

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) semakin menjadi masalah kesehatan di Indonesia. Sejak awal sampai sekarang telah lebih dari 20 tahun jumlah kasus DBD meningkat menjadi 12,5 kali; di tingkat kecamatan menjadi 100 kalinya dan angka kejadian meningkat menjadi 560 kalinya. Dalam tahun 1988 dilaporkan 97,573 kasus DBD dengan angka kematian 3,2 % (Haksahusodo, 1992).

Di Indonesia DBD pertama kali dicurigai di Surabaya pada tahun 1968 (Partana *et al.*, 1970 *cit* Sumarmo, 1983), tetapi konfirmasi virologis baru diperoleh pada tahun 1970. Di Jakarta laporan pertama diajukan oleh Kho (1969), kemudian DBD berturut-turut dilaporkan di Jakarta (Palenkahu *et al.*, 1972 *cit* Sumarmo, 1983).

Infeksi virus dengue mempunyai manifestasi klinik yang sangat bervariasi dari asimtomatik ringan, sedang sampai berat. Dengue tidak mempunyai tanda dan gejala yang spesifik. Demikian juga tidak mempunyai gambaran patologi anatomi yang khas. Hanya satu gejala yang selalu ada yaitu demam. Manifestasi klinis infeksi virus dengue dapat berlainan dari satu tempat dengan tempat yang lain dan dari satu waktu dengan waktu yang lain (Sutaryo, 1992).

Syok dan perdarahan yang terjadi adalah penyebab utama kematian pada penderita DBD. Angka kematian pada kasus dengan perdarahan menunjukkan 3-4

kali lebih besar daripada kasus tanpa perdarahan (Netrasiri *et al.*, 1966 cit Saringkura, 1987).

Defek hemostatik yang ditemukan adalah pada sistem vaskular, trombositopenia, tidak berfungsinya trombosit dan defek pada faktor penjudalan darah (Banchet, 1966 cit Isarangkura, 1987). Masa thromboplastin partial (*partial thromboplastin time*) memanjang pada 546 kasus maka protrombin memanjang pada 33,3 % penderita, sedangkan sebagian besar penderita didapat masa trombin normal (Banchet, 1966, Suvette *et al.*, 1973 cit Sumarmo 1983). Beberapa faktor pembekuan menurun termasuk Faktor II, V, VII, IX, X dan fibrinogen, F XII juga dilaporkan menurun. Perubahan faktor disebabkan diantaranya oleh kerusakan hepar yang fungsinya memang terbukti terganggu juga oleh aktivitas sistem koagulasi (Suvette *et al.*, 1973 cit Sumarmo, 1983).

B. Tinjauan Pustaka

1. Definisi

Demam Berdarah Dengue (DBD) atau *Dengue Haemorrhagic Fever* (DHF) adalah penyakit demam akut, terutama menyerang pada anak disertai dengan manifestasi perdarahan dan bertendensi menimbulkan syok yang dapat menyebabkan kematian (Departemen Kesehatan RI, 1981).

WHO pada tahun 1975 telah menetapkan patokan untuk membuat diagnosis DBD secara klinik yaitu :

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

2. Manifestasi perdarahan, termasuk setidak-tidaknya uji *Tourniquet* positif dan salah satu bentuk lain (petekia, purpura, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi), hematemesis atau melena
3. Pembesaran hati
4. Syok yang ditandai oleh nadi lemah cepat disertai tekanan nadi menurun (menjadi 20 mmHg atau kurang) disertai kulit yang teraba dingin dan lembab terutama pada ujung hidung, jari dan kaki, penderita menjadi gelisah, timbul sianosis di sekitar mulut

Diagnosis DBD secara laboratoris adalah :

1. Ditemukannya keadaan trombositopenia (100.000/ul atau kurang)
2. Hemokonsentrasi yang dapat dilihat dengan meningginya nilai hematokrit sebanyak 20 % atau lebih dibandingkan dengan nilai hematokrit pada masa konvalesen

Apabila ditemukan 2 atau 3 patokan klinis pertama disertai trombositopenia dan hemokonsentrasi maka sudah cukup untuk membuat diagnosis DBD. Dengan patokan ini, 87,5 % penderita yang tersangka DBD ternyata diagnosisya tepat yang dibuktikan oleh pemeriksaan serologis dan dapat dihindari dibuatnya diagnosis berlebihan (Sumarmo, 1983).

Sesuai dengan patokan yang dibuat WHO, penyakit DBD dibagi menjadi 4 derajat, yaitu :

Derajat I: Demam disertai gejala tidak khas dan adanya manifestasi perdarahan

dan dapat ditunjukkan dengan uji *Tourniquet* positif

Derajat II: Derajat I disertai perdarahan spontan di kulit dan atau perdarahan di tempat lain

Derajat III: Ditemukannya kegagalan sirkulasi, yaitu : nadi dapat berlangsung cepat atau sebaliknya dapat lambat, tekanan nadi menurun (<20 mmHg) atau hipotensi disertai kulit yang dingin, lembab dan penderita gelisah

Derajat IV: Syok berat dengan nadi yang tidak dapat diraba dan tekanan darah yang tidak dapat diukur

Derajat I dan II merupakan manifestasi DBD, sedangkan derajat III dan IV menunjukkan DSS (*Dengue Shock Syndrom*).

Munir dan Rampengan (1984) membagi DSS atas 4 tingkat, yaitu :

Tingkat I : syok ringan : gejala-gejala serta tanda-tanda syok disertai penurunan tekanan sistole menjadi 80 mmHg atau kurang, dan tekanan nadi menjadi 20 mmHg

Tingkat II : syok sedang : sama dengan tingkat I hanya tekanan nadi menjadi lebih rendah dari 20 mmHg, tetapi belum sampai nol

Tingkat III : syok berat : gejala-gejala serta tanda-tanda syok disertai tensi tak terukur, nadi tak teraba, tetapi belum ada sianosis dan asidosis

2. Etiologi

Virus dengue termasuk genus flavivirus (Arbovirus group B) salah satu genus famili Togaviridae. Dikenal ada 4 serotipe virus dengue, yaitu : dengue-1, dengue-2, dengue 3, dan dengue 4. Penemuan adanya virus terjadi setelah melalui proses

penelitian yang lama. Virus yang dapat disaring (*filtrable*) diyakini sebagai penyebab dengue pada tahun 1907 oleh Ashburn dan Craigh. Sebelum virus dengue dapat diisolasi, penyakit dengue digolongkan dalam penyakit non-infeksi (Clealand, 1923 cit Sumarmo, 1991).

Setelah melalui masa inkubasi 4-6 hari (minimal 3 hari maksimal 10 hari) virus akan terdapat di dalam darah penderita yakni 1-2 hari sebelum demam. Viremia tersebut terjadi selama 4-7 hari. Dalam masa ini penderita tersebut merupakan sumber penularan (Sutaryo, 1991).

3. Patogenesis

Patogenesis DBD menjadi subjek penelitian yang luas dan masih banyak kontroversi. Mekanisme yang sesungguhnya tentang patofisiologi hemodinamik dan biokemik dari DBD belum diketahui secara jelas karena penelitian pada manusia sangat terbatas, sedangkan model percobaan binatang tidak tersedia (Sumarmo, 1983)

3.1. Hipotesis infeksi sekunder yang berurutan

Infeksi sekunder yang berurutan adalah hipotesis yang sekarang ~~banyak~~ banyak dianut. Dalam hipotesis ini dikatakan bahwa DBD dapat terjadi bila seseorang setelah terinfeksi dengue pertama kali, mendapat infeksi yang berulang virus dengue lainnya (Hendarwato, 1987).

Halstead (1969) mengemukakan bahwa penyakit akan muncul bilamana seseorang telah terinfeksi dengue untuk pertama kali, kemudian mendapat infeksi kedua dengan virus dengue tipe lain dalam jarak waktu 6 bulan sampai

5 tahun. Di Thailand, Sangkhawibha *et al.*, (1984), membuktikan faktor risiko yang penting adalah infeksi berurutan virus Dengue-1 dengan virus Dengue-2. Reinfeksi ini akan menyebabkan suatu reaksi anamnestic dari antibodi sehingga menimbulkan konsentrasi kompleks antigen antibodi (kompleks virus antibodi) yang tinggi (Hendarwanto, 1987).

3.2. Teori Virulensi Virus

Berbeda dengan pendapat diatas, ahli lain beranggapan bahwa yang menyebabkan penyakit DBD adalah virulensi virus. Teori ini menyatakan bahwa untuk timbulnya DBD tidak perlu 2 kali infeksi, 1 kali saja cukup bila virusnya virulen. Kelemahan dalam pembuktian teori ini adalah tidak adanya petanda laboratorik untuk virulensi. Kesulitan lain adalah masalah isolasi *strain* dengue pada penderita dengan penyakit perdarahan (Rosen, 1967 *cit* Sutaryo, 1991). Penelitian di kepulauan Nieu, Oceania, menyimpulkan bahwa komplikasi yang serius tidak selalu merupakan akibat dari epidemi yang berurutan oleh tipe virus yang berbeda (Sutaryo, 1991).

3.3. Teori Trombosit Endotel

Trombosit dapat mengeluarkan bermacam-macam mediator. Sedangkan sel endotel mempunyai bermacam-macam reseptor (misalnya histamin, interleukin-1), yang dapat melepaskan bahan-bahan vasodilator yang kuat, misalnya prostasiklin dan dapat mensintesis dan mengeluarkan banyak bahan, misalnya *platelet activating factor*, *plasminogen factor*, interleukin-1 (Dale and Foreman, 1989 *cit* Sutaryo, 1991).

Pada keadaan normal, trombosit tidak menempel pada endotel. Gangguan endotel akan menimbulkan agregasi trombosit, aktivasi koagulasi dan sistem fibrinolisis (Rabinovitch and turner Gomez, 1989 cit Sutaryo 1991).

Penderita DBD mengalami *disseminated intravascular coagulation* (DIC) tipe akut, baik koagulasi dan sistem fibrinolitik diaktivasi pada waktu yang sama, bersama dengan dengan munculnya trombositopenia (Funahara, 1987, Srihaikul, 1987, 1989) kenaikan agregasi trombosit terjadi pada kasus DBD (Pethclas and Salim, 1978 cit Sutaryo, 1991). Agregasi trombosit akan mengeluarkan granula yang mengandung *histamin-like substance* dari 5-*hydroxytryptamin* yang mungkin akan menyebabkan kenaikan permeabilitas vaskuler (Foreman, 1989 cit Sutaryo, 1991).

Pada DBD, kenaikan permeabilitas vaskuler akan menyebabkan syok hipovolemik (Suwanik *et al.*, 1967 cit Sutaryo, 1991).

3.4. Koagulopati

Handin (1994) menyimpulkan bahwa koagulopati merupakan hemostasis sekunder dan berperan dalam patogenesis DBD. Terjadi penurunan faktor pembekuan dalam berbagai tingkat. Beberapa studi menunjukkan bahwa faktor-faktor yang berkurang adalah fibrinogen, faktor V, VII, VIII, IX dan XII. Gangguan hepar mungkin akan mempengaruhi faktor koagulasi. Fibrinogen pada umumnya turun. Derajat penurunan fibrinogen berkorelasi dengan berat penyakit (Mitrakul, 1987 cit Sutaryo, 1991). Perpanjangan *partial thromboplastin time* (PTT) yang nyata terjadi pada hari ke-4 sakit. PTT

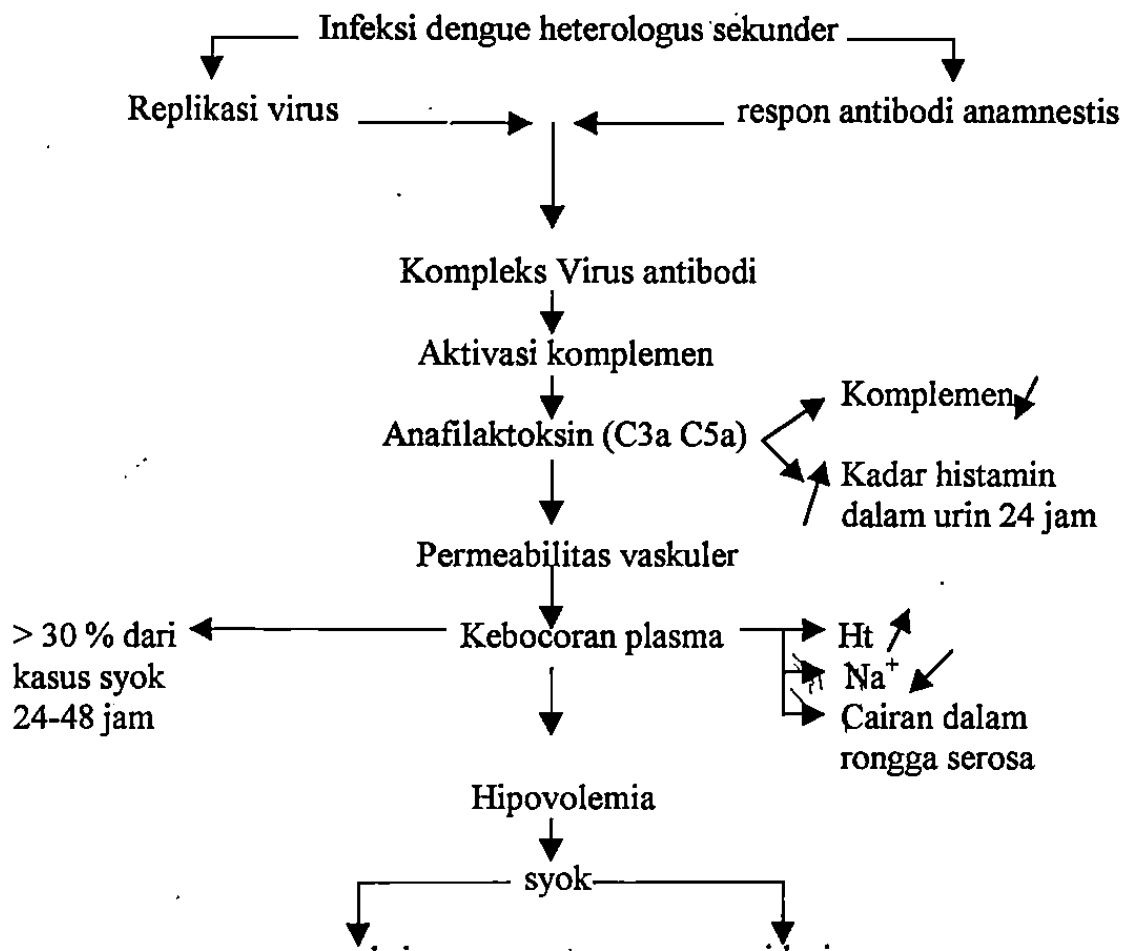
tidak dapat memaniang dan konsumsi koagulasi yang ringan muncul sebelum dan

pada awal syok (Isarangkura *et al.*, 1987). DIC ditandai dengan munculnya perdarahan, penurunan kadar fibrinogen, kenaikan kadar *fibrin degradation product* (FDP), trombositopenia, PTT memanjang dan *thrombine time* memanjang.

4. Patofisiologi

Fenomena patofisiologi utama yang menentukan berat penyakit dan membedakan DBD dari dengue klasik adalah meningginya permeabilitas dinding pembuluh darah, menurunnya volume plasma, terjadinya hipotensi, trombositopenia dan diatesis hemorrhagik (Tuchinda, 1973 *cit* Sumarmo 1983).

Suvatte (1977) menggambarkan terjadinya perdarahan pada penderita DBD :



Pada kasus berat terjadi syok secara akut dan nilai hematokrit meningkat bersamaan dengan menghilangnya plasma melalui endotel dinding pembuluh darah.

Meningginya nilai hematokrit pada penderita dengan syok terjadi sebagai akibat kebocoran plasma ke daerah ekstra vaskuler melalui kapiler yang rusak dengan mengakibatkan menurunnya volume plasma dan meningginya nilai hematokrit (Sumarmo, 1983). Pada penderita dengan syok berat, volume plasma dapat menurun lebih dari 30%. Syok Hipovolemik yang terjadi sebagai akibat kehilangan plasma, bila tidak segera diatasi dapat mengakibatkan anoksia jaringan, asidosis metabolik dan kematian (Sumarmo, 1983).

Sebab lain kematian DBD ialah perdarahan hebat yang berlangsung lama dan tidak dapat diatasi. Trombositopenia dan gangguan fungsi trombosit dianggap sebagai penyebab utama timbulnya perdarahan pada DBD. Derajat Trombositopenia berhubungan erat dengan derajat keparahan penyakit. Trombositopenia membaik pada hari ke-7 dan mulai normal pada hari ke 9-10 dari mulai sakit (Isarangkura *et al.*, 1987).

Abnormalitas yang ditemukan pada kasus yang mengalami renjatan adalah hipofibrinogenemia, memanjangnya PTT, kenaikan ringan kadar FDP, trombositopenia yang parah (94%), *consumptive coagulopathy* (31%). Defisiensi kompleks protrombin ringan sampai sedang (50%) (Isarangkura *et al.*, 1987). Hipofibrinogenemia, memanjangnya PTT dan kenaikan FDP sering dijumpai pada derajat III dan sedikit pada derajat II. Kemungkinan terdapat stimulasi dari jalur intrinsik pembekuan darah yang mungkin diinisiasi oleh faktor Hageman (faktor

XII). Faktor Hageman menurun pada hari ke-4 sampai 7 (Mitrakul, 1977 *cit* Isarangkura, 1987). Sedangkan Kalayonarooj *et al.* (1989) melaporkan 77% penderita DBD memiliki KED yang normal < 20 mm/jam dan 15% mengalami kenaikan KED yang ringan (antara 21-30 mm/jam) dan 8% KED-nya meningkat antara 31-49 mm/jam (*cit* Sutaryo, 1992).

4.1. Abnormalitas Hati.

Disfungsi hati ringan sampai berat terdapat pada infeksi dengue. *Serum glutamic oxaloasetic transaminase* (Serum GOT) dan *glutamic pyruvic transaminase* (GPT) meningkat. Fibrinogen, faktor V, VII, VIII, IX, X dan XII menurun (Isarangkura *et al.*, 1987 *cit* Sutaryo, 1992).

Hati memperlihatkan berbagai derajat metamorfosis lemak, nekrosis midzona fokal dan hiperplasi sel-sel kupffer terdapat banyak sel-sel tidak berinti dengan sitoplasma asidofilik bervakuola yang menyerupai badan-badan Councilman di dalam sinusoid-sinusoid (Nelson, 1992).

Antigen virus terdeteksi dalam hepatosit dan sel kupffer. Dan belum dapat diketahui pasti, apakah kerusakan hati yang terjadi adalah akibat dari replikasi virus atau akibat dari respon tubuh terhadap infeksi virus (Innis *et al.*, 1990). Suatu derajat ringan dari koagulasi intra vaskuler kerusakan hati dan trombositopenia dapat menimbulkan perdarahan secara sinergistik (Nelson, 1992).

4.2. Koagulopati

Faktor pembekuan berkurang dalam berbagai tingkat. Faktor-faktor yang berkurang adalah fibrinogen, faktor V, VII, VIII, X dan XII. Gangguan hepar mungkin akan mempengaruhi faktor koagulasi fibrinogen pada umumnya

menurun. Derajat penurunan fibrinogen berkorelasi dengan berat penyakit (Mitrakul, 1987 *cit* sutaryo, 1991). Perpanjangan PTT yang nyata terjadi pada hari ke 4 sakit. PTT dapat memanjang dan konsumsi koagulasi yang ringan muncul sebelum dan pada awal syok (Isarangkura, 1987). DIC ditandai dengan munculnya perdarahan, penurunan kadar fibrinogen, kenaikan kadar FDP, trombositopeni, PTT memanjang dan *trombine time* memanjang

4.3. Syok

Hipotensi atau syok muncul paling banyak pada hari ke 4 sampai ke 6 demam. Penderita akan kelihatan lemah, mengeluh nyeri perut, kaki tangan dingin, nadi cepat dan lemah, lalu berkembang ke arah syok (Sutaryo 1992).

Pada awal stadium infeksi akut dengue sekunder terdapat aktivasi cepat dari sistem komplemen. Selama syok kadar proaktivator C1q, C3, C4, C5-8 dan C3 mengalami depresi dan laju katabolisme C3 meningkatkan sistem fibrinolitik dan pembekuan darah mengalami aktivasi dan kadar faktor XII (faktor Hageman) mengalami depresi, meskipun tidak terdapat bukti keterlibatan sistem kinin. Syok dapat diperantarai oleh histamin yang dilepaskan dari sel mast oleh peptida-peptida C3a dan C5a. Walaupun demikian, sejauh ini belum diidentifikasi mediator spesifik terhadap permeabilitas vaskuler pada DBD (Nelson, 1992).

4.4. Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) adalah proses patologis yang didapat dan yang ditandai dengan aktivasi dari sistem koagulasi, sehingga akan terjadi deposisi fibrin intravaskuler dan konsumsi trombosit (Hathway 1987 *cit*

Tipe DIC pada DBD adalah tipe akut (Srichaikul, 1989). Hal itu disebabkan oleh konsumsi faktor pembekuan yang akan menyebabkan koagulopati dan kenaikan kecenderungan perdarahan.

Faktor Koagulasi

Faktor I: Fibrinogen, suatu glikoprotein yang dibentuk di dalam sel hati, kadarnya meningkat pada keadaan yang memerlukan hemostasis dan pada keadaan non spesifik, misalnya inflamasi, kehamilan dan penyakit autoimun.

Faktor II: Protrombin dibentuk di hati dan sangat erat kaitannya dengan Faktor VII, IX dan X, dalam pembentukannya diperlukan Vitamin K.

Faktor III: Tromboplastin jaringan.

Faktor IV: Ion Ca, diperlukan untuk aktivasi faktor IX, membantu aktivasi faktor Xa oleh kompleks IXa-VIII- fosfolipid, membantu perubahan protrombin menjadi trombin oleh faktor Xa dan untuk polimerisasi monomer fibrin.

Faktor V: Proakselerin atau faktor labil dan disebut juga Ac Globulin, dibentuk oleh hati dan kadarnya menurun pada penyakit Hepatitis Akut.

Faktor VII: Prokonvertin yang dikenal sebagai autoprotrombin I, aselerator konversi protrombin serum dan SPCA (*serum protrombin conversion acceleration*), disebut juga faktor stabil.

Faktor VIII: Faktor anti hemofili yang merupakan salah satu faktor pembekuan

Faktor IX: Faktor Christmas komponen thromboplastin plasma dan PTC (*plasma thromboplastin componen*).

Faktor X: Faktor *Stuart Power*, juga disintesis di hati dan membutuhkan vitamin K pada pembentukannya.

Faktor XI: Antecedan tromboplastin plasma (PTA= *plasma thromboplastin anteceden*). Faktor ini dibentuk di hati tanpa memerlukan vitamin K.

Faktor XII: Faktor *Hageman*, di sebut juga faktor D-anti hemofilik.

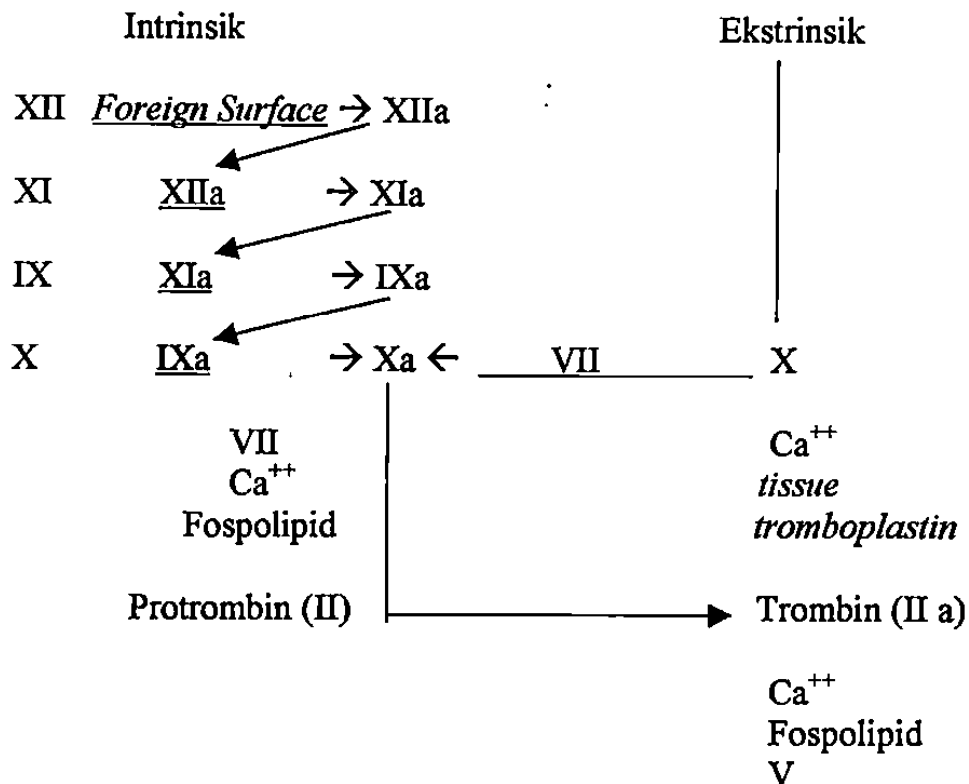
Faktor XIII: Faktor untuk menstabilkan fibrin yang diproduksi oleh hati dan megakariosit (Widman , 1989)

4.5. Proses Koagulasi

Proses Koagulasi terjadi dalam 3 tahap yaitu: a. Fase I (fase pengaktifan faktor X), b. Fase II (fase pembentukan trombin), dan Fase III (fase pembentukan fibrin). Pada fase I proses koagulasi dimulai dengan mengaktifkan faktor X melalui 2 jalur yaitu intrinsik dan ekstrinsik. Pengaktifan jalur ekstrinsik dicetuskan oleh luka/ kerusakan jaringan. Apabila sel-sel rusak akibat trauma, ekstrak jaringan yang disebut faktor III (tromboplastin jaringan) dilepaskan dan faktor ini bersama-sama dengan faktor pembekuan VII (prokonvertin) dan ion kalsium mengubah faktor X menjadi Xa, faktor Xa bersama-sama dengan faktor V (proakselerin), fosfolipid dan ion kalsium mengubah protrombin menjadi trombin.

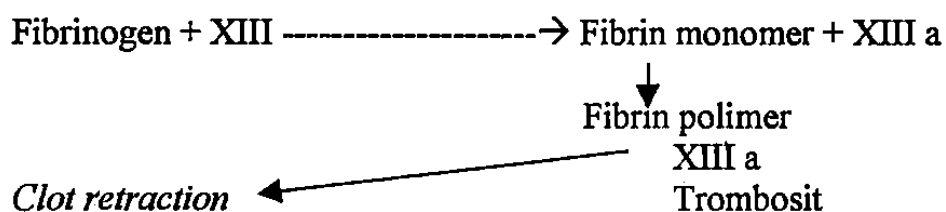
Secara skematis digambarkan sebagai berikut:

Fase I dan II



(Disalin : dari Rodman, 1980 cit Sumarmo, 1983)

Secara skematis fase III digambarkan sebagai berikut:



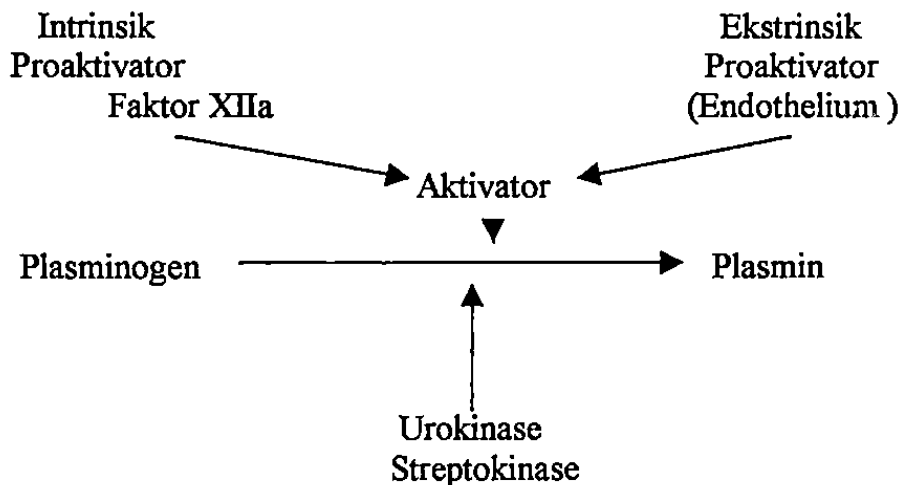
4.6. Sistem Fibrinolisis

Dua fungsi yang termasuk sistem fibrinolisis pada respon yang normal terhadap luka ialah :

1. Pembatasan pembentukan fibrin pada daerah luka.
2. Peningkatan kelajuan kelajuan melalui pencairan fibrin

Pada saat fibrin dibentuk, maka prekursor yang tidak aktif dari sistem fibrinolisis dikenal sebagai profibrinolisin (plasminogen), turut serta dalam pembentukan bekuan darah. Dengan demikian, pada saat trombus dibentuk, plasminogen yang selanjutnya bersatu dengan trombus (*incorporated into the thrombus*) sehingga pada hakekatnya setiap trombus memiliki daya mekanisme menghancurkan diri. Sampai saat ini belum diketahui aktivator yang mengubah plasminogen menjadi plasmin, tetapi dugaan kuat ialah bahwa aktivator itu terdapat dalam trombus sendiri atau dalam endotel pembuluh darah yang berdifusi dengan bekuan. Telah diketahui pasti bahwa urin dan saliva mengandung aktivator tersebut.

Penghancuran bekuan darah digambarkan sebagai berikut :



Prosedur laboratorium yang dipilih dalam pemeriksaan penyaring kelainan perdarahan ialah pemeriksaan yang menilai 3 faktor utama yang berhubungan dengan hemostasis, yaitu keadaan pembuluh darah, trombosit dan faktor pembekuan. Masa protrombin plasma ialah pemeriksaan penyaring untuk

ekstrinsik : masa trombin plasma yang memanjang mencerminkan terdapatnya defisiensi faktor pembekuan I, II, V, VII, atau X. Masa thromboplastin parsial merupakan pemeriksaan penyaring untuk mengetahui terjadinya gangguan dalam jalur intrinsik proses koagulasi. Hasil abnormal pemeriksaan tersebut mencerminkan adanya kelainan faktor-faktor pembekuan I, II, V, VIII, IX, X, XI, atau XII, karena faktor I, II, V dan X diperlukan untuk pembekuan lewat jalur intrinsik maupun ekstrinsik, maka defisiensi salah satu faktor atau lebih dapat menyebabkan memanjangnya masa thromboplastin parsial dan masa protrombin