

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi DBD

Penyakit Demam Berdarah Dengue adalah penyakit infeksi virus akut yang disebabkan oleh virus dengue, terutama menyerang anak-anak yang bertendensi menimbulkan syok dan kematian.^{1,2} Menurut *World Health Organization (WHO)*, demam berdarah dengue (DBD) merupakan penyakit yang disebabkan oleh gigitan nyamuk *Aedes* yang terinfeksi salah satu dari empat tipe virus dengue dengan manifestasi klinis demam, nyeri otot dan/atau nyeri sendi yang disertai leukopenia, ruam, limfadenopati, trombositopenia dan diathesis hemoragik. Pada demam berdarah dengue terjadi perembesan plasma yang ditandai dengan hemokonsentrasi (peningkatan hematokrit) atau penumpukan cairan di rongga tubuh.^{17,18}

2.2 Etiologi DBD

Demam berdarah dengue disebabkan oleh virus dengue yang ditularkan oleh nyamuk. Virus dengue ini termasuk kelompok B *Arthropod Virus* (Arbovirus) yang sekarang dikenal sebagai genus *Flavivirus*, famili *Flaviviride*, dan mempunyai 4 jenis serotipe yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4. Infeksi dari salah satu serotipe

menimbulkan antibodi terhadap virus yang bersangkutan, sedangkan antibodi yang terbentuk untuk serotipe lain sangat kurang, sehingga tidak dapat memberikan perlindungan terhadap serotipe lain. Seorang yang tinggal di daerah endemis dengue dapat terinfeksi oleh 3/4 serotipe yang berbeda selama hidupnya. Serotipe DEN-3 merupakan serotipe yang dominan dan diasumsikan banyak yang menunjukkan manifestasi klinik yang berat.^{1,17-20}

Beberapa pasien demam berdarah terus berkembang menjadi demam berdarah dengue (DBD) yang berat. Biasanya demam mulai mereda pada 3-7 hari setelah onset gejala. Pada pasien juga bisa didapatkan tanda peringatan (warning sign) yaitu sakit perut, muntah terus-menerus, perubahan suhu (demam hipotermia), perdarahan, atau perubahan status mental (mudah marah,bingung).¹ Menurut WHO kriteria demam berdarah dengue ialah demam yang berlangsung 2-7 hari, terdapat manifestasi perdarahan, trombositopenia (jumlah trombosit $< 100.000/mm^3$), dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah.¹⁷

2.3 Epidemiologi DBD

Sampai saat ini penyakit demam berdarah dengue (DBD) masih menjadi masalah kesehatan masyarakat dan endemis di Indonesia. Penyakit ini dapat mengakibatkan Kejadian Luar Biasa (KLB) di beberapa daerah endemis yang terjadi hampir setiap tahunnya pada musim penghujan.²¹ Sejak tahun 1952 infeksi virus

dengue menimbulkan manifestasi klinis berat yaitu demam berdarah dengue (DBD) yang ditemukan di Manila, Filipina. Kemudian menyebar ke Thailand, Vietnam, Malaysia bahkan Indonesia. Tahun 1968 penyakit DBD dilaporkan pertama kali di Surabaya dan Jakarta sebanyak 58 kasus, dengan kematian yang sangat tinggi, 24 orang (case fatality rate 41,3%). Pada tahun 1993 DBD telah menyebar ke seluruh provinsi di Indonesia.²²

Demam berdarah dengue sering terjadi pada anak usia kurang dari 15 tahun. Sekitar 50% penderita DBD berusia 10-15 tahun yang merupakan golongan usia yang tersering menderita DBD dibandingkan dengan bayi dan orang dewasa. Nyamuk *Aedes aegypti* yang aktif menggigit pada siang hari dengan dua puncak aktivitas yaitu pada pukul 08.00 – 12.00 dan 15.00 – 17.00.^{17, 22}

Jumlah kasus DBD di Indonesia pada tahun 2010 sebanyak 156.086 kasus dengan jumlah kematian akibat DBD sebanyak 1.358 orang, IR 65,7 per 100.000 penduduk dan CFR sebesar 0,87%. Terjadi penurunan IR DBD jika dibandingkan dengan tahun 2009 yaitu sebesar 68,22 per 100.000 penduduk. Demikian juga dengan CFR yang mengalami sedikit penurunan, pada tahun 2009 CFR DBD sebesar 0,89%.²³

World Health Organization (WHO) mencatat sejak tahun 1968 hingga tahun 2009, Negara Indonesia merupakan Negara dengan kasus DBD tertinggi di Asia Tenggara. Penyakit DBD masih menjadi permasalahan yang serius di Provinsi Jawa

Tengah, hal ini terbukti dengan adanya 35 kabupaten/kota yang sudah pernah terjangkit penyakit DBD. Sedangkan Incidence Rate (IR) DBD di Provinsi Jawa Tengah pada tahun 2011 sebesar 15,27/100.000 penduduk. Apabila dibandingkan dengan tahun 2010 yang jumlahnya 59,8/100.000 penduduk pada tahun 2011 mengalami penurunan yang sangat drastis. Angka kematian / Case Fatality Rate (CFR) DBD di Provinsi Jawa Tengah pada tahun 2011 ialah 1,29%. Angka kesakitan tertinggi pada tahun 2011 berada di Kota Semarang dan terendah di Kabupaten Wonogiri sebesar 4,29/100.000 penduduk.²¹

Data dari Dinas Kesehatan Kota Semarang pada tahun 2010 jumlah kasus DBD sebanyak 5.556 dengan jumlah kematian sebesar 47 orang, IR 368,7/100.00, dan CFR 0,8%. Pada tahun 2011 jumlah kasus DBD 1.303 dengan jumlah kematian 10 orang, IR 73,87/100.000, dan CFR 0,77%. Pada tahun 2012 terdapat 1.250 kasus dengan jumlah kematian 22 orang, IR 70,9/100.000, dan CFR 1,76%.²¹

Morbiditas dan mortalitas infeksi virus dengue dipengaruhi berbagai faktor antara lain imunitas penjamu, kepadatan vektor nyamuk, transmisi virus dengue, keganasan (*virulensi*) virus dengue dan kondisi geografis setempat.¹⁷

2.4 Patogenesis dan patofisiologis DBD

DBD terjadi pada sebagian kecil dari penderita DB. Meskipun DBD dapat terjadi pada pasien yang baru terserang DB untuk pertama kalinya, sebagian besar kasus DBD terjadi pada pasien dengan infeksi sekunder. Hubungan antara kejadian DBD/DSS dengan infeksi DB sekunder melibatkan sistem imun pada patogenesisnya. Baik imunitas alamiah seperti sistem komplemen dan sel NK, maupun imunitas adaptif termasuk humoral dan imunitas dimediasi sel terlibat dalam proses ini. Kenaikan aktivasi imun, khususnya pada infeksi sekunder, menyebabkan respon sitokin yang berlebihan sehingga merubah permeabilitas pembuluh darah. Selain itu, produk dari virus seperti NS1 juga berperan dalam mengatur aktivasi komplemen dan permeabilitas pembuluh darah.¹²

Tanda penting dari DBD adalah meningkatnya permeabilitas vaskular sehingga terjadi kebocoran plasma, volume intravaskular berkurang, dan syok di kasus yang parah. Kebocoran plasma bersifat unik karena plasma yang bocor selektif, yaitu di pleura dan rongga abdomen serta periodenya pendek (24-48 jam). Pemulihan cepat dari syok tanpa sequele dan tidak adanya inflamasi pada pleura dan peritoneum mengindikasikan mekanisme yang terjadi adalah perubahan fungsi integritas vaskular, bukan kerusakan struktural dari endotel.^{12,20}

Berbagai sitokin yang memiliki efek meningkatkan permeabilitas terlibat dalam patogenesis DBD. Akan tetapi, hubungan penting antara sitokin dengan DBD

masih belum diketahui. Studi menunjukkan bahwa pola respon sitokin mungkin berhubungan dengan pola pengenalan sel T spesifik dengue. Reaksi silang sel T secara fungsional tampak aktivitas sitolitiknya berkurang tetapi mengekspresikan peningkatan produksi sitokin seperti TNF- α , IFN- γ , dan kemokin. TNF- α telah terlibat pada beberapa manifestasi berat termasuk perdarahan di percobaan hewan. Peningkatan permeabilitas vaskular juga dapat dimediasi oleh aktivasi sistem komplemen. Kenaikan level fragmen komplemen terlihat pada DBD. Beberapa fragmen komplemen seperti C3a dan C5a diketahui memiliki efek untuk meningkatkan permeabilitas. Studi terbaru menyatakan bahwa antigen NS1 dari virus dengue dapat mengatur aktivasi komplemen sehingga diduga berperan pada patogenesis DBD.^{12,22}

Lebih banyaknya jumlah virus pada pasien DBD dibanding pasien DB telah terbukti di berbagai penelitian. Level protein virus, NS1, juga lebih tinggi pada pasien DBD. Derajat banyaknya virus berkorelasi dengan ukuran keparahan penyakit seperti jumlah efusi pleura dan trombositopenia, mengindikasikan bahwa jumlah virus merupakan kunci penentu keparahan penyakit.¹²

Infeksi virus dengue mengakibatkan munculnya respon imun baik humoral maupun selular, antara lain anti netralisasi, antihemaglutinin, anti komplemen. Antibodi IgG dan IgM akan mulai terbentuk pada infeksi primer dan akan meningkat (booster effect) pada infeksi sekunder. Antibodi tersebut dapat ditemukan dalam darah pada demam hari ke-5, meningkat pada minggu pertama-ketiga, dan

menghilang setelah 60-90 hari. Pada infeksi primer antibodi IgG meningkat pada demam hari ke-14 sedangkan pada infeksi sekunder antibodi IgG meningkat pada hari ke-2. Hal ini berhubungan dengan cara diagnosis melalui antibodi yang dimiliki oleh host. Infeksi sekunder apabila terdapat dengue blot dengan hasil Ig G+ dan Ig M- dan Ig G+ dan Ig M+.¹¹

2.5 Faktor Risiko DBD

Faktor risiko individu yang menentukan beratnya penyakit adalah infeksi sekunder, usia, etnisitas dan penyakit kronis (asma bronkial, anemia sel sabit dan diabetes mellitus).²⁴ Pada anak-anak muda mungkin kurang mampu untuk mengkompensasi kebocoran kapiler daripada orang dewasa dan akibatnya berisiko lebih besar mengalami syok dengue.²⁵

Pada wanita lebih berisiko mendapatkan manifestasi berat setelah terinfeksi virus dengue (DBD/SSD) karena secara teori diyakini wanita lebih cenderung dapat meningkatkan permeabilitas kapiler dibanding dengan laki-laki.²⁶ Selain itu, orang kulit putih infeksi virus dengue lebih berat dibanding dengan orang kulit hitam (negro) karena virus lebih banyak berkembang-biak pada sel mononuklear orang kulit putih.^{26,27} Infeksi virus dengue lebih sering terjadi pada orang yang memiliki status gizi yang baik dibanding dengan orang malnutrisi.²⁶ Pada orang yang memiliki indeks

massa tubuh tinggi, kapiler mereka secara intrinsik lebih mungkin bocor sehingga bisa menjadi lebih buruk dalam infeksi dengue.^{28,29}

Respon dari imun dapat mempengaruhi jumlah trombosit dan kadar hematokrit di dalam tubuh misalnya dapat menyebabkan fungsi agregasi trombosit menurun.³⁰ Selain itu imunitas yang ada dalam masyarakat memegang peranan penting di daerah epidemis karena lebih banyak kasus terdiri dari anak-anak, remaja dan orang dewasa dibanding anak-anak usia rendah yang kemungkinan diakibatkan oleh system imun yang baik yang dimiliki.²⁷

2.6 Manifestasi Klinis DBD

Tabel 2. Klasifikasi Diagnosis³¹

1997	2009	2011	2012
Demam Dengue	Dengue tanpa warning sign	Dengue Fever	Dengue tanpa warning sign
DHF Derajat I	Dengue dengan warning sign	DHF Derajat I	Dengue dengan warning sign
DHF Derajat II		DHF Derajat II	
DHF Derajat III	Dengue berat (kebocoran plasma berat, perdarahan berat, keterlibatan organ)	DHF Derajat III	Dengue berat (kebocoran plasma berat, perdarahan berat, keterlibatan organ)
DHF Derajat IV		DHF Derajat IV	
		*Sindrom dengue meluas	

Manifestasi klinik untuk demam berdarah dengue (DBD) yaitu:

- Demam tinggi, timbul mendadak, kontinua, kadang bifasik.
- Berlangsung antara 2-7 hari.
- Muka kemerahan (*facial flushing*), anoreksi, mialgia dan artralgia.
- Nyeri epigastrik, muntah, nyeri abdomen difus.
- Kadang disertai sakit tenggorok.
- Faring dan konjungtiva yang kemerahan.
- Dapat disertai kejang demam.³¹

Tersangka infeksi dengue apabila terdapat demam <7 hari, ruam, manifestasi perdarahan (rumple leed (+), nyeri kepala dan retroorbital, mialgia, arthralgia, leukopeni (<4000 μ l), kasus DBD lingkungan (+). Adapun tanda bahaya (warning signs) yaitu pada fase afebris klinis tidak ada perbaikan atau memburuk, tidak mau minum, muntah terus-menerus, nyeri perut hebat, letargi dan/gelisah, perubahan perilaku, perdarahan (mimisan, muntah & BAB hitam, menstruasi berlebih, urin berwarna hitam/hemoglobinuria atau hematuria, pening, pucat (tangan-kaki teraba dingin), diuresis berkurang dalam 4-6 jam. *Warning signs* tersebut digunakan untuk menilai syok pada penderita penyakit demam berdarah dengue (DBD).³¹

Tanda atau gejala DBD yang muncul seperti bintik-bintik merah pada kulit. Selain itu suhu badan lebih dari 38°C, badan terasa lemah dan lesu, gelisah, ujung tangan dan kaki dingin berkeringat, nyeri ulu hati, dan muntah. Dapat pula disertai

perdarahan seperti mimisan dan buang air besar bercampur darah serta turunnya jumlah trombosit hingga 100.000/mm.^{3,32}

Menurut WHO (2012) demam dengue memiliki tiga fase diantaranya fase demam, fase kritis dan fase penyembuhan. Pada fase demam, penderita akan mengalami demam tinggi secara mendadak selama 2-7 hari yang sering dijumpai dengan wajah kemerahan, eritema kulit, myalgia, arthralgia, nyeri retroorbital, rasa sakit di seluruh tubuh, fotofobia dan sakit kepala serta 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.^{31,33}

Pada waktu transisi yaitu dari fase demam menjadi tidak demam, pasien yang tidak diikuti dengan peningkatan permeabilitas kapiler tidak akan berlanjut menjadi fase kritis. Ketika terjadi penurunan demam tinggi, pasien dengan peningkatan permeabilitas mungkin menunjukkan tanda bahaya yaitu yang terbanyak adalah kebocoran plasma. Pada fase kritis terjadi penurunan suhu menjadi 37.5-38°C atau kurang pada hari ke 3-8 dari penyakit. Progresivitas leukopenia yang diikuti oleh penurunan jumlah platelet mendahului kebocoran plasma. Peningkatan hematokrit merupakan tanda awal terjadinya perubahan pada tekanan darah dan denyut nadi. Terapi cairan digunakan untuk mengatasi plasma leakage. Efusi pleura dan asites secara klinis dapat dideteksi setelah terapi cairan intravena.³³

Fase terakhir adalah fase penyembuhan. Setelah pasien bertahan selama 24-48 jam fase kritis, reabsorpsi kompartemen ekstrasvaskuler bertahap terjadi selama 48-72 jam. Fase ini ditandai dengan keadaan umum membaik, nafsu makan kembali normal, gejala gastrointestinal membaik dan status hemodinamik stabil.³³

2.7 Diagnosa DBD

WHO membuat kriteria diagnose DBD ditegakkan jika memenuhi 2 kriteria klinis ditambah dengan 2 kriteria laboratorium dibawah ini:

Tabel 3. Kriteria Klinik dan Laboratoris DBD.^{17,31}

Kriteria Klinik	1. Demam tinggi mendadak, terus-menerus selama 2-7 hari
	2. Terdapat manifestasi perdarahan seperti tourniquet positif, <i>petechiae</i> , <i>echimosis</i> , <i>purpura</i> , perdarahan mukosa, <i>epistaksis</i> , perdarahan gusi dan <i>hematemesis</i> dan atau <i>melena</i> .
	3. Pembesaran hati
	4. Syok yang ditandai dengan nadi lemah dan cepat, tekanan nadi turun, tekanan darah turun, kulit dingin dan lembab terutama ujung jari dan ujung hidung, sianosis sekitar mulut, gelisah.

 Kriteria Laboratoris

1. Trombositopenia ($100.000/\text{mm}^3$ atau kurang)
-
2. Hemokonsentrasi, peningkatan hematokrit 20% atau lebih
-

Tabel 4. Klasifikasi Derajat Penyakit Infeksi Virus Demam Berdarah Dengue

Derajat DBD	Gejala	Laboratorium
I	Demam disertai 2 atau lebih tanda sakit kepala, nyeri retro orbital, myalgia, arthralgia ditambah uji bending positif.	Trombositopenia, bukti ada kebocoran plasma
II	Gejala diatas ditambah perdarahan spontan.	Trombositopenia, bukti ada kebocoran plasma
III	Gejala diatas ditambah kegagalan sirkulasi (kulit dingin dan lembab serta gelisah)	Trombositopenia, bukti ada Kebocoran plasma
IV	Syok berat disertai dengan tekanan darah dan nadi tidak terukur.	Trombositopenia, bukti ada Kebocoran plasma

 DBD derajat III dan IV juga bias disebut *Dengue Syok Syndrome (DSS)*.^{28,34}

2.8 Pemeriksaan laboratorium DBD

Menegakkan diagnosis infeksi dengue dengan menggunakan pemeriksaan laboratorium sangat berperan penting pada perawatan pasien, surveilans epidemiologi, pemahaman pathogenesis infeksi dengue dan riset formulasi vaksin. Diagnosis definitif infeksi virus dengue hanya dapat dilakukan di laboratorium dengan cara isolasi virus, deteksi antigen virus atau RNA dalam serum atau jaringan tubuh (PCR), dan deteksi spesifik dalam serum pasien. Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan adalah pemeriksaan darah rutin untuk menapis dan membantu menegakkan diagnosis pasien demam berdarah dengue.¹¹

Menurut Kriteria WHO (2011) pemeriksaan laboratorium demam berdarah dengue adalah sebagai berikut:

- Jumlah sel darah putih bisa normal atau didominasi oleh neutrofil pada fase awal demam. Kemudian, jumlah sel darah putih dan neutrofil akan turun, hingga mencapai titik terendah di akhir fase demam. Perubahan pada jumlah total sel darah putih ($<5000 \text{ sel/mm}^3$) dan rasio neutrofil-limfosit (neutrofil $<$ limfosit) berguna untuk memprediksi periode kritis kebocoran plasma. Hal ini mengawali terjadinya trombositopenia atau naiknya hematokrit. Limfositosis relatif dengan limfosit atipikal meningkat biasa ditemukan pada akhir fase demam hingga fase pemulihan. Perubahan ini juga terlihat pada DB.

- Jumlah platelet normal selama fase awal demam. Penurunan ringan dapat terjadi selanjutnya. Penurunan jumlah platelet secara tiba-tiba hingga di bawah 100.000 terjadi di akhir fase demam sebelum onset syok ataupun demam surut. Jumlah platelet berkorelasi dengan keparahan DBD. Selain itu, terdapat kerusakan pada fungsi platelet. Perubahan ini terjadi secara singkat dan kembali normal selama fase pemulihan.
- Hematokrit normal pada fase awal demam. Peningkatan kecil dapat terjadi karena demam tinggi, anoreksi, dan muntah. Peningkatan hematokrit secara tiba-tiba terlihat setelah jumlah platelet berkurang. Hemokonsentrasi atau naiknya hematokrit sebesar 20% dari batas normal, seperti hematokrit 35% \geq 42% merupakan bukti obyektif adanya kebocoran plasma.
- Trombositopenia dan hemokonsentrasi merupakan penemuan tetap dari DBD. Berkurangnya jumlah platelet di bawah 100.000 sel/mm³ biasanya terjadi pada hari ketiga-sepuluh. Peningkatan hematokrit terjadi pada semua kasus DBD, khususnya kasus syok. Hemokonsentrasi dengan peningkatan hematokrit sebesar 20% atau lebih merupakan bukti obyektif adanya kebocoran plasma. Harus dicatat bahwa level hematokrit mungkin dipengaruhi oleh penggantian volume yang terlalu dini atau perdarahan.
- Penemuan lain adalah hipoproteinemia/ albuminemia (sebagai konsekuensi kebocoran plasma), hiponatremia, dan kenaikan ringan AST serum (\leq 200 U/L) dengan rasio AST:ALT $>$ 2

- Albuminuria ringan sesaat juga dapat terlihat
- Berak darah
- Pada sebagian besar kasus, pemeriksaan koagulasi dan faktor fibrinolitik menunjukkan berkurangnya fibrinogen, protrombin, faktor VIII, faktor XII, dan antitrombin. Pengurangan antiplasmin (penghambat plasmin) juga terdeteksi pada beberapa kasus. Pada kasus berat dengan disfungsi hepar, kofaktor protrombin tergantung vitamin K berkurang, seperti faktor V, VII, IX, dan X.
- Waktu tromboplastin sebagian dan waktu protrombin memanjang pada sepertiga sampai setengah kasus DBD. Waktu trombin juga memanjang di kasus yang berat.
- Hiponatremia terjadi beberapa kali pada DBD dan lebih parah pada syok.
- Hipokalsemia (dikoreksi dengan hipoalbuminemia) terjadi pada seluruh kasus DBD, levelnya lebih rendah pada derajat 3 dan 4
- Asidosis metabolik juga sering ditemukan di kasus dengan syok berkepanjangan. Kadar nitrogen urea dalam darah meningkat pada syok berkepanjangan.¹²