BAB I

PENDAHULUAN

I. Latar Belakang Masalah

Infeksi oleh virus Dengue merupakan salah satu penyebab kesakitan dan kematian pada anak yang hidup di daerah tropis dan subtropis. Epidemi dengue yang besar terjadi di Kuba pada tahun 1981, pada saat itu terdapat 304.203, 10.321 diantaranya termasuk derajad berat dan 158 menderita meninggal (Kauri et al., 1989). Selain Asia Tenggara dan kepuluan Karibia, Dengue juga terdapat didaerah Pasifik bagian barat Australia, Afrika, Meditarian dan Amerika (WHO, 1986).

Di Indonesia *Dengue Haemorragic Fever (DHF)* atau *Dengue Shock Syndrome (DSS)* mulai menimbulkan masalah kesehatan sejak ditemukan beberapa kasus yang dipastikan dengan konfirmasi laboratorium di Surabaya dan Jakarta pada tahun 1968 , sejak tahun 1973 penyakit tidak hanya menyerang daerah urban, tetapi menyerang daerah rural(Eran et al., 1988).

Departemen Kesehatan sejak tahun 1977 secara teratur menyelenggarakan penataran DHF untuk Dokter Puskesmas, Dokter Rumah Sakit, Dokter Kabupaten dan penanggung jawab operasional program pemberantasan DHF, penataran diselenggarakan diseluruh Indonesia, disatu propinsi atau regional serta beberapa kabupaten dan materinya meliputi aspek klinis, serologi, virologis, etomologi, epidemiologis, pemberantasan dan penyul

Pendapat tentang asal kata dengue sangat bersimpang siur, beberapa cendikiawan berpendapat bahwa istilah ini berasal dari kata Arab yang berarti "*Asteni*", sedangkan sebagian menganggap berasal dari bahasa Afrika Barat Dinga atau dari bahasa Indian , yang berarti "*tiupan*". Penyakit ini di Amarika Serikat disebut *Broken wing Fever*, atas dasar karena rasa nyeri dan gangguan motorik pada lutut dan tulang.

Dahulu distribusi umur DBD memperlihatkan angka penderita berasal dari golongan anak. Namun perkembangan selanjutnya jumlah penderita yang tergolong dewasa muda meningkat (Soedarmo., 1988). Pada tahun 1975, WHO menyusun patokan diagnosa klinis penderita demam berdarah, yang direvisi tahun 1986 yaitu:

1. Demam tinggi mendadak dan terus menerus selama 2 sampai 7 hari.

2. Manifestasi perdarahan, termasuk setidak-tidaknya uji Tourniquet positip dan bentuk lainya seperti petekia, purpura, ekimosis, epitaksis, perdarahan gusi, hematemesis atau malena.

3. Pembesaran hati

4. Tampa dan disertai renjatan dan memenuhi dua kriteria laboratorium yaitu:

a. Trombositopenia (100.000/mm3 atau kurang)

b. Hemokonsentrasi yang dapat diduga dengan meningginya nilai hematokrit sebanyak 20% atau lebih dibandingkan dengan nilai hematokrit pada masa

virologi,sitologi,serologi dan molukuler (Soemarmo., 1985), pemeriksaan serologi antara lain Hemaglutination Test (HI Test).

Trombositopenia merupakan kelainan hematologi yang ditemukan pada sebagian besar penderita DBD (Nelson dan Bierman., 1964). Trombositopenia hebat dan gangguan fungsi trombosit dianggap sebagai penyebab terjadinya perdarahan pada DBD (Branchet, 1966).

Adanya trombositopenia bersama-sama dengan perdarahan spontan membedakan derajad DHF I dan II dari Dengue Fever, pada definisi sebelumnya (WHO,1975). Derajad IV adalah derajad III disertai shock yang ditandai dengan tekanan darah dan nadi yang tidak terukur.

II. Kepentingan Permasalahan

Trombositopenia merupakan kelainan hematologis yang ditemukan pada sebagian penderita DBD (Nelson dan Bierman, 1964), trombositopenia hebat dan gangguan fungsi trombosit dianggap sebagai penyebab utama terjadinya perdarahan pada penderita DBD.

II. 1. Pandangan Hematologis DHF/DSS

Dari sudut hematologi pada DHF dan DSS terjadi vaskulopati, trombositopenia, dan kuagolopati.

II. 1. a. Vaskulopati

Kebocoran plasma ditunjukkan oleh kenaikan hematokrit, t

efusi perikardial, dan udem dikelopak mata atau tungkai, perubahan kapiler ditunjukan dengan histopatologi dari petechia dan ekimosis.

II. 1. b. Trombositopenia

Trombositopenia dalam dengue disebabkan oleh perubahan mekanisme pada saat yang sama perdarahan pada umumnya berhubungan pada trombositopenia.

Faktor-faktor penyebab trombositopenia pada infeksi dengue :

1. Insufisiensi sumsum tulang

2. Gangguan trombositopenia disirkulasi.

a. DIC (*Disseminated Intravaskular Coagulation*)

b. Komplek imun, destrusi perifer

c. Menempel pada endotel yang rusak, agregasi

Depresi sumsum tulang menyebabkan trombositopenia pada hari keempat sumsum tulang hiposeluler dan jumlah megakariosit berkurang, pada hari ketujuh sampai hari kesembilan sumsum tulang hiposeluler (Nelson dan Bierman, 1964). Dalam keadaan normal satu megakariosit memproduksi 3000 sampai 4000 trombosit, produksi dikontrol secara hormonal oleh trombopaptin yang diproduksi oleh ginjal dan hati (Foramen, 1989). Hati pada infeksi dengue merupakan target organ. Pada penyakit dengue yang lebih berat, gangguan hati dan trombositopenia semakin lebih berat, hubungan trombositopenia dan kekurangan trombopeptin belum diteliti sampai saat ini. Faktor lain yang mungkin mempengaruhi trombositopenia

Trombosit menempel pada endotel yang rusak, komplek imun dan antibodi spesifik akan menimbulkan trombositopenia, lama hidup trombosit disirkulasi darah 8 sampai 18 hari (Hierman, 1989). Pada fase akut DHF lama trombosit berkurang dan trombosit dirusak di hepar dan lien (Mintrakul, 1987). Trombosit yang besar secara metabolik lebih aktif dan kenaikan besarnya trombosit menunjukan agregasi yang optimal. Disfungsi platelet dapat ditunjukan secara invitro penurunan jumlah trombosit terutama karena reaksi antigen, antibodi (Funuhara, 1987). Kerusakan endotel faskular oleh virus akan menaikan agregasi platelet yang berakhir dengan trombositopenia, selama fase akut DHF terjadi kenaikan *Plasma Beta Tromboglobin (PBT)* dan *Platelet Faktor IV (PF IV)* sejajar hipoagregasi trombosit. Hipoagregasi tersebut menunjukan fungsi trombosit yang tersisa. Dapat disimpulkan pada dengue dapat terjadi trombositopenia dan trombopati.

II. 1. c. Koagulopati

Faktor pembekuan berkurang dalam berbagai tingkat, faktor-faktor yang berkurang adalah fibrinogen faktor V, VII, VIII, IX, X dan XII. Gangguan hepar mungkin akan mempengaruhi faktor kuagulopati, fibrinogen pada umumnya turun, penurunan fibrinogen berkolerasi dengan beratnya penyakit.

Kecurigaan adanya gagal hati akut pada pasien berdasarkan penderita tidak mempunyai riwayat sakit hepar sebelumnya, dan pada perjalanan penyakit ini didapatkan kesadaran mendadak menurun, hepar mendadak me

Bagaimana mekanisme terjadinya gagal hati akut pada *dengue haemorragic fever* belum diketahui dengan jelas. Pada saat ini DIC yang akut dan hebat pada awalnya akan terjadi mikrotrombus fibrin dimana akibat dari mikrotrombus fibrin ini akan dapat terjadi penyumbatan berbagai organ yang terkena dengan akibat nekrosis. Pada penelitian yang dilakukan oleh Dr.Soebagyo di UPF RSUP. Dr.Sardjito (1993), tentang DHF dan gagal hati, telah dilaporkan seorang laki-laki 16 tahun yang mengalami komplikasi DIC dengan gagal hati akut, gagal ginjal akut, edema cerebri, asidosis metabolik dan edema paru.

II. 2. Gambaran Klinis Dengue/ DSS

Perjalanan penyakit dengue melalui beberapa stadium yaitu :

II.2.a. Masa inkubasi 5 sampai 9 hari

Tidak ada atau gejala pada masa ini

II.2.b. Masa akut 1 sampai 4 hari

Demam , anoreksia, nyeri kepala retro bulber, tulang ,sendi, otot dan punggung kadang-kadang dengan bercak merah, petikia, ekimosis atau mimisan, gejalanya perut mual dan muntah terdapat pada kasus-kasus yang lebih berat.

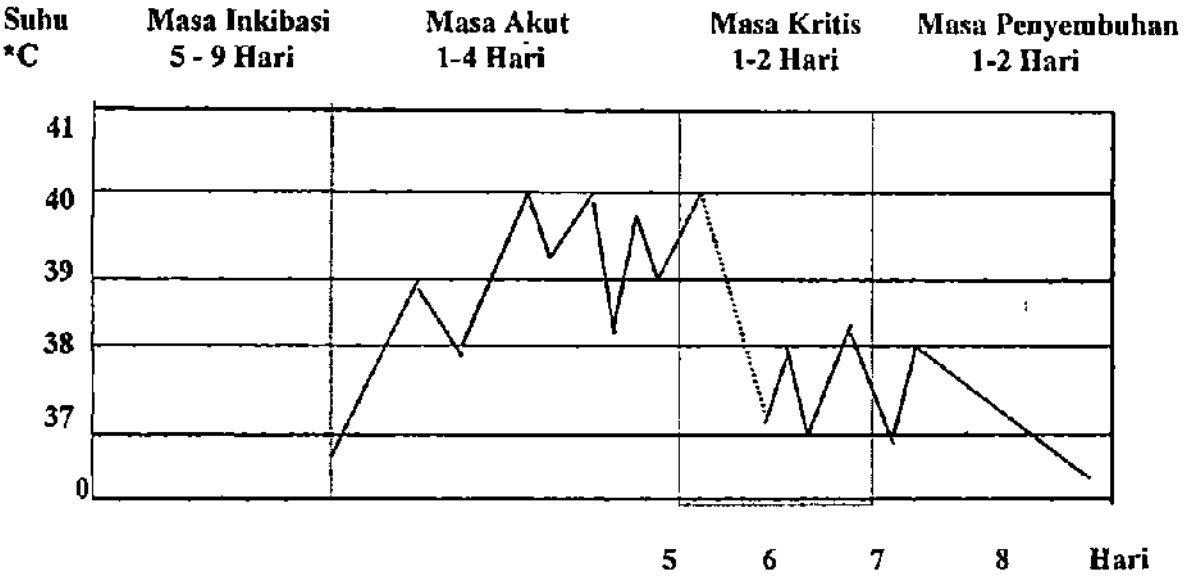
II.2 c. Masa kritis 1 sampai 2 hari

Semua gejala pada akut berkembang dan diikuti gejala syock, kesadaran menurun, kulit lembab dan hipotensi, DIC mungkin berkembang pada setiap stadium ini dan menghasilkan perdarahan yang hebat. Penderita bisa

II.2.d. Masa Penyembuhan 1 sampai 2 hari

Setelah masa kritis penderita mengalami masa penyembuhan dan cepat sekali membaik. Semua gejala menghilang tapi kadang-kadang muncul bercak merah.

(Lihat keterangan tabel 1)



Tabel 1 **sumber : Soetarjo., Tesis et al 1991**

Gambaran diatas adalah gambaran klasik dengue, gambaran dengue bervariasi sejak dari *unifferentianted fever* sampai terjadinya shock.

II.2. e. Gejala subyektif dan objektif yang lainya.

Oleh karena infeksi dengue tersebar secara sistemik maka semua sistem organ

Tabel. 2. Gejala Subyektif dan Obyektif

Gejala Subyektif	Gejala Objektif
Lemah	Demam
Anoreksia	Petekia
Muntah dan nyeri perut	Ekimosis
Nyeri kapala	Malena
Nyeri otot	Hematemesis
Nyeri sendi	Hepatomegali
Nyeri punggung	Limpadenopati

Pada penderita usia remaja dan dewasa, gejala nyeri kepala, mual, nyeri otot, nyeri sendi lebih nyata dibanding dengan penderita anak-anak (Nelwan, 1978). Tabel dibawah ini menunjukan sistim organ dan komplikasi terhadap infeksi dengue yang tersebar secara sistemik.

Tabel. 3. Sistim Organ dan Komplikasi

Sistem	**Komplikasi**
Syaraf	Ensefalitis, neuritis
Hati	Kegagalan hati
Jantung	Miokarditis
Darah	Trombositopnia,koagulopati,vaskulopai
Paru-paru	Efusi, pleura
Abdomen	Asites, perdarahan usus

II. 3. Disseminated Intravaskular Coagulation (DIC)

DIC adalah proses yang ditandai dengan aktifitas dari sistem koagulasi, sehingga akan terjadi deposisi intravaskular dan komposisi trombosit. tipe DIC pada DHF adalah tipe akut, hal ini disebabkan oleh komsumsi faktor yang menyebabkan koagulopati dan kenaikan kecenderungan perdarahan.

Timbul trombositopenia mendadak titer fibrinogen menurun, *protrombin time* memanjang, partial tromboplastin time memanjang. Setelah diberikan heparinisasi ternyata didapatkan terjadi perbaikan, jumlah trobosit membaik, kadar fibrinogen meningkat. *prothombin time* dan *partial thomboplastin time* membaik, dan ujud perdarahan berkurang, dan selanjudnya berhenti. Dengan evaluasi tersebut di atas diagnosa DIC dapat ditegakan (Soebagyo dan Soeliadi,.1993)

III. Kriteria Klinis Untuk Diagnosa DHF dan DSS

Dengue tidak mempunyai tanda dan gejala yang spesifik, demikian juga tidak mempunyai gambaran patologi anatomi yang khas hanya satu gejala penyakit yang selalu ada yaitu demam. Manifestasi dengue dapat bertahan diantara satu epidemi dan epidemi yang lain, satu tempat dan tempat lainya.

Istilah *haemorragic fever* pertama digunakan tahun 1951 pada perang Korea. Epidemi disana disebut *Korea haemorragic fever*. Pada saat itu di Asia Tenggara yaitu Philipina, Thailand, dan Singapura terdapat pula *haemorragic fever* penderita

dan/ atau trombositopenia dengan satu atau lebih gejala sebagai berikut : Bronkhopnemonia atau manifestasi hepar, atau hepatomegali serta gejala-gejala gastrointestinal (Nelson, 1960).

Istilah DHF pertama kali digunakan oleh Kohen dan Halstead, 1969 DHF diberi batasan sebagai penyakit anak-anak yang kerap kali disertai *atesi haemarogic* dan muntah.

Batasan sindroma klinik untuk mendiagnosa DHF adalah :

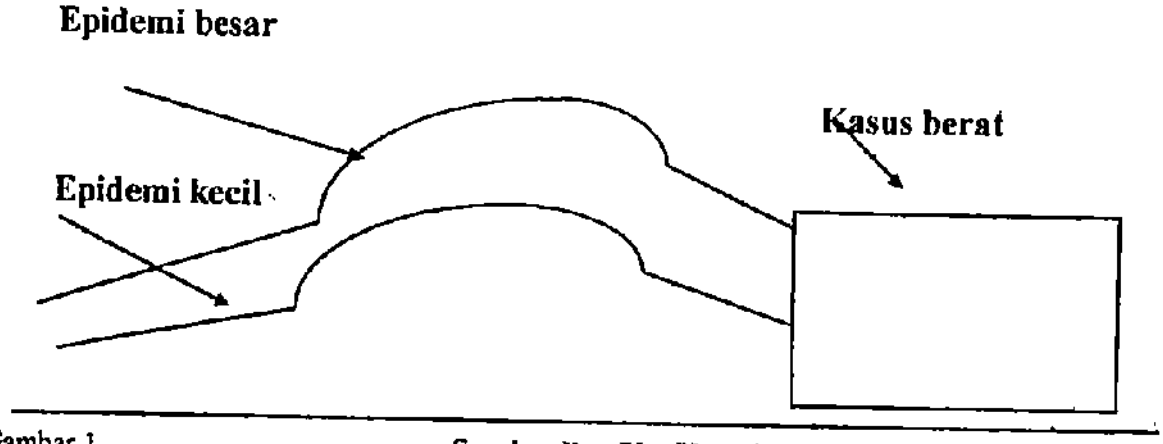
1. Ada riwayat muntah atau anoreksia
2. Demam
3. Manifestasi perdarahan
4. Mukosa faring yang rusak
5. Bercak petikia
6. Test tourniquet positip
7. Shock

Perbedaan antara DF dan DHF terletak pada frekfensi perdarahan dan shock atau derajad besarnya penyakit, semuanya disebabkan oleh infeksi virus dengue. Hal ini mungkin dapat diterangkan dari sudut epidemiologi, epidemi penyakit. Semakin banyak kasus yang timbul, semakin banyak yang berat (WHO 1988).

Jumlah kasus DHF dan DSS yang dilaporkan oleh WHO memperlihatkan bahwa semakin banyak kasus DHF semakin banyak kasus DSS. B

masyarakat tersebut mempunyai imunitas yang rendah terhadap penyakit itu sehingga akan muncul kasus yang berat (**gambar 1**).

Gambar 1. Distribusi Demam Berdarah Menurut Epidemiologi



Gambar 1 **Sumber Dep.Kes.Kanwil.Prop. Jawa Tengah**

IV. Tinjuan Klinis.

IV. 1. Demam

Demam pada umumnya disebabkan oleh faktor ringan, baik endogen maupun eksogen, demam yang mendadak yang terjadi pada inveksi virus. Setelah demam berlangsung dua atau beberapa hari akan diikuti penurunan demam kemudian akan timbul demam yang lainya. Tipe demam dengan dua puncak adalah khas untuk infeksi virus dalam hal ini dengue merupakan salah satu contoh yang baik , puncak demam yang pertama berhubungan dengan viremia, puncak demam yang kedua berhubungan dengan peristiwa antibodi. Membinasakan virus dan kadang-kadang menunjukan kerusakan sel hospes yang mengandung virus. Demam bi[illegible]

pada penelitian (Preiss dan [illegible]

pada dengue, jumlah total lama demam berfariasi 1 sampai 7 hari, menurut penelitian tersebut tipe yang kontinue tidak umum terjadi.

IV. 2. Manifestasi perdarahan.

Manifestasi perdarahan yang minimal menurut WHO, 1975, 1980, 1986, adalah uji tourniquet yang positip, tes ini disebut juga test pembendungan. Pada prinsipnya test ini terdiri dari pembendungan lengan atas dengan manset spinomanometer kemudian diamati munculnya petikia pada bagian voler lengan bawah. Test ini mungkin positip waktu perdarahan normal, test ini pada anak harus dalam keadaaan tenang selama pembendungan yang spontan jarang pada hari empat hari sakit.

IV. 3. Hepatomegali

Besarnya hepar bervariasi antara teraba sampai 2-4 cm di bawah iga. Besarnya hepar tidak berhubungan dengan berat-ringan penyakit, setelah beberapa hari demam hepar teraba 2-3 jari di bawah iga, tepi rata, dan tidak tegang (WHO, 1974). Penyebab dari perbedaan hasil hepatomegali tidak jelas, hal ini kemungkinan oleh beberapa hal yang mempengaruhi, yaitu :

1. Pembesaran hati adalah suatu proses yang membesar mungkin ini disebabkan oleh hati yang berusaha menghancurkan virus yang masuk, dimulai pada hari pertama dan mencapai puncak pada hari 5 dan 7 dan kembali ke besar semula setelah 9 hari. jadi pemeriksaan harus berulang

2. Frekuensi hepatomegali [illegible]

IV. 4. Shock

Hipotensi atau shock muncul paling banyak pada hari ke empat sampai penderita akan kelihatan lemah, mengeluh nyeri perut, kaki tangan dingin, nadi cepat dan lemah lalu berkembang mengarah ke shock, DHF dengan hipotensi disebut DHF derajad III, dan apabila ada *Profound Shock* disebut DHF IV. Tetapi cukup memadai pada hari III sakit, kemungkinan derajad III dan IV dapat dicegah dan kemungkinan diagnosa tepat DHF derajad I bila tidak ada perdarahan spontan dan derajad II bila ada perdarahan spontan (Soetarjo., 1991)

V. Pemeriksaan Laboratorium

Nilai trombosit mulai menurun pada masa demam dan mencapai nilai terendah pada masa renjatan (Nelson, 1960). Leangpibul et al., 1993 melaporkan bahwa angka trombosit biasanya normal selama 3 hari pertama sakit. Jumlah trombosit di bawah 100.000 per mm3 ditemukan antara hari ke 3 sampai ke 8 sakit. Menurut Sunarto dan Sutaryo (1991) trombositopenia muncul pada hari ke-3 sampai ke-7 sakit.

Jumlah trombosit secara cepat meningkat pada masa konvalesen dan mulai normal biasanya tercapai 7-10 hari sejak permulaan penyakit (Nelson, 1960). Fungsi trombosit menurut Fungsi trombosit menurun mungkin disebabkan proses imunologis dengan terdapatnya komplek imun dalam peredaran darah (Suvatte, 1977).

Hayes et al (1988) membuat batasan hemokonsentrasi ad

penurunan lebih atau sama dengan 20% pada waktu penyembuhan. Maka hitungan hemokonsentrasi sebagai berikut :

$$\frac{\text{Hemokonsentrasi yang paling tinggi - Hmt waktu penyembuhan}}{\text{Hemokonsentrasi waktu penyembuhan}}$$

Nilai hematokrit 0,2 atau lebih ditetapkan sebagai hemokonsentrasi

Dengue di bagi menjadi dua kelompok : DHF dan DSS, DHF ditandai dengan semakin memburuknya keadaan klinis penderita setelah demam hari ke dua atau lebih disertai dengan hipoproteinema (kurang dari 5,5 gram) atau satu gejala yang lain meliputi trombositopenia (kurang dari 100.000/mm3). Masa perdarahan yang memanjang lebih dari lima menit atau kenaikan protrombin DSS adalah DHF ditambah syock (hipotensi atau tekanan atau sama dengan 20 mmHg), dan hemokonsentrasi (Halstead, 1970), dan gejala laboratorium yang dipakai WHO untuk butir kriteria diagnosa DHF adalah trombositopenia dan hemokonsentrasi (WHO, 1986).

Derajad berat ringan DBD menurut WHO adalah :

Derajad I : Demam disertai gejala khas dan manifestasi perdarahan tes tourniquet positip.

Derajad II : Derajad I disertai perdarahan spontan (dikulit , gusi dan traktus gastrointestinal).

Derajad III: Derajad II dengan kegagalan sirkulasi, agregasi

VI. Penatalaksanaan Pengobatan Demam Berdarah

Perubahan DBD adalah kebocoran plasma : Anoreksia, asidosis, DIC oleh karena obat untuk membunuh virus belum ditemukan maka pengobatan hanyalah bersifat suportif : pemberian ringer laktat yang memadai, memperbaiki perubahan asam basa yang terjadi dan mengatasi komplikasi.

Penggantian cairan :

1. Penderita diberi minum sebanyak (satu sampai setengah liter dalam 24 jam atau satu sendok tiap 3 sampai 5 menit) baik berupa air matang, teh, susu maupun cairan oralit.

Infus diberikan bila penderita muntah terus, tidak mau makan , atau bila tanda kedaruratan yang lainya, cairan yang diberikan : ringer laktat (bila tidak ada bisa digunakan 0,5% dan Nacl 0,9% 3:1). Jumlah cairan yang diberikan disesuaikan kebutuhan

Hari pertama (Lihat Tabel 4)

Kehilangan cairan/kg BB	3-10	10-15	15-25	25-40	Lebih 40
PWL	80	70	50	40	30
NWL	100	80	80	50	40
CWL	25	25	25	25	25
Total	205	175	135	115	95

Keterangan :

PWL : *Previous Water Losses* = Kehilangan cairan karena dehidrasi sedang sebelum diinfus.

NWL : *Normal Water Losses* = Kehilangan cairan secara normal melalui pernapasan, keringat, air seni, tinja.

CWL : *Concomitet Water Losses* = Kehilangan cairan dengan berlanjudnya perembesan plasma.

Jumlah total cairan tersebut masih perlu ditambah 12% NWL untuk setiap kenaikan 1*C dari suhu badan normal (37,5 *C suhu rectal).

Hari ke dua dan selanjudnya

Jika masih diperlukan cairan infus, hanyalah untuk mengganti NWL dan CWL, dan akibat kenaikan suhu badan.

Pengawasan ketat :

Penderita yang dirawat secara ketat untuk menentukan tanda dini renjatan. Pengawasan berupa :

Klinis : keadaan umum, tensi, nadi, pernapasan berupa : suhu tiap 30-60 menit.

VII. Hipotesis

Bahwa trombositopenia merupakan kelainan hematologis yang ditemukan pada sebagian besar penderita DBD, trombositopenia hebat dan gangguan fungsi dianggap sebagai penyebab utama terjadinya perdarahan.

Dengan data laboratorium, menduga ada hubungan antara derajat keparahan pasien dengan kelainan hematologis. Kelainan tersebut berupa penurunan angka trombosit, angka leukosit dan persentase hematokrit.