

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Epidemiologi

Penderita DBD banyak ditemukan di sebagian besar wilayah tropis dan subtropis, terutama Asia Tenggara, Amerika Tengah, Amerika dan Karibia. Dalam 50 tahun terakhir, kasus DBD meningkat 30 kali lipat dengan peningkatan ekspansi geografis ke negara-negara baru, dan dari kota ke lokasi pedesaan. Virus dengue dilaporkan telah menjangkiti lebih dari 100 negara, terutama di daerah perkotaan yang berpenduduk padat dan pemukiman di Brazil dan bagian lain Amerika Selatan, Karibia, Asia Tenggara, dan India. Jumlah orang yang terinfeksi diperkirakan sekitar 50 sampai 100 juta orang, setengahnya dirawat di rumah sakit dan mengakibatkan 22.000 kematian setiap tahun; diperkirakan 2,5 miliar orang atau hampir 40 persen populasi dunia, tinggal di daerah endemis DBD yang memungkinkan terinfeksi virus dengue melalui gigitan nyamuk setempat (Candra, 2010).

Sejak pertama kali ditemukan di Indonesia, jumlah kasus menunjukkan kecenderungan meningkat baik dalam jumlah maupun luas wilayah yang terjangkit dan secara sporadis selalu terjadi KLB setiap tahun. KLB DBD terbesar terjadi pada tahun 1998, dengan *Incidence Rate* (IR) = 35,19 per 100.000 penduduk dan CFR = 2%. Pada tahun 1999 IR menurun tajam sebesar 10,17%, namun pada tahun berikutnya IR cenderung meningkat yaitu 15,99 (tahun 2000); 21,66 (tahun

2001); 19,24 (tahun 2002); dan 23,87 (tahun 2003). Saat ini endemis pada 122 daerah tingkat II, 605 daerah kecamatan dan 1800 desa/kelurahan di Indonesia. Walaupun angka kesakitan penyakit ini cenderung meningkat dari tahun ke tahun, sebaliknya angka kematian cenderung menurun yaitu dari 41,3% pada akhir th 60an menjadi sekitar 35% pada saat ini. Hal disebabkan oleh semakin dininya penderita mendapat penanganan tenaga kesehatan yang ada di daerah-daerah (Lestari, 2007).

Pada tahun 2009 tampak provinsi DKI Jakarta merupakan provinsi dengan angka insiden DBD tertinggi (313 kasus per 100.000 penduduk), sedangkan Nusa Tenggara Timur merupakan provinsi dengan IR DBD terendah (8 kasus per 100.000 penduduk). Terdapat 11 (33%) provinsi termasuk dalam daerah risiko tinggi (IR > 55 kasus per 100.000 penduduk). Dalam lima tahun terakhir (2005-2009), Provinsi DKI dan Kalimantan Timur selalu berada dalam 5 provinsi IR tertinggi dengan DKI Jakarta selalu menduduki IR yang paling tinggi setiap tahunnya. Hal ini terjadi karena pengaruh kepadatan penduduk, mobilitas penduduk yang tinggi dan sarana transportasi yang lebih baik dibanding daerah lain, sehingga penyebaran virus menjadi lebih mudah dan lebih luas. Berbeda dengan Kaltim yang penduduknya tidak terlalu padat, menurut SUPAS 2005 kepadatan penduduk Kalimantan Timur hanya 12 orang/km² (DKI Jakarta 13.344 orang/km²) (Kemenkes RI, 2010).

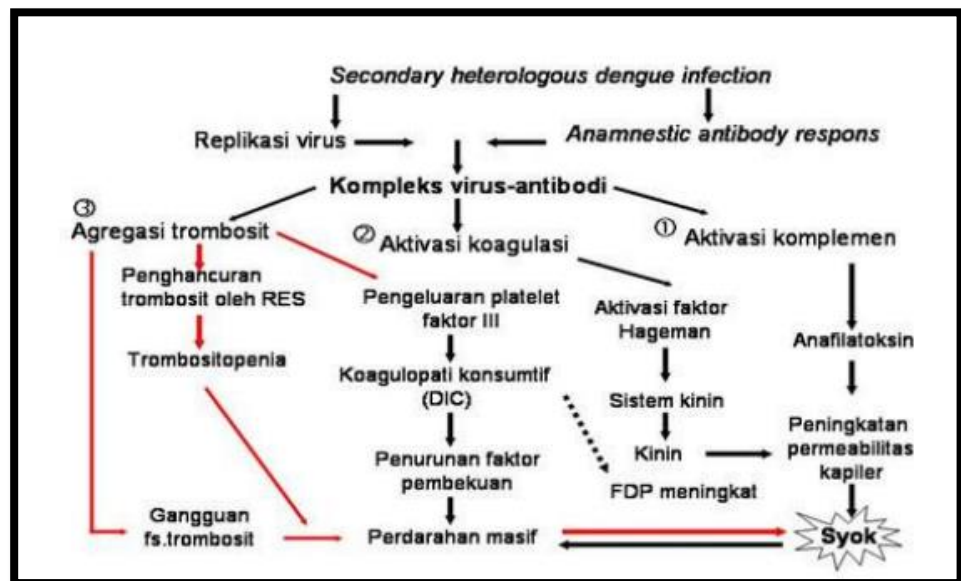
Siklus epidemik DBD terjadi setiap sembilan-sepuluh tahunan, hal ini terjadi kemungkinan karena adanya perubahan iklim yang berpengaruh terhadap kehidupan vektor, di luar faktor-faktor lain yang mempengaruhinya. Menurut Mc Michael (2006), perubahan iklim menyebabkan perubahan curah hujan, suhu, kelembaban, arah udara sehingga berefek terhadap ekosistem daratan dan lautan

serta berpengaruh terhadap kesehatan terutama terhadap perkembangbiakan vektor penyakit seperti nyamuk Aedes, malaria dan lainnya. Selain itu, faktor perilaku dan partisipasi masyarakat yang masih kurang dalam kegiatan Pemberantasan Sarang Nyamuk (PSN) serta faktor pertambahan jumlah penduduk dan faktor peningkatan mobilitas penduduk yang sejalan dengan semakin membaiknya sarana transportasi menyebabkan penyebaran virus DBD semakin mudah dan semakin luas (Lestari, 2007).

2.2 Patogenesis Infeksi Dengue

Patogenesis infeksi dengue masih menjadi masalah yang kontroversial (Valentino, 2012). Pada tahun 1973 hipotesis *Secondary Heterologous Infection* telah diajukan oleh Halstead. Hipotesis tersebut menjelaskan bahwa pasien yang mengalami infeksi yang kedua kalinya dengan serotipe virus dengue yang heterolog mempunyai resiko yang lebih besar untuk menderita DBD yang lebih berat. Antibodi heterolog yang sudah ada sebelumnya akan mengenai virus lain yang akan menginfeksi dan kemudian membentuk kompleks antigen antibodi di dalam tubuh pasien (Valentino, 2012).

Pada tahun 1997 Suvvate merumuskan bagan patogenesis perdarahan berdasarkan hipotesis *the secondary heterologous infection* (Valentino, 2012).



Gambar 1. Patogenesis Perdarahan pada DBD (Valentino 2012)

Terdapatnya kompleks antigen antibody tersebut dapat menyebabkan hal-hal di bawah ini :

1. Makrofag dan monosit akan menjadi lebih aktif dalam proses fagositosis karena adanya proses opsonisasi antigen oleh antibody. Tetapi pada proses fagositosis ini menyebabkan sekresi sitokin oleh makrofag. Sitokin tersebut diantaranya TNF- α (*Tumor Necrosis Factor- α*), IL-1 (*Interleukin-1*), PAF (*Platelet Activating Factor*), IL-6, serta histamine yang menimbulkan terjadinya disfungsi sel endotel pembuluh darah sehingga terjadi kebocoran plasma. Terjadinya infeksi makrofag oleh virus dengue menyebabkan aktivasi T-Helper dan T-Sitotoksik. Diferensiasi T-Helper yaitu Th1 akan memproduksi interferon γ , IL-2, dan limfokin. Sedangkan Th2 memproduksi IL-2, IL-4, IL-6, dan IL-10. Interferon γ yang dihasilkan Th1 kemudian juga merangsang pembentukan sitokin makrofag. IL-13 dan IL-18 meningkat juga pada

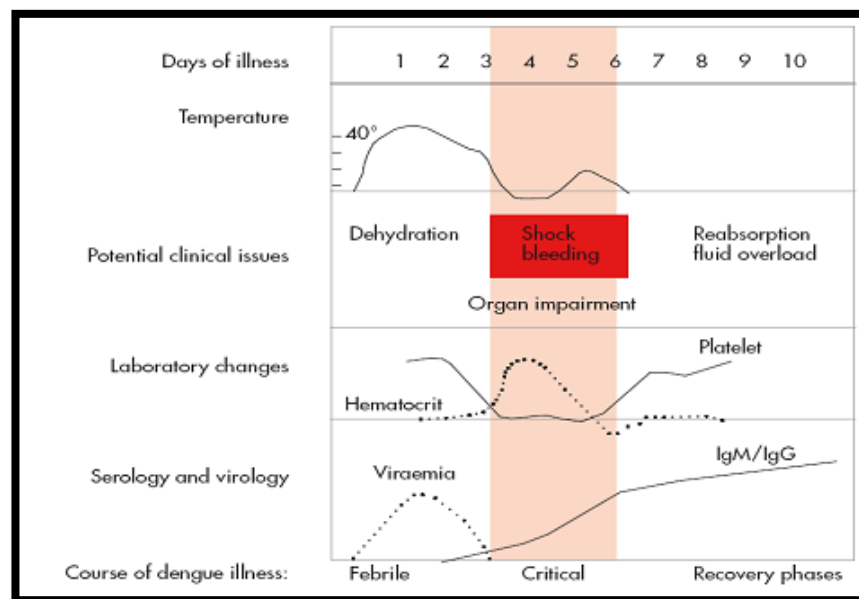
kondisi tubuh yang terinfeksi dengue. Semakin berat derajat dengue semakin meningkat juga kadar keduanya. Kompleks antigen antibody akan mengaktivasi system komplemen (C3 dan C5) yang menyebabkan terbentuknya C3a dan C5a. Pelepasan C3a dan C5a menyebabkan peningkatan permeabilitas plasma dinding pembuluh darah dan perembesan plasma dari ruang intravaskuler ke ekstravaskuler, suatu keadaan yang berperan dalam terjadinya syok. Kenaikan kadar C3a berhubungan dengan berat atau ringannya penyakit. Peningkatan permeabilitas dinding kapiler tersebut menyebabkan bocornya plasma sehingga menimbulkan hypovolemia, peningkatan hemokonsentrasi, hingga syok. Syok yang tidak ditangani secara adekuat akan menyebabkan asidosis dan anoksia yang berakibat fatal (Valentino, 2012).

2. Aktifasi koagulasi akan menyebabkan aktivasi Hageman sehingga terjadi aktivasi system kinin yang menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler yang dapat memicu terjadinya syok (Valentino, 2012).
3. Timbulnya agregasi trombosit menyebabkan pengeluaran platelet factor III yang bisa mengakibatkan terjadinya koagulopati konsumtif yang ditandai dengan meningkatnya FDP (*fibrinogen degradation product*) sehingga terjadi penurunan factor pembekuan darah yang dapat memperparah perdarahan. Perdarahan masiv yang terjadi pada DBD disebabkan oleh trombositopenia, kelainan fungsi trombosit, dan juga kerusakan dinding endotel pembuluh darah. Pada akhirnya perdarahan akan memperberat syok yang terjadi (Valentino, 2012).

2.3 Manifestasi Klinis

Infeksi virus dengue merupakan suatu penyakit sistemik yang memiliki spektrum klinik yang luas. Setelah masa inkubasi kemudian diikuti oleh 3 fase penyakit yaitu demam, fase kritis, dan yang terakhir fase penyembuhan. Pada penyakit dengan manifestasi klinik yang kompleks seperti DBD, terapinya relative murah, sederhana, dan dapat menyelamatkan hidup apabila terapi dilakukan secara efektif dan efisien. Kunci keberhasilan dari terapi DBD adalah dengan mengenali gejala dan tanda yang timbul pada fase-fase tersebut, hal ini akan mempermudah pemberian terapi sehingga dapat memberikan hasil terapi yang memuaskan.

Fase-fase infeksi dengue :



Gambar 2. Fase-Fase Infeksi Dengue (Michael et al., 2009)

1. Fase Demam

Penyakit DBD didahului demam tinggi yang mendadak, terus menerus, berlangsung 2-7 hari dan biasanya terdapat tanda-tanda *flushing* pada wajah,

eritema kulit, mialgia, atralgia, nyeri kepala, anoreksia muntah, dan mual. Kemungkinan adanya infeksi dengue ditunjukkan dengan hasil positif pada tes tourniquet. Perdarahan rinag seperti ptekie dan perdarahan pada membrane mukosa dapat terjadi pada fase ini. Hepatomegali dapat terjadi dalam beberapa hari setelah demam (Michael et al., 2009).

2. Fase Kritis

Ketika tubuh mulai terjadi penurunan suhu ke 37,5-38°C atau dibawahnya yang terjadi pada hari ke 3-6 peralanan penyakit, dapat terjadi permeabilitas kapiler yang ditandai dengan meningkatnya nilai hematocrit. Tanda tersebut menunjukkan dimulainya fase kritis (Michael et al., 2009).

Leukopenia yang progresif diikuti dengan penurunan jumlah trombosit secara cepat menunjukkan terjadinya kebocoran plasma. Pada fase tersebut pada pasien yang tidak mengalami peningkatan permeabilitas kapiler akan terjadi perbaikan klinik, sedangkan pada pasien dengan peningkatan permeabilitas kapiler akan mengalami perburukan klinik yang disebabkan oleh hilangnya volume plasma (Michael et al., 2009).

Syok terjadi disebabkan oleh kebocoran plasma yang menyebabkan berkurangnya perfusi jaringan. Terjadinya syok biasanya didahului dengan tanda-tanda bahaya. Suhu tubuh saat terjadi syok dapat subnormal. Bila terjadi syok yang berkepanjangan dapat terjadi hipoperfusi jaringan, asidosis metabolik, dan DIC. Hal ini akan mengakibatkan perdarahan hebat sehingga nilai hematokrit akan turun saat terjasi syok berat. Kerusakan organ dapat terjadi seperti hepatitis berat, ensefalits, atau miokarditis (Michael et al., 2009).

3. Fase Penyembuhan

Jika pasien selamat pada 24-48 jam pada akhir fase kritisnya, maka selanjutnya akan terjadi reabsorpsi cairan ekstrasvaskular selama 48-72 jam berikutnya. Perbaikan keadaan umum akan terlihat dengan peningkatan nafsu makan, gejala-gejala abdomen yang berkurang, status hemodinamik yang stabil dan adanya diuresis (Michael et al., 2009).

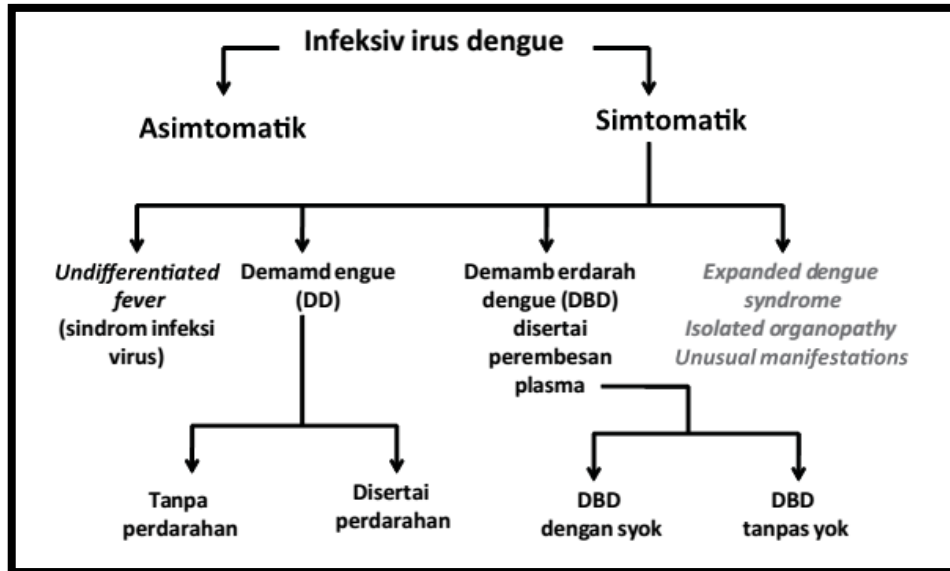
Nilai hematokrit akan kembali stabil karena adanya efek dari reabsorpsi cairan ekstrasvaskuler. Jumlah leukosit biasanya akan kembali meningkat kembali pada jumlah normal dengan diikuti juga peningkatan dari trombosit. Selama fase penyembuhan terapi cairan yang berlebihan akan menyebabkan terjadinya edema paru atau gagal jantung kongestif (Michael et al., 2009).

2.4 Diagnosis dan Derajat Keparahan

Berdasarkan kriteria WHO 2011, diagnosis DBD ditegakkan bila semua hal ini terpenuhi.

1. Demam atau riwayat demam akut, antara 2-7 hari biasanya bifasik.
2. Terdapat minimal 1 manifestasi perdarahan berikut: uji bendung positif; petekie, ekimosis, atau purpura; perdarahan mukosa; hematemesis dan melena.
3. Trombositopenia (jumlah trombosit $<100.000/ ml$).
4. Terdapat minimal 1 tanda kebocoran plasma sbb:
 - Peningkatan hematokrit $>20\%$ dibandingkan standar sesuai umur dan jenis kelamin.
 - Penurunan hematokrit $>20\%$ setelah mendapat terapi cairan, dibandingkan dengan nilai hematokrit sebelumnya.

- Tanda kebocoran plasma seperti: efusi pleura, asites, hipoproteinemia, hiponatremia.



Gambar 3. Klasifikasi Diagnosis Dengue (WHO, 2011)

Manifestasi klinis infeksi dengue dapat terjadi asimtomatik dan simtomatik. Infeksi dengue simtomatik dibagi menjadi *undifferentiated fever* (sindrom infeksi virus) dan demam dengue (DD) sebagai infeksi ringan, sedangkan demam berdarah dengue (DBD) dan *expanded dengue syndrome* atau *isolated organopathy* termasuk infeksi dengue berat. Perembesan plasma merupakan tanda patognomonik DBD, sedangkan kelainan organ yang lain serta manifestasi yang tidak lazim dikelompokkan ke dalam *expanded dengue syndrome*. Secara klinis, DD dapat disertai dengan perdarahan atau tidak, sedangkan DBD dapat disertai syok atau tidak (WHO, 2011).

Patogenesis DBD berkaitan dengan respons imunologis yang ditandai dengan peningkatan antibodi Ig G dan Ig M terutama pada reaksi sekunder. Menghilangnya virus Dengue secara cepat dari darah dan jaringan, reaksi anamnestik yang ditandai meningkat cepatnya Ig G anti Dengue pada masa dini

penyakit. Sehingga pada pemeriksaan pasien yang terinfeksi dengue akan ditemukan Ig G dan Ig M atau NS1 yang positif.

Antibodi yang terbentuk pada infeksi virus dengue adalah antibody netralisasi, antihemaglutinin, dan antikomplemen yang pada umumnya termasuk kelas IgG, selain itu dibentuk juga IgM. Antibodi IgM akan berada di dalam darah sekitar panas hari ke-15 dan meningkat pada minggu pertama sampai dengan minggu ketiga, dan akan menghilang setelah 60-90 hari. Pada infeksi primer antibody IgG meningkat pada panas hari ke-14 sedangkan pada infeksi sekunder antibody IgG telah meningkat pada hari ke-2. Oleh karena itu diagnosis dini infeksi primer hanya dapat ditegakkan dengan mendeteksi antibody igM setelah hari ke-5, sedangkan diagnosis infeksi sekunder dapat ditegakkan lebih dini dengan adanya peningkatan antibody IgG yang cepat (Hadinegoro, 1999)

Pemeriksaan laboratorium untuk infeksi virus dengue ada yang bersifat spesifik dan non-spesifik. Pemeriksaan yang bersifat spesifik diantaranya isolasi virus atau identifikasi virus dan pemeriksaan serologi (uji hambatan hemaglutinasi (HAI), antibody IgM dan IgG (ELISA). Sedangkan pemeriksaan yang non-spesifik misalnya pemeriksaan hematologi dan radiologi. Saat ini telah dikembangkan suatu pemeriksaan baru terhadap antigen non struktural-1 dengue (NS1) yang dapat mendeteksi infeksi virus dengue lebih awal bahkan pada hari pertama onset demam (Kaniawati, 1996).

Pemeriksaan laboratorium lain yang didapatkan adalah trombositopeni kurang dari 100.000 / μ l dan hemokonsentrasi di mana hematokrit meningkat lebih dari 20%. Sumarmo (1983) menambahkan dua gejala klinis lain yang perlu diingat untuk memikirkan DHF yaitu gejala-gejala ke arah ensefalopati, dan nyeri perut (Sumarmo, 1983).

2.5 Terapi DBD

Tata laksana dengue sesuai dengan perjalanan penyakit yang terbagi atas 3 fase. Pada fase demam yang diperlukan hanya pengobatan simtomatik dan suportif. Parasetamol merupakan antipiretik pilihan pertama dengan dosis 10mg/kg/dosis selang 4 jam apabila suhu >38.0 C. Pemberian aspirin dan ibuprofen merupakan kontra indikasi. Kompres hangat kadang membantu apabila anak merasa nyaman dengan pemberian kompres. Pemberian antipiretik tidak mengurangi tingginya suhu, tetapi dapat memperpendek durasi demam (Chen *et al.*, 2009).

Pengobatan suportif lain yang dapat diberikan antara lain larutan oralit, larutan gula-garam, jus buah, susu, dan lain-lain. Apabila pasien memperlihatkan tanda dehidrasi dan muntah hebat, koreksi dehidrasi sesuai kebutuhan. Apabila cairan intravena perlu diberikan, maka pada fase ini biasanya kebutuhan sesuai rumatan. Semua pasien tersangka dengue harus diawasi dengan ketat sejak hari sakit ke-3. Selama fase demam, belum dapat dibedakan antara DD dengan DBD. Ruam makulopapular dan mialgia/artralgia lebih banyak ditemukan pada pasien DD. Setelah bebas demam selama 24 jam tanpa antipiretik, pasien demam dengue akan masuk dalam fase penyembuhan, sedangkan pasien DBD memasuki fase kritis (Zein, 2004).

Peningkatan nilai hematokrit (Ht) 10-20% menandakan pasien memasuki fase kritis dan memerlukan pengobatan cairan intravena apabila tidak dapat minum oral. Pasien harus dirawat dan diberikan cairan sesuai kebutuhan. Tanda vital, hasil laboratorium, asupan dan luaran cairan harus dicatat dalam lembar khusus. Penurunan hematokrit merupakan tanda-tanda perdarahan. Umumnya pada fase ini pasien tidak dapat makan dan minum karena anoreksia atau dan

muntah. Kewaspadaan perlu ditingkatkan pada pasien dengan risiko tinggi, seperti bayi, DBD derajat III dan IV, obesitas, perdarahan berat, penurunan kesadaran, adanya penyulit lain, seperti kelainan jantung bawaan dll, atau rujukan dari Rumah Sakit lain (Hadinegoro *et al.*, 2012).

Cairan intravena diberikan apabila terlihat adanya kebocoran plasma yang ditandai dengan peningkatan Ht 10-20% atau pasien tidak mau makan dan minum melalui oral. Cairan yang dipilih adalah golongan kristaloid (ringer laktat dan ringer asetat). Selama fase kritis pasien harus menerima cairan rumatan ditambah defisit 5-8% atau setara dehidrasi sedang. Pada pasien dengan berat badan lebih dari 40 kg, total cairan intravena setara dewasa, yaitu 3000 ml/24 jam. Pada pasien obesitas, perhitungkan cairan intravena berdasarkan berat badan idéal. Pada kasus non syok, untuk pasien dengan berat badan (BB) 40 kg, cairan cukup diberikan dengan tetesan 3-4 ml/kg/jam (Hadinegoro *et al.*, 2012).

Setelah masa kritis terlampaui, pasien akan masuk dalam fase penyembuhan, yaitu saat keadaan overload mengancam. Pada pasien DBD, cairan intravena harus diberikan dengan seksama sesuai kebutuhan agar sirkulasi intravaskuler tetap memadai. Apabila cairan yang diberikan berlebihan maka kebocoran terjadi ke dalam rongga pleura dan abdominal yang selanjutnya menyebabkan distres pernafasan. Tetesan intravena harus disesuaikan berkala dengan mempertimbangkan tanda vital, kondisi klinis (penampilan umum, pengisian kapiler), laboratoris (hemoglobin, hematokrit, lekosit, trombosit), serta luaran urin. Pada fase ini sering dipergunakan antipiretik yang tidak tepat dan pemberian antibiotik yang tidak perlu. Cairan intravena tidak perlu diberikan sebelum terjadinya kebocoran plasma. Penderita DD umumnya tidak perlu diberikan cairan intravena (Hadinegoro *et al.*, 2012).

Cairan yang dibutuhkan pada fase kritis setara dengan dehidrasi sedang yang berlangsung tidak lebih dari 48 jam. Kemampuan untuk memberi cairan sesuai kebutuhan pada fase ini menentukan prognosis. Sebagian pasien sembuh setelah pemberian cairan intravena, sedangkan pasien dengan kondisi berat atau tidak mendapat cairan sesuai dengan kebutuhan akan jatuh ke dalam fase syok. Pemberian cairan intravena sebelum terjadi kebocoran plasma sebaiknya dihindarkan karena dapat menimbulkan kelebihan cairan. Pemantauan tanda vital pada fase kritis bertujuan untuk mewaspadaai gejala syok. Kegagalan tata laksana pada fase ini biasanya disebabkan oleh penggunaan cairan hipotonik dan kertelambatan penggunaan koloid selama fase kritis (Chen *et al.*, 2009).

Dengue berat harus dipertimbangkan apabila ditemui bukti adanya kebocoran plasma, perdarahan bermakna, penurunan kesadaran, perdarahan saluran cerna, atau gangguan organ berat. Tata laksana dini pemberian cairan untuk penggantian plasma dengan kristaloid dapat mencegah terjadinya syok sehingga menghindari terjadinya penyakit berat. Apabila terjadi syok, maka berikan cairan sebanyak-banyaknya 10-20 ml/kgBB atau tetesan lepas selama 10-15 menit sampai tekanan darah dan nadi dapat diukur, kemudian turunkan sampai 10 ml/kg/jam. Berikan oksigen pada kasus dengan syok. Enam sampai 12 jam pertama setelah syok, tekanan darah dan nadi merupakan parameter penting untuk menentukan tetesan cairan, tetapi kemudian perhitungkan semua parameter sebelum mengatur tetesan (Zein, 20014).

Setelah resusitasi awal, pantau pasien 1 sampai 4 jam. Apabila tetesan tidak dapat dikurangi menjadi <10ml/kg/jam karena tanda vital tidak stabil (tekanan nadi sempit, cepat dan lemah), ulangi pemeriksaan Ht. Dalam keadaan seperti ini, dapat dipertimbangkan pemberian koloid (diindikasikan pada keadaan syok

berulang atau syok berkepanjangan). Apabila ada kenaikan Ht, ganti cairan dengan koloid yang sesuai, dengan tetesan 10ml/kg/jam. Siapkan darah dan nilai kembali pasien untuk kemungkinan pemberian transfusi apabila diperlukan (Hadinegoro *et al.*, 2012).

Transfusi trombosit hanya diberikan pada perdarahan masif untuk menghentikan perdarahan yang terjadi. Dosis transfusi trombosit adalah 0,2 U/kg/dosis. Pemberian trombosit sebagai upaya pencegahan perdarahan atau untuk menaikkan jumlah trombosit tidak dianjurkan. Perdarahan masif dengue disebabkan terutama oleh syok berkepanjangan atau syok berulang. Meski jumlah trombosit rendah, dengan pemberian cairan pengganti yang seksama dalam fase kritis, perdarahan masif sangat jarang terjadi (Chen *et al.*, 2009).

Upayakan lama pemberi cairan jangan melebihi 24-48 jam. Segera hentikan pemberian cairan apabila pasien sudah masuk fase penyembuhan untuk menghindari terjadinya kelebihan cairan yang dapat mengakibatkan bendungan/edema paru karena reabsorpsi ekstrasvasasi plasma (Hadinegoro *et al.*, 2012).

Secara umum, sebagian besar pasien DBD akan sembuh tanpa komplikasi dalam waktu 24-48 jam setelah syok. Tanda pasien masuk ke dalam fase penyembuhan adalah keadaan umum membaik, meningkatnya nafsu makan, tanda vital stabil, Ht stabil dan menurun sampai 35-40%, dan diuresis cukup. Pada fase penyembuhan dapat ditemukan confluent petechial rash (30%) atau sinus bradikardi akibat mikokarditis yang umumnya tidak memerlukan pengobatan. Cairan intravena harus dihentikan segera apabila memasuki fase ini. Apabila nafsu makan tidak meningkat dan perut terlihat kembung dengan atau tanpa penurunan atau menghilangnya bising usus, kadar kalium harus diperiksa karena

sering terjadi hipokalemia (fase diuresis). Buah-buahan, jus buah atau larutan oralit dapat diberikan untuk menanggulangi gangguan elektrolit (Hadinegoro *et al.*, 2012).

Penderita dapat dipulangkan apabila paling tidak dalam 24 jam tidak terdapat demam tanpa antipiretik, kondisi klinis membaik, nafsu makan baik, nilai Ht stabil, tiga hari sesudah syok teratasi, tidak ada sesak napas atau takipnea, dan jumlah trombosit $>50.000/\text{mm}^3$ (Hadinegoro *et al.*, 2012).

2.6 Komplikasi DBD

Infeksi primer pada demam dengue dan penyakit mirip dengue biasanya ringan dan dapat sembuh sendirinya. Kehilangan cairan dan elektrolit, hiperpireksia, dan kejang demam adalah komplikasi paling sering pada bayi dan anak-anak. Epistaksis, petekie, dan lesi purpura tidak umum tetapi dapat terjadi pada derajat manapun. Keluarnya darah dari epistaksis, muntah atau keluar dari rektum, dapat memberi kesan keliru perdarahan gastrointestinal. Pada dewasa dan mungkin pada anak-anak, keadaan yang mendasari dapat berakibat pada perdarahan signifikan. Kejang dapat terjadi saat temperatur tinggi, khususnya pada demam chikungunya. Lebih jarang lagi, setelah fase febril, astenia berkepanjangan, depresi mental, bradikardia, dan ekstrasistol ventrikular dapat terjadi (Provan, 2009).

2.7 Prognosis DBD

Prognosis demam dengue dapat beragam, dipengaruhi oleh adanya antibodi yang didapat secara pasif atau infeksi sebelumnya. Pada DBD, kematian telah terjadi pada 40-50% pasien dengan syok, tetapi dengan penanganan intensif

yang adekuat kematian dapat ditekan <1% kasus. Keselamatan secara langsung berhubungan dengan penatalaksanaan awal dan intensif. Pada kasus yang jarang, terdapat kerusakan otak yang disebabkan syok berkepanjangan atau perdarahan intracranial (Halstead, 2007).

2.8 Laktat Dehidrogenase

Komplemen adalah kumpulan protein plasma yang dapat saling mengaktivasi dan memegang peranan penting dalam mekanisme pertahanan tubuh dan proses inflamasi. Dalam patogenesis infeksi *Dengue*, kaskade komplemen akan diaktifkan.

Reaksi inflamasi sistemik yang terjadi juga mengaktifkan faktor jaringan yang terdapat pada permukaan endotel pembuluh darah, trombin, faktor VII dan faktor X. Akibatnya jalur intrinsik koagulasi teraktivasi, fibrin terakumulasi pada pembuluh darah kapiler dan hipoksia serta gangguan fungsi organpun terjadi (Wijaya,2014). Sehingga ketika terjadi hipoksia pada tubuh akan terjadi metabolisme anaerob.

Jalur metabolisme anaerob yang dikenal sebagai glikolisis adalah langkah awal metabolisme glukosa sel-sel sitoplasma. Hasil akhir dari jalur ini adalah piruvat. Pada keadaan hipoksia, piruvat diubah menjadi laktat oleh enzim Laktat Dehidrogenase (LDH) (Leksana, 2010).

LDH adalah enzim intraseluler yang terdapat pada hampir semua sel yang bermetabolisme. Aktiitas LDH total dalam serum dapat meningkat pada hampir semua keadaan kerusakan organ atau jaringan atau bila terjadi destruksi sel. LDH dengan konsentrasi tertinggi ditemukan di jantung, otot rangka, hati, ginjal, otak dan sel darah merah. Peningkatan kadar LDH ditemukan pada infark miokard akut,

CVA, kanker (paru, tulang, hati, usus payudara, serviks, testis, ginjal lambung, melanoma kulit), leukemia akut, anemia, defisiensi asam folat, dan hepatitis akut serta akibat pemakaian obat jenis narkotik (kodein, morfin, meperidin) (Olyvia, 2014).

LDH merupakan suatu molekul tetrameric yang mengandung empat subunit dari dua bentuk; H (jantung) dan M (otot), yang brekombinasi sehingga menghasilkan lima isoenzim yang diberi nama LDH1 (H₄) sampai LDH5 (M₄). Isoenzim-isoenzim tersebut memiliki spesifitas jaringan yang sangat berguna dalam menentukan organ asal, yaitu :

1. LDH1 (HHHH) terdapat di jantung, eritrosit, otak
2. LDH2 (HHHM) terdapat di jantung, eritrosit, otak
3. LDH3 (HHMM) terdapat di paru, otak, ginjal, limpa, pancreas, adrenal, tiroid
4. LDH4 (HMMM) terdapat di hati, otot rangka, ginjal
5. LDH5 (MMMM) terdapat di hati, otot rangka, ileum

LDH1 atau LDH2 dengan kadar tertinggi LDH1 bermanfaat untuk memastikan diagnosis infark miokardium (MCI). Kadar LDH meningkat dalam waktu 12-24 jam setelah terjadinya MCI, mencapai puncaknya dalam 2-5 hari dan tetap tinggi hingga 6-12 hari, lalu akan menjadi normal kembali dalam waktu 8-14 hari. LDH3 berhubungan dengan penyakit paru. Selain itu, LDH2, LDH3, dan LDH4 sering meningkat pada pasien dengan keganasan dan beban tumor yang besar karena metabolisme dan pertukaran sel tumor, kecuali pada tumor germinativum testis dan ovarium yang cenderung menyebabkan peningkatan LDH1 dan LDH2. LDH5 keluar dari otot rangka setelah cedera (tetanus, kejang, cedera mekanis,

cedera listrik, dsb) dan dari hati pada banyak patologi hati (hepatitis, sirosis, kongesti pasif, dsb). Untuk membedakan sumber peningkatan LDH5 dari otot rangka atau hati, informasi polaenzim lain sangat bermanfaat (misal CK, aminotransferase, ALP, GGT) (Riswanto, 2010).

LDH mengkatalisis proses reduksi piruvat menjadi asam laktat dan akan menghasilkan NADH. Reaksi ini berlangsung di sitosol. Aktivasi LDH dapat diperiksa dengan menggunakan spektrofotometer. Pada metode kolorimeter yang diukur adalah jumlah perubahan konsentrasi NADH. Hasil pengukuran dinyatakan dengan U/L yang setara dengan (mol/menit dari reaksi NADH per liter sampel yang diukur) (Olyvia, 2014).

Ketika tubuh terinfeksi oleh virus *Dengue* akan terjadi reaksi inflamasi sistemik yang kemudian mengaktivasi faktor jaringan yang terdapat pada permukaan endotel pembuluh darah sehingga jalur intrinsik koagulasi akan terganggu. Fibrin akan terakumulasi pada pembuluh darah kapiler, sehingga perfusi jaringan akan terganggu dan terjadi hipoksia. Jika tubuh kekurangan oksigen akan terjadi proses metabolisme anaerob, dimana pada hasil akhir dari jalur ini adalah piruvat yang diubah menjadi asam laktat oleh enzim laktat dehydrogenase (LDH).