

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Infeksi Dengue**

##### **2.1.1 Definisi**

Infeksi dengue adalah infeksi yang disebabkan oleh virus dengue yang termasuk grup arbovirus.<sup>16</sup> Virus tersebut memiliki empat serotipe antigen berbeda yang ditularkan kepada manusia melalui nyamuk *Aedes aegypti*. Virus ini umumnya menyebabkan sindrom ringan, demam dengue, di daerah tropis Amerika dan Afrika, dan sindrom parah, Demam Berdarah Dengue / Sindrom Syok Dengue (DBD / SSD), pada anak-anak di Asia Tenggara.<sup>17</sup> Infeksi dengue dapat menampilkan manifestasi klinis yang bervariasi, bisa asimtomatik, demam tidak khas (sindrom viral), Demam Dengue (DD), Demam Berdarah Dengue (DBD), atau Sindrom Syok Dengue (SSD).<sup>3</sup>

#### **2.2 Demam Berdarah Dengue**

Demam Berdarah Dengue adalah penyakit mematikan dan kini menjadi penyebab kematian anak di beberapa negara Asia.<sup>18</sup> Demam Berdarah Dengue biasanya terjadi pada anak usia kurang dari 15 tahun di daerah hiperendemik pada infeksi dengue berulang. Akan tetapi, kejadian Demam Berdarah Dengue pada orang dewasa saat ini menunjukkan adanya peningkatan.<sup>3</sup>

Secara klinis, Demam Berdarah Dengue ditandai dengan empat gejala dan tanda utama yaitu demam, manifestasi perdarahan, trombositopenia, dan

kebocoran plasma.<sup>3,18,19</sup> Perubahan patofisiologi mayor yang menunjukkan beratnya penyakit demam berdarah dengue dan membedakannya dengan demam dengue, adalah hemoestasis abnormal dan kebocoran plasma selektif di pleura dan rongga perut.<sup>3</sup>

Demam Berdarah Dengue memiliki tiga fase yaitu fase febril/demam, fase toksik/kritis, dan fase pemulihan.

- 1) Pada fase febril, awalnya pasien mengalami demam tinggi mendadak (39-40°C) dengan disertai rasa tidak enak badan, sakit kepala, mual, muntah, nyeri otot, dan kadang dapat terjadi sakit perut. Pada fase febril akut yang terjadi pada rentang waktu sekitar 2-7 hari, akan terjadi manifestasi perdarahan dimana umumnya pada tingkat yang ringan, yaitu sering ditemukan peteki pada kulit dan pada pemeriksaan tes tourniquet sering didapat hasil positif. Sedangkan perdarahan pada hidung, saluran cerna, dan gusi lebih jarang terjadi dibandingkan peteki. Hepatomegali biasanya dapat terjadi, umumnya hepar teraba lunak dan sakit serta tanpa disertai *jaundice*.<sup>20,21</sup> Pada akhir fase febril, Demam Berdarah Dengue rawan berkembang menjadi Sindrom Syok Dengue (SSD) karena kebocoran plasma. Adanya tanda bahaya seperti muntah terus menerus, nyeri abdominal, lesu, iritabilitas atau oliguria sangatlah penting untuk melakukan intervensi dalam pencegahan syok.<sup>3</sup> Trombositopenia dan kenaikan hematokrit oleh karena kebocoran plasma umumnya didapatkan sebelum memasuki fase toksik.<sup>20,21,22</sup>

- 2) Pada fase toksik/ kritis akan terjadi penurunan suhu tubuh secara tiba-tiba menjadi normal atau subnormal dan dapat terjadi kegagalan sirkulasi. Fase ini berlangsung dalam kisaran waktu 24-48 jam dimana pasien memasuki periode dengan risiko terbesar untuk manifestasi berat kebocoran plasma dan perdarahan. Saat periode ini, pasien perlu untuk dimonitor khususnya manifestasi perdarahan dan kebocoran plasma ke dalam pleura dan rongga perut untuk keperluan terapi penggantian cairan intravaskuler yang hilang. Komplikasi yang paling sering terjadi pada fase ini adalah syok. Pada periode ini, ekstremitas terasa dingin, lembab, badan panas, muka merah, keringat banyak, gelisah, iritabel, nyeri epigastrik, peteki tersebar di dahi dan tungkai, ekimosis spontan, mudah memar, berdarah pada pungsi vena, ruam makulopapular, sianosis mulut dan perifer, pernafasan cepat dan berat, nadi terasa lemah cepat, suara jantung halus, hepar membesar 4-6 cm di bawah tepi costa, teraba keras dan agak nyeri. Kurang dari 10% terjadi ekimosis atau perdarahan saluran cerna.<sup>20,21,22</sup>
- 3) Sesudah memasuki masa kritis, penderita akan memasuki fase pemulihan. Berakhirnya fase kritis ditandai dengan berhentinya kebocoran plasma dan terjadinya reabsorpsi. Indikator bahwa pasien telah memasuki fase pemulihan adalah kembalinya nafsu makan, tanda vital stabil, bradikardi, hematokrit kembali normal, peningkatan output urin, dan ruam. Pada titik ini, perlu dipastikan bahwa volume intravascular telah stabil dan reabsorpsi telah terjadi, serta mencegah

terjadinya overload cairan merupakan hal yang sangat penting. Pada fase pemulihan, mayoritas pasien memulih dengan cepat tanpa adanya gejala sisa.<sup>20,21,22</sup>

### **2.2.1 Epidemiologi**

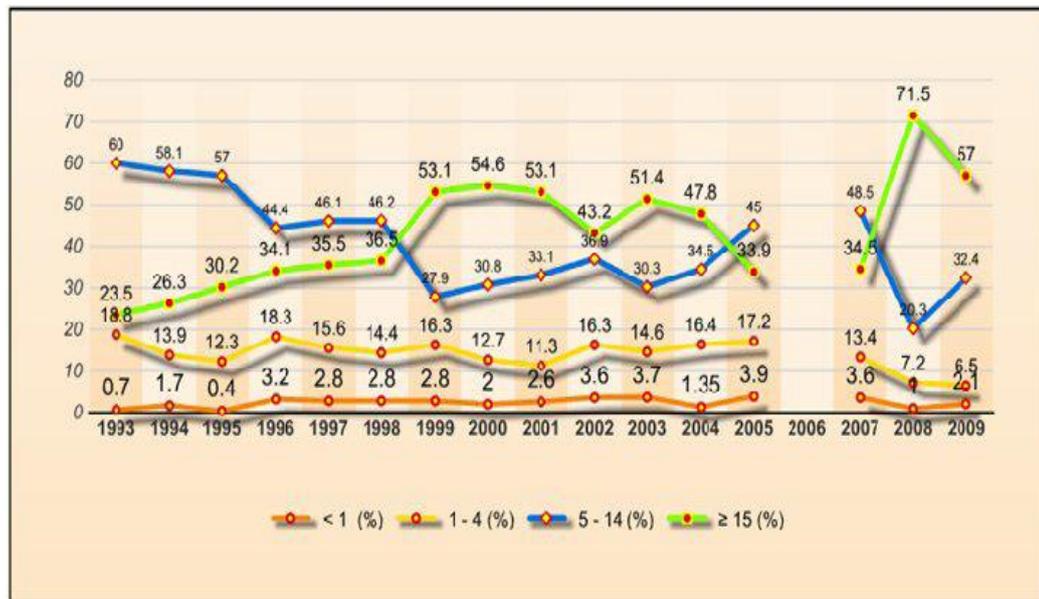
Demam Berdarah Dengue banyak ditemukan di daerah tropis dan subtropis. Dalam 50 tahun terakhir insiden penyakit ini meningkat 30 kali dan diperkirakan kurang lebih 50 juta infeksi dengue terjadi setiap tahunnya. Sebanyak 2,5 milyar orang tinggal di daerah endemis dan 1,8 milyar berada di Asia Tenggara dan Pasifik Barat, dimana hampir 75% menanggung beban penyakit global karena demam dengue.<sup>13</sup> Data dari seluruh dunia menunjukkan bahwa Asia menempati urutan pertama dalam jumlah penderita DBD setiap tahunnya. Sementara itu, terhitung sejak tahun 1968 hingga tahun 2009, World Health Organization (WHO) mencatat negara Indonesia sebagai negara dengan kasus DBD tertinggi di Asia Tenggara. Hingga kini DBD masih merupakan salah satu masalah kesehatan utama di Indonesia. Jumlah penderita dan luas daerah penyebarannya semakin bertambah seiring dengan meningkatnya mobilitas dan kepadatan penduduk.<sup>4</sup>

Penyakit DBD masih merupakan permasalahan kesehatan serius di provinsi Jawa Tengah, terbukti 35 kabupaten/ kota sudah pernah terjangkit penyakit DBD. Angka kesakitan/Incidence Rate(IR) DBD di Provinsi Jawa Tengah pada tahun 2012 sebesar 19,29/100.000 penduduk, kondisi ini meningkat bila dibandingkan dengan tahun 2011 (15,27/100.000 penduduk) namun masih dalam target nasional yaitu <20/100.000 penduduk.<sup>6</sup>

Angka kematian/Case Fatality Rate (CFR) DBD di Jawa Tengah tahun 2012 sebesar 1,52%, lebih tinggi dibanding tahun 2011 sebesar 0.93%. Sebanyak 20 kabupaten/kota di Jawa Tengah memiliki angka kematian lebih dari 1 %.<sup>6</sup>

Persentase perbandingan jumlah kasus Demam Berdarah Dengue perkelompok usia dari tahun ke tahun mulai 1993 sampai dengan tahun 2009 telah terjadi adanya pergeseran, yaitu:

- Dari tahun 1993 sampai dengan tahun 1998 kelompok usia terbesar kasus Demam Berdarah Dengue adalah kelompok usia 5-14 tahun,
- Dari tahun 1999 sampai dengan 2009 kelompok usia terbesar kasus Demam Berdarah Dengue cenderung pada kelompok usia  $\geq 15$  tahun.
- Berdasarkan data dari Ditjen PP & PL Depkes RI periode tahun 1968 sampai dengan 2009 puncak persentase jumlah kasus Demam Berdarah Dengue pada pasien usia  $\geq 15$  tahun dengan peningkatan yang paling tajam terjadi pada tahun 2008 yaitu sebesar 71,5% dari 137.469 kasus Demam Berdarah Dengue di Indonesia, dimana persentase sebelumnya adalah 34% dari 158.115 kasus. Pada tahun 2009 terjadi penurunan persentase dibanding tahun 2008 menjadi sebesar 57% dari 158.912 kasus.<sup>4</sup>



Gambar 1. Persentase Kasus DBD Berdasarkan Kelompok Usia tahun 1993-2009

(Sumber: Ditjen PP & PL Depkes RI, 2009)<sup>4</sup>

## 2.2.2 Profil Klinis

Penyakit Demam Berdarah Dengue dikarakteristikan dengan gejala-gejala dan hasil pemeriksaan laboratorium sebagai berikut:<sup>3</sup>

### 2.2.2.1 Demam

Demam adalah regulasi menaikkan suhu tubuh yang merupakan respon fisiologi normal tubuh terhadap mediator yang dilepaskan pada fase akut DBD. Peningkatan suhu tubuh saat infeksi merupakan salah satu cara untuk mengganggu replikasi virus secara langsung.<sup>23</sup> Mediator penginduksi demam yang dominan yaitu sitokin seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, dan IL-6. Disamping menginduksi demam, terdapat pula sitokin yang berperan sebagai inhibitor demam, yaitu TGF- $\beta$  dan IL-10.<sup>24,25</sup> Manifestasi demam dikarakteristikan dengan peningkatan tinggi suhu tubuh secara mendadak (dapat mencapai 39-40 °C) tanpa

sebab yang jelas dan berlangsung terus-menerus selama 2-7 hari.<sup>3</sup> Demam dan level viremia yang terjadi pada fase febril saling berkaitan. Puncak viremia paling tinggi adalah tiga hingga empat hari pertama setelah onset demam pertama kali lalu kemudian turun dengan cepat dalam beberapa hari kemudian.<sup>21</sup>

#### **2.2.2.2 Perdarahan**

Manifestasi perdarahan disebabkan oleh vaskulopati, trombositopenia, disfungsi platelet, dan koagulopati.<sup>20</sup> Manifestasi ini dapat ditandai dengan tes tourniquet positif, peteki, ekimosis, purpura, perdarahan mukosa, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis, atau melena.<sup>3</sup>

Tes tourniquet positif dapat mengindikasikan peningkatan fragilitas kapiler yang dapat ditemukan pada fase awal febril. Hal ini kemungkinan merupakan efek langsung dari virus dengue dimana manifestasi ini muncul pada beberapa hari pertama sakit selama fase viremik.<sup>20</sup> Tes tourniquet yang positif mengindikasikan adanya kemungkinan infeksi dengue, bukan untuk memprediksi keparahan penyakit.<sup>26</sup>

Disfungsi platelet terjadi akibat tidak adanya adenosine diphosphate (ADP) pada pasien DBD. Sedangkan koagulopati disebabkan oleh penurunan beberapa faktor koagulasi yaitu protrombin, factor V, VII, VIII, IX, dan X, antitrombin dan  $\alpha_2$ -antiplasmin.<sup>20</sup>

#### **2.2.2.3 Pembesaran hepar**

Hepatomegali merupakan salah satu tanda klinis yang paling sering ditemukan pada DBD dipengaruhi oleh aktivasi sel limfosit T yang dapat merusak hepatoseluler. Adanya perdarahan spontan dapat berguna dalam memprediksi

kerusakan hepatoselular pada DBD.<sup>27</sup> Hepatomegali dapat ditemukan setelah beberapa hari terjadi demam.<sup>26</sup> Hepar membesar sehingga dapat teraba pada fase awal demam dan bervariasi dari hanya teraba sampai 2-4 cm di bawah arkus kostarum. Walaupun ukuran hepar tidak berkorelasi dengan beratnya sakit, tetapi pembesaran hepar ditemukan lebih sering pada keadaan syok dibandingkan dengan kasus tanpa syok.<sup>22,28</sup>

#### **2.2.2.4 Syok**

Setelah 2-7 hari demam, terjadi penurunan suhu tubuh dengan cepat disertai tanda gangguan sirkulasi dengan berbagai derajat beratnya sakit. Penderita dapat berkeringat, lemah, ekstremitas teraba dingin, serta menunjukkan perubahan denyut nadi dan tekanan darah. Kehilangan plasma yang signifikan menyebabkan syok hipovolemik.<sup>3</sup>

Berikut adalah tanda-tanda syok/ kegagalan sirkulasi:<sup>22</sup>

- Nadi cepat dan lemah
- Tekanan nadi sempit (<20 mmHg)
- Hipotensi (tekanan sistol <80 mmHg untuk usia <5 tahun, <90 mmHg untuk usia >5 tahun)
- Kulit dingin, lesu dan lemah

Jika syok terjadi pada volume plasma hilang akibat kebocoran, kadang hal ini didahului dengan tanda bahaya.<sup>26</sup> Tanpa penanganan yang adekuat, pasien dapat mati dalam 12-24 jam. Keadaan syok yang memanjang, dapat mengakibatkan komplikasi asidosis metabolik dan ketidakseimbangan elektrolit,

kegagalan multiorgan, perdarahan berat pada berbagai organ, yang tersering adalah hepar dan ginjal.<sup>3</sup>

#### **2.2.2.5 Kebocoran plasma**

Kebocoran plasma adalah patofisiologi utama Demam Berdarah Dengue dan sekaligus yang membedakannya dengan Demam Dengue.<sup>3</sup> Kebocoran plasma selektif di pleura dan rongga perut merupakan patofisiologi mayor yang menunjukkan beratnya penyakit.<sup>3</sup> Bocornya plasma diakibatkan karena adanya peningkatan permeabilitas kapiler. Peningkatan permeabilitas kapiler tersebut dipacu oleh mediator-mediator seperti C3a, C5a saat fase febril akut dan menonjol pada fase toksik/kritis yang ditandai dengan adanya hemokonsentrasi, efusi pleura, asites, edema palpebra, ataupun hipoproteinemia (hipoalbuminemia), dan syok. Derajat hemokonsentrasi menggambarkan beratnya kebocoran plasma. Hal ini dapat dikurangi dengan terapi cairan intravena. Kenaikan hematokrit bisa jadi tidak ditemukan dikarenakan oleh perdarahan hebat atau penggantian cairan intravena sebelumnya. Efusi pleura dan asites biasanya hanya terdeteksi secara klinis setelah terapi cairan intravena, kecuali kebocoran plasma yang signifikan. Foto rontgen dekubitus lateral kanan dan USG digunakan untuk mendeteksi cairan pada dada dan abdomen, di samping itu udem dinding kandung empedu dapat mendeteksi secara klinis lebih dini.<sup>3,20,26</sup>

#### **2.2.3 Derajat Penyakit**

Demam Berdarah Dengue dapat dikategorikan menjadi dua, yaitu DBD tanpa syok dan DBD dengan syok/ Sindrom Syok Dengue (SSD). Menurut WHO 2011, derajat keparahan Demam Berdarah Dengue adalah sebagai berikut:<sup>3</sup>

Tabel 2. Derajat penyakit DBD menurut WHO 2011

Derajat	Tanda dan Gejala	Laboratorium
I	Demam dan manifestasi perdarahan (tes tourniquet positif) dan terdapat kebocoran plasma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombositopenia &lt; 100.000 sel/mm<sup>3</sup></li> <li>• Peningkatan hematokrit <math>\geq</math> 20%</li> </ul>
II	Derajat I disertai perdarahan spontan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombositopenia &lt; 100.000 sel/mm<sup>3</sup></li> <li>• Peningkatan hematokrit <math>\geq</math> 20%</li> </ul>
III*	Derajat I atau II disertai kegagalan sirkulasi (nadi lemah, tekanan darah sempit ( $\leq$ 20 mmHg), hipotensi, gelisah).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombositopenia &lt; 100.000 sel/mm<sup>3</sup></li> <li>• Peningkatan hematokrit <math>\geq</math> 20%</li> </ul>
IV*	Derajat III disertai syok berat dengan tekanan darah dan nadi tak terdeteksi.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombositopenia &lt; 100.000 sel/mm<sup>3</sup></li> <li>• Peningkatan hematokrit <math>\geq</math> 20%</li> </ul>

Keterangan :

\* : DHF Derajat III dan IV merupakan kategori Sindrom Syok Dengue (SSD)<sup>3</sup>

## 2.2.4 Diagnosis Klinis

### 2.2.4.1 Definisi kasus untuk DBD

Semua manifestasi berikut:<sup>29</sup>

- 1) Demam mendadak selama 2-7 hari
- 2) Manifestasi perdarahan, diketahui dari hal-hal berikut:
  - Tes tourniquet positif
  - Peteki
  - Ekimosis/ purpura
  - Perdarahan mukosa, traktus gastrointestinal, tempat injeksi, atau tempat lain.
- 3) Jumlah trombosit  $\leq 100.000$  sel/mm
- 4) Kebocoran plasma karena peningkatan permeabilitas kapiler, diketahui dari hal-hal berikut:
  - Peningkatan hematokrit/ hemokonsentrasi  $\geq 20\%$  atau penurunan pada fase pemulihan
  - Efusi pleura
  - Asites
  - Hipoproteinemia/ albuminemia

### 2.2.4.2 Definisi kasus untuk SSD

Kriteria Demam Berdarah Dengue di atas dengan tanda-tanda kegagalan sirkulasi berikut:<sup>29</sup>

- 1) Nadi cepat dan lemah, dan
- 2) Tekanan nadi yang sempit ( $<20$  mmHg (2.7 kPa) )

Atau manifestasi berikut:

- 1) Hipotensi sesuai usia (tekanan sistol <80 mmHg untuk usia <5 tahun, <90 mmHg untuk usia >5 tahun<sup>22</sup>), dan
- 2) Kulit lembab, dingin, dan tampak gelisah

#### **2.2.4.3 Pedoman diagnosis DBD/SSD**

Manifestasi berikut ini dipilih sebagai diagnosis sementara dari DBD dimana penggunaan kriteria ini bermaksud untuk membantu pelayan kesehatan dalam menegakkan diagnosis dini, sebelum terjadinya syok, serta untuk menghindari overdiagnosis.<sup>29</sup>

##### 1) Klinis

Berikut adalah manifestasi klinis yang penting sebagai indikator penyakit DBD/SSD:

- Demam tinggi dengan onset akut
- Manifestasi perdarahan
- Hepatomegali
- Syok

##### 2) Laboratorium

Berikut adalah hasil pemeriksaan laboratorium yang menunjang pengamatan klinis di atas:

- Trombositopenia ( $100.000 \text{ sel/mm}^3$  atau lebih rendah)
- Hemokonsentrasi (terjadi peningkatan hemokonsentrasi  $\geq 20\%$ )

Diagnosis DBD/SSD yaitu didapatkannya 2 kriteria klinis dan 1 kriteria laboratorium (atau minimal terjadi peningkatan hematokrit).<sup>29</sup>

## **2.2.5 Faktor yang Mempengaruhi Keparahan DBD**

### **2.2.5.1 Usia<sup>9</sup>**

Demam Berdarah Dengue di Asia Tenggara merupakan penyakit yang banyak menyerang anak usia di bawah 15 tahun. Namun beberapa tahun terakhir kejadian pada usia dewasa meningkat.<sup>3</sup>

Dari tahun 1993 sampai dengan tahun 1998 kelompok usia terbesar kasus DBD adalah kelompok usia 5-14 tahun. Sedangkan tahun pada tahun 1999 sampai dengan 2009 kelompok usia terbesar kasus DBD cenderung pada kelompok  $\geq 15$  tahun.<sup>4</sup>

#### **2.2.5.1.1 DBD pada Anak**

Pada anak, manifestasi klinis yang paling umum yaitu demam. Tipe demam yang sebagian besar terjadi adalah demam tinggi secara terus-menerus yang berlangsung rata-rata 5,47 hari (2-12 hari).<sup>30,31</sup> Disamping itu, manifestasi yang utama berupa ruam gatal.<sup>31</sup> Manifestasi lain yang sering muncul yaitu mual, muntah, tidak nafsu makan, sakit perut, perdarahan, dan hepatomegali.<sup>30,31</sup> Pada penelitian Dhooria, manifestasi perdarahan paling banyak berupa peteki.<sup>30</sup> Berbeda dengan penelitian Shahidulalam, perdarahan yang paling banyak terjadi adalah perdarahan subconjunctival.<sup>31</sup> Sedangkan beberapa penelitian yang lain menyatakan bahwa perdarahan gastrointestinal merupakan manifestasi perdarahan terbanyak.<sup>32,33</sup>

Jumlah trombosit pada penelitian Dhooria didapatkan bahwa semua pasien kurang dari  $100.000/\text{mm}^3$ , 59% dengan trombosit  $<50.000/\text{mm}^3$ , dengan rata-rata jumlah trombosit  $51,333/\text{mm}^3$ , namun hanya ada satu anak yang mengalami

perdarahan spontan, sehingga tidak didapatkan korelasi antara trombositopenia dengan perdaraha. Hal ini mengindikasikan bahwa penyebab perdarahan lebih mengarah ke agregasi trombosit dibanding reduksi.<sup>30</sup> Berbeda dengan penelitian Shahidulalam yang menyatakan adanya hubungan antara manifestasi perdarahan dengan trombositopenia.<sup>31</sup> Pasien DBD dengan jumlah trombosit kurang dari  $50.000/\text{mm}^3$  memiliki angka kematian enam kali lebih tinggi dibanding pasien dengan jumlah trombosit lebih dari  $50.000/\text{mm}^3$ .<sup>30</sup>

Pada penelitian Dhooria, kasus hepatomegali didapatkan 60%, sedangkan pada penelitian Ratageri didapatkan 87%.<sup>30,32</sup> Dalam studi tersebut, didapatkan pula rata-rata hematokrit sebesar 35,5% dan hanya 27% kasus memiliki hematokrit lebih dari 40%.<sup>30</sup> Sebagian besar pasien merupakan pasien DBD derajat II.<sup>30,32</sup> Kasus kematian sebesar 3,7% dimana semua pasien tergolong SSD.<sup>32</sup>

#### **2.2.5.1.2 DBD pada dewasa**

Penelitian yang dilakukan oleh Guilarde, menyatakan bahwa kasus dengue ringan dominan terjadi pada dewasa.<sup>34</sup> Menurut penelitian Tee yang dilakukan pada pasien dewasa didapatkan bahwa infeksi dengue yang berat lebih banyak terjadi pada usia lebih tua.<sup>9,35</sup> Pasien usia di atas 30 tahun dengan infeksi primer dan usia kurang dari 30 tahun dengan infeksi sekunder memiliki hubungan bermakna dengan terjadinya DBD/SSD.<sup>35</sup> Pada kasus berat karena DENV-3, tidak terdapat hubungan dengan infeksi sekunder pada dewasa.<sup>34</sup>

Tanda dan gejala pada pasien seperti tekanan darah, muntah, gejala saluran cerna atas, sakit perut, hepatomegali asites, dan efusi pleura tidak menunjukkan

adanya hubungan bermakna dengan terjadinya DBD. Pada pasien DBD dewasa, sebagian besar (74,4%) termasuk dalam kategori DBD derajat I dan II, dimana 25,6% mengalami hipotensi dan/atau syok.<sup>35</sup>

Pada studi observasional yang dilakukan oleh Bhaskar dkk pada pasien DBD dewasa, didapatkan bahwa demam merupakan manifestasi yang paling banyak dialami oleh pasien DBD dewasa yaitu sebesar 100% dengan lama rata-rata 4 hari. Di samping itu, perdarahan berupa peteki/purpura didapatkan pada 46% pasien, dan merupakan tanda klinis yang paling banyak dijumpai. Jumlah trombosit rata-rata sebesar 43.488 dengan 18% pasien memiliki jumlah trombosit kurang dari 20.000/mm<sup>3</sup>. Hepatomegali ditemukan pada 22% pasien. Sedangkan syok dialami oleh 12,5% pasien. Manifestasi kebocoran plasma digambarkan dengan adanya efusi pleura pada 62,5% pasien dengan pemeriksaan USG dan 27% kasus dengan pemeriksaan foto rontgen.<sup>11</sup>

#### **2.2.5.1.3 Perbedaan DBD pada Anak dan Dewasa**

Manifestasi klinis demam dengue sangat bervariasi berdasarkan usia. Bayi dan anak dapat berupa demam dengan ruam. Pada anak lebih besar dan dewasa terjadi demam ringan atau gejala klasik dengan demam tinggi mendadak, sakit kepala berat, nyeri retroorbita, nyeri otot dan sendi, dan ruam.<sup>1</sup> Beberapa penelitian menunjukkan bahwa usia muda dan tua berhubungan dengan dengue berat. Menurut rekomendasi WHO untuk tatalaksana bayi dan orang tua termasuk dalam pasien kelompok B yang harus dirujuk ke rumah sakit.<sup>36</sup>

Dibandingkan dengan anak, dewasa memiliki manifestasi yang lebih berat seperti sakit kepala tak tertahankan, dan nyeri otot, sendi atau tulang. Depresi,

insomnia, dan post-infeksi dapat menyebabkan masa penyembuhan yang memanjang. Bradikardi dan aritmia saat pemulihan lebih sering pada dewasa dibanding anak-anak. Secara umum, persentase DBD pada dewasa lebih rendah dibanding anak. Dewasa dengan DBD hampir sama dengan anak. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa kebocoran plasma lebih ringan pada dewasa. Namun berbagai negara terjadi kematian lebih banyak pada dewasa disebabkan keterlambatan diagnosis dari DBD/SSD dan insiden tertinggi adalah tertundanya transfusi darah pada perdarahan. Di samping itu, pasien pengguna obat-obatan analgesik seperti parasetamol, NSAID, dan antimuntah akan memperburuk hepar dan fungsi trombosit. Terkadang tidak ditemukan demam pada pasien dewasa.<sup>3</sup>

Penelitian yang telah dilakukan oleh Vannyda Namvongsa dkk pada tahun 2013 menunjukkan bahwa manifestasi klinis lebih banyak muncul pada anak termasuk manifestasi perdarahan meskipun tidak signifikan dibanding dewasa, namun pasien dewasa membutuhkan transfusi lebih banyak. Di samping itu, menurut penelitian Samantha dkk tahun 2005, manifestasi klinis yang berat lebih banyak terjadi pada bayi dan anak dibanding dewasa sehingga cenderung berkembang menjadi DBD/SSD. Namun berbeda dengan penelitian Vannyda, menurut penelitian Samantha, perdarahan internal meningkat seiring jumlah usia, selaras dengan penelitian Ole Wichmann tahun 2004. Penelitian Ole menunjukkan pada usia lebih tua, lebih banyak terjadi DBD dibanding DD, namun infeksi sekunder pada dewasa tidak berhubungan terhadap perkembangan menjadi DBD, sedangkan pada anak berhubungan secara signifikan. Manifestasi demam terjadi lebih lama pada anak, namun perbedaan tidak bermakna. Untuk manifestasi

trombositopenia, syok, dan kebocoran plasma cenderung lebih banyak pada anak dan menurun seiring bertambahnya usia. Terjadinya pembesaran hepar juga lebih banyak pada anak.<sup>7,8,9</sup>

Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada anak dan dewasa oleh Guzman, risiko kematian kasus DBD/SSD lebih tinggi pada bayi dan orang tua  $\geq 50$  tahun. Hal ini menunjukkan pola bipolar risiko kasus kematian pada penyakit DBD. Sedangkan risiko kematian pada anak usia 3-14 tahun hampir mencapai 15 kali dibanding dewasa muda usia 15-39 tahun.<sup>35,37</sup>

#### **2.2.5.2 Genetik**

Penelitian di Cuban menunjukkan bahwa orang Negro memiliki risiko lebih kecil terkena DBD/SSD dibanding Kaukasoid. Selain itu pada infeksi sekunder orang bergolongan darah AB memiliki risiko lebih besar untuk mengalami DHF derajat III dibanding derajat I dan II maupun demam dengue.<sup>36</sup>

Demam Berdarah Dengue, yang baru-baru ini juga telah diidentifikasi pada anak-anak yang terinfeksi dengue di Puerto Rico, ditandai dengan peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan hemostasis yang abnormal. Hal ini terjadi pada bayi kurang dari 1 tahun yang lahir dari ibu berdarah-kekebalan dan pada anak-anak 1 tahun dan lebih tua yang kebal terhadap satu serotipe virus dengue dan mengalami infeksi dengan serotipe kedua.<sup>17</sup>

#### **2.2.5.3 Infeksi Sekunder<sup>9</sup>**

Infeksi sekunder didapatkan dari hasil pemeriksaan dimana titer inhibisi hemaglutinasinya 1:2560 atau lebih, atau rasio IgG dan IgM lebih dari 1,8. Demam Berdarah Dengue kebanyakan terjadi pada pasien dengan infeksi

sekunder. Hubungan antara DBD dan infeksi sekunder melibatkan sistem imun. Imunitas bawaan seperti sistem komplemen dan sel NK maupun imunitas adaptif seperti humoral dan sel mediator, terlibat dalam proses ini. Kenaikan aktivitas imun, terutama pada infeksi sekunder menyebabkan respon sitokin berlebihan menghasilkan perubahan permeabilitas vaskuler. Di samping itu, produk virus berupa NS1 berpengaruh pada regulasi aktivasi komplemen dan permeabilitas vaskuler. Tanda dari DBD adalah peningkatan permeabilitas vaskuler sehingga mengakibatkan kebocoran plasma, penurunan volume intravaskuler, dan syok pada kasus berat. Kebocoran plasma khas terjadi pada pleura dan rongga peritoneum dan periode kebocoran singkat (24-48 jam). Perbaikan syok dengan cepat tanpa gejala sisa dan inflamasi pada pleura dan peritoneum mengindikasikan perubahan fungsional pada integritas vaskuler. Berbagai sitokin dengan efek peningkatan permeabilitas terlibat dalam patogenesis DBD. Meskipun peran penting dari sitokin dalam DBD belum diketahui, studi mengenai hal ini, menunjukkan pola respon sitokin diperkirakan berhubungan dengan pola *cross-recognition* dari sel T spesifik dengue. *Cross-reactive* sel T muncul menjadi defisit fungsional dalam aktivitas sitolitik tetapi produksi sitokin seperti TNF- $\alpha$ , IFN-g dan kemokin meningkat tajam. TNF- $\alpha$  berperan pada beberapa manifestasi berat seperti perdarahan pada hewan coba. Peningkatan permeabilitas vaskuler dapat menjadi perantara aktivasi sistem komplemen. Peningkatan level fragmen komplemen telah terbukti pada DBD. Beberapa fragmen komplemen seperti C3a dan C5a diketahui berefek meningkatkan permeabilitas.<sup>3</sup>

Pada penelitian Wichmann dkk, terdapat hasil bahwa infeksi dengue sekunder secara signifikan berhubungan dengan DBD pada anak namun tidak pada dewasa.<sup>9</sup> Begitupula pada penelitian Tee, pasien dengan infeksi dengue sekunder lebih parah pada pasien dengan usia kurang dari 30 tahun. Untuk pasien lebih dari 30 tahun, yang lebih parah adalah pada infeksi primer.<sup>35</sup>

#### **2.2.5.4 Faktor Koagulasi**

Infeksi dengue menyebabkan gangguan koagulasi. Prothrombine time (PT) dan Partial thromboplastin time (PTT) merupakan faktor predisposisi kejadian perdarahan pada penyakit DBD, dimana PTT lebih berpengaruh dibandingkan PT. APTT lebih dari 30 detik merupakan indeks prediksi perdarahan pada DBD. Jumlah trombosit dapat menjadi faktor predisposisi kematian, dengan risiko 6 kali lebih tinggi pada jumlah pasien <50.000/mikroliter dibanding dengan jumlah trombosit >50.000/mikroliter.<sup>38</sup>

#### **2.2.5.5 Status nutrisi**

Sebuah penelitian terhadap 245 bayi Vietnam dengan predominan infeksi dengue primer menunjukkan bahwa bayi dengan panjang dan berat badan rendah berjumlah lebih sedikit dibanding 533 bayi sehat. Pada penelitian lain pada 4.532 anak terkonfirmasi infeksi dengue menunjukkan bahwa anak dengan kurang gizi memiliki risiko SSD lebih besar.<sup>36</sup>

#### **2.2.5.6 Imunitas pejamu**

Banyak penelitian yang menunjukkan bahwa imunitas pejamu berperan pada penyakit DBD/SSD, yaitu respon *cell mediated*, produksi sitokin oleh sel *innate* dan respon imun spesifik, serta respon imunitas humoral.<sup>36</sup>

### **2.2.5.7 Penyakit komorbid**

Penyakit kronis seperti diabetes mellitus, hipertensi, asma, penyakit jantung iskemik, gagal ginjal kronik, dan sirosis hepatic merupakan faktor risiko yang berpengaruh terhadap penyakit yang lebih parah dan terjadinya komplikasi.<sup>3</sup>

### **2.2.5.8 Daerah Endemik<sup>9</sup>**

Di daerah endemik, orang dewasa dan anak yang lebih besar, kemungkinan besar telah terinfeksi dengue sebelumnya dan berisiko untuk terjadi infeksi sekunder.<sup>9</sup>

### **2.2.5.9 Virulensi Virus**

Pada studi terbaru, antigen NS1 virus dengue menunjukkan aktivasi regulasi komplemen dan berperan pada patogenesis DBD. Semakin banyak jumlah virus, semakin tinggi kemungkinan pasien mengalami DBD dibanding DD. Jumlah protein virus yaitu NS1 pun lebih banyak pada pasien DBD. Derajat banyaknya virus berkorelasi dengan keparahan penyakit seperti efusi pleura dan trombositopenia, sehingga keparahan penyakit dapat diketahui dari status virus dalam tubuh.<sup>3</sup>

DENV-3 merupakan serotipe virus dengue yang berpotensi menjadi faktor risiko keparahan penyakit dan yang paling sering dikaitkan dengan infeksi berat dan menimbulkan kematian.<sup>34,39</sup> Serotipe tersebut dapat menyebabkan *outcome* klinis berat pada infeksi primer pasien dewasa.<sup>34</sup> Pada anak maupun bayi, DENV-1 dan DENV-3 sering menjadi penyebab DBD pada infeksi primer.<sup>3</sup> DENV-3 merupakan serotipe yang dominan di Indonesia sejak 1978.<sup>39</sup> Pada infeksi sekunder, urutan serotipe merupakan hal penting dalam memastikan tingkat

keparahan penyakit. Penelitian di Thailand mengungkapkan bahwa DENV-1/DENV-2 dikaitkan dengan 500 kali lipat risiko DBD dibandingkan infeksi primer. Untuk DENV-3/DENV-2, memiliki risiko 150 kali lipat, dan DENV-4/DENV-2 berisiko 50 kali lipat menjadi DBD.<sup>3</sup>

### **2.2.6 Prognosis**

Diperkirakan 500.000 orang dengan dengue parah memerlukan rawat inap setiap tahun, sebagian besar di antaranya adalah anak-anak. Sekitar 2,5% dari mereka tidak dapat diselamatkan (meninggal dunia).<sup>1</sup>

Kematian terjadi pada 40-50% infeksi dengue yang disertai syok. Namun pada perawatan intensif kematian turun hingga kurang dari 2%. Ketahanan hidup secara langsung terkait dengan penanganan awal dan intensif.<sup>4</sup>