

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2. Demam Berdarah Dengue (DBD)

2.1 Epidemiologi

Kementerian Kesehatan RI mencatat jumlah penderita DBD di Indonesia pada bulan Januari-Februari 2016 sebanyak 8.487 orang penderita DBD dengan jumlah kematian 108 orang. Golongan terbanyak yang mengalami DBD di Indonesia pada usia 5-14 tahun mencapai 43,44% dan usia 15-44 tahun mencapai 33,25%. Data Direktorat Pengendalian Penyakit Tular Vektor dan Zoonosis Kementerian Kesehatan menyebutkan hingga akhir Januari tahun ini, Kejadian Luar Biasa (KLB) penyakit DBD dilaporkan ada di 12 Kabupaten dan 3 Kota dari 11 Provinsi di Indonesia. Tercatat di bulan Januari dan Februari 2016, kasus DBD yang terjadi di wilayah tersebut 492 orang dengan jumlah kematian 25 orang di Januari 2016 dan Februari 116 orang dengan jumlah kematian 9 orang (Kemenkes RI, 2016).

Istilah *hemorrhagic fever* di Asia tenggara pertama kali digunakan di Filipina pada tahun 1953. Pada tahun 1958 meletus *epidemic* penyakit serupa di Bangkok. Setelah tahun 1958 penyakit ini dilaporkan berjangkit dalam bentuk *epidemic* di beberapa Negara lain di Asia Tenggara, diantaranya pada tahun 1958 di Hanoi, Malaysia (1962-1964), Saigon (1965) yang disebabkan virus dengue tipe 2 dan Calcutta (1963) dengan virus dengue tipe 2 dan chikungunya berhasil diisolasi dari beberapa kasus. Di Indonesia DBD 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 (1972), Yogyakarta (1972). *Epidemic* pertama di luar Jawa dilaporkan pada tahun 1972 di Sumatra barat dan Lampung, disusul oleh Riau, Sulawesi dan Bali (1973). Pada tahun 1974 dilaporkan di Kalimantan Selatan dan NTB. Pada tahun 1993 DBD telah menyebar rata diseluruh provinsi di Indonesia. Pada tahun 1998 Indonesia memiliki angka tertinggi dari jumlah infeksi DBD dengan 35,19 per 100.000 penduduk dengan jumlah penderita terbanyak yaitu 72.133 orang (IDAI, 2009).

2.2 Patogenesis

Patogenesis infeksi virus dengue berhubungan dengan : 1. Faktor virus, yaitu serotipe, jumlah dan virulensi. 2. Faktor pejamu, genetik, usia, status gizi, penyakit komorbid dan interaksi antara virus dan pejamu. 3. Faktor lingkungan, musim, curah hujan, suhu udara, kepadatan penduduk, mobilitas penduduk, dan kesehatan lingkungan (Hadinegoro dkk., 2014).

Perubahan patofisiologis dalam DBD dan DSS dapat dijelaskan oleh 2 teori yaitu hipotesis infeksi sekunder (teori *secondary heterologous infection*) dan hipotesis *Antibody Dependent Enhancement* (ADE). Teori infeksi sekunder menjelaskan bahwa apabila seseorang mendapatkan infeksi primer dengan satu jenis virus, maka akan terdapat kekebalan terhadap infeksi virus jenis tersebut untuk jangka waktu yang lama. Pada infeksi primer virus dengue antibodi yang terbentuk dapat menetralkan virus yang sama (homologous). Namun jika orang tersebut mendapat infeksi sekunder dengan jenis virus yang lain, maka virus tersebut tidak dapat dinetralkan dan terjadi infeksi berat. Hal ini disebabkan terbentuknya kompleks yang infeksius antara antibodi heterologous yang telah

dihasilkan dengan virus dengue yang berbeda. Pada teori kedua (ADE), terdapat 3 hal yang berkontribusi terhadap terjadinya DBD dan DSS yaitu antibodies enhance infection, *T-cells enhance infection*, serta limfosit T dan monosit. Teori ini menyatakan bahwa jika terdapat antibodi spesifik terhadap jenis virus tertentu, maka antibodi tersebut dapat mencegah penyakit, tetapi sebaliknya apabila antibodi yang terdapat dalam tubuh tidak dapat menetralkan penyakit, maka justru dapat menimbulkan penyakit yang berat (Suhendro dan Chen, 2009).

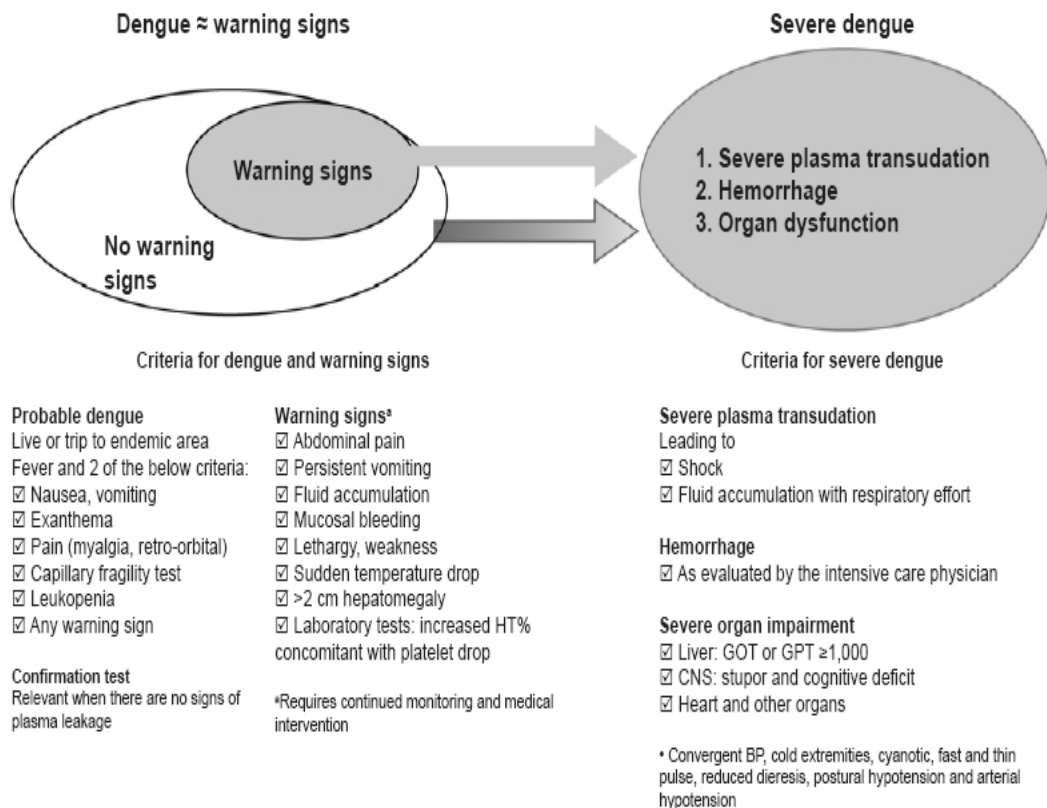
2.3 Klasifikasi dan Derajat Keparahan

Klasifikasi derajat penyakit infeksi virus Dengue WHO 1997 terdiri dari demam dengue dan DBD diklasifikasikan dalam 4 derajat (pada setiap derajat sudah ditemukan trombositopenia dan hemokonsentrasi)

- Demam Dengue: Demam disertai 2 atau lebih tanda : sakit kepala, nyeri retro orbital, mialgia, artralgia
- DBD Derajat I: Demam disertai gejala seperti diatas dan satu-satunya manifestasi perdarahan ialah uji Tourniquet.
- DBD Derajat II: Seperti derajat I, disertai perdarahan spontan di kulit atau perdarahan lain.
- DBD Derajat III: Didapatkan kegagalan sirkulasi, yaitu nadi cepat dan lambat, tekanan nadi menurun (20 mmHg atau kurang) atau hipotensi, sianosis di sekitar mulut, kulit dingin dan lembab serta gelisah
- DBD Derajat IV: Syok berat disertai nadi tidak dapat diraba dan tekanan darah tidak terukur.

(WHO, 1997)

WHO pada tahun 2009 mengeluarkan klasifikasi dan derajat keparahan dari infeksi virus dengue, yaitu kriteria *Probable Dengue*, warning sign dan kriteria severe Dengue. Ini dapat dilihat pada gambar 2.1.

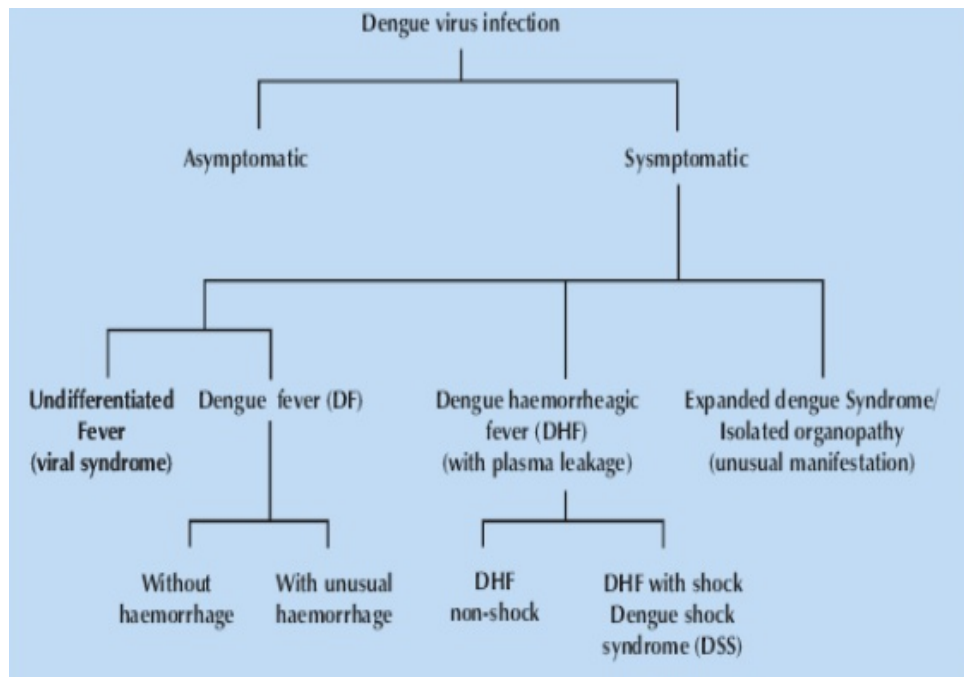


Adapted from: World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control [Internet]. New edition. Geneva: WHO; 2009.[cited 2011 Mar 1]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_eng.pdf

Figure 2 – New dengue classifications and warning signs.

Gambar 2.1 Klasifikasi Dengue dan Derajat Keparahan (WHO, 2009)

Menurut klasifikasi WHO 2011, infeksi dengue dapat terjadi asimtomatik dan simtomatik. Infeksi dengue simtomatik terbagi menjadi *undifferentiated fever* (sindrom infeksi virus) dan Demam Dengue (DD) sebagai infeksi dengue ringan; sedangkan infeksi dengue berat terdiri dari Demam Berdarah Dengue (DBD) dan *expanded dengue syndrome*. Ini dapat dilihat pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Klasifikasi dengue dan derajat keparahan (WHO, 2011)

2.4 Manifestasi Klinis

Demam Berdarah Dengue ditandai oleh 4 manifestasi klinis, yaitu demam tinggi, perdarahan, terutama perdarahan kulit, hepatomegali, dan kegagalan peredaran darah (circulatory failure). Gejala yang terlihat pada DBD adalah pendarahan kulit, uji tourniquet positif, memar, dan pendarahan pada tempat pengambilan darah vena. Petekia halus yang tersebar di anggota gerak, muka, aksila, seringkali ditemukan pada masa dini demam. Pendarahan dapat terjadi di setiap organ tubuh apabila terjadi syok pada pasien yang tidak segera diatasi (IDAI, 2009).

Masa inkubasi demam berdarah dengue diduga merupakan masa inkubasi demam dengue. Perjalanannya khas pada anak-anak. Fase pertama yang relatif ringan dengan demam mulai mendadak, malaise, muntah, nyeri kepala, anoreksia dan disertai batuk sesudah 2-5 hari oleh deteriorasi klinis cepat dan kollaps (Feigin dan Cherry, 2013).

Fase selanjutnya penderita biasanya menderita ekstremitas dingin, lembab, badan panas, muka merah, keringat banyak, gelisah, *irritable*, dan nyeri *mid-epigastric*. Seringkali petikie ada yang tersebar pada dahi dan tungkai; ekimosis spontan mungkin tampak, dan mudah memar serta berdarah pada tempat pungsi vena adalah lazim. Ruam *makular* atau *makulopapular* mungkin muncul, dan mungkin ada sianosis sekeliling mulut dan perifer. Pernafasan cepat dan sering berat. Nadi lemah, cepat dan kecil dan suara jantung halus. Hati mungkin membesar sampai 4-6 cm dibawah tepi costa dan biasanya keras dan agak nyeri. Kurang dari 10% penderita *ekimosis* atau perdarahan saluran cerna yang nyata, biasanya pasca masa syok yang tidak terkoreksi. Sesudah 24-36 jam masa krisis, konvalense cukup cepat pada anak yang sembuh. Suhu dapat kembali normal sebelum atau selama fase syok. Bradikardi dan ekstrasistol ventrikel lazim selama konvalesen (Kliegman *et al.*, 2007).

Pemeriksaan laboratorium menunjukkan jumlah leukosit yang normal, namun pada beberapa kasus ditemukan leukositosis pada awal demam, namun kemudian terjadi leukopenia dengan jumlah PMN yang turun, dan ini berlangsung selama fase demam. Jumlah trombosit dapat normal atau menurun ($100.000-150.000/\text{mm}^3$), jarang ditemukan jumlah trombosit kurang dari $50.000/\text{mm}^3$. Peningkatan nilai hematokrit sampai 10% mungkin ditemukan akibat dehidrasi karena demam tinggi, muntah, atau karena asupan cairan yang kurang (Hadinegoro dkk., 2014).

2. 5 Diagnosis

Diagnosa demam berdarah dengue ditegakkan berdasarkan kriteria WHO tahun 1997. WHO telah membuat penuntun untuk menegakkan diagnosis klinis DBD:

A. Kriteria klinis :

1. Demam tinggi mendadak tanpa sebab yang jelas, berlangsung terus menerus selama 2 – 7 hari.
2. Terdapat manifestasi perdarahan yang ditandai dengan :
 - a. Uji *torniquet* positif.
 - b. *Petekie, ekimosis, purpura.*
 - c. Perdarahan mukosa (tersering *epistaksis* atau perdarahan gusi), atau perdarahan dari tempat lain.
 - d. *Hematemesis* dan atau *melena.*
3. Pembesaran hati (*hepatomegali*).
4. Syok ditandai dengan nadi cepat dan lemah serta penurunan tekanan nadi, hipotensi, kaki dan tangan dingin, kulit lembab dan pasien tampak gelisah

B. Kriteria laboratorium :

1. *Trombositopenia* (100.000 / ml atau kurang)
2. Adanya kebocoran plasma (*plasma leakage*) karena peningkatan permeabilitas kapiler dengan manifestasi :
 - a. peningkatan *hematokrit* $\geq 20\%$ dibandingkan standar sesuai dengan umur dan jenis kelamin.
 - b. penurunan *hematokrit* $\leq 20\%$ setelah mendapat terapi cairan, dibandingkan dengan nilai *hematokrit* sebelumnya.
 - c. tanda kebocoran plasma seperti : efusi pleura, *ascites* atau *hipoproteinemia.*

Dua kriteria klinis pertama ditambah salah satu dari kriteria laboratorium (atau hanya peningkatan hematokrit) sudah dapat menegakkan diagnosis klinis DBD (WHO, 1997).

Diagnosis Diagnosis DBD/DSS ditegakkan berdasarkan kriteria klinis dan laboratorium WHO 2011:

A. Kriteria klinis:

1. Demam tinggi mendadak, tanpa sebab yang jelas, berlangsung terus-menerus selama 2-7 hari
2. Manifestasi perdarahan, termasuk uji bendung positif, petekie, purpura, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis, dan/melena
3. Pembesaran hati
4. Syok, ditandai nadi cepat dan lemah serta penurunan tekanan nadi (≤ 20 mmHg), hipotensi, kaki dan tangan dingin, kulit lembab, dan pasien tampak gelisah.

B. Kriteria laboratorium:

1. Trombositopenia (≤ 100.000 /mikroliter)
2. Hemokonsentrasi, dilihat dari peningkatan hematokrit $\geq 20\%$ dari nilai dasar / menurut standar umur dan jenis kelamin

C. Diagnosis DBD ditegakkan berdasarkan,

1. Dua kriteria klinis pertama ditambah trombositopenia dan hemokonsentrasi/ peningkatan hematokrit $\geq 20\%$
2. Dijumpai hepatomegali sebelum terjadi perembesan plasma
3. Dijumpai tanda perembesan plasma
 - a. Efusi pleura (foto toraks/ultrasonografi)

- b. Hipoalbuminemia
4. Perhatian
- a. Pada kasus syok, hematokrit yang tinggi dan trombositopenia yang jelas, mendukung diagnosis DSS.
 - b. Nilai LED rendah (<10mm/jam) saat syok membedakan DSS dari syok sepsis (WHO, 2011).

2.6 Parameter SGOT-SGPT

Enzim adalah protein yang dihasilkan oleh sel hidup dan umumnya terdapat didalam sel. Dalam keadaan normal terdapat keseimbangan antara pembentukan enzim dengan penghancurannya. Apabila terjadi kerusakan sel atau peningkatan permeabilitas membran sel, enzim akan banyak keluar ruang ekstra sel dan kedalam aliran darah sehingga dapat digunakan sebagai sarana untuk diagnostik penyakit tersebut (Sacher dan McPherson, 2004).

Enzim *aminotransferase* hepar terdiri dari SGOT dan SGPT. SGOT terdapat dalam hepar, otot jantung, otot rangka, ginjal, otak, pancreas, paru, leukosit, dan eritrosit. Penyakit yang menyebabkan perubahan, kerusakan, atau kematian sel pada jaringan tersebut akan mengakibatkan terlepasnya enzim ini ke sirkulasi. SGPT terdapat dalam konsentrasi yang tinggi di hepar walaupun juga terdapat dalam jumlah kecil di otot jantung dan rangka, dan ginjal. SGPT lebih spesifik menunjukkan fungsi hepar daripada SGOT. SGPT banyak digunakan untuk menegakkan diagnosis penyakit hepatic, sirosis postneurotik, dan efek hepatotoksik obat (Kemenkes, 2011).

Angka hasil pemeriksaan aktivitas SGOT dibagi aktivitas SGPT dalam sampel serum di sebut rasio de Ritis. Rasio ini digunakan untuk membedakan berbagai penyakit dengan SGOT maupun SGPT-nya dapat meningkat dengan

derajat berbeda. Secara umum, SGPT lebih cepat dibebaskan dari hepatosit ke dalam darah dalam keadaan akut, sedangkan SGOT dibebaskan lebih besar pada gangguan kronis disertai kerusakan progresif (Sacher dan McPherson, 2004). Kadar SGOT dan SGPT normal dapat dilihat pada tabel 2.1.

Tabel 2.1. Nilai Normal SGOT dan SGPT (Murray *et al.*, 2009)

<i>Transaminases</i>	Bahan yang dianalisis	Nilai normal (Nilai berbeda-beda sesuai dengan cara yang dipakai)
SGOT	Serum	6-25 IU/liter
SGPT	Serum	3-26 IU/liter

2.7 Peran Tes SGOT-SGPT pada Demam Berdarah Dengue

Peningkatan serum *transaminase* (SGOT dan SGPT) serta hepatomegali merupakan tanda yang sering didapat pada penderita DBD. Hal ini memperkuat dugaan bahwa hati merupakan tempat replikasi virus yang utama. Pada DBD keterlibatan hati merupakan tanda yang khas bahwa penyakit ini akan menjadi fatal. Peneliti lain membuktikan bahwa virus dengue dapat menginfeksi sel Kupffer manusia, tetapi bukan untuk bereplikasi, melainkan sel-sel ini mengalami apoptosis dan kemudian difagositosis. Hepatosit mungkin menjadi sel target primer di hati, terutama untuk DBD berat dan fatal (Satriani, 2009).

Perlu ditekankan bahwa tidak ada satu pemeriksaan atau tindakan yang mampu mengukur fungsi total hati, karena hati terlibat dalam hampir setiap proses metabolisme tubuh dan memiliki cadangan fungsional yang besar (Price dan Wilson, 2006). Pada penyakit hati kadar SGOT dan SGPT dalam serum cenderung berubah sejajar. Jika sel hati mengalami kerusakan, enzim – enzim

yang dalam keadaan normal terdapat di dalam sel masuk ke peredaran darah (Widdman, 1995).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada pasien yang terinfeksi virus Dengue di RSUD dr. Doris Sylvanus Palangka Raya selama bulan Januari sampai April 2013 didapatkan hasil pemeriksaan SGOT normal berjumlah 4 orang dan lebih dari normal berjumlah 26 orang, sedangkan hasil pemeriksaan SGPT normal berjumlah 11 orang dan lebih dari normal berjumlah 19 orang. Berdasarkan data tersebut, didapat rerata sampel penelitian sebanyak 30 orang dengan kadar SGOT antara 19 – 406 U/L dengan rerata adalah 111,4 U/L dan kadar SGPT antara 15 – 283 U/L dengan rerata adalah 73,4 U/L (Setiany, 2013).

Penelitian lain yang dilakukan pada penderita infeksi Dengue yang dirawat inap di bagian Penyakit Dalam RSUD Gunung Jati Cirebon periode Januari sampai Desember 2010. Terdapat 68 orang penderita infeksi Dengue yang diperiksa kadar SGOT dan SGPT didapatkan 31 orang Demam Dengue (DD), 31 orang DBD, dan 6 orang Sindrom Syok Dengue (SSD). Hasil penelitian memperlihatkan jumlah penderita infeksi Dengue dengan kadar SGOT yang meningkat pada DD 77,4%, DBD 80,6%, dan SSD 100%. Jumlah penderita infeksi Dengue dengan kadar SGPT yang meningkat pada DD 58,1%, DBD 61,3%, dan SSD 83,3% (Kharima, 2011).

Penelitian internasional di pusat rujukan dengue Campos dos Goytacazes, negara bagian Rio de Janeiro Brasil. Derajat kerusakan hati diklasifikasikan menurut kadar *aminotransferase*: A - normal; B - meningkat setidaknya satu dari kadar enzim; C - meningkat, dengan setidaknya satu enzim lebih tinggi tiga kali dari nilai referensi teratas; D - hepatitis akut, dengan kadar *aminotransferase* setidaknya sepuluh kali lipat dari nilai normalnya. Dari 169

kasus, 65,1% memiliki tingkat *aminotransferase* abnormal: 81 kasus diklasifikasikan sebagai kelas B, 25 sebagai kelas C dan 3 sebagai nilai D. 34.9% kasus lainnya memiliki kadar enzim normal dan diklasifikasikan sebagai grade A. Kerusakan hati adalah komplikasi umum dari infeksi dengue dan tingkat *aminotransferase* adalah penanda berharga untuk memantau kasus ini (Souza *et al.*, 2007).

Penelitian internasional lain di Departemen Pediatri, JSS Medical College, Universitas JSS, Mysore, India dilakukan pada 110 anak dengan demam berdarah serologis positif berusia antara 2 bulan - 14 tahun. Spektrum manifestasi hepar yang dipelajari meliputi hepatomegali (79%), nyeri tekan hati (56%), ikterus (4,5%), peningkatan kadar SGOT (93%), SGPT (78%), *Alkaline Phosphatase* (AP) (57%), waktu protrombin yang lama (20%), penurunan kadar albumin serum (66%) dan ultrasound perut abnormal (65%). Disfungsi hepatik diamati lebih banyak pada kelompok DBD dan DSS dibandingkan dengan kelompok DD. Sekitar 17,27% anak-anak memiliki >10 kali lipat peningkatan enzim hati. Setiap anak dengan demam, Ikterus dan hepatomegali di daerah geografis dimana demam berdarah adalah endemik, diagnosis demam berdarah Infeksi harus sangat dipertimbangkan (Jagadishkumar *et al.*, 2012)