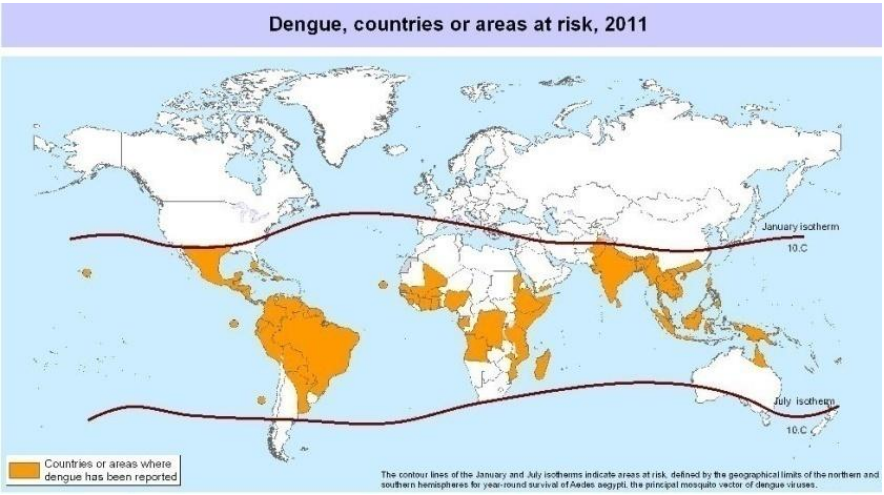
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Berdarah Dengue (DBD)

2.1.1 Epidemiologi

Demam berdarah dengue (DBD) merupakan penyakit arbovirus dari keluarga flavivirus yang memiliki empat *serotype* berbeda (DEN-1, -2, -3, and -4) yang ditularkan melalui gigitan nyamuk betina *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Demam berdarah dengue (DBD) menjadi perhatian di seluruh dunia terutama di Asia dikarenakan sebagai penyebab utama kesakitan dan kematian anak.[1] Data dari WHO menunjukkan sekitar 1,8 miliar (lebih dari 70%) dari populasi berisiko dengue di seluruh dunia yang tinggal di negara anggota WHO wilayah Asia Tenggara dan Pasifik Barat, menderita hampir 75% dari beban penyakit global saat ini disebabkan oleh demam berdarah dengue (DBD).[2]

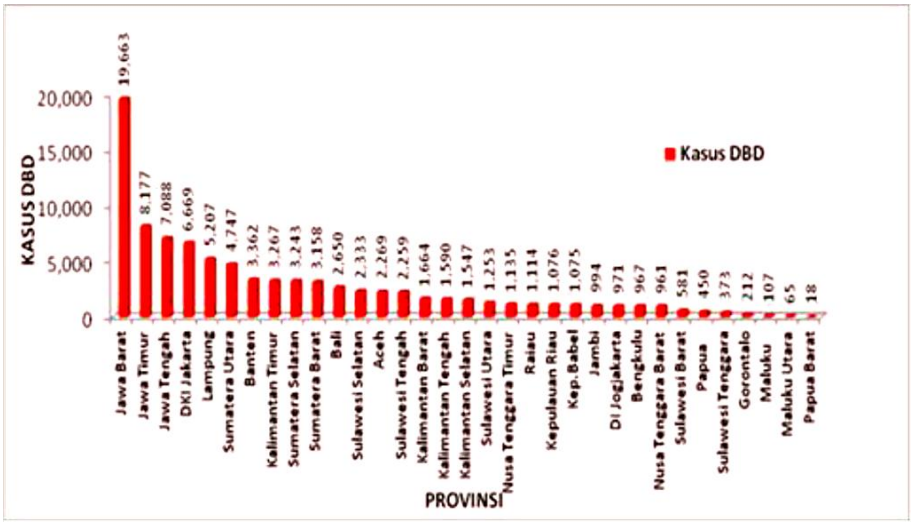


Gambar 1. Negara dengan risiko transmisi virus Dengue.

Sumber : WHO, 2012[13]

Epidemi demam berdarah dengue (DBD) adalah masalah kesehatan utama masyarakat di Indonesia, Myanmar, Sri Langka, Thailand dan Timor Leste yang berada di zona hujan tropis dan katulistiwa dimana nyamuk *Aedes aegypti* tersebar luas di daerah perkotaan dan pedesaan, tempat beberapa serotype virus beredar.[2] Demam berdarah dengue (DBD) pertama kali digunakan di Asia Tenggara tahun 1953 di Filipina. DBD di Indonesia pertama kali dicurigai pada tahun 1968 terdapat di Surabaya dan konfirmasi virologisnya diperoleh pada tahun 1970. Tahun 1972 epidemi pertama di luar Jawa dilaporkan terdapat di Sumatera Barat dan lampung kemudian tahun 1973 disusul Riau, Sulawesi Utara dan Bali. Saat ini demam berdarah dengue (DBD) sudah endemis di kota besar dan penyakit ini telah berjangkit di daerah pedesaan.

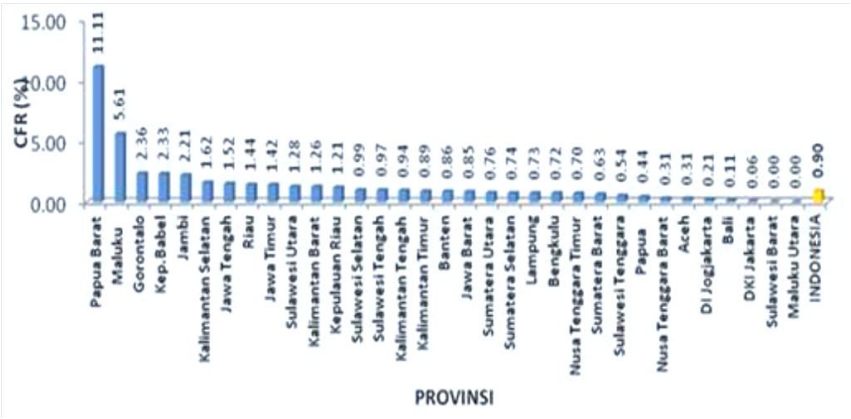
Berdasarkan data dari Kementrian Kesehatan Indonesia tahun 2012 menyebutkan jumlah penderita DBD di Indonesia sebanyak 90.245 kasus dengan jumlah kematian 816 orang (Indeks Rate/IR= 37,27 per 100.000 penduduk dan Case Fatality Rate/CFR= 0,90 %). Jumlah kasus penyakit DBD terbanyak terdapat di Provinsi Jawa Barat yaitu 19.663 kasus diikuti oleh Jawa Timur (8.177 kasus), Jawa Tengah (7.088 kasus) dan DKI Jakarta (6669 kasus). Keempatnya merupakan provinsi yang memiliki jumlah penduduk terbesar dimana ini merupakan faktor risiko dari penyebaran penyakit dengue.[3,14]



Gambar 2. Jumlah Kasus Infeksi Dengue per Provinsi pada Tahun 2012.

Sumber : Kementrian Kesehatan, 2013[3]

Sedangkan untuk jumlah kematian penyakit demam berdarah dengue (DBD) tiap provinsi pada tahun 2012, tertinggi terdapat di Provinsi Jawa Barat yaitu 167 kematian yang diikuti oleh Provinsi Jawa Timur (114 kematian) dan Jawa Tengah (108 kematian) dan Provinsi DKI Jakarta dengan jumlah kematian DBD yang rendah yaitu 4 kematian, hal tersebut dikarenakan sistim surveilans dan manajemen penatalaksanaan kasus DBD di DKI Jakarta yang cukup baik.[3]



Gambar 3. Jumlah Kematian Infeksi Dengue per Provinsi pada Tahun 2012.

Sumber : Kementrian Kesehatan, 2013[3]

2.1.2 Faktor risiko Demam Berdarah Dengue (DBD)

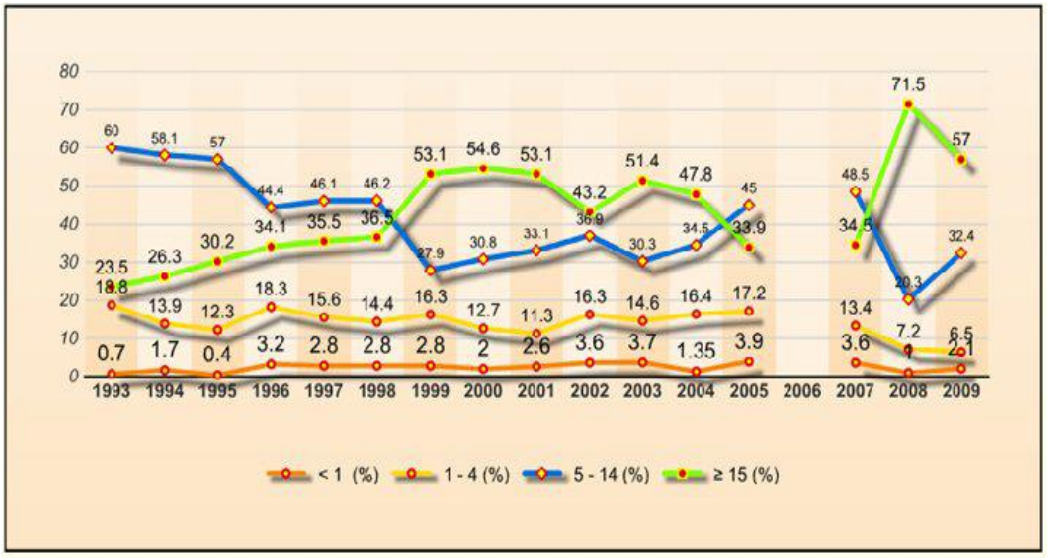
Morbiditas dan mortalitas penyakit DBD menurut segitiga epidemiologi dipengaruh oleh 3 faktor, yaitu:

2.1.2.1 Agent

Agent merupakan penyebab penyakit, dalam penyakit demam berdarah dengue (DBD) adalah virus. Sedangkan nyamuk *Aedes* merupakan vektor penyakit DBD. Virus *Aedes* mampu bermultiplikasi pada kelenjar ludah dari nyamuk *Aedes Aegepty*. Pengontrolan terhadap virus dengue dapat dilakukan dengan melakukan kontrol pada vektornya yaitu nyamuk *Aedes*. Jumlah kepadatan vektor *Aedes* dalam suatu daerah dapat menjadi patokan potensial penyebaran DBD.[15]

2.1.2.2 Host

Penyakit DBD terjadi pada seseorang ditentukan oleh faktor-faktor yang ada pada *host* itu sendiri. Kerentanan terhadap penyakit DBD dipengaruhi oleh imunitas yang berhubungan dengan faktor usia. Sejak tahun 1993 – 2009 untuk kasus DBD pada kelompok usia terjadi pergeseran. Dari tahun 1993 sampai tahun 1998 kelompok usia terbesar kasus DBD terjadi pada kelompok umur <15 tahun, sedangkan tahun 1999 - 2009 kelompok umur terbesar kasus DBD cenderung pada kelompok umur >=15 tahun.



Gambar 4. Persentase Kasus DBD Berdasarkan Kelompok Umur Tahun 1993-2009.

Sumber : Ditjen PP & PL Depkes RI, 2009[16]

Presentase kasus infeksi dengue terbagi menurut kelompok usia yang terdapat di provinsi DKI Jakarta pada tahun 2007 untuk persentase kasus infeksi dengue terbanyak adalah kelompok usia 5-14 tahun (36%) kemudian diikuti kelompok usia kurang dari 5 tahun (31%), kelompok usia 15-44 tahun (22%) dan lebih dari 45 tahun (11%).

Selain itu, faktor perilaku dan partisipasi masyarakat yang masih kurang dalam kegiatan Pemberantasan Sarang Nyamuk (PSN) serta faktor pertambahan jumlah penduduk dan faktor peningkatan mobilitas penduduk yang sejalan dengan membaiknya sarana transportasi menyebabkan penyebaran virus Dengue semakin mudah dan semakin luas. [4,15,16]

Derajat demam berdarah dengue (DBD) berhubungan dengan status gizi. Dimana status gizi anak yang menderita DBD dapat bervariasi. Kejadian DBD

lebih sering terjadi pada anak dengan imunokompeten dan status gizi yang baik, berhubungan dengan respon imun yang baik, yang dapat menyebabkan terjadinya DBD berat. Anak yang menderita DBD sering mengalami mual, muntah, dan nafsu makan menurun. Apabila kondisi ini berlanjut dan tidak disertai dengan pemenuhan nutrisi yang mencukupi, maka anak dapat mengalami penurunan berat badan sehingga status gizinya menjadi kurang dan tingkat derajat keparahan DBD anak akan semakin parah.[17,18]

2.1.2.3 Lingkungan

Dengue di Indonesia memiliki siklus epidemik setiap sembilan hingga sepuluh tahunan. Hal ini terjadi karena perubahan iklim yang berpengaruh terhadap kehidupan vektor, diluar faktor-faktor lain yang mempengaruhinya. Menurut Mc Michael, perubahan iklim menyebabkan perubahan curah hujan, kelembaban suhu, arah udara sehingga berefek terhadap ekosistem daratan dan lautan serta berpengaruh terhadap kesehatan terutama terhadap perkembangan vektor penyakit seperti nyamuk. Pengaruh musim terhadap penyakit dengue di Indonesia tidak begitu jelas, secara garis besar jumlah kasus meningkat antara September dan Februari dan puncaknya di bulan Januari. [14,16]

2.1.3 Patogenesis demam berdarah dengue (DBD)

Patogenesis demam berdarah dengue (DBD) dibedakan menjadi dua teori yaitu teori rantai virulensi dari virus dengue (DEN-1, -2, -3, and -4) dan teori yang berhubungan dengan respon imunitas host.[16] Teori rantai virulensi dari virus dengue dibawa oleh nyamuk *Aedes aegypti,* yang merupakan vektor transmisi utama penyakit dengue. *Aedes aegypti* berkembang biak di tempat penyimpanan

air pada sanitasi yang buruk seperti piring, jar, pot bunga, kaca container, saluran pipa dan lemari. Musim hujan merupakan musim yang ideal untuk larva dan lingkungan yang tepat untuk nyamuk bertelur. Siklus hidup dimulai ketika nyamuk betina *Aedes aegypti* menghisap darah dari manusia yang telah terinfeksi virus dengue. Di dalam sistem pencernaan nyamuk *Aedes aegypti*, virus bereplikasi selama 8 sampai 12 hari. Proses ini merupakan periode inkubasi ekstrinsik. Ketika nyamuk yang telah terinfeksi menghisap kembali, dia akan mentransmisikan virus kepada manusia lain melalui injeksi cairan ludahnya. Ketika virus telah masuk ke dalam tubuh manusia, virus akan bereplikasi pada organ target dan akan beredar dalam darah. Proses ini merupakan periode inkubasi intrinsik. Gejala muncul pada 3 sampai 14 hari setelah inokulasi dan mungkin bertahan sampai 7 hari atau lebih. Dengue tidak dapat dipertimbangkan sebagai diagnosa banding dari pasien yang mengalami demam lebih dari 2 minggu setelah meninggalkan area endemik dengue.[1]

Teori lain menyebutkan demam berdarah dengue (DBD) dimediasi oleh respon imun host termasuk antibodi. Antibodi yang terbentuk saat infeksi dengue adalah IgG yang berfungsi menghambat peningkatan replikasi virus dalam monosit. Pada saat ini dikenal 2 jenis tipe antibodi yaitu antibodi *neutralizing* yang tidak dapat memacu replikasi virus dan antibodi *non-neutralizing* virus dengue yang meningkatkan replikasi virus. Antibodi *non-neutralizing* kurang menetralisir aktivitas yang diinduksi pada infeksi primer dan infeksi sekunder oleh serotipe virus dengue yang berbeda dan membentuk kompleks antibodi virus

yang berikatan dengan reseptor pada sel target yaitu sel fagosit seperti makrofag, monosit dan sel kupfer dan mengakibatkan peningkatan infeksi virus dengue.

Peningkatan infeksi virus dengue oleh antibodi *non-neutralizing* disebabkan antibodi *non-neutralizing* terbentuk pada infeksi primer dan membentuk kompleks imun pada infeksi sekunder dengan akibat memacu replikasi virus. Antibodi *non-neutralizing* yang bebas dalam sirkulasi maupun melekat pada sel, bertindak sebagai reseptor spesifik untuk melekatkan virus dengue pada permukaan sel fagosit. Mekanisme ini merupakan mekanisme aferen. Selanjutnya sel monosit yang mengandung kompleks imun akan menyebar ke usus, hati, limpa dan sumsum tulang. Mekanisme ini disebut mekanisme eferen.

Terdapat penurunan kadar serum komplemen dikarenakan adanya aktivasi sistem komplemen dan bukan karena produksi yang menurun atau ekstrapolasi komplemen. Aktivasi ini menghasilkan anafilatoksin C3a dan C5a yang dapat menstimulasi sel mast untuk melepaskan histamine dan sebagai mediator kuat untuk peningkatan permeabilitas kapiler, penurunan volume plasma dan syok hipovolemik. Komplemen bereaksi dengan epitop virus di sel endotel, permukaan trombosit dan limfosit T sehingga mengakibatkan waktu paruh trombosit memendek, kebocoran plasma, syok dan perdarahan. Komplemen berinteraksi dengan monosit mengeluarkan substansi sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF), interferon gamma dan interleukin (IL-2 dan IL-1) yang meningkatkan permeabilitas kapiler. Mekanisme ini disebut mekanisme efektor.[14,19,20]

Respon leukosit pada perjalanan penyakit demam berdarah dengue (DBD) adalah adanya peningkatan limfosit atopic sejak demam hari ketiga sampai kedelapan. Pada sediaan hapus buffy coat kasus penyakit DBD dijumpai limfosit plasma biru dalam presentase yang tinggi (20-50%). Limfosit plasma biru (LPB) merupakan campuran antara limfosit B dan limfosit T. LPB adalah limfosit yang ukurannya lebih besar dengan sitoplasma berwarna biru tua, terdapat vakuolisasi halus dengan perinuklear yang jernih dan inti berbentuk bulat atau ginjal terletak di salah satu tepi sel. Nilai trombosit saat fase demam pada DBD mengalami penurunan dan mencapai nilai terendah pada fase syok. Trombositopenia dihubungkan dengan meningkatnya megakariosit muda dalam sumsum tulang dan masa hidup trombosit yang pendek mengakibatkan dektruksi trombosit meningkat. Faktor yang menyebabkan peningkatan dekstruksi trombosit adalah virus dengue, komponen aktif sistem komplemen, kerusakan sel endotel dan aktivasi sistem pembekuan darah. Trombositopenia dan gangguan fungsi trombosit menjadi penyebab utama perdarahan pada penyakit DBD.[2,14]

2.1.4 Manifestasi klinis demam berdarah dengue (DBD)

Klasifikasi diagnosis menurut WHO (2009) adalah demam tanpa tanda bahaya, demam dengan tanda bahaya dan demam berat. Demam berdarah dengue (DBD) menurut *World Health Organization* (WHO) dan *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) ditandai dengan demam selama dua sampai tujuh hari diikuti dengan menggigil, gejala seperti flu, wajah kemerahan, perdarahan, trombositopeni dan penumpukan cairan di rongga tubuh karena terjadi peningkatan permeabilitas pembuluh darah kapiler. Kebocoran plasma termasuk

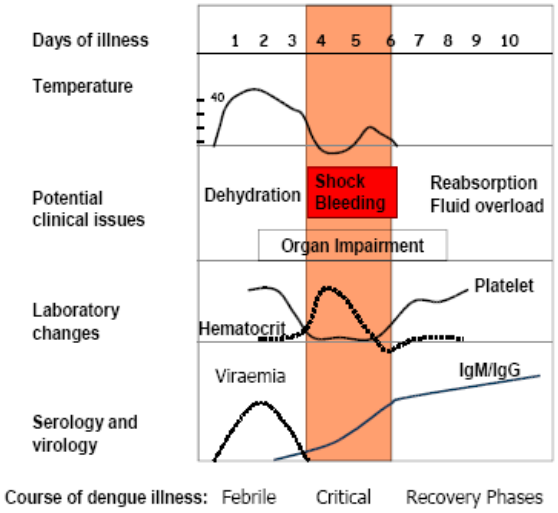
asites, efusi pleura dan efusi perikardium berhubungan dengan mortalitas. Jika tidak ditangani, kondisinya akan secara cepat menimbulkan syok dan kematian dalam beberapa jam. Manifestasi perdarahan seperti petechiae, purpura, dan ekimosis; perdarahan dari membrana mukosa seperti epistaksis dan perdarahan gusi dan perdarahan dari traktus gastrointestinal, vagina dan urinaria. Patofisiologi yang membedakan Demam berdarah dengue (DBD) dengan demam dengue adalah adanya gangguan hemostatis, efusi atau hipoproteinemia dan peningkatan permeabilitas vaskuler sehingga terjadi kebocoran plasma.[1,14]

Demam berdarah dengue (DBD) memiliki tiga fase yaitu fase demam, kritis dan penyembuhan. Pada fase demam, penderita akan merasakan demam tinggi secara mendadak selama 2-7 hari dan sering dijumpai dengan wajah kemerahan, eritema kulit, myalgia, arthralgia, nyeri retroorbital, rasa sakit di seluruh tubuh, fotofobia dan sakit kepala. Gejala umum seperti anoreksia, mual dan muntah. Tanda bahaya (warning sign) penyakit dengue meliputi nyeri perut, muntah berkepanjangan, letargi, pembesaran hepar >2 cm, perdarahan mukosa, trombositopeni dan penumpukan cairan di rongga tubuh karena terjadi peningkatan permeabilitas pembuluh darah kapiler. Beberapa pasien mungkin merasakan sakit tenggorokan, faring dan konjuntiva.[16]

Saat transisi dari fase demam menjadi tidak demam, pasien yang tidak diikuti dengan peningkatan pemeabilitas kapiler tidak akan berlanjut menjadi fase kritis. Ketika meningkatnya penurunan demam tinggi, pasien dengan peningkatan permeabilitas mungkin menunjukan tanda bahaya, yang terbanyak adalah kebocoran plasma. Pada fase kritis terjadi penurunan suhu menjadi 37.5-38°C atau

kurang, ini terjadi pada hari ke 3-8 dari penyakit. Progesivitas leukopenia yang diikuti oleh penurunan jumlah platelet mendahului kebocoran plasma. Peningkatan hematokrit sebagai tanda awal yang mengawali perubahan pada tekanan darah dan denyut nadi. Plasma leakage dapat berkurang dengan terapi cairan. Efusi pleura dan asites secara klinis dapat dideteksi setelah terapi cairan intravena. Pada pemeriksaan radiografi toraks lateral dekubitus kanan terdapat cairan bebas di toraks dan abdomen atau edema kelenjar empedu.

Dan fase terakhir adalah fase penyembuhan. Setelah pasien bertahan selama 24-48 jam fase kritis, reabsorbsi kompartemen ekstravaskuler bertahap terjadi selama 48-72 jam. Keadaan umum membaik, nafsu makan kembali, gejala gastrointestinal mereda dan status hemodinamik stabil.[5]



Gambar 5. Fase penyakit dengue.

Sumber : WHO, 2012[5]

Demam berdarah dengue (DBD) terbagi menjadi beberapa derajat.[1]

Tabel 2. Derajat demam berdarah dengue (DBD)

Derajat 1	Demam dan gejala yang tidak spesifik dengan tes tourniquet positif sebagai satu-satunya manifestasi perdarahan
Derajat 2	Manifestasi derajat 1 ditambah perdarahan spontan di kulit dan atau perdarahan lain
Derajat 3	Manifestasi kegagalan sirkulasi yaitu nadi cepat dan lembut dengan kulit dingin, pasien gelisah dan tekanan nadi turun atau hipotensi (≤ 20 mmHg)
Derajat 4	Syok berat dengan nadi atau tekanan darah yang tidak teraba

Pada derajat ketiga dan keempat berhubungan dengan sindrom syok dengue.

2.1.5 Warning sign (tanda bahaya)

Warning sign (tanda bahaya) direkomedasikan untuk kriteria rawat inap, dimana sensitifitas dan spesifisitas adalah penting. Spesifistas yang tinggi adalah penting untuk mengoptimalkan penggunaan sumber daya rumah sakit untuk mengelola perkembangan demam berat. Pada saat yang sama sensitivitas sangat penting untuk memastikan bahwa pasien dengue tidak dipulangkan dengan DBD atau SD yang berkembang setelahnya. Warning sign pada penyakit DBD merupakan tanda yang mengawali manifestasi syok dan muncul menjelang akhir fase demam, antara hari ke-3 sampai 7 pada penderita penyakit DBD. Tanda bahaya (*warning sign*) pada penyakit DBD meliputi nyeri abdomen berat, muntah yang persisten, perdarahan mukosa, dan pembesaran hepar >2 cm. [5,6,12]

2.1.5.1 Nyeri abdomen

Rasa nyeri merupakan pengalaman sensori dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan adanya kerusakan pada jaringan tubuh sehingga ada reaksi individu untuk memindahkan stimulus nyeri. Nyeri juga dapat dilihat sebagai peringatan adanya keadaan yang berpotensi mengalami kerusakan. Nyeri abdomen merupakan tanda bahaya yang sering ditemukan pada DBD. Nyeri perut dapat dirasakan di ulu hati dan di daerah bawah lengkung iga sebelah kanan. Nyeri perut di bawah lengkung iga sebelah kanan lebih mengarah pada penyakit DBD dibandingkan nyeri perut di ulu hati. Penyebab nyeri perut di bawah lengkung perut sebelah kanan adalah pembesaran hati sehingga terjadi perenggangan selaput yang membungkus hati. Sedangkan nyeri di ulu hati yang menyerupai gejala sakit maag (lambung) dapat disebabkan oleh rangsangan obat penurun panas seperti aspirin atau asetosal.[21,22]

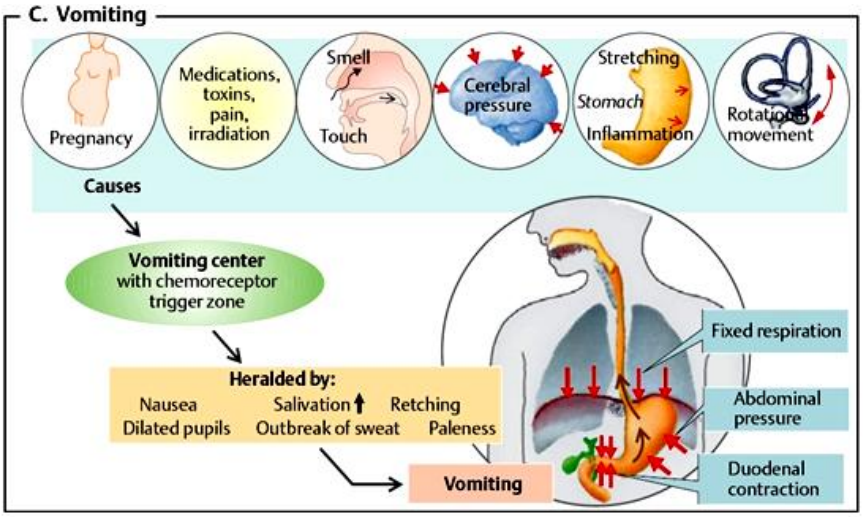
Patogenesis nyeri perut di demam berdarah dengue (DBD) tidak secara jelas dipahami. Namun, hiperplasia folikel limfoid tampaknya memainkan peran penting dan kebocoran plasma melalui endotelium kapiler yang rusak juga telah diajukan. Hal ini menjadi penjelasan untuk pengumpulan cairan subserosa dan menebal kandung empedu yang berhubungan dengan demam berdarah dengue. Keterlibatan organ lain, seperti hepatitis, kolesistitis akalkulus, pankreatitis, apendiksitis dan penyakit ulkus peptikum, dapat juga memproduksi nyeri perut. Nyeri perut dapat menyerupai gejala radang usus buntu (apendiksitis), dimana letak apendiks berada di abdomen sebelah kanan bawah dekat dengan pangkal paha. Sehingga bila ada peradangan usus buntu (apendiksitis) akan terasa sakit

pada perut kanan bawah yang dapat menjalar sampai ke pusar. Ini dapat menyebabkan sulit dibedakan dengan nyeri perut pada penyakit DBD. Pemeriksaan fisik sangat diperlukan untuk membedakan nyeri perut yaitu dilakukan palpasi dengan penekanan di daerah ulu hati dan di bawah lengkung iga sebelah kanan. Nyeri abdomen berat dan muntah yang persisten merupakan indikasi awal dari kebocoran plasma dan menjadi semakin buruk ketika pasien berkembang ke keadaan syok. Sehingga nyeri abdomen yang disertai dengan demam tinggi harus diwaspadai.[22,23]

Nyeri abdomen pada penyakit DBD untuk anak dan dewasa dari penelitian yang dilakukan oleh L.J Souza,dkk didapatkan jumlah dewasa lebih banyak dibandingkan anak dikarenakan perbedaan anatomi, biologi dan fisiologi dari organ antara anak dan dewasa yang mempengaruhi manifestasi klinik penyakit DBD. Sedangkan pada penelitian S.N Hammond, dkk didapatkan jumlah anak yang mengalami nyeri abdomen lebih banyak dibandingkan dewasa. Pada faktanya, orang dewasa lebih sering melaporkan gejala yang dirasa sementara pada anak sulit untuk mengetahui bahwa penderita mengalami nyeri perut karena tidak dapat secara pasti menyadari dan mengekspresikan nyeri perut yang dirasakan sehingga hal ini membuat diagnosanya terlewatkan. Namun, tidak menutup kemungkinan untuk anak memiliki nyeri abdomen yang lebih berat dibandingkan dewasa dikarenakan sistem imunitas anak yang lebih tinggi sehingga dapat memberikan respon nyeri yang lebih hebat.[10,11,12]

2.1.5.2 Muntah persisten

Muntah merupakan cara dari traktus gastroinstestinal membersihkan dirinya sendiri karena suatu rangsangan berupa iritasi organ gastrointestinal secara luas dan berlebihan dan non iritasi (obstruksi saluran nafas), pemakaian obat tertentu seperti opiad, kemoterapi, toksin bakteri, virus, dan kehamilan yang dapat merangsang zona kemoreseptor pencetus. Setelah zona kemoreseptor pencetus, rangsangan akan berlanjut ke pusat muntah di sistem saraf pusat. Rangsangan di pusat muntah kemudian dilanjutkan ke diafragma (suatu sekat antara dada dan perut) dan otot-otot lambung, yang mengakibatkan penurunan diafragma dan kontriksi (pengerutan) otot-otot lambung. Hal tersebut selanjutnya mengakibatkan peningkatan tekanan di dalam perut khususnya lambung dan mengakibatkan keluarnya isi lambung sampai ke mulut.[21,24]



Gambar 6. Patogenesis mual dan muntah.

Sumber : Intranet[24]

Muntah pada Anak

Penyebab paling umum dari muntah pada anak adalah infeksi virus dan keracunan makanan. Namun, muntah juga dapat disebabkan oleh penyakit batuk kronis, demam tinggi, dan makan berlebihan. Pada bayi yang sangat muda, obstruksi usus juga dapat menyebabkan muntah terus-menerus. Obstruksi usus dapat disebabkan oleh hernia, batu empedu, atau tumor. Namun, hal ini jarang terjadi dan masih harus diselidiki.

Muntah pada Dewasa

Kebanyakan orang dewasa jarang muntah. Ketika hal itu terjadi, muntah biasanya disebabkan oleh infeksi bakteri atau virus atau jenis keracunan makanan. Dalam beberapa kasus, muntah juga dapat disebabkan oleh penyakit lain, terutama jika mereka menyebabkan sakit kepala atau demam tinggi. Seperti telah dijelaskan, infeksi virus dengue dapat menyebabkan penderita mengalami muntah.

Muntah pada penyakit DBD untuk anak dan dewasa dari penelitian yang dilakukan oleh L.J Souza,dkk didapatkan jumlah dewasa lebih banyak dibandingkan anak.[10,25] Muntah pada DBD lebih sering ditemukan pada lima hari pertama sakit. Muntah persisten merupakan muntah setiap kali penderita mencoba untuk minum selama 24 jam sehingga penderita tidak dapat menahan makanan atau cairan. Muntah persisten juga dapat didefinisikan muntah yang jumlah keluaran dan kekuatannya besar.[26]

2.1.5.3 Perdarahan mukosa

Trombosit (platelet) adalah komponen penting dari *plug* pembuluh darah yang terbentuk selama hemostasis untuk membatasi kehilangan darah sekunder terhadap kerusakan pembuluh darah. Apabila ada gangguan disertai insufisien jumlah platelet (disfungsi platelet) dapat berkontribusi untuk terjadinya patologis perdarahan. Jumlah trombosit normal adalah 150-450 x 103 /mm3. Trombositopenia merupakan gangguan hematologi yang ditandai oleh penurunan jumlah trombosit darah. Penurunan jumlah trombosit atau fungsi dapat terjadi melalui berbagai mekanisme, termasuk kerusakan autoimun, sekuestrasi limpa, infiltrasi sel-sel tumor pada sumsum tulang, infeksi (misalnya infeksi dengue), dan efek samping obat. Gangguan trombosit nyata dalam manifestasi paling sering adalah perdarahan kulit di lokasi pungsi vena berupa petechiae, purpura, dan perdarahan membran mukosa (mulut, hidung dan genital) tetapi sistem ginjal dan pencernaan, juga dapat menunjukkan tanda-tanda perdarahan. Petechiae merupakan perdarahan di bawah kulit yang berupa bintik merah yang tidak bergerombol tetapi terpisah satu-satu dan bila ditekan akan menetap. Epistaksis adalah pecahnya pembuluh darah di daerah selaput lendir hidung yang disebabkan oleh rangsangan baik dari dalam ataupun dari luar tubuh seperti demam tinggi, udara yang terlampau dingin, udara yang terlampau panas, terlampau letih sehingga kurang istirahat atau makan kurang teratur, dan sebagainya. Perdarahan spontan klinis biasanya tidak diamati sampai jumlah trombosit turun di bawah 30x103 / mm3.[27]

Dalam kasus demam virus dengue, manifestasi mucocutaneous memainkan peran penting dalam diagnosis. Perdarahan pada penyakit DBD untuk anak dan dewasa dari penelitian yang dilakukan oleh S.N Hammond,dkk didapatkan jumlah anak lebih banyak dibandingkan dewasa. Manifestasi perdarahan menurun dengan peningkatan usia. Hal ini disebabkan oleh fragilitas pembuluh darah kapiler lebih besar terdapat pada anak dan penurunan jumlah platelet (trombosit) pada anak lebih besar prevalensinya dibandingkan dewasa.[11]

Manifestasi perdarahan kulit diperiksa dengan uji tourniquet. Uji tourniquet merupakan uji presumtif karena memberikan hasil positif pada hari-hari pertama demam. Pemeriksaan dilakukan sesuai ketentuan WHO dengan menetapkan terlebih dahulu tekanan darah anak. Selanjutnya diberikan tekanan yang menetap antara sistolik dan diastolik pada alat pengukur yang dipasang pada lengan di atas siku. Setelah lima menit, perhatikan petekia yang timbul di bagian volar lengan bawah. Uji tourniquet dinyatakan positif apabila terdapat lebih dari 20 petekia pada satu inci persegi (2,8x2,8 cm).[14]

2.1.5.4 Pembesaran Hepar

Hepar merupakan salah satu organ target dari infeksi virus dengue. Pembesaran hati atau hepatomegali umumnya muncul pada fase demam hari ketiga sampai keempat. Virus dengue bereplikasi dalam sel hepar menyebabkan jejas hepatoseluler. Dampak virus terhadap hepatosit dan sel kupffer melalui beberapa mekanisme yaitu efek langsung, efek sitokin proinflamasi dan efek radikal bebas (ROS) terhadap hepatosit dan sel kupfer. Virus dengue dapat menginduksi disfungsi mitokondria dan kematian sel dikarenakan protein virus

atau produknya berinteraksi dengan membran mitokondria sehingga terjadi peningkatan permeabilitas membran mitokondria, perubahan fisiologi membran mitokondria dan produksi reactive oxygen species (ROS) yang berlebihan Akibatnya sel mengalami gangguan fungsi dan terbentuk *councilman bodies* sehingga terjadi fragmentasi DNA dan apoptosis hepatosit menyebabkan kadar SGOT serum meningkat. Nekrosis hepar terjadi akibat insufisiensi sirkulasi mikro yang menyebabkan hepatoseluler mengalami iskemia, inflamasi akut karena pengaruh sitokin proinflamasi dan mediator yang tidak terlepas dari keterlibatan sistem retikuloendotelial, kompleks imun, aktivitas komplemen, antigen-antibodi, agregasi trombosit dan perubahan endotel selama infeksi berlangsung. Pembesaran hepar pada penyakit DBD untuk anak dan dewasa dari penelitian yang dilakukan oleh S.N. Hammond,dkk didapatkan jumlah bayi dengan pembesaran hepar lebih banyak dibandingkan anak dan dewasa.[11]

Hepatomegali umumnya dapat diraba pada permulaan penyakit dan pembesaran hati tidak sebanding dengan berat penyakit, nyeri tekan sering dirasakan tanpa disertai ikterus. Hati pada anak berumur 4 tahun dan/atau lebih dengan gizi baik biasanya tidak dapat diraba. Kewaspadaan perlu ditingkatkan apabila semula hati tidak teraba kemudian selama perawatan membesar dan/atau saat masuk rumah sakit hati sudah teraba dan selama perawatan menjadi lebih besar dan kenyal, hal ini merupakan tanda terjadinya syok.[14,20]

Pembesaran hepar (hepatomegali) didefinisikan sebagai perabaan (palpasi) pada tepi hati didapatkan 3,5 cm di bawah batas kosta kanan pada bayi baru lahir dan 2 cm di bawah batas kosta kanan pada anak-anak yang lebih tua usianya. Pada

usia dewasa, hepatomegali didapatkan palpasi hepar >2cm di bawah arkus kosta kanan (1-2 ruas jari tangan).[28]

2.2 Usia

Usia merupakan faktor host yang terpenting dalam munculnya penyakit. Hal ini berhubungan dengan kerentanan yang ada pada host yang dipengaruhi faktor usia. Ada beberapa penyakit yang dominan menyerang pada kelompok anak-anak usia tertentu dan sebaliknya ada yang hanya menyerang pada golongan usia lanjut. Usia termasuk dalam faktor host dimana dapat mempengaruhi kepekaan terhadap infeksi virus dari penyakit DBD. Terdapat perbedaan dalam menentukan batasan usia.

2.2.1 Usia menurut *World Health Organization* (WHO)

Menurut WHO tahun 2003 batas usia anak adalah 0-14 tahun dan usia dewasa adalah di atas 14 tahun.[7] Sedangkan batasan usia anak menurut WHO tahun 2010 adalah 0-19 tahun dan usia dewasa adalah di atas 19 tahun.[8]

2.2.2 Usia menurut peraturan perundang-undangan Indonesia

Menurut peraturan perundang-undangan Indonesia juga tidak memuat secara tegas mengenai batasan usia seorang anak. Misalnya dalam Kitab Undang-Undang Hukum Perdata, pasal 330 menentukan bahwa yang dikatakan belum dewasa apabila belum mencapai umur 21 tahun dan belum kawin, pasal 45 Kitab Undang-Undang Hukum Pidana menentukan bahwa anak yang belum dewasa apabila belum berumur 16 tahun, pasal 1 ayat 2 Undang- Undang nomor 4 tahun

1979 tentang Kesejahteraan Anak menentukan bahwa anak adalah seseorang yang belum mencapai umur 21 tahun dan belum pernah kawin, Undang-Undang nomor 23 tahun 2002 tentang Perlindungan Anak dalam Pasal 1 angka 1 menyebutkan bahwa anak adalah seseorang yang belum berusia 18 tahun, termasuk anak yang masih dalam kandungan.[8]

2.2.3 Hubungan usia dan sistem imun pada infeksi dengue

Sistem imunitas dalam pertahanan tubuh melawan penyakit berhubungan dengan usia. Sistem imun pada anak usia satu sampai lima tahun masih belum matang. Terdapat jumlah sel T yang tinggi pada neonatus tetapi berupa sel naïf dan tidak memberikan respon adekuat terhadap antigen. Pada bayi usia beberapa bulan pertama sangat tergantung pada IgG ibu. Pada usia lanjut lebih mudah mendapat infeksi dibandingkan usia muda dikarenakan atrofi timus, fungsi timus menurun. Penyakit autoimun pada usia lanjut akan sering timbul disebabkan penurunan aktivitas sel T.[29]

Kelompok umur < 12 tahun berisiko terkena DBD sebesar 10,00 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok umur > 45 tahun. Kelompok umur 12 – 18 tahun berisiko terkena DBD sebesar 2,00 kali lebih tinggi dibandingkan dengan umur > 45 tahun. Kelompok umur 19 – 45 tahun berisiko terkena DBD sebesar 0,778 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok umur > 45 tahun. Semakin muda umurnya, besar risiko terkena DBD semakin tinggi. Pasien demam berdarah dengue (DBD) banyak terdapat di usia lebih muda karena memiliki respon imunitas yang lebih kuat dibanding orang dewasa. Apabila anak terinfeksi oleh virus dengue, proses immunopatologi yang terjadi akan lebih hebat sehingga

manifestasi klinis dan *warning sign* yang muncul pada anak lebih hebat dibandingkan dengan usia dewasa.[9,16]