

BAB I

PENGANTAR

1.1 Latar Belakang

Tidak diketahui dengan pasti kapan demam dengue pertama kali dilaporkan di dunia. Namun tiga orang sarjana, pada umumnya dianggap sebagai perintis penguraian gejala klinis demam dengue, yaitu David Bylon yang meneliti epidemi demam dengue yang berjangkit pada tahun 1779 di Batavia (sekarang Jakarta), Al Jabarti yang menguraikan gejala klinis suatu penyakit yang timbul sebagai epidemi di Kairo pada tahun 1779, dan Benyamin Rush yang menulis tentang epidemi *break bone fever* ganas yang terjadi di Philadelphia pada tahun 1780 (Thongcharoen & Jatanasan, 1993).

Istilah *hemorrhagic fever* di Asia Tenggara pertama kali digunakan di Filipina pada tahun 1953, yang dinamakan *Philippine hemorrhagic fever* (Soedarmo, 1995).

Dengue hemorrhagic fever (DHF) di Indonesia, pertama kali dicurigai di Surabaya, kemudian berturut-turut di Bandung dan Yogyakarta, dan pada saat ini telah menyebar ke seluruh propinsi di Indonesia. Berdasarkan jumlah kasus DHF, Indonesia menempati urutan kedua setelah Thailand (Sumarmo, 1994).

Oleh karena cukup tingginya kasus DHF di Indonesia, maka dapat di pandang menarik dan penting untuk ditulis dan untuk selanjutnya mungkin dapat membantu memperbanyak penyediaan data-data yang membandingkan lama kejadian trombositopenia dengan derajat keparahan DHF pada anak.

Pada pembahasan selanjutnya akan dibahas mengenai definisi, etiologi, epidemiologi, patogenesis dan patologi, manifestasi klinis, derajat keparahan, dan pemeriksaan laboratorium DHF.

1.2 Tinjauan Pustaka

1.2.1 Definisi DHF

Dengue hemorrhagic fever (DHF) atau demam berdarah dengue adalah suatu penyakit infeksi virus akut yang disebabkan oleh virus dengue tipe 1, 2, 3 dan 4 yang termasuk golongan *Arthropod-borne* (Arbe) virus group B (Sumarmo, 1983). Penyakit ini ditularkan oleh nyamuk spesies *Aedes* antara lain *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Nyamuk tersebut yang betina senang bertelur di atas permukaan air yang jernih dan terlindung dari cahaya matahari langsung, sehingga kasus DHF cenderung meningkat selama musim hujan.

Menurut Hendarwanto (1987), DHF adalah penyakit yang terutama terdapat pada anak dengan gejala utama demam, nyeri otot dan sendi, yang biasanya memburuk setelah dua hari pertama. Uji Tourniquet akan positif dengan atau tanpa ruam (rash) disertai beberapa atau semua gejala perdarahan seperti petekia spontan yang timbul serentak, purpura, ekimosis, epistaksis, hematemesis, melena, trombositopenia, masa perdarahan dan masa protrombin memanjang, hematokrit meningkat dan gangguan maturasi megakaryosit.

Menurut Soedarmo (1995), infeksi virus dengue pada manusia mengakibatkan suatu spektrum manifestasi klinis yang bervariasi antara penyakit paling ringan (*mild undifferentiated febrile illness*), demam dengue, demam berdarah dengue (DBD atau



shock syndrome atau DSS). Gambaran manifestasi klinis yang bervariasi ini memperlihatkan sebuah fenomena gunung es. DHF dan DSS sebagai kasus-kasus yang dirawat di rumah sakit merupakan puncak gunung es yang kelihatan di atas permukaan laut, sedangkan kasus-kasus dengue ringan (*silent dengue infection*) dan demam dengue merupakan dasarnya. Diperkirakan untuk setiap kasus renjatan yang dijumpai di rumah sakit, telah terjadi 150 sampai 200 kasus dengue ringan.

Untuk kepentingan pelaporan DHF, WHO (1986) menetapkan kriteria DHF adalah sebagai berikut :

1. demam ;
2. manifestasi perdarahan, paling tidak tes tourniquet positif (kecuali pada kasus syok) dan mungkin perdarahan minor atau mayor ;
3. trombositopenia (100.000/ul atau kurang) ;
4. hemokonsentrasi dan hematokrit meningkat 20% atau lebih, atau tanda obyektif dari kenaikan permeabilitas kapiler.

Sedangkan untuk sindrom syok dengue (DSS) adalah :

1. semua kriteria di atas ; dan
2. hipotensi atau tekanan darah menyempit, yaitu 20/mmHg atau kurang.

1.2.2 Etiologi DHF

Penyakit DHF disebabkan oleh virus (Flavivirus) yang mempunyai dua bentuk, yakni bentuk klasik atau *dengue fever* (DF) yang biasanya sering terjadi pada orang dewasa dan anak yang lebih tua dan *dengue hemorrhagic fever* (DHF) yang banyak

atas dua bentuk ialah DHF dengan syok atau *dengue shock syndrome* (DSS), dan DHF tanpa syok (WHO, 1975).

Virion dengue merupakan partikel sferis dengan diameter nukleokapsid 30 nm dan ketebalan selubung 10 nm, sehingga diameter virion kira-kira 50 nm. Selubung virion berperan dalam fenomena hemaglutinasi, netralisasi dan interaksi antara virus dengan sel saat awal infeksi (Fenner & White, 1976).

Menurut Jawetz dkk. (1995), Flavivirus yang tergolong ke dalam kelompok arbovirus ini merupakan virus yang berselubung, berdiameter 45-50 nm, mengandung RNA *positive-sense* beruntai tunggal. Virion matang berkumpul di dalam sisterna retikulum endoplasma.

Virus yang berselubung ini merupakan virus yang mengandung RNA. Famili virus ini terdiri atas 65 virus yang mempunyai RNA *positive-sense* yang berselubung, selubung ini terdiri dari glikoprotein dan lipid tunggal.

Virus yang tergolong ke dalam familia *Flaviviridae* ini menurut Jawetz dkk. menjadi matang melalui selaput intrasitoplasma. Replikasi virus ini terjadi di dalam sitoplasma.

Virus dengue ini terdiri atas tipe 1, 2, 3, dan 4. Penularannya banyak disebarluaskan oleh nyamuk spesies *Aedes*, antara lain *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Sampai sekarang belum diketahui mengapa pada epidemi dengue dengan serotipe sama di satu daerah menimbulkan sakit berat, sedangkan di daerah lain menimbulkan sakit ringan. Misalnya pada infeksi virus dengue serotipe-1 menjadi penyebab utama pada epidemi di pantai Pasifik, Meksiko, sedangkan infeksi virus

Menurut penelitian virulensi virus, dikatakan bahwa virulen tidaknya virus dengue apabila mengandung epitope dengan sifat *antigenic determinat* yang kuat yang dapat menghancurkan sel target. Virus mempunyai epitope pada virion, artinya daya lekat (*viral attachment*) antara virus dengan membran permukaan sel target bergantung pada kecocokan epitope pada membran sel. Semakin cocok, semakin kuat sifat *antigenic determinant* suatu epitope virus. Semakin kuat *antigenic determinantnya* maka semakin mudah terjadi perlekatan, sehingga semakin banyak virus yang melekat pada reseptor membran sel. Hal itu yang mengakibatkan virus dengue menjadi lebih virulen. Jadi keempat serotipe virus dengue mempunyai potensi patogen yang sama sebagai akibat serotipe virus dengue yang paling virulen (Sumarmo, 1995).

Mekanisme kerusakan sel hospes pada infeksi virus berawal dari masuknya virus ke dalam sel, kemudian mengalami replikasi. Suatu alasan yang mendasari tropisme virus atau kecenderungan infeksi virus hanya melibatkan sel tertentu saja dari organ tubuh, namun tidak pada sel lain, adalah ada tidaknya reseptor antigen pada sel hospes sebagai tempat terikatnya virus. Kemampuan virus bereplikasi sangat mempengaruhi tropisme virus.

1.2.3 Epidemiologi

Yang menggunakan istilah *hemorrhagic fever* di Asia Tenggara pertama kali adalah Filipina, pada tahun 1953. Kasus-kasus yang dilaporkan oleh Quintos dkk. pada tahun 1954, yaitu sewaktu terdapatnya epidemi demam yang menyerang anak yang disertai manifestasi perdarahan dan renjatan. Mereka menamakan *Philippine*

sedang diselidiki di Korea dan Mancuria. Pada tahun 1956, 1.207 penderita *Philippine hemorrhagic fever* dirawat di rumah sakit di Manila dengan angka kematian 6%. Virus dengue tipe 3 dan tipe 4 berhasil diisolasi sebagai etiologi penyakit ini (Quintos, 1954). Pada tahun 1958 meletus epidemi penyakit serupa di Bangkok. Sebanyak 2500 orang penderita dirawat dengan angka kematian 10%. Virus dengue dan chikungunya berhasil diisolasi dari darah penderita.

Setelah tahun 1958, penyakit ini dilaporkan berjangkit dalam bentuk epidemi di beberapa daerah perkotaan di Filipina dan tempat-tempat lain di Asia Tenggara, diantaranya pada tahun 1958 di Hanoi, Malaysia (1962-1964), Saigon (1965) yang disebabkan virus dengue tipe 2, dan Calcutta (1963). Virus dengue tipe 2 dan Chikungunya berhasil diisolasi dari beberapa penderita di Calcutta.

Di Indonesia, DHF 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 DHF berturut-turut dilaporkan di Bandung (1972) dan Yogyakarta (1972). Epidemi pertama di luar Jawa pertama kali dilaporkan pada tahun 1972 di Sumatera 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 1993 DHF telah menyebar ke seluruh (27) propinsi di Indonesia. Pada saat ini DHF sudah endemis di banyak kota besar, bahkan sejak tahun 1975 penyakit ini telah berjangkit di daerah pedesaan.

Berdasarkan jumlah kasus DHF, Indonesia menempati urutan kedua setelah Thailand. Sejak tahun 1968 angka kesakitan rata-rata DHF di Indonesia terus

tertinggi pada tahun 1988, yaitu 27,98 per 100.000 penduduk dengan jumlah penderita sebanyak 47.573 orang (Sumarmo, 1994).

Pada saat ini DHF telah menyebar luas di kawasan Asia Tenggara, Pasifik Barat, dan daerah Karibia. Di Kuba pada tahun 1981 dilaporkan wabah yang menyerang 344.203 orang dengan 159 kematian. Morbiditas dan mortalitas DHF yang dilaporkan dari berbagai negara bervariasi dan disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain status umur penduduk, kepadatan vektor, tingkat penyebaran virus dengue, prevalensi serotipe virus dengue, dan kondisi meteorologis (Soedarmo, 1995).

Secara keseluruhan tidak terdapat perbedaan jenis kelamin penderita, tetapi kematian ditemukan lebih banyak pada anak perempuan dari pada anak laki-laki.

Pada awal terjadinya wabah di sebuah negara, distribusi umur memperlihatkan terdapatnya penderita terbanyak dari 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 pengaruh musim terhadap DHF tidak begitu jelas, tetapi dalam garis besar dapat dikemukakan bahwa jumlah penderita meningkat antara bulan September sampai Februari yang mencapai puncaknya pada bulan Januari.

Dipandang dari sudut kesehatan masyarakat, DHF merupakan masalah penting di kawasan Asia Tenggara dan Pasifik Barat, serta terdapat bukti-bukti bahwa penyakit ini menempati urutan kedelapan sebagai penyebab kesakitan di sepuluh negara tropis di Asia.

Daerah yang terjangkit DHF adalah wilayah yang padat penduduknya, karena :

- (1) antar rumah jaraknya berdekatan yang memungkinkan penularan, karena jarak

menggigit berulang (multiple biters), yaitu menggigit beberapa orang secara bergantian dalam waktu singkat (Hendarwanto, 1987).

1.2.4 Patogenesis dan Patologi DHF

Mekanisme sebenarnya tentang patofisiologi, hemodinamika, dan biokimia DHF hingga kini belum diketahui secara pasti, karena kesukaran mendapatkan model binatang percobaan yang dapat dipergunakan untuk menimbulkan gejala klinis DHF seperti pada manusia.

1.2.4.1 Patogenesis

Virus dengue masuk ke dalam tubuh melalui gigitan nyamuk dan infeksi pertama kali mungkin memberi gejala sebagai demam dengue. Reaksi tubuh merupakan reaksi yang biasa terlihat pada infeksi oleh virus.

DHF pada awalnya dipandang sebagai manifestasi yang berbeda dari demam dengue, meskipun keduanya disebabkan oleh virus yang sama. Makin lama makin terungkap adanya berbagai kesamaan sehingga beberapa kriteria DHF mengalami kritik maupun reevaluasi, misalnya tentang trombositopenia, interpretasi *hemagglutination inhibition test* (uji HI) dan gejala perdarahan. Hipotesis yang muncul untuk menerangkan masalah-masalah tersebut adalah : (1) hipotesis infeksi sekunder yang berurutan ; dan (2) teori virulensi virus.

Teori infeksi sekunder pertama kali dikemukakan oleh Sabin (1952) yang kemudian dikembangkan oleh Halstead dkk. (1969). Berdasarkan kenyataan bahwa manifestasi klinis dari infeksi yang kedua terjadi setelah beberapa waktu, berbeda

bahwa DHF akan manifes bila seseorang setelah terinfeksi virus dengue untuk pertama kali, kemudian mendapatkan infeksi kedua dengan virus dengue tipe lain dalam jangka waktu 6 bulan sampai 5 tahun. Di Bangkok, 90% dari pasien DHF anak telah memiliki antibodi terhadap dengue sebelumnya (Halstead, 1989). Di Thailand faktor resiko yang penting adalah infeksi berurutan virus dengue tipe 1 diikuti dengan virus dengue tipe 2 (Sangkhawibha *et al.*, 1984).

Teori virulensi virus menyatakan bahwa yang menyebabkan hebatnya manifestasi sakit adalah virulensi virus. Teori ini didukung oleh kenyataan bahwa di Thailand dan di beberapa bagian dunia yang lain, anak dengan infeksi virus dengue yang telah menunjukkan antibodi sebelumnya, sebagian besar tidak memperlihatkan manifestasi DHF, dan adanya bayi dengan infeksi virus dengue yang dibuktikan dengan isolasi virus, menunjukkan perdarahan dan syok (Rosen, 1976). Pada tahun 1985 di kepulauan Niue, dilaporkan adanya wabah dengue tipe 3 oleh Tukuitonga dan Maguire (1988) tanpa ditemukan kasus *dengue shock syndrome* (DSS). Padahal sebagian besar populasi sudah menunjukkan antibodi terhadap virus dengue tipe 2 (Sutaryo & Sunarto, 1991).

Baik untuk teori infeksi sekunder maupun teori infeksi virulensi virus, para pakar mencari sejumlah dukungan dari reaksi imunologik untuk menjelaskan patogenesis berbagai manifestasi DHF.

Menurut Nelwan (1978), *the secondary heterologous infection* atau *sequential infection hypothesis* adalah teori yang dianut oleh sebagian besar sarjana saat ini. Jadi

A. Aspek Immunologik

Masuknya virus dengue ke dalam tubuh melalui gigitan nyamuk merupakan sesuatu yang asing bagi tubuh, sehingga tubuh berusaha untuk membentuk antibodi. Interaksi antara virus, antibodi dan komponen selular menimbulkan reaksi imunologik yang kompleks. Antibodi yang terbentuk pada DHF mula-mula adalah IgM, kemudian diikuti oleh IgG. IgM muncul pada awal sakit yang dimulai pada hari ke-4 (Samsi *et al.*, 1989) dan dapat dibuktikan pada 77,5% dari 151 kasus DHF. IgM menurun sampai tidak dapat dideteksi setelah 30 sampai 60 hari (Innis *et al.*, 1989).

Sucharit dan Kazatchkine menyimpulkan bahwa sel monosit merupakan sel target awal dari infeksi dengue (Halstead, 1989). Pemiakan virus terjadi di dalam sel ini dengan cara replikasi. Makin hebat replikasi virus makin berat manifestasi penyakit, yang diduga dipengaruhi oleh faktor genetik, yaitu cara membantu atau menghambat pertumbuhan virus dalam monosit (Halstead, 1989).

Menurut hipotesis infeksi sekunder yang berurutan, menyatakan bahwa pada infeksi sekunder antibodi yang telah ada dalam kadar subnetralisasi membentuk kompleks virus-antibodi. Kompleks imun itu akan melekat pada reseptor Fc dari fagosit mononuklear (khususnya makrofag). Reaksi tersebut mempermudah penetrasi virus ke dalam sel dan replikasinya (Morier *et al.*, 1987). Peningkatan replikasi virus yang terjadi karena pengaruh antibodi yang telah ada sebelumnya, disebut *antibody dependent enhancement* (ADE). Bila tidak ada ADE mungkin kulit merupakan tempat utama replikasi virus, sedangkan bila terdapat ADE sel-sel yang terinfeksi tersebar diseluruh jaringan internal pada waktu mulai demam (Halstead, 1989).

Pembentukan kompleks antigen-antibodi akan mengaktifkan komplemen dan

menstimulasi sel mast untuk melepaskan histamin, yang merupakan mediator kuat untuk menimbulkan peningkatan permeabilitas kapiler, pengurangan volume plasma, dan renjatan hipovolemik (Soedarmo, 1995).

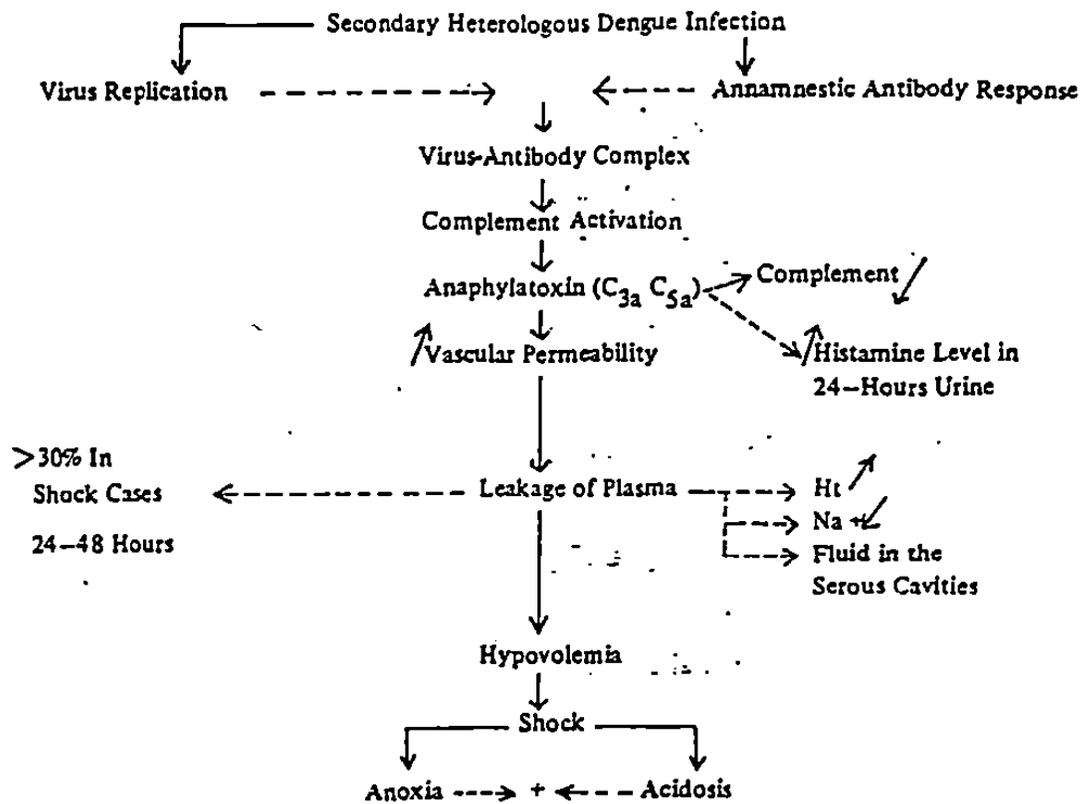
Menurut Suwanik dkk. (1967) dan WHO (1986), C_{3a} dan C_{5a} menyebabkan kenaikan permeabilitas kapiler yang menyebabkan plasma mudah merembes keluar dari ruang intravaskular sehingga timbul hipovolemi, hemokonsentrasi, hipoproteinemia, efusi pleura atau asites dan syok.

Trombosit dan endotel juga mempunyai peranan penting pada patogenesis DHF. Trombosit dapat dipandang sebagai sel sekretorik yang mempunyai granula-granula yang mengandung berbagai mediator. Endotel mempunyai bermacam-macam reseptor (seperti reseptor untuk histamin dan interleukin-1), disamping dapat mengeluarkan bahan-bahan vasoaktif kuat seperti prostasiklin, *platelet activating factor* (PAF), *plasminogen factor* dan interleukin-1 (Dale & Foreman, 1989). Gangguan pada endotel akan menimbulkan agregasi trombosit serta aktivasi koagulasi dan fibrinolisis (Robinovitch & Turner-Gunez, 1989). Kenaikan agregasi trombosit pada DHF telah dibuktikan oleh Petchlai dan Soelim (1978). Trombosit yang teraktifkan dan mengalami agregasi akan membebaskan histamin dan 5-hydroxytryptamine yang mungkin akan menyebabkan kenaikan permeabilitas vaskular (Foreman, 1989).

Menurut Tuchinda dkk. (1977), yang menyebabkan meningginya konsentrasi histamin adalah anafilatoksin C_{3a} dan C_{5a} sebagai akibat aktivasi C_3 dan C_5 . Kadar histamin meningkat dalam urin 24 jam penderita DHF.

Histamin merupakan mediator kuat sebagai faktor meningginya permeabilitas dinding pembuluh darah dan selanjutnya berperan dalam terjadinya *dengue shock*

infection hypothesis dapat dilihat pada gambar 1 yang coba dirumuskan oleh Suvatte (1977).



Akibat infeksi kedua oleh tipe virus dengue yang berlainan pada seorang penderita dengan kadar antibodi anti dengue yang rendah, respon antibodi anamnestic yang akan terjadi dalam waktu beberapa hari mengakibatkan proliferasi dan transformasi limfosit imun dengan menghasilkan titer tinggi antibodi IgG anti dengue. Disamping itu, replikasi virus dengue terjadi juga dalam limfosit yang bertransformasi dengan akibat terdapatnya virus dalam jumlah banyak. Hal ini akan mengakibatkan terbentuknya kompleks antigen-antibodi (*virus-antibody complex*) yang selanjutnya akan mengaktivasi sistem komplemen. Pelepasan C_{3a} dan C_{5a} akibat aktivasi C_3 dan C_5 menyebabkan meningginya permeabilitas dinding pembuluh darah dan hilangnya plasma melalui endotel dinding itu. Pada penderita dengan renjatan berat, volume plasma dapat berkurang sampai lebih dari 30% dan berlangsung selama 24–28 jam. Renjatan yang tidak ditanggulangi secara adekuat akan menimbulkan anoksia jaringan, asidosis metabolik, dan kematian.

B. Aspek Serologi

Infeksi virus dengue akan mengakibatkan terbentuknya antibodi. Antibodi yang pertama dibentuk ialah *neutralizing antibody*, yaitu pada kira-kira hari kelima (Soedarmo, 1988). Antibodi ini menurut Soedarmo, akan naik sangat cepat, kemudian akan menurun secara lambat untuk waktu yang lama, biasanya seumur hidup. Antibodi ini bersifat spesifik. Setelah *neutralizing antibody* segera akan timbul *hemagglutination inhibiting antibody* (HI). Titer naik akan sejajar dengan *neutralizing antibody* dan kemudian akan turun secara perlahan-lahan lebih cepat dari pada

C. Kelainan Hematologik

Kenaikan permeabilitas pembuluh yang selanjutnya menimbulkan kebocoran plasma, protein plasma, hemokonsentrasi, efusi pleura dan syok merupakan manifestasi DHF yang membedakannya dengan demam dengue (WHO, 1986). Perubahan kapiler ditunjukkan dari histopatologi petekia dan ekimosis. Sel-sel endotel mengalami kerusakan dan pada tempat itu melekat trombosit. Shaphong dkk. (1980) mengatakan bahwa endotel membengkak dan terisi oleh gelembung-gelembung yang mengandung ribose dan vakuole.

Trombositopenia dalam dengue disebabkan oleh karena perubahan mekanisme pada saat yang sama. Perdarahan pada DHF pada umumnya berhubungan dengan trombositopenia. Trombositopenia pada DHF disebabkan gangguan produksi maupun destruksi di sirkulasi melalui kompleks imun, agregasi maupun DIC (*disseminated intravascular coagulation*).

Trombopoiesis berlangsung di bawah kontrol trombopoetin yang diproduksi oleh hati dan ginjal (Foreman, 1989). Hati merupakan organ target infeksi virus dengue. Pada dengue yang lebih berat, gangguan hati juga menjadi lebih berat, sehingga trombositopenia juga menjadi lebih berat. Hubungan trombositopenia dengan pengurangan trombopoetin belum diteliti sampai saat ini. Faktor lain yang mungkin mempengaruhi trombositopenia adalah destruksi perifer atau gangguan maturasi (Srichaikul, 1989).

Agregasi trombosit akan mengakibatkan hancurnya trombosit dan timbul trombositopenia. Penempelan trombosit pada endotel yang rusak, kompleks imun dan munculnya antibodi spesifik antitrombosit merupakan faktor-faktor yang

1987; Srichaikul, 1989). Funahara dkk. (1987) menyatakan bahwa : (1) antigen virus dengue melekat pada trombosit tanpa *immune mediated reaction* ; (2) trombositopenia terjadi lebih mungkin karena pengikatan antibodi antidengue pada antigen virus dengue yang berkaitan dengan trombosit dibanding reaksi melalui kompleks antigen-antibodi ; dan (3) modulasi sel endotel oleh infeksi virus dengue diduga merupakan salah satu penyebab trombositopenia.

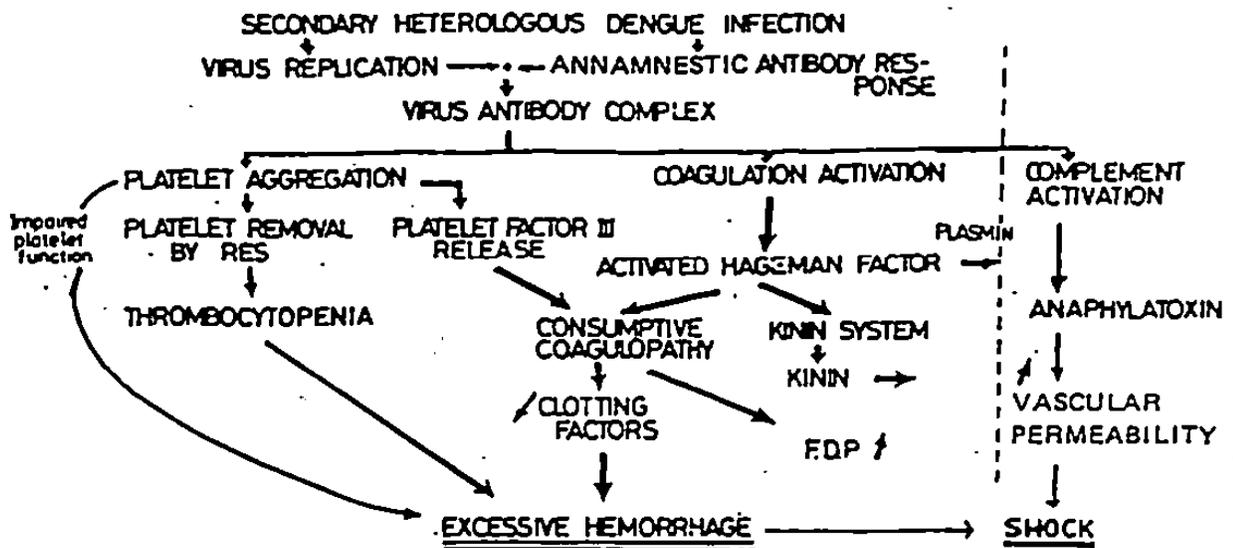
Isarangkura dkk. (1987) melaporkan penurunan faktor koagulasi dalam berbagai tingkat, yaitu fibrinogen, faktor V, VII, VIII, IX, X dan XII. Bersama-sama dengan trombositopenia kelainan-kelainan tadi merupakan bukti terjadinya DIC pada berbagai tingkat DHF. Gangguan pada hati mungkin akan mempengaruhi faktor koagulasi. Fibrinogen pada umumnya turun. Derajat penurunan fibrinogen berkorelasi dengan berat penyakit (Mitrakul, 1987).

Menurut Soedarmo (1988), terdapatnya kompleks virus-antibodi (*virus antibody complex*) dalam sirkulasi darah akan mengakibatkan hal-hal sebagai berikut :

- (1) Agregasi trombosit yang melepaskan ADP dan mengalami metamorfosis yang kemudian kehilangan fungsinya sehingga dimusnahkan oleh sistem retikuloendotel dengan akibat trombositopenia hebat dan perdarahan. Disamping itu, trombosit yang mengalami metamorfosis akan melepaskan faktor trombosit 3 yang mengaktifasi sistem koagulasi.
- (2) Aktivasi faktor Hageman (faktor XII) yang selanjutnya mengaktifasi sistem koagulasi dengan akibat terjadinya pembekuan intravaskuler yang meluas. Dalam proses aktivasi faktor XII ini, plasminogen akan menjadi plasmin yang berperan pada pembentukan anafilatoksin dan penghancuran fibrin menjadi

menggiatkan juga sistem kinin yang berperan dalam proses meningginya permeabilitas dinding pembuluh darah. Menurunnya faktor koagulasi yang disebabkan aktivasi sistem koagulasi dan kerusakan hati akan menambah beratnya perdarahan.

Patogenesis perdarahan pada DHF dijelaskan pada gambar 2.



Gambar 2 Patogenesis perdarahan pada DHF

Interaksi antara virus dengan limfosit berdasar pada dua hal yaitu, pengenalan dan peranan reseptor. Limfosit B akan mengenal virus secara langsung. Selain itu limfosit ini akan berinteraksi dengan sel yang terinfeksi virus secara khusus. Pada sel yang terinfeksi virus, terjadi perubahan reseptor secara spesifik, yaitu sebagai komponen lapisan baru pada sel. Limfosit B mengenali virus tidak melalui reseptor yang berhubungan dengan virus, tetapi melalui reseptor yang secara spesifik berubah (Sutaryo, 1991).

Penelitian di Yogyakarta oleh Sutaryo dkk. (1978) mendapatkan perubahan morfologi sel limfosit, terutama dalam pengecatan pada sediaan apus darah tepi. Sitoplasma sel tersebut sangat biru dan mudah dibedakan dari limfosit yang normal dan limfosit atipik yang lain, sehingga limfosit itu disebut limfosit plasma biru (LPB).

Penelitian imunologi dari limfosit pada dengue telah dilakukan oleh Cornain dkk. (1987), pada fase akut terjadi kenaikan limfosit B dan penekanan limfosit T.

1.2.4.2 Patologi DHF

Disseminated intravascular coagulation (DIC) adalah proses patologis yang didapat dan ditandai dengan aktivasi dari sistem koagulasi, sehingga akan terjadi deposisi fibrin intravaskular dan konsumsi trombosit (Hathawai, 1987). Tipe DIC pada DHF adalah tipe akut (Srichaikul, 1987, 1989). Hal itu disebabkan oleh konsumsi faktor pembekuan yang akan menyebabkan koagulopati dan kenaikan kecenderungan perdarahan. (Sutaryo, 1991).

Udema dari kelopak mata sering terjadi. Juga didapati kelainan pembuluh darah

... juga hipozemia, agranulositosis, dan nekrosis jaringan lunak.

setiap penderita. Pada beberapa kasus disertai kelemahan akomodasi mata setelah infeksi dengue, dapat berlangsung dua sampai empat minggu (Nelwan, 1978).

Limpa dapat membesar dan didapatkan perdarahan, yang biasanya terjadi pada kasus orang dewasa (Halstead, 1980; Mansen-Bahr, 1982). Juga didapatkan adanya polineuritis pada penderita DHF (Avedo *et al.*, 1982).

Pada sistem retikuloendotelial dan hemopoetik, menunjukkan perubahan bentuk limfosit dengan limfosit fagositosis dalam limpa dan kelenjar limfe. Juga didapati kenaikan jumlah sel plasma, monosit, limfosit (Bhamarapravati, 1978; Boenpucknavig, 1979).

Ginjal menunjukkan adanya glomerulonefritis kompleks imun yang sementara dan biasanya membaik dalam waktu 3 minggu setelah penderita sembuh dari renjatan. Eksantem pada kulit menunjukkan adanya hubungan dengan depot kompleks imun pada jaringan terminal mikrosirkulasi. Pada otot jantung didapatkan perdarahan, petekia, edema dan degenerasi (Boon, 1978; Halstead, 1978; Wallace, 1980).

Hati pada umumnya membesar. Terdapat koagulasi nekrosis pada daerah sentral dan parasentral lobulus hati, pembesaran sel Kuppfer, tampak juga sel-sel hati asidofilik (Manson-Bahr, 1982).

1.2.5 Manifestasi Klinis

Menurut Soedarmo (1995), infeksi virus dengue pada manusia melibatkan suatu spektrum manifestasi klinis yang bervariasi antara penyakit yang paling ringan (*mild undifferentiated febrile illness*), demam dengue, demam berdarah dengue (DBD atau DHF) dan demam berdarah dengue disertai renjatan (*dengue shock syndrome* atau

1.2.5.1 Demam dengue

Masa tunas berkisar antara 3 sampai 15 hari, pada umumnya 5 sampai 8 hari. Pada penyelidikan tidak ditemukan perbedaan yang bermakna tentang masa tunas, baik pada penderita yang secara sukarela mendapat infeksi melalui gigitan nyamuk maupun yang mendapatkan melalui suntikan darah penderita yang infeksi (Ashburn & Craig, 1907; Cleland *et al.*, 1919). Permulaan penyakit biasanya mendadak. Gejala prodroma meliputi nyeri kepala, nyeri berbagai bagian tubuh, anoreksia, rasa menggigil, dan malaise. Pada umumnya ditemukan sindrom trias, yaitu demam tinggi, nyeri pada anggota badan, dan timbul ruam (Soedarmo, 1988). Menurut Hendarwanto (1987), pada DF (*dengue fever*) suhu meningkat tiba-tiba, disertai sakit kepala, nyeri yang hebat pada otot dan tulang (*breakbone fever*), mual, kadang-kadang muntah dan batuk ringan. Demam ternyata terdapat pada semua penderita.

Nyeri bagian otot terutama dirasakan bila tendon dan otot perut ditekan. Sekitar mata dapat dijumpai pembengkakan, injeksi konjungtiva dan fotofobia (Hendarwanto, 1987).

Ruam biasanya timbul 6 sampai 12 jam sebelum naiknya suhu pertama kali, yaitu pada hari ketiga sampai hari kelima dan biasanya berlangsung selama 3 sampai 4 hari. Ruam bersifat makulopapular yang menghilang pada tekanan. Ruam mula-mula dilihat di dada, tubuh serta abdomen, dan menyebar ke anggota gerak dan muka. Pada lebih dari separuh penderita gejala klinis timbul dengan mendadak, disertai kenaikan suhu, nyeri kepala hebat, nyeri di belakang bola mata, punggung, otot dan sendi disertai rasa menggigil. Pada beberapa penderita dapat dilihat bentuk kurva suhu

kurva ini tidak ditemukan pada semua penderita sehingga tidak dapat dianggap patognomonik (Mertens, 1931; Hunter *et al.*, 1967).

Anoreksia dan obstipasi sering dilaporkan di samping itu perasaan tidak nyaman di daerah epigastrium disertai nyeri kolik dan perut lembek sering ditemukan. Pada stadium dini penyakit sering timbul perubahan dalam indra pengecap. Sering juga terdapat fotofobi, keringat yang bercucuran, suara serak, batuk, epistaksis, dan disuri (Soedarmo, 1988).

Lama demam ialah 3,9 hari (Siler *et al.*, 1926) dan 4,8 hari (Simmons *et al.*, 1931). Kelenjar limfe servikal dilaporkan membesar pada 77% (Siler *et al.*, 1926) dan 67% (Simmon *et al.*, 1931) penderita. Beberapa sarjana menyebutnya *Castelani's sign*, sangat patognomonik dan merupakan patokan yang berguna untuk membuat diagnose banding (Soedarmo, 1988).

Manifestasi perdarahan jarang dijumpai, namun penderita demam dengue disertai perdarahan dan kemudian meninggal telah dilaporkan oleh Rush pada tahun 1789. Bentuk perdarahan lain yang dilaporkan ialah menoragi dan menstruasi dini pada wanita yang terkena infeksi dengue (Scott, 1923). Abortus atau kelahiran bayi berat badan lahir rendah pada wanita hamil yang menderita dengue, mungkin sekali karena terjadi perdarahan uterus (Magara, 1942).

Pada penderita demam dengue terjadi kelainan darah tepi. Leukopeni selama periode pra-demam dan demam, neutrofil relatif dan limfopeni pada masa penyakit menular yang disusul oleh neutropeni relatif dan limfositosis pada periode memuncaknya penyakit dan pada masa konvalesen. Eosinofil menurun atau menghilang pada permulaan dan pada puncak penyakit, hitung jenis neutrofil bergeser

penyakit dengan terdapatnya trombositopeni. Darah tepi menjadi normal kembali dalam waktu satu minggu (Soedarmo, 1988).

Komplikasi demam dengue walaupun jarang dilaporkan ialah orkhitis atau ovaritis, keratitis dan retinitis. Berbagai kelainan neurologis dilaporkan, diantaranya menurunnya kesadaran, paralisis sensorium yang bersifat sementara, meningismus dan ensefalopati (Van Rooyen, 1948; Rhodes, 1948).

1.2.5.2 Dengue Hemorrhagic Fever (DHF).

Pada tahun 1975 WHO menyusun patokan dalam membuat diagnosis klinis pada penderita yang tersangka DHF, yaitu :

1. demam tinggi dengan mendadak dan terus menerus selama 2-7 hari ;
2. manifestasi perdarahan, termasuk setidak-tidaknya uji tourniquet positif dan salah satu bentuk lain, seperti petekia, purpura, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis atau melena ;
3. pembesaran hati ;
4. tanpa atau disertai renjatan ;
5. trombositopenia (100.000 / ul atau kurang) ;
6. hemokonsentrasi yang dapat ditafsirkan dengan meningginya nilai hematokrit sebanyak 20% atau lebih dibanding dengan nilai hematokrit pada masa konvalesen.

A. Demam

Secara umum suhu badan di atas 37° C dinyatakan sebagai demam. Demam

suatu infeksi (Healy & Jacobson, 1990). Demam pada umumnya disebabkan oleh faktor virogen, baik endogen maupun eksogen. Demam yang mendadak timbul sering terjadi pada banyak infeksi virus. Setelah demam berlangsung dua atau beberapa hari, akan diikuti penurunan demam, kemudian akan timbul demam yang tinggi lagi. Tipe demam dengan dua puncak adalah khas untuk infeksi virus. Puncak demam yang pertama berhubungan dengan viremia. Puncak demam yang kedua berhubungan dengan peristiwa antibodi membinasakan virus dan kadang-kadang menunjukkan perusakan sel host yang mengandung virus (Sutaryo, 1991).

DHF didahului oleh demam mendadak disertai oleh gejala klinik yang tidak spesifik, seperti anoreksia, lemah, nyeri pada punggung, tulang, sendi dan kepala. Demam sebagai gejala utama pada semua penderita. Lama demam sebelum dirawat berkisar antara 2-7 hari (WHO, 1975).

B. Manifestasi Perdarahan.

Manifestasi perdarahan yang minimal adalah tes tourniquet positif (WHO, 1975). Tes ini disebut juga tes *Rumpel Leede* atau *Hess's test*. Gejala perdarahan mulai pada hari ketiga sampai kelima berupa petekia, purpura, ekimosis, hematemesis, melena dan epistaksis. Menurut Soedarmo (1988), selain uji tourniquet yang positif, juga ditemukan perdarahan pada kulit, memar dan perdarahan pada tempat pengambilan darah vena. Perdarahan yang ringan mungkin timbul pada awal demam, seperti petekia dan purpura. Melena, hematemesis dan perdarahan kulit pada umumnya timbul setelah masa sakit yang berat atau syok yang lama (Srichaikul,

subkonjungtiva. Petekia halus yang tersebar di anggota gerak, muka dan aksila seringkali ditemukan pada demam awal.

C. Hepatomegali.

Hepar pada umumnya teraba pada awal demam (WHO, 1974). 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). Nyeri tekan pada hepar seringkali ditemukan tanpa disertai ikterus (Soedarmo, 1988).

1.2.5.3 *Dengue Shock Syndrome (DSS).*

Hipotensi atau syok muncul paling banyak pada hari keempat sampai keenam demam. Penderita akan kelihatan lemah, mengeluh nyeri perut, kaki dan tangan dingin, nadi cepat dan lemah, lalu berkembang ke arah syok (Sutaryo, 1991). Menurut Soedarmo (1988), setelah demam berlangsung beberapa hari, keadaan umum penderita tiba-tiba memburuk. Hal ini terjadi biasanya pada saat atau setelah demam menurun, yaitu di antara hari ketiga dan ketujuh sakit. Hendarwanto (1987) mengatakan bahwa gejala renjatan ditandai kulit lembab dan dingin, sianosis perifer terutama ujung hidung, jari tangan dan kaki serta penurunan tekanan darah. Pada sebagian besar penderita ditemukan tanda kegagalan peredaran darah, kulit terasa lembab dan dingin, sianosis di sekitar mulut dan nadi menjadi cepat dan lembut. Penderita kelihatan lesu, gelisah dan secara cepat masuk ke dalam fase kritis renjatan. Penderita seringkali mengeluh nyeri pada daerah perut sesaat sebelum renjatan timbul

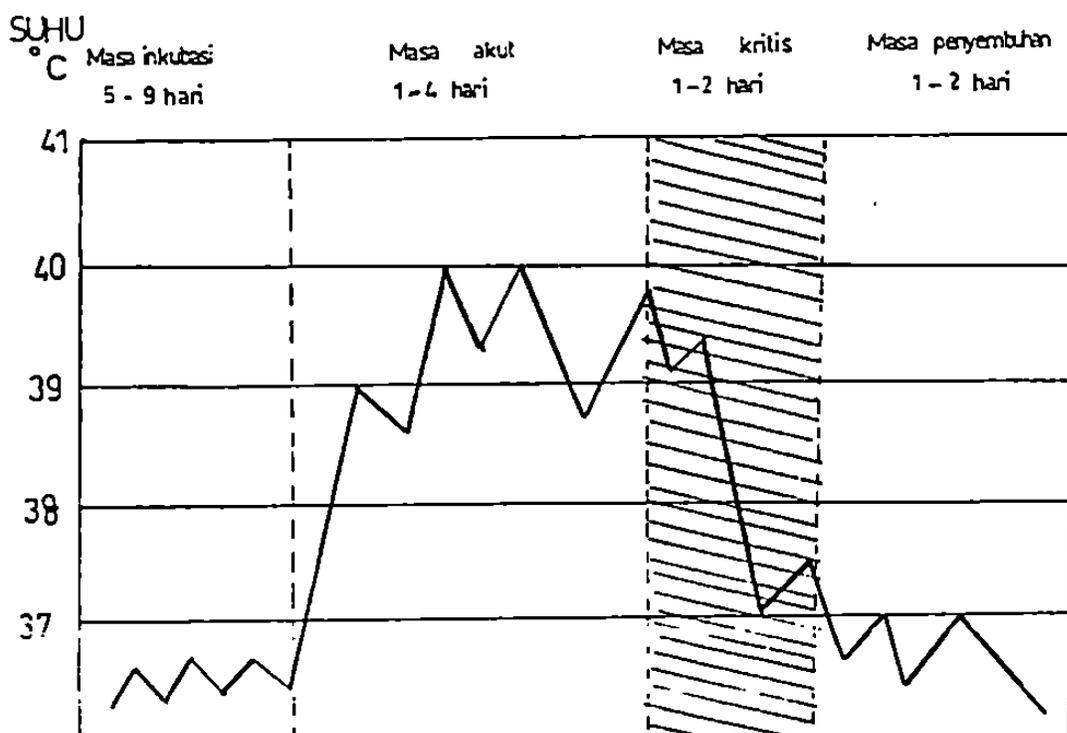
mendahului perdarahan gastrointestinal. Sedangkan Lim dkk. (1966) berpendapat bahwa nyeri di daerah retrosternal, tanpa sebab yang dapat dibuktikan, memberikan petunjuk terdapatnya perdarahan gastrointestinal yang hebat. Menurut Soedarmo (1988), renjatan yang terjadi selama periode demam biasanya mempunyai prognosis buruk. Disamping kegagalan sirkulasi, renjatan ditandai oleh nadi lembut, cepat, kecil sampai tidak dapat diraba. Tekanan nadi menurun menjadi 20 mmHg atau kurang dan tekanan sistolik menurun sampai 80 mmHg atau lebih rendah.

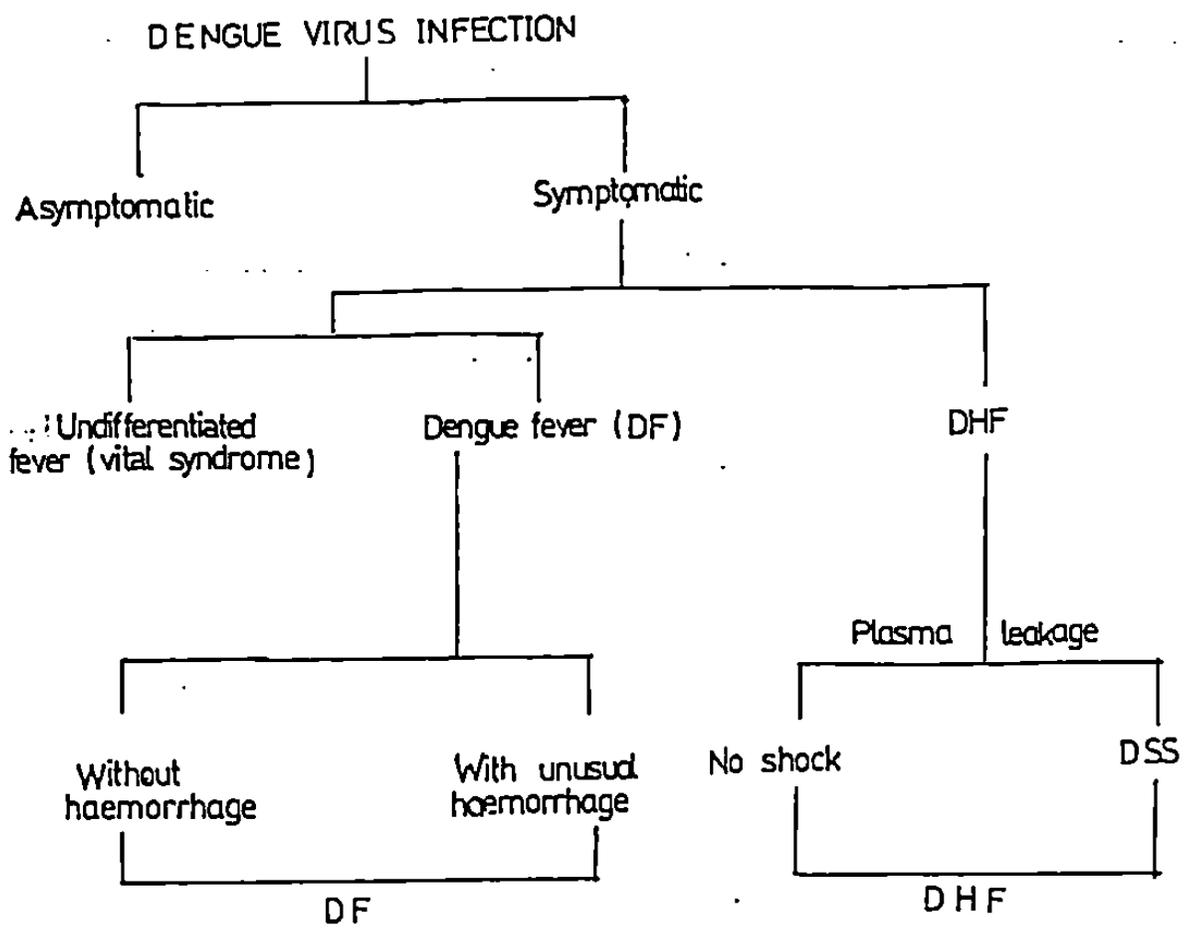
DHF dengan hipotensi disebut DHF derajat III dan apabila ada *profound shock* (renjatan berat) disebut DHF derajat IV (Sutaryo, 1991). Penatalaksanaan untuk mengatasi renjatan diperlukan secara layak, karena bila tidak penderita dapat masuk ke dalam renjatan berat (*profound shock*), tekanan darah tidak dapat diukur dan nadi tidak dapat diraba. Sutaryo (1991) mengemukakan bahwa, terapi yang cukup memadai pada hari ketiga sakit, kemungkinan derajat III dan derajat IV dapat dicegah dan kemudian diagnosis tetap pada DHF derajat I bila tidak ada perdarahan spontan dan derajat II bila ada perdarahan spontan.

Menurut Soedarmo (1998), penatalaksanaan renjatan yang tidak adekuat akan menimbulkan komplikasi asidosis metabolik, hipoksia, dan perdarahan gastrointestinal hebat dengan prognosis buruk. Tetapi dengan pengobatan yang tepat, masa penyembuhan tampak cepat sekali. Penderita sembuh dalam waktu 2-3 hari. Selera makan yang bertambah merupakan prognosis yang baik.

Sutaryo (1991) mengemukakan bahwa perjalanan penyakit dengue melalui beberapa stadium (lihat gambar 3) sebagai berikut :

2. Masa akut (1-4 hari), dengan gejala-gejala demam, malaise, anoreksia, nyeri kepala retrobulber, nyeri tulang, nyeri sendi, nyeri otot dan punggung, kadang-kadang dengan bercak merah (rash), petekia, ekimosis atau mimisan. Gejala nyeri perut, mual dan muntah terdapat pada kasus-kasus yang lebih berat.
3. Masa kritis (1-2 hari), semua gejala-gejala pada masa akut berkembang dan diikuti gejala-gejala syok, kesadaran menurun, ekstremitas dingin, kulit lembab dan hipotensi. DIC mungkin berkembang pada stadium ini dan menghasilkan perdarahan yang hebat. Penderita biasanya meninggal pada stadium ini.
4. Masa penyembuhan (1-2 hari), setelah masa kritis penderita mengalami masa penyembuhan dan cepat sekali membaik. Semua gejala hilang tetapi kadang-kadang dapat muncul bercak merah.





1.2.6 Derajat Keparahan DHF

WHO (1975) membagi derajat penyakit DHF dalam 4 derajat, yaitu sebagai berikut :

- Derajat I : Demam disertai gejala tidak khas dan satu-satunya manifestasi perdarahan ialah uji tourniquet positif.
- Derajat II : Derajat I disertai perdarahan spontan di kulit dan atau perdarahan lain.
- Derajat III : Ditemukannya kegagalan sirkulasi , yaitu nadi cepat dan lembut, tekanan nadi menurun (kurang dari 20 mmHg) atau hipotensi disertai kulit dingin, lembab dan penderita menjadi gelisah.
- Derajat IV : Renjatan berat dengan nadi yang tidak dapat diraba dan tekanan darah yang tidak dapat diukur.

1.2.7 Pemeriksaan Laboratorium DHF

1.2.7.1 Darah

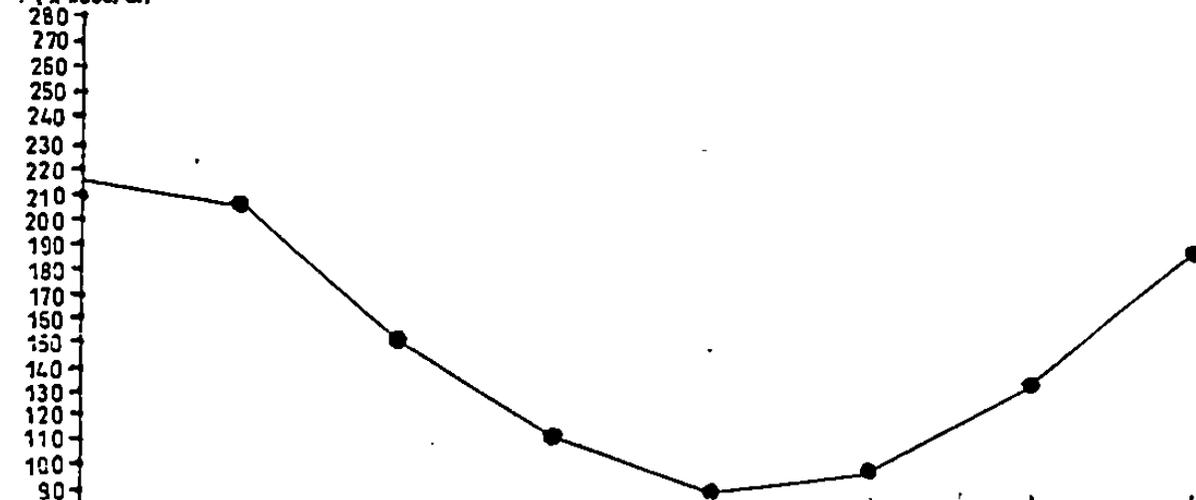
Trombositopenia (100.000 / ul atau kurang) merupakan patokan pemeriksaan laboratorium penting yang digariskan WHO (1975) untuk membuat diagnosis DHF.

Perhitungan trombosit yang terbaik adalah perhitungan yang menggunakan mikroskop fase kontras, tetapi dalam praktek penghitungan dalam preparat sediaan apus darah tepi dapat dibenarkan (WHO, 1980). Kesulitan yang timbul adalah trombositopenia tidak selalu muncul pada hari tertentu sakit, tetapi muncul pada hari ke-3 sampai hari ke-7 (Sunarto & Sutaryo, 1990). Cohen dan Halstead (1966) di Thailand melaporkan 65% dari 65 kasus mempunyai trombositopenia kurang dari 100.000 / ul. Nimmannitua dkk (1969) mendapatkan jumlah trombosit dari 35

penderita dengan DHF di Thailand tanpa syok di atas 120.000/ul dan pada 45 kasus dengan syok terdapat trombosit kurang dari 100.000 / ul. Sutaryo (1991) yang mengadakan penelitian di UPF penyakit anak RSUP Dr. Sardjito terhadap 426 anak, telah berhasil mendapatkan angka rata-rata trombosit pada DHF yang dihubungkan dengan lama kejadiannya (lihat gambar 5).

RATA-RATA TROMBOCIT

. (x 1000/ul)



Pada DHF juga terjadi hemokonsentrasi dan peningkatan hematokrit 20 % atau lebih (WHO, 1980). Penggunaan hemokonsentrasi lebih sulit dibanding trombositopenia, mengingat hematokrit atau Hb pasien sebelum sakit umumnya tidak diketahui dan nilai normal hematokrit sangat bervariasi dari 35 % sampai 45 %.

Hemokonsentrasi dapat muncul sepanjang perjalanan penyakit, tergantung dari banyaknya plasma yang bocor dari ruangan intravascular. Karena itu pemeriksaan hematokrit harus dikerjakan secara seri, bila perlu beberapa kali setiap hari (Sunarto, 1991). Dengan pemeriksaan secara seri dapat dibuktikan pada masa akut terdapat di atas 20 % di atas hematokrit masa konvalesen (Aulia *et al.*, 1984; Sunarto, 1989).

Beberapa ahli membuat batasan sendiri-sendiri tentang hemokonsentrasi. Hayes dkk. (1988) menyatakan bahwa hemokonsentrasi adalah kenaikan hematokrit lebih atau sama dengan 20 % selama pengamatan setiap hari di rumah sakit atau penurunan lebih atau sama dengan 20 % pada waktu penyembuhan dibanding dengan saat dirawat. Tukuitonga Maguire (1988) menyebutkan hematokrit lebih dari 45 % pada laki-laki dan lebih dari 47 % pada wanita sebagai hemokonsentrasi.

1.2.7.2 Serologi

Pemeriksaan yang dilakukan adalah mengukur titer antibodi penderita dengan cara *hemagglutination inhibition test* (HI tes), tetapi tes ini tidak spesifik karena ada reaksi silang dengan infeksi virus lain dan juga tidak praktis karena berbagai hambatan (Sunarto, 1991).

Darah penderita yang terinfeksi virus dengue diambil sebanyak tiga kali.

meninggalkan rumah sakit dan ketiga, 1-4 minggu setelah perjalanan penyakit (Soedarmo, 1988). Patokan interpretasi HI *test* (WHO, 1986) dapat dilihat pada tabel.

Respons Antibodi	Tenggang waktu S1 - S2	Titer konvalesen	Interpretasi
>4x meningkat	>7 hari	<1 : 1280	Infeksi primer
>4x meningkat	semua spesimen	>1 : 2560	Infeksi sekunder
>4 x meningkat	< 7 hari	<1 : 1280	Infeksi primer dan sekunder
Tidak berubah	semua spesimen	>1 : 1280	Infeksi dugaan sekunder
Tidak berubah	>7 hari	<1 : 1280	Bukan dengue
Tidak berubah	<7 hari	<1 : 1280	Tidak di intrepretasi
	hanya satu spesimen	<1 : 1280	Tidak di interpretasi