dibagi menjadi dua teori patogenesis yaitu pertama virus dengue mempunyai sifat tertentu dan yang kedua pada manusia yang terinfeksi mengalami suatu proses imunologi yang berakibat kebocoran plasma , perdarahan dan pelbagai manifestasi klinik . Tetapi akhir – akhir ini berkembang teori – teori patogenesis yang lain . Sejauh ini belum ada suatu teori yang dapat menjelaskan secara tuntas patogenesis DBD > Patogenesis dengue masih tetap relevan untuk diteliti lebih lanjut (11) .

### Teori virulensi virus

Pernah dicobakan beberapa sukarelawan diinfeksi virus dengue dengan digigit nyamuk yang infeksius . Ternyata hasilnya ada yang sakit dan ada yang tidak sakit . Masa inkubasi dan tipe panasnya juga berlainan . Hal ini diyakini akibat adanya virulensi dari virus , dimana untuk timbul DBD tidak perlu terjadi dua kali infeksi, satu kali saja sudah cukup bila virusnya virulen . Fakta yang ada sekarang ini adalah semua jenis virus dapat ditemukan pada kasus yang fatal , artinya semua virus dapat menyebabkan kematian (11) .

### **Teori imunopatologi**

Respon imun terhadap infeksi virus dengue dapat mempunyai dua aspek, yaitu respon kekebalan atau malahan menyebabkan penyakit. Respon kekebalan akan menyebabkan kekebalan terhadap satu serotipe tersebut untuk jangka lama tapi tidak mampu memberi pertahanan terhadap jenis serotipe virus yang lain. Teori ini disebut sebagai teori infeksi sekunder oleh virus heterologus yang berturutan. Kalau seseorang mendapat infeksi primer dengan satu jenis virus, kemudian lain kali mendapat infeksi sekunder dengan jenis virus yang lain maka risiko besar akan terjadi infeksi yang berat. Teori ini dikembangkan oleh Halstead (11,12).

### **Teori antigen antibodi**

Pada kejadian DBD terjadi penurunan kadar komplemen, dan bila semakin berat penyakitnya maka semakin turun pula kadar komplemennya. Komplemen yang turun adalah C3, C3 proaktivator, C4 dan C5. Secara radioaktif dibuktikan bahwa penurunan tersebut bukan karena produksi yang menurun. Kejadian ini dipikirkan karena virus dengue dianggap sebagai antigen yang akan bereaksi dengan antibodi, kemudian mengaktivasi komplemen, aktivasi ini akan menghasilkan anafilatoksin C3a dan C5a yang merupakan mediator buat peningkatan permeabilitas kapiler kemudian terjadi kebocoran plasma. Ternyata memang terbukti bahwa virus dengue dalam sirkulasi berikatan dengan imunoglobulin yang spesifik dan membentuk kompleks imun (11).

### **Teori infection enhancing antibody**

Teori ini merupakan salah satu hipotesis untuk menerangkan patogenesis DBD yang masih dianut sampai dengan saat ini. Dasar dari teori ini ialah peran sel fagosit mononuklear dan terbentuknya antibodi *non-neutralising*. Sel fagosit mononuklear, yaitu monosit, makrofag dan sel Kupffer, merupakan sel target pada infeksi primer. Selanjutnya antibodi yang terbentuk pada infeksi primer berfungsi membawa virus ke dalam sel fagosit mononuklear pada infeksi sekunder. Antibodi non-netralisasi yang dibentuk pada infeksi primer akan menyebabkan kompleks imun pada infeksi sekunder yang dapat menghambat replikasi virus. Teori ini pula yang mendasari pendapat bahwa

infeksi sekunder virus dengue oleh serotipe dengue yang berlainan akan cenderung menyebabkan manifestasi berat (*hypothesis of secondary heterologous infection*). Pada penelitian *in-vitro*, jika kompleks antibodi non-netralisasi dengan virus dengue ditambahkan pada monosit akan terjadi opsonisasi, internalisasi dan akhirnya sel terinfeksi, sedangkan virus tetap dapat hidup dan berkembang biak di dalamnya. Hal ini berarti bahwa antibodi non-netralisasi akan mempermudah monosit terinfeksi sehingga penyakit cenderung menjadi berat. Cara *infection enhancing antibody* meningkatkan infeksi melalui tiga mekanisme. Pertama, virus melalui gigitan nyamuk masuk ke dalam tubuh manusia. Di dalam sirkulasi, virus dengue diikat oleh antibodi yang berada dipermukaan monosit sehingga dapat melekat pada monosit melalui reseptor Fc dan masuk ke dalam monosit. Mekanisme pertama ini disebut mekanisme aferen. Selanjutnya, sel monosit yang mengandung kompleks imun menyebar ke usus, hati, limpa, sumsum tulang, dan akan terjadi viremia. Mekanisme kedua ini disebut mekanisme eferen. Pada saat itu pula sel monosit yang telah teraktivasi akan mengadakan interaksi dengan berbagai sistem humoral, seperti sistem komplemen, yang akan mengeluarkan substansi inflamasi, pengeluaran sitokin dan tromboplastin yang akan mempengaruhi permeabilitas kapiler dan mengaktivasi faktor koagulasi. Mekanisme terakhir ini disebut mekanisme efektor (13).

### **Teori mediator**

Melanjutkan teori *infection enhancing antibody* maka dipikirkan bahwa makrofag yang terinfeksi virus mengeluarkan mediator atau sitokin. Sitokin ini diproduksi oleh banyak sel termasuk makrofag mononuklear, sitokin tersebut disebut monokin. Walaupun monokin diproduksi sebagai akibat langsung adanya mikroba, namun monokin dapat pula dihasilkan oleh fagosit mononuklear sebagai respons terhadap rangsangan sel T yang telah teraktivasi oleh antigen sebagai bagian dari imunitas spesifik. Sebaliknya dalam fungsi efektor monokin berperan penting sebagai ko-stimulator aktivasi limfosit yang kemudian mempengaruhi sebagian besar sitokin yang disebut limfokin. Sitokin merupakan mediator yang berfungsi sebagai sinyal interselular, yang mengatur respons inflamasi lokal maupun sistemik. Dalam keadaan normal sitokin tidak terdapat di dalam serum dan akan diproduksi jika mendapat suatu rangsangan. Jenis sitokin yang

teraktivasi bergantung kepada rangsangan yang menyebabkan aktivasi . Secara garis besarnya fungsi dan mekanisme kerja sitokin dibagi ke dalam 4 kelompok . Pertama sebagai mediator pada imunitas alami yang disebabkan oleh rangsangan zat yang infeksius. Kedua sebagai regulator yang mengatur aktivasi, proliferasi, dan diferensiasi limfosit . Ketiga sebagai aktivator sel inflamasi nonspesifik . Keempat sebagai stimulator pertumbuhan dan diferensiasi leukosit imatur .Beberapa jenis sitokin diduga berperan di dalam perjalanan penyakit DBD dan keadaan endotoksemia, yaitu interferon, TNF, IL-1 dan IL-6 (13) .

### **Peran endotoksin**

Syok pada DBD akan menyebabkan iskemia pada usus , disamping iskemia pada jaringan lain . Waktu iskemia usus terjadi translokasi bakteri dari lumen usus kedalam sirkulasi . Endotoksin sebagai komponen dinding luar dari bakteri Gram negatif akan mudah masuk ke dalam sirkulasi pada kejadian syok yang diikuti iskemia berat . Endotoksin ini bersifat sebagai pemicu sehingga diproduksi beberapa mediator . Mekanisme kaskade yang teraktivasi untuk memproduksi mediator yang erat hubungannya dengan endotoksin adalah sistem komplemen, sistem pembekuan dan hemostasis, sistem kinin, dan mediator pro-inflamasi sitokin yaitu TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan IL-6. Kerusakan jaringan penjamu tidak saja disebabkan oleh dampak endotoksin, tetapi juga sebagai akibat dikeluarkannya mediator – mediator tersebut (13) .

### **Peran limfosit**

Secara umum infeksi virus yang masuk dalam makrofag akan mendapat tanggapan dari sel tersebut . Peptida virus akan dibawa oleh MHC kelas I lalu dipajang dipermukaan virus . Pajangan peptida virus tersebut menyebabkan sel limfosit T mengenal bahwa di dalam makrofag tersebut ada virus . Kemudian sel limfosit akan teraktivasi mengeluarkan limfokin, termasuk limfokin yang mengaktifasi makrofag dan mengaktifkan sel B . Jumlah sel teraktivasi pada DBD ternyata lebih tinggi dibandingkan dengan DD (11) .

### **Teori trombosit endotel**

Teori trombosit endotel merupakan alternatif lain dari pada teori virulensi virus dan imunopatologi . Trombosit dan endotel diduga mempunyai peran penting dalam patogenesis DBD, berdasarkan kenyataan bahwa pada DBD terjadi trombositopeni dan permeabilitas kapiler yang meningkat yang berarti ada pangaruh terhadap integritas sel endotel . Dua komponen ini sudah diketahui sejak lama merupakan satu kesatuan fungsi dalam mempertahankan homeostasis . Salah satu cedera akan berakibat pada yang lain . Trombosit dapat dipandang sebagai sel sekretorik yang mempunyai granula – granula yang mengandung pelbagai mediator . Endotel mempunyai bermacam – macam reseptor , disamping dapat mengeluarkan bahan – bahan vasoaktif kuat seperti prostasiklin, *platelet activating factor* , plaminogen faktor dan interleukin –1 . Gangguan pada endotel akan menimbulkan agregasi trombosit serta aktivasi koagulasi (11) .

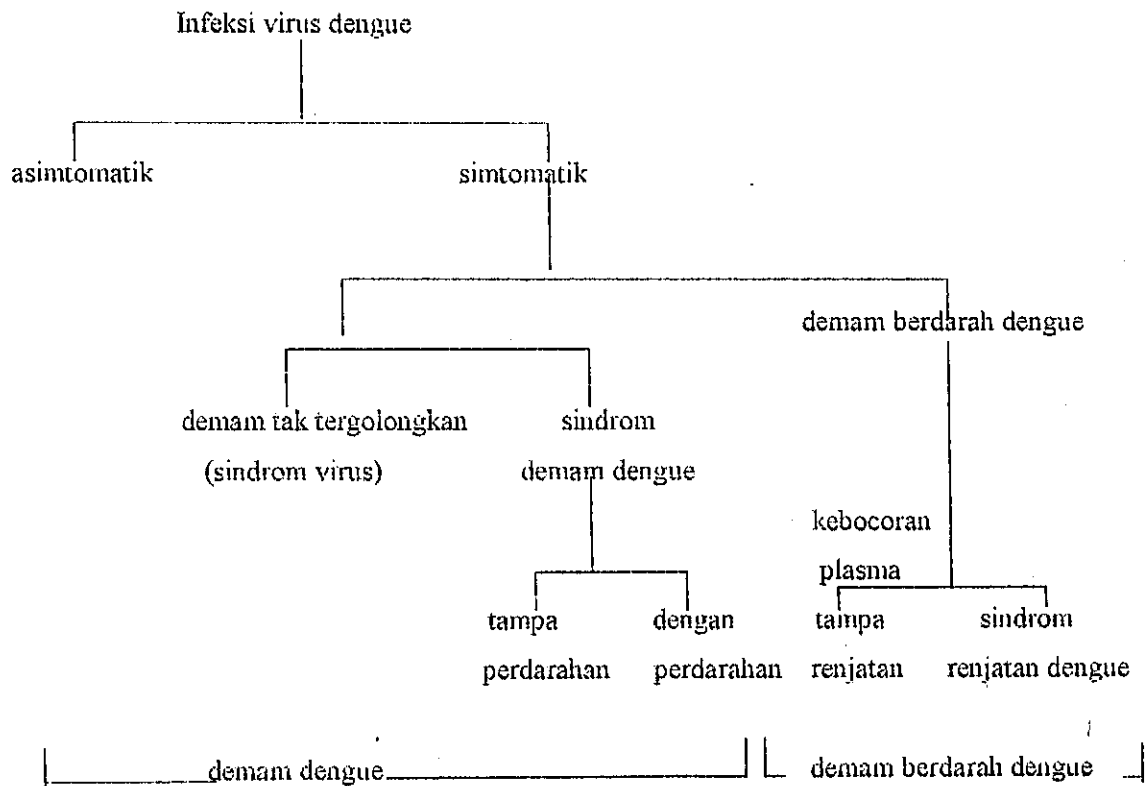
### **Teori apoptosis**

Teori ini berdasarkan penelitian apoptosis yang banyak dikerjakan dipelbagai penyakit . Apoptosis adalah proses kematian sel secara fisiologik yang merupakan reaksi terhadap pelbagai stimuli . Proses tersebut dapat dibagi menjadi dua tahap , yaitu kerusakan inti sel, kemudian perubahan bentuk sel dan perubahan permeabilitas membran sel . Penelitian pada sel hepatoma manusia dan sel neuroblastoma menunjukkan proses apoptosis . Pada kasus DBD berat terdapat kerusakan hati . Kemungkinan hal tersebut merupakan proses apoptosis pada sel hati . Teori yang menitik beratkan pada proses seluler ini mengesampingkan teori imunopatologi . Kejadian replikasi virus pada sel makrofag juga ditentang . Menurut pemikiran pakar di bidang ini, waktu terjadi opoptosis, virus dan sel yang berserakan dimakan oleh sel makrofag atau fagositosis . Jadi bukan virus yang bereplikasi di dalam sel makrofag . Teori apoptosis ini juga tidak mempercayai adanya antibodi non netralisasi (11) .

## 2.3. Diagnosis Demam Berdarah Dengue

### 2.3.1. Manifestasi Klinis

Menurut WHO (1986) infeksi virus dengue mempunyai manifestasi klinik bermacam – macam , yaitu asimtomatik atau *undifferentiated fever*, demam dengue, dan demam berdarah dengue (bagan 1) . Dengan masa inkubasi 4 – 6 hari (minimum 3 hari, maksimum 14 hari ) (1).



Bagan 1. Manifestasi Sindrom Dengue

Dikutip dari WHO (1).

### Demam Dengue (DD)

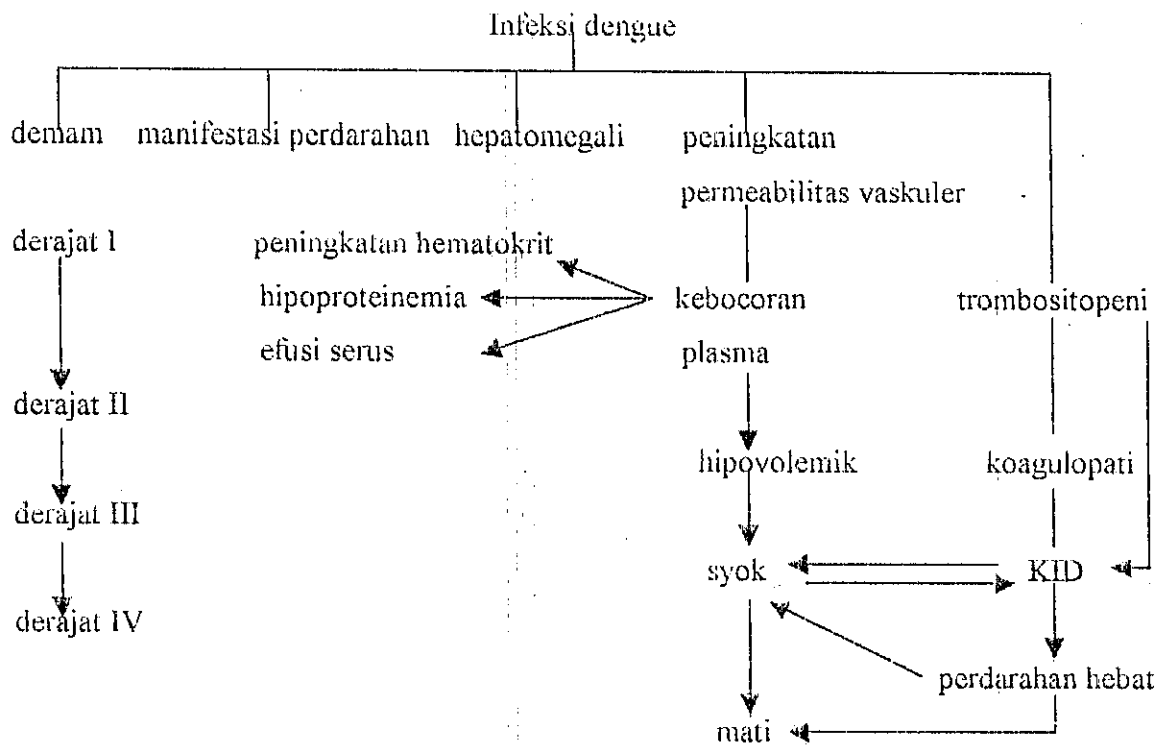
Manifestasi klinis DD sangat beragam tergantung dari usia penderita . Pada bayi dan anak – anak akan timbul panas yang tidak dapat diterangkan sebabnya disertai dengan *maculo papular rash* . Sedangkan pada orang dewasa terjadi demam yang ringan

atau dengan gejala – gejala kelemahan umum yang disertai dengan demam yang mendadak tinggi, sakit kepala hebat, sakit di belakang bola mata, sakit otot dan persendian serta kulit kemerahan . Perdarahan kulit ( uji torniket +, dan atau petekiae) dapat terjadi . Lekopeni dan trombositopeni sering ditemukan . Kasus kematian jarang ditemukan (1) .

### **Demam Berdarah Dengue (DBD)**

Kasus – kasus yang klasik ditandai dengan empat manifestasi klinis yang utama , yaitu demam tinggi, fenomena perdarahan, hepatomegali, dan seringkali disertai kegagalan sirkulasi . Patofisiologi yang penting dan menentukan derajat penyakit, oleh karena adanya perembesan plasma dan kelainan hemostasis yang akan bermanifestasi sebagai peningkatan hematokrit dan trombositopenia . Kedua jenis kelainan laboratorium tersebut selalu ada pada perjalanan penyakit DBD . Hal ini membedakan DD dan DBD (bagan 2) (1) .

Setelah masa inkubasi 4 – 6 hari, penyakit ini akan diikuti oleh demam mendadak tinggi disertai *facial flushing* dan sakit kepala . Kehilangan nafsu makan, muntah dan nyeri pada daerah epigastrium, sering pula disertai nyeri pada perut di bawah lengkung iga sebelah kanan . Pada awalnya penyakit DBD sangat menyerupai DD, tetapi jarang disertai ruam makulopapular . Suhu mendadak meningkat sehingga mencapai 40 ° C atau lebih dan kadang kala dijumpai kejang pada anak . Diatesis hemoragik yang sering dijumpai pada awal perjalanan penyakit adalah petekiae , uji torniket positif, ekimosis atau hematoma yang timbul pada daerah bekas tusukan jarum . Epistaksis dan perdarahan gusi lebih jarang terjadi daripada petekiae, sedangkan perdarahan saluran cerna yang berat biasanya berhubungan dengan syok yang lama . Masa kritis pada DBD adalah hari ke-3 sampai dengan ke-7, pada saat itu suhu badan cenderung turun . Bersamaan dengan penurunan suhu itu terjadi tanda – tanda kegagalan sirkulasi (syok) (13,14,15). Syok jarang terjadi pada DBD dewasa dibandingkan anak – anak . Penelitian di Kuba tahun 1981 menunjukkan bahwa syok pada DBD dewasa bila terjadi biasanya lebih berat dan biasanya dengan riwayat alergi, kelainan paru yang kronis atau penyakit jantung (1,13) .



Bagan 2, Spektrum Demam Berdarah Dengue

Dikutip dari WHO (1).

Keterangan : KID = Koagulasi intravaskuler diseminata

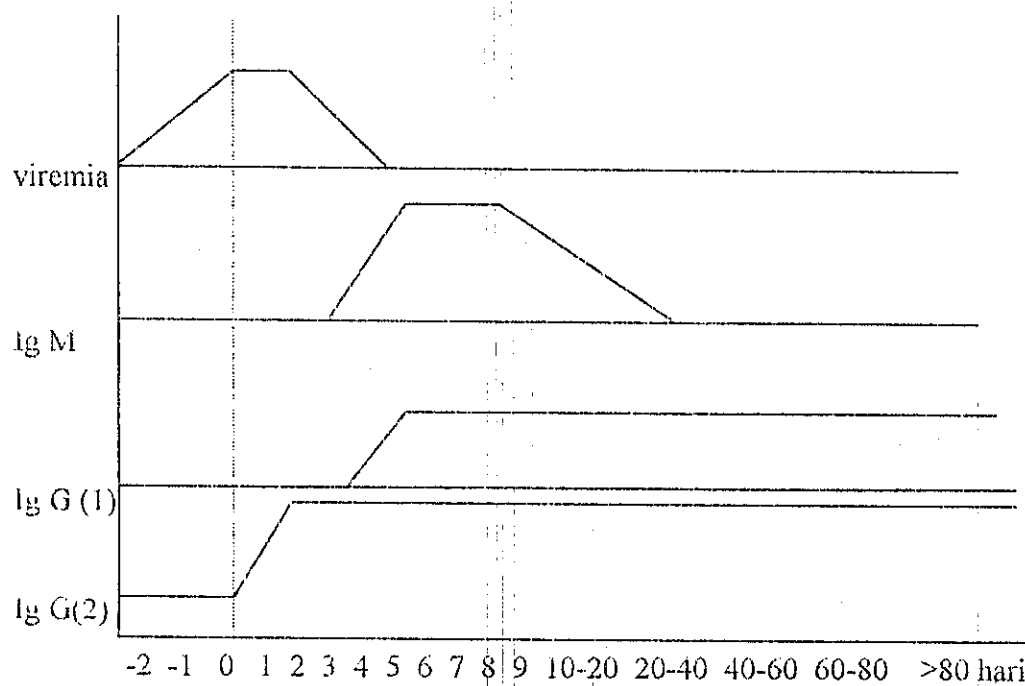
### 2.3.2. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium ditemukan trombositopeni dan hemokonsentrasi pada DBD . Penurunan trobosit dibawah 100.000/mm<sup>3</sup> biasanya dijumpai pada hari 3 – 8 . Peningkatan nilai hematokrit lebih dari 20 % menunjukkan adanya kebocoran plasma . Lekosit bervariasi antara lekopeni sampai lekositosis ringan . Atipikal limposit ditemukan pada akhir fase demam . Albuminuria ringan kadang – kadang ditemukan dengan darah samar ditemukan pada pemeriksaan feses . Pada banyak kasus pemeriksaan koagulasi dan faktor fibrinolitik menunjukkan penurunan kadar fibrinogen, protrombin, faktor VIII, faktor XII dan antitrombin III . Pada kasus dengan gangguan fungsi hati terdapat

penurunan *vitamin K-dependent*, faktor V, VII, IX dan X . PTT , PT dan TT akan memanjang . Terdapat hipoproteinemia, hiponatremia dan peningkatan ringan dari serum aminotransferase aspartat . Asidosis metabolik ditemukan pada syok yang berkepanjangan , sedangkan peningkatan BUN pada fase terminal (1) .

### 2.3.3. Uji Serologis

Infeksi dengue dapat didiagnosis berdasarkan pemeriksaan isolasi virus, deteksi antigen dan uji serologis . Untuk dapat menginterpretasi hasil berbagai pemeriksaan tersebut, diperlukan pengetahuan mengenai perjalanan penyakit infeksi dengue . Perjalanan penyakit diawali dengan masa inkubasi, kemudian diikuti dengan viremia yang biasanya disertai peningkatan suhu badan dan berlangsung antara 3 – 5 hari . Isolasi virus akan berhasil jika dilakukan pada saat viremia sedang terjadi . Selanjutnya pada saat demam reda, pada infeksi primer antibodi mulai terbentuk sedangkan pada infeksi sekunder kadar antibodi yang telah ada akan meningkat (13,16) .



Keterangan : IgG(1)= IgG pada infeksi primer, IgG(2)= IgG pada infeksi sekunder

Grafik 1 : viremia, pembentukan IgM dan IgG pada infeksi dengue

Dikutip dengan modifikasi dari WHO (16)

Pada grafik 1 tampak antibodi IgM akan berada dalam darah pada hari sakit ke-3 , meningkat pada minggu pertama sampai dengan ketiga . Kadar IgM tertinggi dicapai pada hari sakit ke-5 dan menghilang setelah 60 –90 hari . Kinetik kadar IgG berbeda dengan kinetik kadar antibodi IgM oleh karena kinetik antibodi IgG harus dibedakan antara infeksi primer dan sekunder . Pada infeksi primer antibodi IgG meningkat sejak hari ke-5 dan mencapai kadar tertinggi pada hari sakit ke -14, sedangkan pada infeksi sekunder antibodi IgG telah meningkat pada hari sakit ke-2 . Oleh karena itu, diagnosis infeksi primer hanya dapat ditegakkan dengan mendeteksi antibodi IgM setelah hari sakit kelima sedangkan diagnosis infeksi sekunder dapat ditegakkan lebih dini dengan adanya peningkatan antibodi IgG yang cepat (13,16) .Dijumpai beberapa cara untuk pemeriksaan serologi dengue , yaitu sebagai berikut (16,17) :

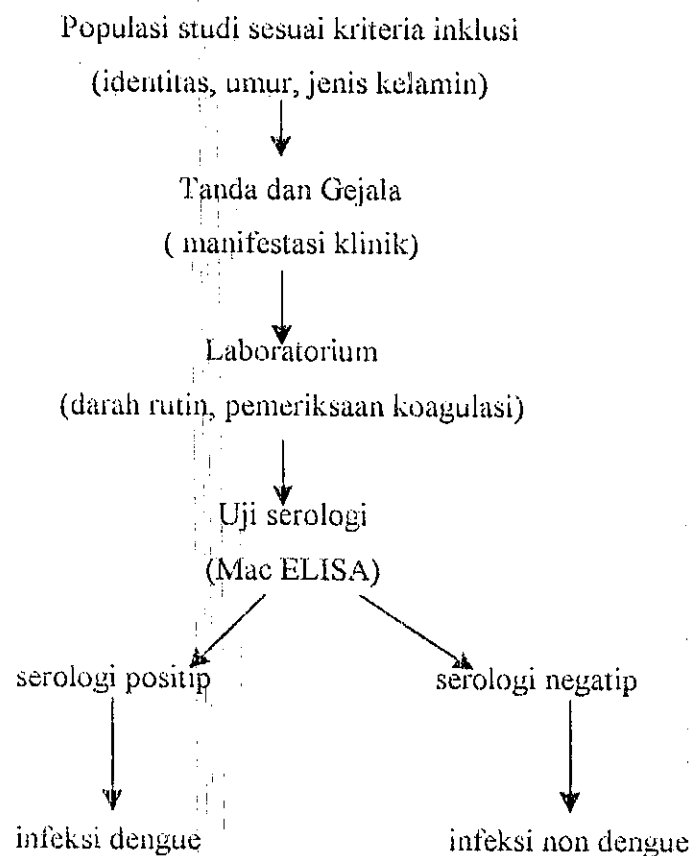
- *Hemagglutination Inhibition* (HI)
- *Complement Fixation* (CF)
- *Neutralization* (N)
- *IgM-Capture ELISA* (MAC-ELISA)

Pemeriksaan serologis dengan HI, CF dan N memerlukan dua kali pengambilan serum darah sehingga memperlambat diagnosis . Sedangkan pemeriksaan dengan Mac Elisa cukup hanya diperlukan sekali pengambilan serum saja sehingga lebih sederhana dan cepat, maka dalam beberapa tahun terakhir banyak digunakan . Antibodi IgM meningkat cepat baik pada infeksi primer maupun sekunder dan dapat dideteksi pada hari ke-5 dari 80% kasus . dan 93% - 99% pada hari 6 – 10 . Antibodi ini akan menurun antara 30 – 60 hari setelah timbulnya infeksi dan akan menghilang setelah 90 hari . Kekurangan cara pemeriksaan ini tidak dapat mendeteksi infeksi dengue bila serum darah diambil kurang dari 5 hari setelah timbulnya sakit (16,17).

Dari penelitian Ratna Tau dan kawan – kawan (1994) yang membandingkan berbagai pemeriksaan untuk diagnosis Dengue didapatkan hasil nilai positif untuk masing – masing pemeriksaan sebagai berikut (n=95) : isolasi virus = 10,5%, HI = 42,1%, IgM/IgG Elisa = 46,3% dan Dengue Blot =23,2% . Sehingga untuk saat ini pemeriksaan serologi Dengue dengan cara Elisa dianggap paling baik , cukup sederhana karena hanya memerlukan satu sampel serum saja dan didapatkan nilai negatif palsu hanya 10% dan positif palsu 1,7% (16,18) .

## 2.4. Kerangka Konsep

Berdasarkan landasan teori seperti yang telah dikemukakan , maka disusun suatu kerangka konsep bahwa infeksi demam berdarah dengue mempunyai manifestasi klinik berupa demam, sakit kepala, kelemahan, mual, muntah, nyeri abdomen, nyeri persendian, nyeri otot, nyeri retro orbital, rash, faringitis, limfadenopati, hepatomegali, splenomegali, uji torniket positif, petekiae, perdarahan gusi, epistaksis, hematemesis dan melena. Laboratorium berupa trombositopeni, leukopeni, hemokonsentrasi, pemanjangan waktu koagulasi . Uji serologi dengan metoda Mac Elisa positif digunakan untuk membuktikan adanya infeksi dengue, sedangkan hasil uji serologi negatif termasuk dalam infeksi non dengue .



## BAB III

### METODE PENELITIAN

#### 3.1. Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan adalah studi *cross sectional* yang terdiri dari :

- a. Penelitian deskriptif untuk memperoleh data karakteristik klinis dan laboratorium pada pasien dengan penyakit DBD dan Non Dengue
- b. Penelitian untuk menentukan perbedaan pola penyakit dari kedua kelompok tersebut .

#### 3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di ruang rawat inap Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang .Waktu penelitian dimulai dari 1 Juni 1995 sampai dengan 31 Mei 1996 .

#### 3.3. Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah :

- a. Populasi penelitian yaitu pasien demam dengan perdarahan yang dirawat di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang .
- b. Subyek penelitian yaitu pasien dari populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan setuju ikut penelitian .

#### Kriteria Inklusi dan Eksklusi

- A. Demam yang mendadak tinggi ,demam kurang dari 7 hari ,sifat demam kontinyu/ bifasik, penyebab demam tidak diketahui
- B. Tanda dan Gejala
  - Kulit kemerahan (skin rash)
  - Perdarahan spontan
  - Hepatomegali
  - Vomitus
  - Kejang

- Penurunan kesadaran
- Syok/presyok
- Nyeri ulu hati
- Atrialgia
- Mialgia

C. Uji torniket positif atau trombositopeni < 150.000/mm

Kriteria Inklusi bila :

1. A + 1/lebih B + C
2. Penderita bersedia ikut dalam penelitian

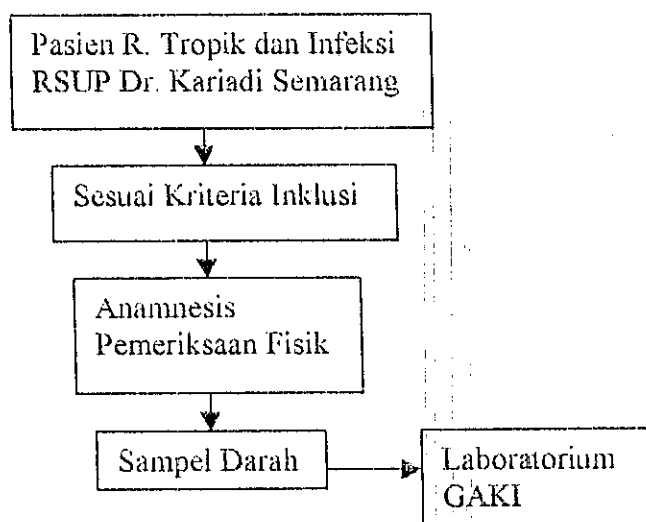
Kriteria Eksklusi

Bila tidak memenuhi kriteria inklusi

### 3.4. Prosedur Penelitian

#### Alur Penelitian

Alur penelitian tertera pada Bagan Alur Penelitian



- Periksa Darah Rutin Dan Koagulasi

- Serum serologi simpan deep freeze , untuk di kirim ke Belanda

Bagan 3. Alur Penelitian

## **Cara Penelitian**

Semua pasien yang telah memenuhi kriteria dilakukan pemeriksaan sebagai berikut :

### **1. Anamnesis**

- a. Identitas penderita : dilakukan pencatatan nama, umur, jenis kelamin, alamat tempat tinggal sekarang, pekerjaan, pendidikan .
- b. Riwayat Penyakit Sekarang
  1. Ditanyakan berapa lama demam dirumah, dan bagaimana sifat demamnya.
  2. Apakah disertai nyeri kepala, mual, muntah, nyeri perut, nyeri bola mata, nyeri sendi dan otot .
  3. Tanda-tanda perdarahan kulit, perdarahan hidung, gusi, batuk darah, muntah darah, berak darah, kencing darah .
2. Pemeriksaan Fisik meliputi kesadaran , pengukuran tinggi badan dan berat badan , penghitungan denyut nadi dan frekuensi pernafasan, pengukuran tekanan darah dan suhu, uji torniket pemeriksaan paru dan abdomen yaitu pembesaran hati, limpa, nyeri tekan daerah epigastrik maupun tanda –tanda perdarahan .

Untuk selanjutnya pasien dievaluasi perkembangan penyakitnya setiap hari sampai pasien pulang .

### **3. Pemeriksaan laboratorium meliputi :**

- Darah rutin hari 1,2,3 (hemoglobin, hematokrit, lekosit, trombosit) dikerjakan dengan alat QBC Becton Dickinson di Laboratorium GAKI UNDIP Semarang
- Pemeriksaan koagulasi hari 1,2,3 (PPT,PTTK) dikerjakan dengan alat Behnk Coagulator di Laboratorium GAKI UNDIP Semarang
- Pemeriksaan serologi hari 1, pulang dan kontrol ( 2 minggu dari awal sakit ) dengan metoda Ig M dan Ig G Capture Elisa dikerjakan di Negara Belanda

## **3.5. Definisi Operasional**

### **1. Diagnosis DBD**

Diagnosis DBD ditegakkan menurut kriteria WHO 1975, yang direvisi pada tahun 1986 sebagai berikut :

1. Demam tinggi mendadak terus menerus selama 2-7 hari

2. Manifestasi perdarahan, termasuk setidak- tidaknya uji torniket positif dan salah satu bentuk perdarahan lain (petekiae, ekimosis, epistaksis dan perdarahan gusi, hematemesis, dan atau melena )
3. Pembesaran hati
4. Syok ditandai dengan denyut nadi lembut dan cepat disertai tekanan nadi menurun
5. Trombositopeni < 100.000/ul
6. Hemokonsentrasi, nilai hematokrit meningkat 20% atau lebih dari fase konvalesens

Diagnosis ditegakkan bila ditemukan 2 atau 3 gejala klinik dan disertai trombositopeni dan hemokonsentrasi . Diagnosis dikonfirmasi dengan pemeriksaan serologi .

## 2. Derajat Penyakit

Derajat I : Demam disertai gejala tidak khas dan satu-satunya manifestasi perdarahan ialah uji torniket . Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan trombositopenia dan hemokonsentrasi .

Derajat II : Seperti pada derajat I , disertai perdarahan spontan di kulit dan atau perdarahan yang lain .

Derajat III : Didapatkan kegagalan sirkulasi, yaitu nadi cepat dan lembut, tekanan nadi menurun ( 20 mmHg ) atau hipotensi, dan sianosis disekitar mulut

Derajat IV : Syok berat dengan nadi tidak dapat diraba dan tekanan darah tidak terukur

Adanya trombositopeni yang diikuti dengan hemokonsentrasi membedakan antara DBD derajat I dan II dengan Demam Dengue

## 3. Demam

Disebut demam bila suhu tubuh lebih dari 37,2 ° C pada waktu pagi hari dan lebih dari 37,7 ° C pada waktu sore hari (diukur di aksila) .

4. Uji Torniket

Uji Torniket dilakukan dengan menggunakan manset dengan lebar  $\frac{2}{3}$  panjang lengan atas . Kemudian ditentukan pertengahan sistolik dan diastolik, dibendung selama 5 menit dan dilepaskan . Pembacaan dilakukan setelah 5 menit manset dilepas, dibaca didaerah volar pada diameter 2,8 cm , uji torniket dinyatakan positif bila terdapat  $> 20$  petekiae/inci (2,5 cm) .

5. Hemokonsentrasi

Hemokonsentrasi adalah peningkatan persentase hematokrit lebih dari 20 % .

6. Demam Dengue adalah demam tinggi yang disertai dengan sakit kepala hebat, sakit di belakang bola mata, sakit otot dan persendian serta kulit kemerahan . Perdarahan kulit ( uji torniket +, dan atau petekiae) dapat terjadi . Lekopeni dan trombositopeni sering ditemukan .

### 3.6. Pengumpulan, Penyajian Data Dan Analisis

Semua data penelitian dicatat dalam formulir yang telah disiapkan untuk maksud tersebut, kemudian dipindah-rekamkan dalam cakram magnetik dan dianalisis dengan mempergunakan Program SPSSWIN (SPSS for Window 95, version 6) .

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN

#### 4.1. Jumlah Sampel

Selama periode penelitian , yakni Juni 1995 sampai dengan Mei 1996 terkumpul sejumlah 70 orang yang memenuhi kriteria inklusi untuk dilakukan penelitian .Diantara 70 orang itu, 26 orang (37,1%) menunjukkan hasil uji serologi positif (Dengue) dan 44 orang (62,9%) lainnya menunjukkan hasil negatif (Non Dengue) .Serologi pertama diambil setelah demam rerata 4,6 hari (100%), kedua diambil setelah demam rerata 9,7 hari (90%) dan ketiga setelah demam rerata 18,2 hari (60%) .

#### 4.2. Umur dan Jenis Kelamin

Rerata umur penderita untuk kelompok Dengue adalah 22,5 tahun dengan simpang baku 8,0 tahun , sedangkan kelompok Non Dengue 21,7 tahun dengan simpang baku 8,2 tahun . Sedangkan jenis kelamin untuk kelompok Dengue, perempuan (57,7%) lebih banyak daripada laki – laki ( 42,3%) atau perbandingan perempuan : lelaki = 1,4 : 1. Demikian juga untuk kelompok Non Dengue , perempuan (68,2%) lebih banyak daripada laki – laki (31,8%) atau perbandingan perempuan : lelaki = 2,1 : 1 (Tabel 3)

Tabel 3

Kelompok Umur dan jenis Kelamin  
Pada Dengue dan Non Dengue

Karakteristik	Dengue (26)	Non Dengue (44)
Rerata umur (tahun)	22,5 ± 8,0	21,7 ± 8,3
Jenis Kelamin :		
Laki – laki	11 (42,3%)	14 (31,8%)
Perempuan	15 (57,7%)	30 (68,2%)

### 4.3. Gambaran Klinis

Dari hasil anamnesis penderita didapatkan bahwa rata – rata penderita mengalami demam dirumah sebelum dirawat di rumah sakit untuk kelompok Degue 3,8 hari dengan simpang baku 1,1 hari sedangkan untuk kelompok Non Dengue 3,4 hari dengan simpang baku 1,4 hari (tabel 4) .

Tabel 4  
Lama Demam Sebelum Penderita Dirawat

	Dengue	Non Dengue
Lama demam (hari)	3,8 ± 1,1	3,4 ± 1,4

Gejala dan tanda yang tidak spesifik berupa demam dan sakit kepala dijumpai pada seluruh (100%) penderita Degue, yang diikuti dengan kelemahan (96%), nyeri persendian (80,8%), nyeri otot (73,1%) , rash (42,3%), nyeri retro orbital dan limpadenopati (23,1%), faringitis (11,6%) . Pada kelompok Non Dengue demam juga dijumpai pada seluruh penderita dan diikuti dengan sakit kepala (38,6%), kelemahan (79,5%), nyeri otot (61,4%), nyeri persendian (50,0%), nyeri retro orbital (22,7%), rash (20,5%), limpadenopati (18,2%) dan faringitis (13,6%) .

Sedangkan gangguan gastro intestinal yang dijumpai berupa nyeri abdomen (84,6%), mual (80,8%) ,muntah (65,4%) dan hepatomegali (19,2%) pada kelompok Degue . Pada kelompok Non Dengue mual (90,9%), nyeri abdomen (75%), muntah (61,4%), hepatomegali (20,5%) dan splenomegali (2,3%) (tabel 5) .

Tabel 5  
 Manifestasi Klinis Yang Tidak Spesifik  
 Pada Kelompok DBD Dan Non Dengue

Manifestasi Klinis	Dengue (26)		Non Dengue (44)	
	Kasus	%	Kasus	%
Demam	26	100	44	100
Sakit Kepala	26	100	39	88,6
Kelemahan	25	96,2	35	79,5
Mual	21	80,8	40	90,9
Muntah	17	65,4	27	61,4
Nyeri Abdomen	22	84,6	33	75,0
Nyeri Persendian	21	80,8	22	50,0
Nyeri Otot	19	73,1	27	61,4
Nyeri retro orbital	6	23,1	10	22,7
Rash	11	42,3	9	20,5
Faringitis	3	11,6	6	13,6
Limpadenopati	6	23,1	8	18,2
Hepatomegali	5	19,2	9	20,5
Splenomegali	0	0,0	1	2,3

Manifestasi perdarahan berupa uji torniket yang positif dijumpai pada seluruh kelompok Dengue maupun Non Dengue . Pada kelompok Dengue petekiae (73,1%), epistaksis (26,9%), perdarahan gusi (19,2%), hematemesis dan melena (7,7%). Sedangkan kelompok Non Dengue petekiae (72,7%), perdarahan gusi (29,5%), epistaksis ( 11,4%), melena (9,1%) dan hematemesis (4,5%) (tabel 6) .

UPT-PAISMAI-UNBP

Tabel 6  
 Manifestasi Perdarahan  
 Pada Kelompok Dengue Dan Non Dengue

Manifestasi Perdarahan	Dengue (26)		Non Dengue (44)	
	Kasus	%	Kasus	%
Uji Torniket Positif	26	100	44	100
Petekiae	19	73,1	32	72,7
Perdarahan Gusi	5	19,2	13	29,5
Epistaksis	7	26,9	5	11,4
Hematemesis	2	7,7	2	4,5
Melena	2	7,7	4	9,1

#### 4.4. Hasil Pemeriksaan Laboratorium

Dari pemeriksaan laboratorium yang diperiksa selama tiga hari berturut - turut didapatkan hasil seperti terlihat pada tabel 7 .

Tabel 7  
 Hasil Pemeriksaan Laboratorium  
 Pada Kelompok Dengue Dan Non Dengue

Pemeriksaan Laboratorium	Dengue		Non Dengue	
	Rerata	SB	Rerata	SB
Hemoglobin 1 (g/dl)	13,3	2,1	13,0	1,8
Hemoglobin 2	12,6	2,0	12,6	1,6
Hemoglobin 3	12,1	2,1	12,4	1,4
Hematokrit 1 (%)	41,5	6,1	40,6	5,0
Hematokrit 2	39,1	5,5	39,7	4,7
Hematokrit 3	38,0	6,3	38,4	5,6
Lekosit 1 ( $\times 10^9$ /L)	5,4	4,4	5,4	3,9
Lekosit 2	4,9	2,3	5,5	3,4
Lekosit 3	4,8	1,4	5,3	2,6
Trombosit 1 ( $\times 10^9$ /L)	82,1	52,2	112,1	62,0
Trombosit 2	98,8	77,9	108,3	59,3
Trombosit 3	111,8	69,8	120,0	72,2
PPT 1 (detik)	14,1	3,6	13,0	1,3
PPT 2	12,4	1,5	12,8	1,3
PPT 3	12,5	1,6	12,8	1,8
PTTK 1 (detik)	37,4	7,9	37,0	7,3
PTTK 2	35,7	6,7	34,9	6,9
PTTK 3	33,2	7,6	33,4	7,0

Keterangan :

SB = simpang baku

Kontrol PPT =  $11,9 \pm 0,3$  detik

PTTK =  $31,5 \pm 1,0$  detik

#### 4.5. Derajat Penyakit

Menurut derajat penyakit kriteria WHO yang direvisi tahun 1986, dari kelompok dengan uji serologi Dengue yang positif ( $n=26$ ), didapatkan Demam Dengue 76,9% dan Demam Berdarah Dengue 23,1% (tabel 8).

Tabel 8  
Derajat Penyakit Dari Hasil Serologi Dengue Positif

Derajat Penyakit	Serologi Dengue Positif (26)	
	Kasus	%
Demam Dengue	20	76,9
DBD I	1	3,8
DBD II	3	11,6
DSS	2	7,7

Sedangkan dari hasil serologi Dengue negatif ( $n=44$ ), bila digunakan kriteria WHO tahun 1996, didapatkan Demam Dengue 84,1 % dan DBD II 15,9% (tabel 9).

Tabel 9  
Derajat Penyakit dari Hasil Serologi Dengue Negatif

Derajat Penyakit	Serologi Dengue Negatif (44)	
	Kasus	%
Demam Dengue	37	84,1
DBD II	7	15,9

Uji Beda Manifestasi Klinis Pada Kelompok Dengue  
Dan Non Dengue Dengan "chi- square"

Manifestasi Klinis	Dengue (26)		Non Dengue (44)		p	Keterangan
	Kasus	%	Kasus	%		
Demam	26	100	44	100	-	-
Sakit Kepala	26	100	39	88,6	0,074	TS
Kelemahan	25	96,2	35	79,5	0,778	TS
Mual	21	80,8	40	90,9	0,221	TS
Muntah	17	65,4	27	61,4	0,736	TS
Nyeri Abdomen	22	84,6	33	75,0	0,343	TS
Nyeri Persendian	21	80,8	22	50,0	0,011	S
Nyeri Otot	19	73,1	27	61,4	0,318	TS
Nyeri Retro Orbital	6	23,1	10	22,7	0,973	TS
Rash	11	42,3	9	20,5	0,050	TS
Faringitis	3	11,6	6	13,6	0,799	TS
Limpadenopati	6	23,1	8	18,2	0,621	TS
Hepatomegali	5	19,2	9	20,5	0,901	TS
Splenomegali	0	0,0	1	2,3	0,439	TS
Uji Torniket Positif	26	100	44	100	-	-
Petekiae	19	73,1	32	72,7	0,975	TS
Perdarahan Gusi	5	19,2	13	29,5	0,340	TS
Epistaksis	7	26,9	5	11,4	0,095	TS
Hematemesis	2	7,7	2	4,5	0,584	TS
Melena	2	7,7	4	9,1	0,840	TS

Keterangan :  $p < 0,05$

TS = tidak signifikan

S = signifikan

Uji Beda Pemeriksaan Laboratorium Pada Kelompok Dengue  
Dan Non Dengue Dengan "Independent T test"

Pemeriksaan Laboratorium	Dengue		Non Dengue		p	Keterangan
	Rerata	SB	Rerata	SB		
Hemoglobin 1 (g/dl)	13,3	2,1	13,0	1,8	0,596	TS
Hemoglobin 2	12,6	2,0	12,6	1,6	0,897	TS
Hemoglobin 3	12,1	2,1	12,4	1,4	0,420	TS
Hematokrit 1 (%)	41,5	6,1	40,6	5,0	0,510	TS
Hematokrit 2	39,1	5,5	39,7	4,7	0,635	TS
Hematokrit 3	38,0	6,3	38,4	5,6	0,760	TS
Lekosit 1 ( $\times 10^9/L$ )	5,4	4,4	5,4	3,9	0,968	TS
Lekosit 2	4,9	2,3	5,5	3,4	0,395	TS
Lekosit 3	4,8	1,4	5,3	2,6	0,428	TS
Trombosit 1 ( $\times 10^9/L$ )	82,1	52,2	112,1	62,0	0,042	S
Trombosit 2	98,8	77,9	108,3	59,3	0,572	TS
Trombosit 3	111,8	69,8	120,0	72,2	0,640	TS
PPT 1 (detik)	14,1	3,6	13,0	1,3	0,139	TS
PPT 2	12,4	1,5	12,8	1,3	0,251	TS
PPT 3	12,5	1,6	12,8	1,8	0,540	TS
PTTK 1 (detik)	37,4	7,9	37,0	7,3	0,853	TS
PTTK 2	35,7	6,7	34,9	6,9	0,638	TS
PTTK 3	33,2	7,6	33,4	7,0	0,907	TS

Keterangan :  $p < 0,05$

TS = tidak signifikan

S = signifikan

## BAB V

### PEMBAHASAN

#### 5.1. Umur dan Jenis Kelamin

Demam Berdarah Dengue (DBD) pada orang dewasa dari tahun ke tahun perlu mendapat perhatian, karena angka kejadiannya terus meningkat. Dari hasil penelitian didapatkan bahwa umur penderita kelompok Dengue  $22,5 \pm 8,0$  tahun, sedangkan Non Dengue  $21,7 \pm 8,2$  tahun dimana dari kedua kelompok tersebut tidak ada perbedaan mencolok dalam hal umur. Dari hasil penelitian Soeharyo (1990), frekuensi terbanyak penderita DBD dewasa pada umur 15 – 19 tahun (61,36%) kemudian umur 20 – 24 tahun (20,45%). Banteng (1991) juga mendapatkan umur yang sama (6,20).

Didin dan kawan – kawan mendapatkan insiden paling tinggi pada kelompok umur 14 – 20 tahun (42,56%) dan umur 21 – 30 tahun (40,14%), Sunarya (1981) sebesar 84% pada kelompok umur 15 – 29 tahun, Nelwan (1977) sebesar 56,25% pada kelompok umur 13 – 20 tahun (21).

Menurut jenis kelamin didapatkan wanita lebih banyak dari pria dengan perbandingan 1,4 : 1 untuk kelompok Dengue dan 2,1 : 1 untuk kelompok Non Dengue. Angka ini tidak jauh berbeda dengan penelitian Banteng (1991) dengan perbandingan 1,43 : 1. Demikian juga Edi dan kawan – kawan (1987) mendapatkan wanita : pria = 1,67 : 1, Dindin dan kawan – kawan (1996) mendapatkan Wanita : pria = 1,26 : 1. Berbeda dengan hasil yang diperoleh Soeharyo (1990), Gunadi (1996), Niniek (1996) yang mendapatkan perbandingan pria : wanita berturut – turut 1,3 : 1 ; 1,8 : 1 dan 1,77 : 1 (21, 22).

Sampai sekarang tidak ada keterangan yang dapat memberikan jawaban yang tuntas mengenai perbedaan jenis kelamin. Pada umumnya seorang laki – laki lebih rentan terhadap infeksi daripada perempuan. Hal ini disebabkan karena produksi imunoglobulin dan antibodi yang dikelola secara genetik dan hormonal pada wanita lebih efisien dalam memproduksi imunoglobulin dibanding laki – laki. Diduga kromosom X mempunyai peran dalam mengelola produksi imunoglobulin secara kuantitatif sehingga memungkinkan perempuan yang mempunyai dua kromosom X memproduksi lebih

banyak antibodi . Penelitian Halstead (1970) melaporkan bahwa dengan pemeriksaan titer HI , secara statistik tidak ada perbedaan bermakna antara respon infeksi sekunder wanita dengan laki – laki (23) .

## 5.2. Gambaran Klinis

Penderita dirawat di rumah sakit setelah mengalami demam  $3,8 \pm 1,1$  hari untuk kelompok Dengue dan  $3,4 \pm 1,4$  hari untuk kelompok Non Dengue . Soebagyo mendapatkan bahwa penderita dirawat setelah demam 4 hari (28,4%), 3 dan 5 hari (21,6%) dimana ada hubungan antara kecenderungan terjadinya trombositopeni semakin berat dengan bertambah lamanya demam sebelum dirawat (23) .

Gambaran klinis yang mencolok untuk kelompok Dengue adalah demam (100%), dan sakit kepala (100%) . Hal ini sesuai dengan hasil penelitian dari Soeharyo (1990), Soebagyo (1996), Dindin (1996), Nelwan (1997), Pangalila (1997) yang mendapatkan manifestasi klinis berupa demam 100%, sedangkan Soewandojo (1997) sebesar 97,8% dan Banteng (1991) sebesar 97,65% . Untuk sakit kepala, Soeharyo (1990) mendapatkan hasil sebesar 95,46%, Dindin (1996) sebesar 84,76%, Soebagyo (1996) sebesar 73,13%, Nelwan (1997) sebesar 49,0%, Soewandojo (1997) sebesar 61,3% dan Pangalila (1997) sebesar 72% (6,20,21,23,24) .

Manifestasi klinis yang lain berupa kelemahan (96,2%), nyeri persendian (80,8%), nyeri otot (73,1%), nyeri retro orbital (23,1%), rash (42,3%), faringitis (11,6%) dan limpadenopati (23,1%) . Dari hasil penelitian Soeharyo (1990) didapatkan nyeri otot sebesar 70,45%, Dindin (1996) sebesar 87,54%, Nelwan (1997) sebesar 31,2%, Pangalila (1997) sebesar 36% dan Soewandojo (1997) sebesar 57,2% . Untuk nyeri persendian Pangalila (1997) sebesar 36% dan Soewandojo (1997) sebesar 57,5% . Nelwan (1997) juga mendapatkan manifestasi klinis berupa faringitis pada 5,9 % kasus DBD , sedangkan Banteng (1991) mendapatkan limpadenopati sebesar 2,35% (6,20,21,23,24) (tabel 10) .

Tabel 10

## Perbandingan Gambaran Klinis Dengue Dengan Peneliti lain

Manifes-tasi Klinis	Lukas N=26	Soeharyo N=44 (1990)	Banteng N=85 (1991)	Soebagyo N=67 (1996)	Dindin N=289 (1996)	Nelwan N=202 (1997)	Pangalila N=110 (1997)	Soewandojo N=269 (1997)
Demam	100%	100%	97,65%	100%	100%	100%	100%	97,8%
Sakit kepala	100%	95,46%	-	73,13%	84,76%	49,0%	72%	61,3%
Nyeri sendi	50%	-	-	-	-	-	36%	57,5%
Nyeri otot	61,4%	70,45%	-	-	87,54%	31,2%	36%	57,2%
Faringitis	11,6%	-	-	-	-	5,9%	-	-
Limpade nopati	23,1%	-	2,35%	-	-	-	-	-

Gangguan gastro intestinal yang ditemukan berupa mual (80,8%0, muntah (65,4%), nyeri abdomen (84,6%) dan hepatomegali (19,2%) . Hal ini sesuai dengan yang didapat dari penelitian lain , hanya prosentasenya berbeda – beda , bahkan dari penelitian Banteng (1992) didapatkan splenomegali sebesar 1,18%, demikian juga Dindin (1996) sebesar 0,69%, Nelwan (1997) sebesar 1,5% dan Pangalila sebesar 2% (tabel 11) .

Tabel 11

## Perbandingan Gangguan Gastro Intestinal Pada Dengue Dengan Peneliti Lain

Gangguan Gastro Intestinal	Lukas N=26	Soeharyo N=44 (1990)	Banteng N=85 (1991)	Soebagyo N=67 (1996)	Dindin N=289 (1996)	Nelwan N=202 (1997)	Pangalila N=110 (1997)	Soewandojo N=269 (1997)
Mual	80,8%	90,90%		55,22%	67,13%	77,2%	82%	73,6%
Muntah	65,4%	63,64%		19,40%	24,9%	73,8%	62%	57,2%
Nyeri abdomen	84,6%	93,19%	80%	52,23%		46,5%	62%	63,9%
Hepato- megali	19,2%	31,62%	23,52%	1,49%	21,11%	12,5%	18%	21,9%
Spleno- megali	-	-	1,18%	-	0,69%	1,5%	2%	-

Untuk kelompok Non Dengue , demam juga merupakan gambaran klinis yang mencolok yaitu 100% , hasil ini seperti yang didapatkan oleh Soewandojo (1997) . Sedangkan Timothy (1977) dari penelitiannya di Fiji mendapatkan demam sebesar 92% . Gambaran klinis yang lain berupa sakit kepala (88,6%), kelemahan (79,5%), nyeri persendian (50%), nyeri otot (61,4%), nyeri retro orbital (22,7%), rash (20,5%), faringitis (13,6%) dan limfadenopati (18,2%) . Dari hasil penelitian Soewandojo (1997) didapatkan sakit kepala sebesar 52,9%, sedangkan Timothy (1977) sebesar 79% . Untuk nyeri otot dan persendian , Soewandojo (1997) sebesar 35,3% sedangkan Timothy (1977) sebesar 79% dan 46% . Timothy juga mendapatkan nyeri orbital (29%), rash (4%) dan limfadenopati (4%) (24,25) (tabel 12) .

Tabel 12.

Perbandingan Gambaran Klinis Non Dengue Dengan Peneliti Lain

Manifestasi Klinis	Lukas N=44	Soewandojo N=17 (1997)	Timothy N=24 (1977)
Demam	100%	100%	92%
Sakit Kepala	88,6%	52,9%	79%
Nyeri Persendian	50%	35,3%	46%
Nyeri Otot	61,4%	35,3%	79%
Nyeri retro orbital	22,7%	-	29%
Rash	20,5%	-	4%
Limpadenopati	18,2%	-	4%

Gangguan gastro intestinal berupa mual (90,9%), muntah (61,4%), nyeri abdomen (75%), hepatomegali (20,5%) dan splenomegali (2,3%) juga didapatkan pada kelompok Non Dengue .Soewandojo (1997) juga mendapatkan gangguan gastro intestinal tersebut, berupa mual (64,7%), muntah (41,2%), nyeri abdomen (52,9%), sedangkan Timothy (1977) mendapatkan mual dan muntah (71%), hepatomegali (25%) (24,25) (Tabel 13) .

Tabel 13

## Perbandingan Gangguan Gastro Intestinal Pada Non Dengue Dengan Peneliti Lain

Gangguan Gastro Intestinal	Lukas N=44	Soewandojo N=17 (1997)	Timothy N=24 (1977)
Mual	90,9%	64,7%	71%
Muntah	61,4%	41,2%	71%
Nyeri Abdomen	75%	52,9%	-
Hepatomegali	20,5%	-	25%

Manifestasi perdarahan berupa uji torniket positif didapatkan pada 100% kelompok Dengue, hal ini seperti yang didapatkan oleh Soeharyo (1990) dan Soebagyo (1996). Sedangkan Banteng, Dindin, Niniek, Nelwan, Pangalila mendapatkan uji torniket positif berturut – turut sebesar : 89,41% ; 11,76% ; 77% ; 74,8% dan 73% . Manifestasi perdarahan yang lain adalah petekiae (73,1%), perdarahan gusi (19,2%), epistaksis (26,9%), hematemesis dan melena (7,7%) . Dindin (1996) dan Nelwan (1997) mendapatkan angka yang hampir sama untuk petekiae sebesar 75,78% dan 72,3% . Sedangkan Banteng (1991) sebesar 32,94%, Niniek (1996) sebesar 33%, Soebagyo (1996) sebesar 58,2% dan Pangalila (1997) sebesar 27% . Untuk perdarahan gusi Niniek mendapatkan angka yang hampir sama yaitu sebesar 19% . Sedangkan Soeharyo sebesar 4,54%, Banteng sebesar 10,5%, Dindin sebesar 9,34%, Nelwan sebesar 8,4%, pangalila sebesar 1% dan Soebagyo sebesar 8,95% . Untuk epistaksis , Soeharyo sebesar 40,9%, Banteng sebesar 37,65%, Dindin sebesar 32,53%, Niniek sebesar 43%, Nelwan sebesar 22,3% dan Pangalila sebesar 7% . Sedangkan hematemesis dan melena masing – masing mendapatkan angka yang hampir sama yaitu kurang dari 10% (6,20,21,22,23,24) (tabel 14) .

Tabel 14

## Perbandingan Manifestasi Perdarahan Pada Dengue Dengan Peneliti Lain

Manifestasi Perdarahan	Lukas N=44	Soeharyo N=44 (1990)	Banteng N=85 (1991)	Dindin N=289 (1996)	Ninieck N=97 (1996)	Nelwan N=202 (1997)	Pangalila N=110 (1997)	Soebagyo N=67 (1996)
Uji Torniket +	100%	100%	89,41%	11,76%	77%	74,8%	73%	100%
Petekiae	73,1%	-	32,94%	75,78%	33%	72,3%	27%	58,2%
Perdarahan Gusi	19,2%	4,54%	10,58%	9,34%	19%	8,4%	1%	8,95%
Epistaksis	26,9%	40,9%	37,65%	32,53%	43%	22,3%	7%	-
Hematemesis	7,7%	-	4,71%	-	8%	2%	4%	-
Melena	7,7%	-	4,71%	0,35%	5%	5,9%	14%	2,98%

Pada kelompok Non Dengue manifestasi perdarahan yang terjadi sama dengan kelompok Dengue yaitu berupa uji torniket positif (100%), petekiae (72,7%), perdarahan gusi (29,5%), epistaksis (11,4%), hematemesis (4,5%) dan melena (9,1%). Dari hasil penelitian Timothy di Fiji mendapatkan angka yang berbeda, uji torniket positif (15%), petekiae (0%), perdarahan gusi (8%), epistaksis (33%), hematemesis (46%) dan melena (4%) (25) (tabel 15).

Tabel 15

## Perbandingan Manifestasi Perdarahan Pada Non Dengue Dengan Peneliti Lain

Manifestasi Perdarahan	Lukas N=44	Timothy N=24 (1977)
Uji Torniket Positif	100%	5%
Petekiae	72,7%	0%
Perdarahan Gusi	29,5%	8%
Epistaksis	11,4%	33%
Hematemesis	4,5%	46%
Melena	9,1%	4%

Dari hasil uji beda dengan "chi- square" hanya didapatkan manifestasi klinis yang tidak spesifik berupa nyeri persendian yang berbeda bermakna antara kelompok Dengue dan Non Dengue .

### **5.3. Laboratorium**

Dari hasil pemeriksaan laboratorium didapatkan bahwa kadar hemoglobin dan hematokrit kelompok Dengue maupun Non Dengue pada hari pertama lebih tinggi dibandingkan hari – hari berikutnya . Ini kemungkinan sama – sama terjadinya hemokonsentrasi akibat adanya kebocoran plasma . Sedangkan jumlah lekosit pada kelompok Non Dengue lebih tinggi daripada kelompok Dengue walaupun sama – sama tidak terjadi lekositosis . Demikian juga jumlah trombosit pada kelompok Non Dengue lebih tinggi dibandingkan kelompok Dengue, dimana pada Dengue terjadi trombositopenia yang lebih berat . Jumlah trombosit ini akan meningkat pada hari berikutnya . Ada perbedaan bermakna dalam hal jumlah trombosit pada hari pertama pemeriksaan antara kelompok Dengue dan Non Dengue . Hasil pemeriksaan PPT dan PTTK untuk kelompok Dengue dan Non Dengue tidak banyak berbeda dimana PPT dan PTTK akan lebih panjang pada hari – hari awal sakit .

### **5.4 Derajat Penyakit**

Sesuai dengan kriteria WHO 1986 dimana Pada DBD terjadi hemokonsentrasi dan trombositopeni (jumlah trombosit kurang dari 100.000/mm<sup>3</sup>), dari hasil penelitian untuk kelompok Dengue didapatkan Demam Dengue (76,9%) dan Demam Berdarah Dengue (23,1%) . Hal ini kemungkinan pada Demam Dengue telah mendapatkan rehidrasi sejak dari unit Gawat Darurat sehingga tidak ada hemokonsentrasi . Menurut derajat penyakitnya dari 23,1% terdiri dari 3,8% DBD I, 11,6% DBD II dan 7,7% DSS. Hal ini sesuai dengan penelitian Banteng (1991), Niniek (1996) dan Soebagyo (1996) yang mendapatkan proporsi DBD II paling banyak dibanding DBD I dan DSS (DBD III + DBD IV) . Sedangkan Soeharyo (1990) mendapatkan DBD I sebesar 59,10% (6,20,22,23) (tabel 16) .

Tabel 16

## Perbandingan Derajat Penyakit Dengue Dengan Peneliti Lain

Derajat Penyakit	Lukas N=26	Soeharyo N=44 (1990)	Banteng N=85 (1991)	Niniek N=97 (1996)	Soebagyo N=74 (1996)
Demam Dengue	76,9%	-	-	-	-
DBD I	3,8%	59,10%	28,24%	13,40%	81,1%
DBD II	11,6%	36,36%	48,23%	75,26%	18,9%
DSS	7,7%	4,54%	23,53%	11,34%	-

Sedangkan dari kelompok Non Dengue (serologi negatif) bila digunakan Kriteria WHO 1986 didapatkan Demam Dengue sebesar 84,1% dan DBD sebesar 15,9% . Hal ini juga dimungkinkan bahwa telah terjadi rehidrasi pada awal perawatan .

### 5.5. Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini terdapat beberapa keterbatasan :

1. Responden yang ikut dalam penelitian ini kadang – kadang telah mendapat terapi cairan (infus) sejak awal perawatan sehingga kesulitan dalam menentukan ada tidaknya hemokonsentrasi .
2. Laboratorim yang digunakan untuk pemeriksaan sampel darah adalah Laboratorium GAKI Fakultas kedokteran UNDIP yang hanya memberikan pelayanan pada jam kerja , sehingga bila ada responden yang datang di luar jam kerja terjadi keterlambatan pemeriksaan .
3. Pengambilan sampel darah untuk uji serologi yang dilakukan pada hari pertama penelitian, hari pulang perawatan dan hari kontrol (14 hari dari hari pertama ) kadang – kadang sulit untuk mendapatkan ketiganya , berhubung responden tidak datang kontrol sesuai dengan saran waktu pulang dari rumah sakit .

## BAB VI

### RINGKASAN, KESIMPULAN DAN SARAN

#### 6.1. Ringkasan

Infeksi virus dengue yang menyebabkan penyakit Demam Berdarah Dengue telah menjadi pandemi global, yang dimulai dari Asia Tenggara setelah perang dunia II dan meningkat selama 15 tahun terakhir. Di Indonesia sejak tahun 1993 penyakit ini telah berjangkit di 27 propinsi dan telah menyebar di daerah perkotaan maupun pedesaan dengan angka kesakitan yang terus meningkat setiap tahun. Proporsi kelompok umur dewasa dari tahun ke tahun cenderung meningkat.

Patogenesis virus Dengue dapat menyebabkan DBD sampai sekarang masih belum jelas. Banyak teori yang telah dikemukakan diantaranya teori virulensi virus, teori imunopatologi, teori antigen antibodi, teori *infection enhancing antibody*, teori mediator dan teori – teori yang lain.

Diagnosis DBD sampai sekarang masih menggunakan kriteria WHO 1986 yang berdasarkan penelitian pada anak – anak. Dengan manifestasi klinik yang bermacam – macam yaitu asimtomatik, Demam Dengue dan Demam Berdarah Dengue. DBD terjadi karena adanya kebocoran plasma yang ditandai dengan peningkatan hematokrit (hemokonsentrasi) yang dapat menyebabkan syok dan kematian.

Hasil pemeriksaan laboratorium yang mencolok adanya peningkatan hematokrit dan trombositopenia. Diagnosis pasti dengan pemeriksaan isolasi virus, tapi sulit menemukan virus karena periode viremia sangat singkat. Uji serologi dapat dikerjakan dengan beberapa cara, namun untuk saat ini metoda Ig G/Ig M Capture Elisa dianggap sebagai yang paling baik.

Sejak Juni 1995 – Mei 1996 telah terkumpul sebanyak 70 orang yang memenuhi kriteria inklusi untuk dilakukan penelitian, 26 orang (37,1%) menunjukkan hasil serologi Dengue positif dan 44 orang (62,9%) dengan hasil uji serologi negatif.

Rerata umur untuk kelompok Dengue  $22,5 \pm 8,0$  tahun yang hampir sama dengan kelompok Non Dengue ( $21,7 \pm 8,3$  tahun) .Jenis kelamin perempuan kelompok dengue maupun Non Dengue paling banyak terkena infeksi .

Penderita mengalami demam selama 2 – 5 hari sebelum dirawat di rumah sakit . Untuk kelompok Dengue dan Non Dengue , manifestasi klinik yang mencolok yaitu demam dan sakit kepala , uji torniket positif dan adanya petekiae .Pemeriksaan laboratorium dari kedua kelompok memberikan hasil yang tidak jauh berbeda . Hanya pada kelompok Dengue terjadi trombositopeni yang lebih berat dibandingkan kelompok Non Dengue . Menurut derajat penyakit sesuai kriteria WHO 1986 dari kelompok Dengue didapatkan Demam Dengue (76,9%) dan DBD (23,1%), sedangkan kelompok Non Dengue didapatkan Demam Dengue (84,1%) dan DBD (15,9%) .

Dari perbandingan dengan penelitian lain ternyata juga didapatkan hasil yang hampir sama dimana infeksi virus Dengue menyerang kelompok umur antara 13 – 30 tahun dengan jenis kelamin laki – laki dan perempuan kurang lebih sama . Manifestasi klinik berupa demam, sakit kepala dengan gangguan gastro intestinal berupa mual, muntah, nyeri abdomen dan manifestasi perdarahan uji torniket positif, petekiae, epistaksis dan perdarahan gusi yang terjadi pada kelompok Dengue maupun Non Dengue . Untuk pemeriksaan laboratorium didapatkan trombositopeni dan hemokonsentrasi .Derajat penyakit bermacam – macam yaitu Demam Dengue, Demam Berdarah Dengue dan Dengue Syok Sindrom .

## 6.2. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian tentang pola penyakit Demam Berdarah Dengue dan Non Dengue pada orang dewasa di RSUP. Dr. Kariadi Semarang dapat disimpulkan sebagai berikut :

1. Pola penyakit Demam Berdarah Dengue dan Non Dengue pada orang dewasa tidak jauh berbeda , di mana tidak ada yang spesifik .

2. Ketepatan diagnosis klinis infeksi Dengue (kriteria WHO 1986) dengan konfirmasi uji serologis dengan metoda Ig M dan Ig G Capture Elisa 37,1% .
3. Banyak infeksi lain (Non Dengue) yang memberikan gambaran klinis maupun laboratorium hampir sama dengan infeksi Dengue (kriteria WHO 1986) .

### 6.3. Saran

1. Penelitian ini masih perlu dilanjutkan untuk mencari etiologi dari infeksi Non Dengue yang memberikan gambaran klinis dan laboratorium hampir sama dengan infeksi akibat virus Dengue .
2. Peningkatan kewaspadaan para klinisi terhadap kejadian Demam Berdarah Dengue yang mempunyai kecenderungan *over diagnosis* . Lebih dari 60% kasus tersangka DBD ternyata bukan infeksi Dengue .
3. Mengingat ketepatan diagnosis klinis sesuai kriteria WHO 1986 hanya 37,1% , maka perlu dilakukan modifikasi kriteria tersebut agar dapat digunakan pada orang dewasa, berhubung kriteria WHO tersebut berdasarkan hasil penelitian pada anak – anak .

## SUMMARY, CONCLUSIONS AND RECOMMENDATION

### Summary

Dengue virus infection leading to Dengue Haemorrhagic Fever (DHF) disease has become global pandemic, beginning to develop in South East Asian after the second world war and increasing for the last 15 years. In Indonesia this disease has grown in 27 provinces and spread out to urban and rural areas with continuous annual suffering rate. Adult aged group proportion has tended to increase from year to year.

Dengue virus pathogenesis leading to DHF has not been clear far. Many theories have been suggested, among others are virus virulence theory, immunopathology theory, antibody antigen theory, infection enhancing antibody theory, mediator theory and others.

Up till now DHF diagnosis has been using the 1986 WHO criteria which are based on the study of children. Clinical manifestation has been varied: asymptomatic, Dengue fever, and Dengue Haemorrhagic Fever. DHF occurs because of leakage plasma, indicated by haematocrit increase which may have contributed to shock and death.

Laboratory examination has shown conspicuous increase in haematocrit and thrombocytopenia. The diagnosis had been done with virus isolated, but it is difficult to find any virus because of very short viremia period. Serological test can be carried out in many ways, but at present Ig G/Ig M Capture Elisa is considered the best.

Since June 1995 – May 1996, 70 person inclusive of research criteria had been gathered, 26 (37,1%) showed positive result of Dengue serology and 44 (62,9%) negative serological test result. Average age for the Dengue group was  $22,5 \pm 8,0$  year which was almost the same as the Non Dengue group ( $21,7 \pm 8,3$  year). Female gender Dengue and Non Dengue group had been most liable to infection. The patients had 2 – 5 day fever before treatment in the hospital. For the Dengue and Non Dengue groups, the striking manifestations were fever and headache, the tourniquet test was positive and petechiae occurred. The laboratory examination of the two group showed similar result. In the

Dengue group, however, thrombocytopenia was found to be heavier compared with that in the Non Dengue group. Judged from the degree of illness based on 1986 WHO criteria in the Dengue group: Dengue Fever was found to be 76,9% and DHF 23,1%, whereas in the Non Dengue group; Dengue Fever was found to be 84,1% and DHF 15,9%.

Other studies proved to have similar result in which Dengue virus infection attacked 13 – 30 aged group, with relatively the same number of both male and female. The clinical manifestations were fever, headache with gastrointestinal disorders such as nausea, vomiting, abdominal pain and positive tourniquet test, bleeding manifestation, petechiae, epistaxis and gum bleeding which occurred to both Dengue or Non Dengue group. Thrombocytopenia and haemoconcentration were shown in the laboratory test. The degree of illness varied: Dengue Fever, Dengue Haemorrhagic Fever and Dengue Shock Syndrome.

### **Conclusions**

Based on the result of the study of the pattern of Dengue and Non Dengue Haemorrhagic Fever upon adults at Dr. Kariadi Hospital, Semarang, The following conclusions can be drawn:

1. The pattern of Dengue and Non Dengue Haemorrhagic Fever is not quite different, in which there is nothing specific.
2. The accuracy of the clinical diagnosis of Dengue Infection (1986 WHO criteria) is confirmed by serological test using Ig G and Ig Mcapture Elisa 37,1%.
3. There are many other infections (Non Dengue) which show both clinical and laboratory illustrations which are nearly the same as Dengue infection (1986 WHO criteria).

## Recommendation

1. It is necessary to continue this study in order to find out the etiology of Non Dengue infection which presents clinical and laboratory illustration similar to the infection caused by Dengue viruses .
2. It is necessary to diagnosis DHF accurately, because more than 60% cases of diagnosed DHF are non caused by Dengue viruses .
3. Since the clinical diagnosis accuracy based on 1986 WHO criteria is only 37,1%, modification of criteria should be made in order to be used upon adults because the WHO crireria have been established based on the result of a children study .

## DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Dengue Haemorrhagic Fever : diagnosis, treatment and control. WHO, Geneva, 1986
2. Gubler DJ, Clark GG. Dengue/Dengue Hemorrhagic Fever : The Emergence of a Global Health Problem . Emerging Infectious Diseases Vol 1 (2). Medscape Inc, USA : 55-57
3. Abednego HM. Perkembangan 5 Tahun Demam Berdarah Dengue di Indonesia . Acta Medica Indonesiana. Publikasi Ilmiah Perhimpunan Spesialis Penyakit Dalam Indonesia, Vol XXIX, 1997 : 5 – 19
4. Soedarmo SP. Demam Berdarah Dengue di Indonesia dan Dunia Situasi Sekarang dan Harapan di Masa Mendatang .Naskah Lengkap Simposium Tiga Dekade Demam Berdarah Dengue di Indonesia . Biro Penerbit RS Sumber Waras Bagian Ilmu Kesehatan Anak , Jakarta, 1997 : 1 – 13
5. Suroso T. A Review of Dengue Hemorrhagic Fever and Its Control in Indonesia . Seminar Recent Advances in Molecular Diagnostics. Pusat Kedokteran Tropis Universitas Gajah Mada, Yogyakarta , 1997 : 4 – 17
6. Hadisaputro S. Aspek Klinik Demam Berdarah Dengue (DBD) Dewasa . Tropical Disease Update. Badan Penerbit Universitas Diponegoro, Semarang, 1991 : 49 – 64
7. Richards AL, Bagus R, Baso SM, Follows GA, et al. The First Reported Outbreak of Dengue Hemorrhagic Fever in Irian Jaya, Indonesia. Am.J.Trop.Med.Hyg. 57 (1)1997: 49 – 55
8. Sanford JPA. Arbovirus Infection . Harrison's Principle of Internal Medicine. 12<sup>th</sup>. Wilson JD,Mc Graw Hill, New York, 1991 : 725 – 39
9. Monath TP. Flavivirus (Yellow Fever, Dengue, and St. Louis Encephalitis). Principles and Practice of Infectious Diseases. 3<sup>rd</sup> . Churchill Livingstone Inc, USA, 1990: 1248 – 50
10. Hotta S. Fifty Years of Dengue Research. Yukosha Printing House, Kobe, Japan ,1995

11. Sutaryo. Perkembangan Patogenesis Demam Berdarah Dengue . Naskah lengkap Simposium Tiga Dekade Demam Berdarah Dengue di Indonesia . Biro Penerbit RS. Sumber Waras Bagian Ilmu Kesehatan Anak , Jakarta, 1997: 93 – 101
12. Soesatyo MHNE. Hand out Imunopatologi Infeksi Dengue .Dipresentasikan pada acara Workshop on Molecular Biology of Dengue Virus . Yogyakarta 9 –19 September 1997
13. Hadinegoro SRR. Telaah Endotoksemia pada Perjalanan Penyakit Demam Berdarah Dengue . Disertasi, Universitas Indonesia , 1996
14. Riyanto B. Demam Berdarah Dengue pada Penderita Dewasa . Tropical Disease Update. Badan Penerbit Universitas Diponegoro, Semarang, 1991 : 39 – 48
15. Diaz A, Kouri G, Guzman MG, Lobaina L, et al. Description of The Clinical Picture of Dengue Hemorrhagic Fever/Dengue Shock Syndrome(DHF/DSS) in Adult .PAHO Bulletin 22 (2), 1988 : 133 – 43
16. Pan American Health Organization . Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in The Americas : Guidelines for Prevention and Control. Scientific Publication No.548, Washinton DC, 1994
17. Sutaryo. Serological and Cytological Diagnosis of Dengue Fever. Acta Medica Indonesiana. Publikasi Ilmiah Perhimpunan Spesialis Penyakit Dalam Indonesia. Vol XXIX, 1997 : 49 – 53
18. Tan R, Kurniawan H, Hartati S, Widaja S, Jennings GB. Comparative Sensitivity of Laboratory Methods to Diagnose Dengue Virus Infection at Husada Hospital, Jakarta. Southeast Asian J. Trop. Med Public Health. Vol 25, No 2,1994 : 262 – 5
19. Gelfand JA, Dinarello CA. Alternations in Body Temperature. Harrison's Principles of Internal Medicine. Vol 1.14<sup>th</sup> . Mc Graw-Hill, New York, 1998 : 849
20. Wibisono BH. Aspek Klinis Demam Berdarah Dengue Pada Orang Dewasa. Laporan Penelitian .Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNDIP/RS Dr. Kariadi, Semarang, 1992
21. Hardiono D, Sudjana P, Jusuf H. Pola Penyakit Demam Berdarah Dengue di RS. Dr. Hasan Sadikin Bandung. Acta Medica Indonesiana. Publikasi Ilmiah Perhimpunan Spesialis Penyakit Dalam Indonesia ,Vol XXIX, 1997: 21 – 7

22. Rianty N, Djunaedi, Ismanoe G, Kalim H. Conservative Treatment and Mortality Rate of Dengue Hemorrhagic Fever in Adult Patients During 5 Years (1990-1995) at Dr. Saiful Anwar Regional General Hospital, Malang-Indonesia. *Acta Medica Indonesiana .Publikasi Ilmiah Perhimpunan Spesialis Penyakit Dalam Indonesia* , Vol XXIX , 1997 : 29 – 36
23. Loehoeri S, Sudarsana PA. Thrombocytopenia in The Adult Patient with Mild Dengue Infection : A Prospective Study of 74 Cases . *Acta Medica Indonesiana. Publikasi Ilmiah Perhimpunan Spesialis Penyakit Dalam Indonesia* , Vol XXIX. 1997 : 37 – 44
24. Pangalila PEA. Dengue Haemorrhagic Fever pada Remaja dan Dewasa (Demam Berdarah). Naskah Lengkap Simposium Tiga Dekade Demam Berdarah Dengue di Indonesia. Biro Penerbit RS Sumber Waras Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Jakarta, 1997 : 55 – 69
25. Kuberski T, Rosen L, Reed D, Mataika J. Clinical and Laboratory Observations on Patients with Primary and Secondary Dengue Type 1 Infection with Hemorrhagic Manifestations in Fiji. *The Am.J.of Trop.Med. and Hyg*, Vol 26, 1977 : 775 - 83