BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dengue Haemorrhagic Fever atau Demam Berdarah Dengue pertama kali dicurigai di Surabaya pada tahun 1968, tetapi konfirmasi virologis baru diperoleh pada tahun 1970. Di Jakarta, kasus pertama dilaporkan pada tahun 1969. Kemudian DBD berturut-turut dilaporkan di Bandung dan Jogjakarta (1972). Epidemi pertama di luar Jawa dilaporkan pada tahun 1972 di Sumatra Barat dan Lampung, disusul oleh Riau, Sulawesi Utara dan Bali (1973). Pada tahun 1974 epidemi dilaporkan di Kalimantan Selatan dan Nusa Tenggara Barat. Pada tahun 1994 DBD telah menyebar ke seluruh propinsi di Indonesia. Pada saat ini DBD sudah endemis di banyak kota besar, bahkan sejak tahun 1975 penyakit ini berjangkit di daerah pedesaan.

Angka kesakitan penyakit ini cenderung meningkat dari tahun ke tahun, sebaliknya angka kematian cenderung menurun dan 41,3 % pada tahun 1968 menjadi 5,5% pada tahun 1978. Sejak saat itu angka kematian ini cenderung menetap berkisar antara 3% sampai 5%. Walaupun demikian angka kematian sindroma rejatan dengue masih tetap tinggi (Thomas Suroso, 1993).

Di Indonesia jumlah penderita DBD rata-rata 10.000 setiap tahunnya berdasarkan laporan rumah sakit. Angka kematian kasus ini dapat ditekan sampai sekitar 4%. Pengamatan penderita DBD perlu dilakukan terus menerus supaya setiap terjadi penyebaran gambaran epidemiologik dapat segera diketahui dan segera diambil kebijaksanaan yang perlu (Lubis, 1990).

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

Pada awal terjadinya wabah disuatu negara distribusi umur memperlihatkan jumlah penderita terbanyak dan golongan anak berumur kurang dari 15 tahun (86-95%). Namun pada wabah-wabah selanjutnya, jumlah penderita yang digolongkan dalam usia dewasa muda meningkat. Di Indonesia penderita DBD terbanyak ialah anak benumur 5-11 tahun.

Di Indonesia pengaruh musim terhadap DBD 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 ialah bulan Juni atau Juli bertepatan dengan awal musim kemarau (Thomas Suroso, 1997).

Diagnosis DBD tidak mudah ditegakkan terutama pada stadium dini karena gejalanya yang mirip penyakit lain, tidak ada manifestasi klinik yang langsung dapat diamati. Padahal diagnosis dini penyakit ini sangat penting agar penderita dapat segera mendapat pengobatan atau perawatan yang tepat sedini mungkin sehingga resiko kematian dapat diperkecil (Departemen Kesehatan RI, 1984).

Manifestasi klinik infeksi virus Dengue termasuk didalamnya Demam Berdarah Dengue sangat bervariasi. Spektrum variasinya begitu luas mulai dari asimtomatik, demam ringan yang tidak spesifik, Demam Dengue, Demam Berdarah Dengue, hingga yang paling berat yaitu Sindroma Renjatan Dengue (Nimmannitya, 1993).

Angka kejadian yang cenderung meningkat dan penyebaran Demam Berdarah Dengue yang meluas dari tahun ke tahun sehingga mem

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

secara cepat dan tepat. Untuk penatalaksanaan kasus Demam Berdarah Dengue secara benar diperlukan alat diagnosis yang cepat dan tepat (Sutario, 1993).

Angka kematian kasus DBD pada penderita yang tidak segera mendapat perawatan mencapai *50%*, tetapi angka tersebut dapat diturunkan menjadi *5%* bahkan 3% atau lebih rendah lagi dengan tindakan cepat. Sampai saat ini diagnosis DBD terutama didasarkan atas gejala klinis dan pemeriksaan laboratorium darah untuk mengetahui gejala shocknya (Subandnio, 1989).

1.2 Kepentingan Permasalahan

Penyakit DHF atau DBD di Indonesia dari tahun ke tahun angka kejadian dan angka kematiannya cenderung meningkat terutama terjadi pada anak. Angka kematian penyakit ini terutama akibat tahap lanjut yaitu Dengue Shock Sindrome (DSS). Kondisi DSS ini bisa diminimalkan dan dicegah kalau kita bisa memberikan pertolongan atau pengawasan yang cepat dan tepat pada tahap awal, untuk itu kita perlu mengetahui kriteria diagnosa dini pada penyakit DHF ini.

1.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian

1. Tujuan Penelitian

a. Untuk mengetahui diagnosis awal penyakit DHF pada anak yang digunakan RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta.

b. Untuk mengetahui penatalaksanaan yang tepat terhadap pasien DHF yang

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

c. Untuk mengetahui tindakan-tindakan atau upaya-upaya apa saja yang dilakukan oleh pihak RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta untuk mencegah maupun memutuskan siklus hidup nyamuk penyebab DHF.

2. Manfaat Penelitian

a. Untuk memberikan informasi tambahan kepada para pengelola dan pelaksana kegiatan di RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta mengenai kriteria diagnosa serta penataiaksanaan DHF yang cepat dan tepat pada penderita terutama anak.

b. Untuk memberikan informasi pada masyarakat umum mengenai DHF, sehingga masyarakat bisa menentukan dengan cepat dan tepat langkah-langkah awal yang perlu dilakukan untuk pencegahan terhadap penyakit DHF terutama timbulnya tahap lanjut yaitu Dengue Shock Sindrome (DSS).

c. Sebagai masukan dan bahan acuan bagi Rumah sakit-rumah sakit dan Puskesmas-Puskesmas lain dalam menentukan kniteria diagnosa dan penatalaksanaan DHF secara cepat dan tepat.

I.4 Tinjauan Pustaka

I.4.1 Definisi Dengue Hemorrhagic Fever

Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) adalah penyakit yang parah, seringkali fatal dan disertai demam yang disebabkan oleh berbagai tipe virus dengue dengan gejala karakteristik yang ditandai oleh kenaikan permeabilitas kapiler, abnormalitas hemostasis, dan pada kasus-

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

I.4.2 Etiologi (Penyebab)

Demam Dengue (DD) dan Demam Berdarah Dengue (DBD) disebabkan virus dengue termasuk group B arthropod borne virus (arbovirrus) dan sekarang dikenal sebagai genus flavivirus, famili fiaviviridae dan mempunyai 4 jenis serotipe, yaitu DEN-I, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4. Infeksi dengan salah satu serotipe akan menimbulkan antibodi seumur hidup terhadap serotipe yang bersangkutan tetapi tidak ada perlindungan terhadap serotipe yang lain. Seseorang yang tinggal di daerah endemis dengue dapat terinfeksi dengan 3 atau bahkan 4 serotipe selama hidupnya. Keempat jenis serotipe virus dengue dapat ditemukan diberbagai daerah di Indonesia. Di Indonesia, pengamatan virus dengue yang dilakukan sejak tahun 1975 dibeberapa rumah sakit menunjukkan bahwa keempat serotipe diketemukan dan bersirkulasi sepanjang tahun. Serotipe DEN-3 merupakan serotipe yang dominan dan banyak berhubungan dengan kasus berat.

Virus Dengue dapat diperiksa dengan cara isolasi virus, kemudian dilihat dengan mikroskop elektron, atau dengan cara serologis dengan metode Hemaglutination Inhibition (HI) test yang menggunakan filter paper/kertas saring, atau dengan Dengue Blot Test.

Terdapat tiga faktor yang memegang peran pada penularan infeksi Dengue, yaitu manusia, virus dan vektor perantara. Virus dengue ditularkan kepada manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti.* Nyamuk *Aedes albopictus, Aedes polynesiensis* dan bebenapa spesies yang lain dapat juga menularkan virus ini tetapi merupakan vektor yang kurang berperan

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

Tempat perkembangbiakan nyamuk berupa genangan air yang tidak berhubungan dengan tanah misalnya bak mandi, wc, tempayan, drum, kaleng bekas, dan lain-lain. Kebiasaan hinggap Aedes adalah di dalam rumah, pada pakaian/benda-benda yang digantung, berwarna gelap, dan ditempat-tempat yang terlindung dari sinar matahari. Kebiasaan menggigitnya ialah pada siang hari antara jam 08.00-10.00 dan jam 15.00-17.00, lebih banyak menggigit di dalam rumah. Hanya nyamuk betina yang menghisap darah manusia untuk pertumbuhan dan perkembangan telurnya.

Nyamuk Aedes tersebut dapat menularkan virus dengue kepada manusia baik secara langsung, yaitu setelah menggigit orang yang sedang mengalami viremia. Maupun secara tidak langsung setelah melalui masa inkubasi dalam tubuhnya selama 8-10 hari *(extrinsic incubation period)*. Pada manusia diperlukan waktu 4-6 hari *(instrinsic incubation period)* sebelum menjadi sakit setelah virus masuk ke dalam tubuh. Pada nyamuk, sekali virus dapat masuk dan berkembangbiak di dalam tubuhnya, maka nyamuk tersebut akan dapat menularkan virus selama hidupnya (infektif). Sedangkan pada manusia, penularan hanya dapat terjadi pada saat tubuh dalam keadaan viremia yaitu antara 5-7 hari.

I.4.3 Epidemiologi

Infeksi virus dengue telah berada di Indonesia sejak abad ke-18, dilaporkan oleh David Bylon seorang dokter berkebangsaan Belanda, saat itu infeksi virus dengue dikenal sebagai penyakit demam lima hari kadangkala disebut juga demam sendi. Disebut demikian oleh karena demam menghilang dalam lima hari, disertai

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

merupakan penyakit yang ringan dan tidak pernah menyebabkan kematian, tetapi sejak tahun 1968 mulai dilaporkan adanya pasien demam berdarah dengue yang meninggal di Surabaya dan Jakarta dengan jumlah kematian yang sangat tinggi.

Faktor-faktor yang mempengaruhi peningkatan dan penyebaran kasus DBD ini sangat kompleks, yaitu: (1) pertumbuhan penduduk, (2) urbanisasi yang tidak terencana dan tidak terkontrol, (3) tidak adanya kontrol terhadap nyamuk yang efektif di daerah endemik, dan (4) peningkatan sarana transportasi.

Morbiditas dan mortalitas infeksi dengue dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain status imunologis penjamu, kepadatan vektor nyamuk, transmisi virus dengue, faktor keganasan virus dan kondisi geografis setempat. Setelah kurun waktu 30 tahun sejak ditemukan virus dengue di negara kita, jumlah orang yang menderita penyakit demam berdarah makin lama makin bertambah dan menyebar di 27 propinsi di Indonesia. Sampai saat ini 200 kota telah melaporkan kejadian luar biasa. Insiden rate meningkat dan 0,005 per 100.000 penduduk pada tahun 1968 menjadi berkisar 6-27 per 100.000 penduduk pada tahun terakhir ini. Pola berjangkit infeksi dengue dipengaruhi oleh keadaan iklim dan kelembaban udara. Pada suhu yang panas (28-32°C) dengan kelembaban yang tinggi, nyamuk aedes akan tetap bertahan hidup dalam jangka waktu lama. Di Indonesia, oleh karena suhu udara dan kelembaban tidak selalu sama disetiap tempat, maka pola waktu terjadinya penyakit agak berbeda. Di Jawa pada umumnya infeksi dengue terjadi pada awal Januari, meningkat terus sehingga kasus terbanyak terdapat pada bulan April-Mei setiap tahun.

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

I.4.4 Patofisiologi

Walaupun sindroma Syok Dengue (SSD) sudah lama dikenal, mortalitasnya masih tetap tinggi. Hal ini disebabkan oleh karena patofisiologi, hemodinamik dan biokimia yang belum diketahui secara pasti, dan kesulitan mendapatkan binatang percobaan.

Penyelidikan otopsi pada 100 penderita DHF, yang meninggal membuktikan adanya kerusakan umum sistim vaskuler dengan akibat peninggian permeabilitas dinding pembuluh darah terhadap protein plasma, dan efusi di *"serous cavities"* yaitu di peritoneal, pleural dan penicardial (Bharmarapravati dkk. 1967).

Pendarahan ditemukan di lambung, usus halus, daerah subendocardial, kulit, daerah subcapsular organ-organ hepar, paru dan jaringan lunak. Disamping itu didapatkan peningkatkan daya fagositosis dan proliferasi system retikulo-endotelial. Kelainan hepar secara patologi anatomik ialah sesuai dengan kelainan dini yellow fever.

Patogenesis pendarahan pada DHF telah diselidiki secara intensif, yaitu disebabkan oleh trombositopenia hebat dan gangguan fungsi trombosit disamping adanya defisiensi ringan/sedang faktor I, II, V. VII, IX, dan X (Anon, 1973).

Penyelidikan mendalam mengenai Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) antaranya penyelidikan secara seri jumlah trombosit, fibrin degradation products (P.D.P) morfologi eritrosit (Bhancet dkk, 1972) dan penyelidikan postmortem (Bharmarapravati dkk, 1967) membuktikan bahwa DIC mempunyai peranan dalam diatesis hemorhagik DHF, tetapi bukan sebagai penyebab utama (Pongpanich dkk, 1975).

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

Penyelidikan terakhir membuktikan bahwa immune complexes dan aktifasi sistim komplemen memegang peranan penting dalam patogenesis DHF/DSS Immune Complexes telah ditemukan dalam serum penderita antara hari ke 5 thn ke 7 sakit, saat tersering shock terjadi. Produksi aktifitas komplemen yaitu C 3a dan C 5a anaphylatoxis dianggap sebagai penyebab kerusakan dinding kapiler yang menimbulkan peninggian permeabilitas dinding pembuluh darah.

I.4.5 Gambaran Klinis

Infeksi virus dengue memperlihatkan spektrum klinis yang bervariasi, dan derajat ringan sampai berat. Infeksi dengue yang paling ringan dapat tidak menimbulkan gejala *(silent dengue infection,)*, atau demam tanpa penyebab yang jelas *(undiffrentiated febris illness,)*, diikuti oleh demam dengue (DD), dan Demam Berdarah Dengue (DBD). Manifestasi klinis infeksi dengue yang ringan akan sembuh dengan sendiri tanpa pengobatan *(self limiting)*, sedangkan DD dan DBD memerlukan pemantauan dan pengobatan yang baik, oleh karena pada DD test disertai pendarahan dan DBD dapat disertai Syok dan pendarahan.

Penyakit ini diawali dengan demam yang naik turun (38° - 40° C), batuk, pharingitis, sakit kepala, mual, muntah, dan nyeri perut. Keadaan ini berlangsung 2-4 hari. Gejala tidak khas adalah nyeri otot (myalgia), athralgia dan nyeri tulang. Pada pemeriksaan fisik akan ditemukan demam, pharynx dan tonsil hiperemis, pembesaran kelenjar limfe dan hepatomegali. Setelah 4 hari disusul dengan gejala penyakit yang makin memburuk seperti gelisah, extremitas dingin dengan wajah sianosis. Petechie biasanya didahului di extremitas bagian distal dan dahi (50%) ke

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

menurun, nadi melemah, takikardi disusul dengan melena, hematemesis, renjatan dan koma.

Terdapat 4 gejala utama DBD, yaitu demam tinggi, fenomena pendarahan, hepatomegali dan kegagalan sirkulasi. Keempat gejala utama DBD tersebut adalah:

1. Demam

   Penyakit ini didahului oleh demam tinggi yang mendadak, terus menerus berlangsung 2-7 hari, kemudian turun secara cepat. Kadang-kadang suhu tubuh sangat tinggi sampai 40° C dan dapat dijumpai kejang demam. Akhir fase demam merupakan fase kritis pada DBD, oleh karena fase tersebut dapat merupakan awal penyembuhan tetapi dapat pula sebagai awal fase syok.

2. Tanda-tanda Pendarahan

   Penyebab pendarahan pada pasien penyakit DBD ialah vaskulopati, trombositopeni dan gangguan fungsi trombosit, serta koagulasi intravaskular yang menyeluruh. Jenis pendarahan yang terbanyak adalah pendarahan kulit seperti uji tourniquet positif, petekie, purpura, ekimosis dan pendarahan konjungtiva. Petekie merupakan tanda pendarahan yang yang tersering ditemukan. Tanda ini dapat muncul pada hari-hari pertama demam. Petekie sering sulit dibedakan dengan bekas gigitan nyamuk. Untuk membedakanya lakukan penekanan dengan kaca objek atau penggaris plastik transparan pada bintik merah yang dicurigai, jika bintik merah hilang maka bukan petekie. Pendarahan lain yaitu epistaksis, pendarahan gusi, hematemesis, dan melena. Anak yang mengalami mimisan harus ditanyakan apakah pernah mimisan bila demam. Bila belum pernah, maka

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

ditemukan, sedangkan pendarahan gastrointestinal biasanya terjadi menyertai syok. Kadang-kadang dijumpai pula pendarahan subkonjungtiva atau hematuri.

Tanda pendarahan seperti tersebut diatas tidak semuanya terjadi pada seorang pasien DBD. Pendarahan yang paling ringan adalah uji tourniquet positif, berarti fragilitas kapiler meningkat, perlu diingat bahwa hal ini juga dapat dijumpai pada penyakit virus lain (misalnya campak, demam chikungunya), infeksi bakteri (tifus abdominalis) dan lain-lain. Uji tourniquet positif akan banyak kegunaannya apabila secara klinis diduga DBD, oleh karena pada awal perjalanan penyakit 70,2% kasus DBD mempunyai hasil uji tourniquet positif. Uji tourniquet dinyatakan positif jika terdapat 10-20 atau lebih petekie dalam Diameter 2,8 cm di lengan bawah bagian depan (volar) dan pada lipat siku (fossa cubiti).

3. Hepatomegali

Pembesaran hati pada umumnya dapat ditemukan permulaan penyakit, bervariasi dan hanya sekedar dapat diraba sampai 2-4 cm dibawah lengkung iga kanan. Derajat pembesaran hati tidak sejajar dengan beratnya penyakit. Nyeri tekan di daerah hati seringkali ditemukan dan pada sebagian kecil kasus dapat disertai ikterus. Nyeri tekan didaerah hati tampak jelas pada anak besar dan ini berhubungan dengan adanya pendarahan.

4. Syok

Pada kasus ringan dan sedang, semua tanda dan gejala klinis menghilang setelah demam turun. Demam turun disertai keluarnya keringat,

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

dingin, disertai dengan kongesti kulit. Perubahan ini memperlihatkan gejala gangguan sirkulasi, sebagai akibat dari perembesan plasma yang dapat bersifat ringan atau sementara. Pasien biasanya akan sembuh spontan setelah pemberian cairan dan elektrolit. Pada kasus berat, keadaan umum pasien mendadak menjadi buruk setelah beberapa hari demam. Pada saat atau beberapa saat seetelah suhu turun, antara hari sakit ke 3-7, terdapat tanda kegagalan sirkulasi, kulit teraba dingin dan lembab terutama pada ujung jari dan kaki, sianosis di sekitar mulut, pasien menjadi gelisah, nadi cepat, lemah, kecil sampai tak teraba. Walaupun pada beberapa pasien tampak sangat lemah, pada saat akan terjadi syok, pasien sangat gelisah. Sesaat sebelum syok seringkali pasien mengeluh nyeri perut.

Syok merupakan tanda kegawatan yang harus mendapat perhatian serius, karena bila tidak diatasi sebaik-baiknya dan secepatnya dapat menyebabkan kematian. Pasien dapat dengan cepat masuk kedalam fase kritis yaitu syok berat, pada saat itu tekanan darah dan nadi tidak dapat terukur lagi. Syok dapat terjadi dalam waktu yang sangat singkat, pasien dapat meniggal dalam waktu 12-24 jam atau sembuh cepat setelah mendapat penggantian cairan yang memadai. Apabila syok tidak dapat segera diatasi dengan baik, akan terjadi komplikasi yaitu asidosis metabolik, pendarahan saluran cerna hebat atau pendarahan lain, hal ini pertanda prognosis buruk. Sebagian besar pasien masih tetap sadar walaupun telah memasuki fase terminal. Pasien dengan pendarahan intraserebral dapat disertai kejang dan koma. Ensefalopati dapat terjadi berhubungan dengan gangguan metabolis dan elektrolit.

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

Penyembuhan DBD dengan atau tanpa syok akan terjadi cepat, akan tetapi kadang-kadang sulit diramalkan. Walaupun dan sebagian besar pasien dengan syok berat, bila pengobatan adekuat pasien akan sembuh kembali dalam waktu 2-3 hari. Timbulnya nafsu makan merupakan tanda prognosis yang baik. Pada saat penyembuhan seringkali disertai sinus bradikardi atau denyut nadi yang tidak teratur dan adanya ruam petekie yang menyeluruh dengan bagian kulit sehat berupa bercak putih diantaranya, terdapat pada daerah distal (kaki, tangan, kadang-kadang dapat terjadi di muka).

Teori mengenai manifestasi klinis DHF masih controversial. Banyak sarjana yang menganut teori: "the *secondary heterologous infection hypolesis*" atau "the *sequential infection hypotesis*" yang menyatakan bahwa gejala DHF dapat timbul bila seseorang setelah terinfeksi virus dengue untuk pertama kali, mendapat infeksi berulang dengan virus dengue tipe lain.

World Health Organization (WHO) membagi DHF secara klasifikasi klinis menjadi empat tingkat:

1. Derajat I (ringan)

   Demam mendadak 2-7 hari disertai satu atau lebih gejala kinis lain (nyeri kepala, nyeri retro orbita, myalgia, atralgia), dengan manifestasi pendarahan paling ringan yaitu test tourniquet positif.

2. Derajat 11 (sedang)

   Gejala pada derajat I ditambah dengan pendarahan lain yaitu epistaksis, pendarahan gusi, hematemesis, dan atau melena. Gangguan aliran darah

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

3. Derajat III (berat)

   Gejala pada derajat II dan kegagalan sirkulasi dan agitasi (penderita syok).

4. Derajat IV

   Pendenita shock berat dengan tensi yang tidak dapat diukur dan nadi yang tidak dapat diraba.

Pendenita derajat I dan derajat II disebut sebagai dengue hemorhagic fever dan penderita derajat III dan IV adalah golongan yang mendapat renjatan atau syok atau DSS.

I.4.6 Patogenesis

Virus merupakan mikroorganisme yang hanya dapat hidup di dalam sel hidup, maka demi kelangsungan hidupnya, virus harus bersaing dengan sel manusia sebagai penjamu (host) terutama dalam kebutuhan protein. Persaingan tersebut sangat tergantung pada daya tahan penjamu, penyakit akan sangat sembuh sempurna dan timbul antibodi atau perjalanan penyakit menjadi semakin berat dan bahkan dapat menyebabkan kematian.

Patogenesis DBD dan SSD (Sindrom Syok Dengue) masih merupakan masalah yang kontroversi. Dua teori yang umum dipakai dalam menjelaskan perubahan patogenesis pada DBD dan SSD yaitu hipotesis infeksi sekunder (Teori Secondary Heterologous Infecsion) atau hipotesis immune enhancement. Hipotesis ini menyatakan secara tidak langsung bahwa pasien yang mengalami infeksi kedua kalinya dengan serotipe virus dengue yang heterolog, mempunyai resiko lebih besar untuk kemungkinan mendapatkan DBD/SSD. Anti bodi heterol

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

dalam tubuh sebelumnya akan mengenali virus lain yang menginfeksi kemudian dan membentuk komplek antigen antibodi yang kemudian berikatan dengan Fc reseptor dari membran sel dari leukosit terutama makrofag. Oleh karena antibody adalah heterolog, maka virus tidak dinetralisasikan oleh tubuh dan bebas melakukan replikasi di dalam sel makrofag. Di hipotesiskan juga mengenai antibody dependent enhancement (ADE), suatu proses yang akan meningkatkan infeksi dan reflikasi virus dengue di dalam mononuklear. Sebagai tanggapan terhadap infeksi tersebut, terjadi sekresi mediator vasoaktif yang kemudian menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah, sehingga mengakibatkan hipovolemia dan syok.

Hipotesis kedua, menyatakan bahwa virus dengue seperti halnya semua virus binatang yang lain secana genetik dapat berubah sebagai akibat dan tekanan pada seleksi sewaktu virus melakukan reflikasi pada tubuh manusia maupun nyamuk. Disamping itu terdapat beberapa strain virus yang mempunyai kemampuan untuk menimbulkan wabah lebih besar. Ekspresi fenotifik dan perubahan genetik di dalam genom virus dapat menyebabkan peningkatan replikasi virus dan viremia, virulensi, dan potensi terjadinya wabah. Kedua hipotesis tersebut didukung oleh data epideimiologik dan laboratonium.

Sebagai tanggapan terhadap infeksi tersebut, teijadi (1) aktivasi sistem komplemen sehingga dikeluarkan zat anafilatoksin yang menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler dan terjadi perembesan plasma dari ruang intravascular ke ekstravaskular, (2) agregasi trombosit schingga jumlah trombosit menurun, apabila kejadian ini berlanjut akan menyebabkan kelainan fungsi trombosit sebagai akibat mobilisasi sel trombosit muda dan sumsum tulang, dan (3) k

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

pembuluh darah yang akan merangsang/mengaktivasi faktor pembekuan. Ketiga faktor tersebut dapat menyebabkan, (a) peningkatan permeabilitas kapiler ssehingga mengakibatkan perembesan plasma, hipovolemia, dan syok. Perembesan plasma pada DBD mengakibatkan adanya cairan di dalam rongga pleura dan rongga penitoneal yang berlangsung singkat, selama 24-48 jam, (b) kelainan hemostasis, yang disebabkan vaskulopati, trombossitopenia, dan koagulopati, sehingga mengakibatkaan pendarahan hebat.

I.4.7 Kriteria Diagnosa

Diagnosis DBD ditegakkan berdasarkan kriteria diagnosis menurut WHO tahun 1997 terdiri dan kriteria klinis dan laboratoris. Penggunaan kriteria ini dimaksudkan untuk mengurangi diagnosis yang berlebihan (over diagnosis).

1. Kriteria Klinis

(1). Demam tinggi mendadak, tanpa sebab jelas berlangsung terus-menerus selama 2 -7 hari.

(2). Terdapat manifestasi pendarahan ditandai dengan:

a. Uji tourniquet positif.

b. Petekie, ekimosis, purpura.

c. Pendarahan mukosa, epistaksis, pendarahan gusi.

d. Hematemesis dan atau melena.

(3). Pembesaran Hati (hepatomegali)

(4). Syok, ditandai nadi cepat dan lemah serta penurunan tekanan nadi (<20),

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

2. Kriteria Laboratoris

(1). Tromboshopenia (trombosit < 100.000/ml).

(2). Hemokonsentrasi (kadar hematokrit lebih 20% dan normal)

Dua kriteria klinis pertama ditambah trombositopenia dan hemokonsentrasi atau peningkatan hematokrit cukup untuk menegakkan diagnosis DBD. Efusi pleura dan atau hipoalbuminemia dapat memperkuat diagnosis terutama pada pasien anemi dan atau terjadi pendarahan. Pada kasus syok, peningkatan hem atokrit dan adanya trombositopenia mendukung diagnosis DBD. Indikator diagnosis DBD.

1. Tanda dini infeksi dengue.

- demam tinggi
- facial flushing
- tidak ada tanda ISPA
- tidak tampak fokal infeksi
- uji tourniquet positif
- trombositopenia
- hematokrit naik.

2. Indikator fase syok

- hari sakit ke 4-5
- suhu turun
- nadi cepat tanpa demam
- tekanan nadi turun/hipotensi

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

Diagnosis Laboratorium Infeksi Virus Dengue

Sampai saat ini prinsip dasar dan diagnosis laboratorium masih sama, yaitu:

1. **Diagnosis Laboratorium yang spesifik**

   Misalnya : - dengan isolasi virus / identifikasi virus atau partikelnya

   - pemeriksaan serologi : yaitu dengan menentukan kadar zat
   - kebal terhadap virus yang didentifikasi.

2. **Diagnosis Laboratorium yang tidak spesifik**

   Misalnya : pemeriksaan hematologi, radiologi, dan lain-lain.

Ad. 1. Diagnosis Laboratorium Yang Spesifik

1). Isolasi Virus

Adalah cara yang paling baik untuk diagnosis laboratorium. Oleh karena langsung dapat mengetahui jenis virus penyebab. Untuk isolasi virus dipergunakan spesimen yang mengandung virus dalam jumlah yang besar tergantung pada penyakitnya. Virus dengue terdapat dalam jumlah banyak pada daerah saat stadium viremia. Stadium tersebut berlangsung singkat sekali, hanya beberapa hari (optimal 3 hari). Di luar waktu tersebut jumlah virus sudah berkurang atau tidak ada sama sekali.

Inilah yang menjadi salah satu kendala isolasi virus. Di samping itu kendala lain adalah waktu dan peralatan yang diperlukan. Dibutuhkan waktu yang lama dan peralatan khusus yang lama.

Untuk isolasi virus ini kebankan dipakai darah, atau plasma, sedang untuk identifikasi virus atau partikel dapat dipakai jaringan biopsi dan organ tubuh yang banyak mengandung virus

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

Spesimen untuk isolasi seperti yang disebabkan di atas kemudian diperbanyak virusnya dengan salah membiakkan pada beberapa media, misalnya:

a. biakan jaringan atau *tissue culture*
b. nyamuk A. *aegypti* dewasa muda atau nyamuk A. *aihopictus* secara intrathoraks
c. larva A. *aegypti* secara intra serebral
d. *sucking inice* secara intra serebral

Identifikasi dilakukan dengan bermacam cara, seperti:

a. *fluorescence ant ibodi technique* (FAT)
b. uji serologi seperti HT dan CF
c. dan lain-lain

Identifikasi virus atau bagian dari virus dapat dilakukan secara biologi molekuler. Di sini baik virus mati maupun bagian dari virus dapat dideteksi Cara ini dilakukan dengan cepat tetapi mahal karena memerlukan alat dan reagen yang mahal termasuk personil yang terlatih dan berpengalaman. Misalnya dengan PCR *(Polymerase Chain Reaksi)* atau teknik hibridasi. Kelemahan uji ini selain yang disebutkan di atas, virus matipun dapat dideteksi sehingga kadang-kadang virus hidup yang kita butuhkan tidak dapat diperoleh.

2). Uji Serologis

Dikenal 5 jenis uji serologis yang biasa dipakai untuk menentukan

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

a). Uji Hemaglutinasi Inhibi (HI test)

Diantara uji serologis yang tersebut di atas, uji HI adalah uji serologis yang dianjurkan dan paling sering dipakai dan dipergunakan sebagai gold standard pada pemeriksaan serologis.

Menurut (WHO, 1974):

(1). Pada infeksi pertama adalah phase akut titer antibodi HI ialah kurang daripada 1/20 dan meningkat sampai kurang daripada 1/1280 pada stadium rekonvalensi.

(2). Pada infeksi kedua atau selanjutnya, titer antibodi HI dalam phase akut 1/20 atau lebih dan akan meningkat dalam stadium rekonvalensi sampai lebih dan path 1/12560 atau apabila dalam phase akut titir antibodi HI lebih dan 1/20 dan meningkat 4 kali atau lebih.

(3). Apabila titer antibodi HI pada phase akut 1/280 atau lebih maka kadang-kadang titernya dalam stadium rekonvalensi tidak baik lagi atau apabila naik tidak perlu sampai 4 kali (presumptive diagnosis).

Kelemahan terbesar dati uji ini adalah dibutuhkan dua spesimen darah atau serum yaitu darah akut yang diambil pada saat penyakitnya masih akut dan darah konvalesen yang diambil 1-2 minggu setelah spesimen pertama.

b). Uji Komplemen Fiksasi (CF test)

Uji komplemen fiksasi jarang dipergunakan sebagai uji diagnostik secara rutin oleh karena selain cara pemer

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

prosedurnya juga memerlukan tenaga pemeriksa yang berpengalaman. Berbeda dengan antibodi HI, antibodi komplemen fiksasi hanya bertahan beberapa tahun saja (sekitar 2-3 tahun).

c). Uji Neutralisasi (NT)

Uji neutralisasi adalah uji serologi yang paling spesifik dan sensitif untuk virus dengue. Biasanya uji neutralisasi memakai cara yang disebut Plaque Reduction Neutralization Test (PRNT) yaitu berdasarkan adanya reduksi dan plaque yang terjadi. Saat antibodi neutralisasi dapat dideteksi dalam serum hampir bersamaan dengan HI antibodi tetapi lebih cepat dan antibodi komplemen fiksasi dan bertahan lama (> 4-8 tahun). Uji neutralisasi juga rumit dan memerlukan waktu yang cukup lama sehingga tidak dipakai secara rutin.

d). IgM Elisa (Mac. Elisa)

Mac Elisa pada tahun terakhir ini merupakan uji serologi yang banyak sekali dipakai. Mac Elisa adalah singkatan dan IgM Captured Elisa, sesuai namanya. Tes tersebut akan mengetahui kandungan IgM dalam serum pasien.

Hal-hal yang perlu diperhatikan pada uji Mac Elisa ialah:

(1). Pada hari 4-5 infeksi virus dengue, akan timbul IgM yang kemudian diikuti dengan timbulnya IgG.

(2). Dengan mendeteksi IgM pada serum pasien, akan secara cepat dapat ditentukan diagnosis yang tepat.

(3). Ada kalanya hasil uji terhadap IgM masih negatif, dalam hal ini

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

(4). Apabila hari sakit ke-6 IgM masih negatif, maka dilaporkan sebagai negatif.

(5). Perlu dijelaskan di sini bahwa IgM dapat bertahan di dalam darah sampai 2-3 bulan setelah adanya infeksi. Menginggat alasan tersebut maka uji IgM tidak boleh dipakai sebagai satu-satunya uji diagnostik untuk pengelolaan kasus.

(6). Uji Mac Elisa mempunyai sensitifitas sedikit di bawah uji HI, dengan kelebihan uji Mac Elisa hanya memerlukan satu serum akut saja dengan spesitifitas yang sama dengan uji HI.

e). Pada saat ini juga telah beredar uji IgG Elisa yang sebanding dengan uji HI, hanya sedikit lebih spesifik. Beberapa merek dagang untuk uji infeksi dengue seperti IgM/TgG Dengue Blot, Dengue Rapid IgMlIgG, IgG Elisa, IgM Elisa, yang telah beredar di pasaran.

Ad. 2. Diagnosis Laboratorium Yang Tidak Spesifik

1). Pemeriksaan Radiologis

Pada foto didapatkan efusi pleura, terutama dirontgen dada dapat hemitoraks kanan tetapi apabila plasma hebat efusi pleura dapat dijumpai pada kedua hemitoraks. Pemeriksaan foto rontgen dada sebaiknya dilakukan dalam posisi lateral dekuhitus kanan (pasien tidur di sisi kanan)

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

2). Diagnosis Banding

(1). Pada awal perjalanan penyakit, diagnosa banding mencakup infeksi bakteri, virus atau infeksi parasit seperti : demam tifoid, influenza, hepatitis, demam chikungunya, leptospirosis, dan malaria. Adanya trombositopenia yang jelas disertai hemokonsentrasi dapat membedakan antara DBD dengan penyakit lain.

(2). DBD harus dibedakan dengan demam chikungunya (DC). Pada DC biasanya seluruh anggota keluarga dapat terserang dan penularannya mirip influenza. Bila dibandingkan dengan DBD, DC memperlihatkan serangan demam mendadak, masa demam lebih pendek, suhu lebih tinggi, hampir selalu disertai ruam makulopapular, infeksi konjungtiva, dan lebih sering dijumpai nyeri sendi. Proporsi uji tourniquet positif, petekie dan epitaksis hampir sama dengan DBD. Pada DC tidak ditemukan pendarahan gastrointestinal dan syok.

(3). Pendarahan seperti petekie dan ekimosis ditentukan pada beberapa penyakit infeksi, misalnya sepsis, meningitis meningokokus. Pada sepsis, sejak semula pasien tampak sakit berat, demam naik turun, dan ditemukan tanda-tanda infeksi. Di samping itu jelas terdapat leukositosis disertai dominasi sel polimorfonuklear. Pemeriksaan Laju Enap Danah (LED) dapat dipergunakan untuk terdapat gejala

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

(4). *Idiopatic Thrombocytopenic Purpura* (ITP) sulit dibedakan dengan DBD derajat II, oleh karena didapatkan demam disertai pendarahan di bawah kulit. Pada hari-hari pertama, diagnosis ITP sulit dibedakan dengan penyakit DBD, tetapi pada ITP demam cepat menghilang, tidak dijumpai hemokonsentrasi, dan pada fase penyembuhan DBD jumlah trombosit lebih cepat kembali normal daripada ITP.

(5). Pendarahan dapat juga terjadi pada leukemia atau anemia aplastik. Pada leukemia demam tidak teratur, kelenjar limfe dapat teraba dan anak sangat anemis. Pemeriksaan darah tepi dan sumsum tulang akan memperjelas diagnosis leukemia. Pada anemia aplastik anak sangat anemik, demam timbul karena infeksi sekunder. Pada pemeriksaan darah ditemukan pansitopeni (leukosit, trombosit, dan hemoglobin menurun). Pada pasien dengan pendarahan hebat, pemeriksaan foto toraks dan atar kadar protein dapat membantu menegakkan diagnosis. Pada DBD ditemukan efusi pleura dan hipoproteinema sebagai tanda perembesan plasma.

I.4.8 Penatalaksanaan DHF/DBD

Pada awal perjalanan penyakit DBD tanda/gejalanya tidak spesifik, oleh karena itu masyarakat/orang tua diharapkan untuk waspada jika melihat tanda/gejala yang mungkin merupakan gejala awal perjalanan penyakit DBD. Tanda/gejala awal

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

Created with
nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

Pertama-tama ditentukan terlebih dahulu:

(1) Adakah kedaruratan yaitu tanda syok (gelisah, nafas cepat, bibir biru, tangan dan kaki dingin, kulit lembab), muntah terus menerus, kejang, kesadaran menurun, muntah darah, berak hitam, maka pasien perlu dirawat (tatalaksana disesuaikan).

(2) Apabila tidak dijumpai tanda kedaruratan, periksa uji tourniquet dan hitung trombosit.

a. Bila uji tourniquet positif dengan trombosit ≤ 100.000 / ul, pasien dirawat untuk observasi (tatalaksana DBD derajat 1).

b. Bila uji tourniquet negatif dengan trombosit ≤ 100.000 /ul atau normal, pasien boleh pulang dengan pesan untuk datang kembali setiap hari sampai suhu turun. Nilai gejala klinis dan lakukan pemeriksaan Rb, Ht, dan trombosit setiap kali selama anak masih demam. Bila terjadi penurunan kadar Hb dan/atau peningkatan kadar Ht, segera rawat. Pasien dianjurkan minum banyak seperti air teh, susu, sirup, oralit, jus buah, dan lain-lain, serta diberikan obat antiperitik golongan parasetamol jangan golongan salisilat. Bila keadaan klinis memburuk (gelisah, ujung kaki/tangan dingin) segera ke rumah sakit.

(3) Jika dalam 2 hari demam tidak turun atau timbul tanda/gejala lanjut seperti perdarahan, muntah, gelisah, lemah. dianjurkan segera dibawa berobat ke

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

1. **Tatalaksana Kasus DBD Derajat I**

(1). Pemberian Cairan

a. Pasien perlu minum banyak

1 ,5 - 2 liter/hari atau paling sedikit 1 sendok makan setiap 3-5 menit.

b. Minuman yang dapat diberikan air putih, air teh manis, sirup, susu sari buah, *sofi drink*, atau oralit.

(2). Obat-obatan Lain atas Indikasi

a. Bila terdapat hiperpireksi (suhu > 39,5 ^{0} C)

Berikan obat antiperitik, dianjurkan parasetamol, asetosal/salisilat kontra indikasi kompres hangat.

b. Obat anti kejang diberikan bila kejang

(3). Monitor Gejala Klinis dan Laboratorium

(dapat berobat jalan, monitor sampai suhu turun)

a. Perhatikan tanda klinis, bila demam menetap setelah hari sakit ketiga.

b. Periksa Fib, Ht, tronibosit berkala minimal tiap 24 jam, selama masih demam terutama pada hari sakit ketiga dan seterusnya

(4). Perawatan Diperlukan bila:

a. Tidak mau/tidak bisa minum

b. Muntah terus menerus

c. Hematokrit cenderung meningkat dan atau trombosit turun pada pemeriksaan berkala

d. Berikan cairan rumatan dekstrosa 5 % + 1/3 larutan NaCl 0,9 % 3-5 ml/kgBB/jam atau [illegible]

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

2. Tatalaksana Kasus DBD Derajat II

Pasien DBD derajat II apabila dijumpai demam tinggi, mendadak terus menerus selama ≤ 7 hari tanpa sebab yang jelas, disertai tanda perdarahan spontan (paling tersering perdarahan kulit dan mukosa yaitu petekie atau mimisan) disertai penurunan jumlah trombosit ≤ 100.000 /ul, dan peningkatan kadar hematokrit.

Pada saat pasien datang, berikan cairan kristaloid ringer laktat/NaCl 0,9% atau dekstrosa 5% dalam ringer laktat/NaCl 0,9 6-7 ml/kgBB/jam. Monitor tanda vital dan kadar helatokrit serta trombosit tiap 6 jam. Selanjutnya evaluasi 12-2 jam.

(1). Apabila selama observasi keadaan umum membaik yaitu anak tampak tenang, tekanan nadi kuat, tekanan darah stabil, diuresis cukup, dan kadar Ht cenderung turun minimal dalam 2 kali pemeriksaan berturut-turut, maka tetesan dikurangi menjadi 5 ml/kgBB/jam. Apabila dalam observasi selanjutnya tanda vital tetap stabil, tetesan dikurangi menjadi 3 ml/kbBB/jam dan akhirnya cairan dihentikan pada 24-48 jam.

(2). Perlu diingat bahwa sepertiga kasus akan jatuh ke dalam syok, maka apabila keadaan klinis pasien tidak ada perbaikan, anak tampak gelisah, nafas cepat (distres pernafasan), frekuensi nadi meningkat , diuresis kurang, tekanan nadi < 20 MMHg memburuk, disertai peningkatan Ht, maka tetesan dinaikkan menjadi 10 ml/kgBB/jam. Apabila belum terjadi perbaikan klinis, setelah 12 jam cairan dinaikkan lagi menjadi 15 ml/kgBB/jam. Kemudian dievaluasi 12

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

maka berikan cairan koloid 20-30 ml/kgBB/jam tetapi bila Ht turun, berikan transfusi darah segar 10 ml/kgBB/jam.

3. Tatalaksana Kasus DBD Derajat III dan IV

Sindrom syok dengue ialah DBD dengan gejala, gelisah, nafas cepat, nadi tersa kecil, lembut atau tak teraba, tekanan nadi menyempit (misalnya sistolik 90 dan diastolik 80 mmHg, jadi tekanan nadi ≤ 20 mmHg), bibir biru, tangan kaki dingin tidak ada produksi urin.

(1). Segera beri infus kristoloid (ringer laktat atau NaCl 0,9%) 20 ml/kg berat badan secepatnya (diberikan dalam bolus selama 30 menit) dan oksigen 2 liter/menit. Untuk DBD derajat IV, nadi tidak teraba dan tensi tidak terukur diberikan ringer laktat 20 ml/kg berat badan bersama koloid (lihat butir 2). Obesrvasi tensi dan nadi tiap 15 menit, hematokrit dan trombosit tiap 4-6 jam. Periksa elektrolit dan gula darah.

(2). Apabila dalam waktu 30 menit syok belum teratasi, tetesan ringer laktat tetap dilanjutkan 15-20 ml/kg berat badan, ditambah plasma (*fresh frozen plasma*) atau koloid (dekstran 40) sebanyak 10-20 ml/kg berat badan, maksimal 30 ml/kg berat badan (koloid diberikan pada jalur infus yang sama dengan kristaloid, diberikan secepatnya). Observasi keadaan umum, tekanan darah, keadaan nadi tiap 15 menit, dan periksa hematokrit tiap 4-6 jam. Koreksi asidosis, elektrolit, dan gula darah.

a. Apabila syok telah teratasi idertai penurunan kadar hemoglobin/hematokrit, tekanan nadi > 20 mmHg, nadi kuat, maka tetesan cairan dikurangi menjadi 10 ml/kg berat ba

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

ml/kg berat badan/jam dapat dipertahanakan sampai 24 jam atau sampai klinis stabil dan hematokrit menurun < 40%. Selanjutnya cairan diturunkan menjadi 7 ml/kg berat badan sampai keadaan klinis dan hematokrit stabil kemudian secara bertahap cairan diturunkan 5 ml dan seterusnya 3 ml/kg berat badan/jam. Dianjurkan pemberian cairan tidak melebihi 48 jam setelah syok teratasi.Observasi klinis, tekanan darah, nadi, jumlah urin dikerjakan tiap jam(usahakan urin ≤ 1 ml/kg berat badan/jam, BD urin < 1,020) dan pemeriksaan hematokrit dan trombosit tiap 4-6 jam sampai keadaan umum baik.

b. Apabila syok belum teratasi, sedangkan kadar hematokrit menurun tapi masih > 40 vol% berikan darah dalam volume kecil 10ml/kg berat badan. Apabila tampak perdarahan pasif, berikan darah segar 20ml/kg berat badan dan lanjutkan cairan kristaloid 10 ml/kg berat badan/jam. Pemasangan CVP (dipertahankan 5-8 cm H_2O) pada syok berat kadang-kadang diperlukan, sedangkan pemasangan sonde lambung tidak dianjurkan.

Kriteria memulangkan pasien :

- Tidak demam selama 24 hari tanpa antiperitik
- Nafsu makan membaik
- Tampak perbaikan secara klinis
- Hematokrit stabil
- Tiga hari setelah syok teratasi
- Jumlah trombosit 750.000 /mL

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional

- Tidak dijumpai distres pernafasan (disebabkan oleh efusi pleura atau asidosis).

I.4.9 Upaya Penanggulangan Penyakit DBD

Mengingat obat dan vaksin pencegah penyakit DBD hingga dewasa ini belum tersedia, makan upaya pemberantasan penyakit DBD dititikberatkan pada pemberantasan nyamuk penularannya (*Aedes Aegypti*) disamping kewaspadaan dini terhadap kasus DBD untuk membatasi angka kematian. Pemberantasan nyamuk tersebut dapat dilakukan dengan menyemprotkan insektisida. Namun selama jentiknya dibiarkan hidup, maka akan timbul lagi nyamuk yang baru yang selanjutnya dapat menularkan penyakit ini kembali. Oleh karena itu dalam program P2DBD penyemprotan insektisida dilakukan untuk sesegera mungkin membatasi penyebaran dan penularan penyakit DBD tersebut di lokasi yang mempunyai potensi berjangkit

Created with nitroPDF professional
download the free trial online at nitropdf.com/professional