

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Epidemiologi

Penderita DBD banyak ditemukan di sebagian besar wilayah tropis dan subtropis, terutama Asia Tenggara, Amerika Tengah, Amerika dan Karibia. Virus *Dengue* dilaporkan telah menjangkiti lebih dari 100 negara, terutama di daerah berpenduduk padat dan mengakibatkan 22.000 kematian setiap tahun pada hampir 40 persen populasi dunia tinggal di daerah endemis (Candra, 2010).

Epidemiologi di Asia Tenggara dimulai dengan epidemi pertama tahun 1954 di Manila. Insiden meningkat 5 kali selama hampir 30 tahun sejak pertama dilaporkan. Tahun 1960 di Singapura dan tahun 1961 di Kamboja juga ditemukan penyakit yang sama. Epidemiologi di Indonesia, tahun 1968 setelah 14 tahun kejadian luar biasa di Manila baru dilaporkan kejadian di Indonesia. Dilaporkan di Jakarta dan Surabaya, mencatat 58 kasus dan angka kematian kasus CFR 41,5%. Berdasarkan data Profil Kesehatan Indonesia tahun 2011, DBD termasuk 10 besar penyakit rawat inap di rumah sakit. Dari data Profil Kesehatan Indonesia tahun 2013, diketahui total kasus DBD sebanyak 112.511, dengan kasus pasien meninggal 871 dan *case fatality rate* (CFR) 0,77. Distribusi kasus berdasarkan jenis kelamin pada tahun 2009, persentase penderita laki-laki dan perempuan hampir sama. Jumlah penderita berjenis kelamin laki-laki adalah 10.463 orang (53,78%) dan perempuan berjumlah 8.991 orang (46,23%). Hal ini menggambarkan bahwa risiko terkena DBD untuk laki-laki dan perempuan hampir sama, tidak tergantung jenis kelamin (Kemenkes, 2010).

2.2 Patogenesis

Mekanisme sebenarnya tentang patofisiologi dan patogenesis Demam Berdarah Dengue hingga kini belum diketahui secara pasti, tetapi sebagian besar menganut *The secondary heterologous infection hypothesis* yang mengatakan bahwa DBD dapat terjadi apabila seseorang setelah infeksi *Dengue* pertama mendapat infeksi berulang dengan tipe virus *Dengue* yang berlainan dalam jangka waktu yang tertentu yang diperkirakan antara 6 bulan sampai 5 tahun.

Respons imun yang diketahui berperan dalam patogenesis DBD adalah respons humoral berupa pembentukan antibodi yang berperan dalam proses netralisasi virus, sitolisis yang dimediasi komplemen dan sitotoksitas yang dimediasi antibodi. Antibodi terhadap virus *Dengue* berperan dalam mempercepat replikasi virus pada monosit atau makrofag. Hipotesis ini disebut *antibody dependent enhancement (ADE)*. Limfosit T baik T-helper (CD4) dan T-sitotoksik (CDS) berperan dalam respon imun seluler terhadap virus *Dengue*. Diferensiasi T helper yaitu TH1 akan memproduksi interferon gamma, IL-2 dan limfokin, sedangkan TH2 memproduksi IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10. Monosit dan makrofag berperan dalam fagositosis virus dengan opsonisasi antibodi. Namun proses fagositosis ini menyebabkan peningkatan replikasi virus dan sekresi sitokin oleh makrofag. Selain itu aktivasi komplemen oleh kompleks imun menyebabkan terbentuknya C3a dan C5a (FKUI, 2014).

Halstead pada tahun 1973 mengajukan hipotesis *secondary heterologous infection* yang menyatakan bahwa DBD terjadi bila seseorang terinfeksi ulang virus *Dengue* dengan tipe yang berbeda. Reinfeksi menyebabkan reaksi amnestik antibodi sehingga mengakibatkan konsentrasi kompleks imun yang

tinggi. Kurane dan Ennis pada tahun 1994 merangkum pendapat Halstead dan peneliti lain menyatakan bahwa infeksi virus *Dengue* menyebabkan aktivasi makrofag yang memfagositosis kompleks virus-antibodi non netralisasi sehingga virus bereplikasi di makrofag. Terjadinya infeksi makrofag oleh virus *Dengue* menyebabkan aktivasi T-helper dan T-sitotoksik sehingga diproduksi limfokin dan interferon gamma. Interferon gamma akan mengaktifasi monosit sehingga disekresi berbagai mediator inflamasi seperti TNF- α , IL-1, PAF (platelet activating factor), IL-6 dan histamin yang mengakibatkan terjadinya disfungsi sel endotel dan terjadi kebocoran plasma (FKUI, 2014).

Peningkatan C3a dan C5a terjadi melalui aktivasi oleh kompleks virus-antibodi yang juga mengakibatkan terjadinya kebocoran plasma. Trombositopenia pada infeksi *Dengue* terjadi melalui mekanisme supresi sumsum tulang dan destruksi dan pemendekan masa hidup trombosit. Gambaran sumsum tulang pada fase awal infeksi (< 5 hari) menunjukkan keadaan hiposelular dan supresi megakariosit. Setelah keadaan nadir tercapai akan terjadi peningkatan proses hematopoiesis termasuk megakariopoiesis (FKUI, 2014).

Kadar trombopoietin dalam darah pada saat terjadi trombositopenia justru menunjukkan kenaikan, hal ini menunjukkan terjadinya stimulasi trombopoiesis sebagai mekanisme kompensasi terhadap keadaan trombositopenia. Destruksi trombosit terjadi melalui pengikatan fragmen C3g, konsumsi trombosit selama proses koagulopati dan sekuestrasi di perifer. Gangguan fungsi trombosit terjadi melalui mekanisme gangguan pelepasan *Adenosin Diphosphate* (ADP), peningkatan kadar b-tromboglobulin dan PF4 yang merupakan petanda degranulasi trombosit.

Koagulopati terjadi sebagai akibat interaksi virus dengan endotel yang menyebabkan disfungsi endotel. Berbagai penelitian menunjukkan terjadinya koagulopati konsumtif pada Demam Berdarah Dengue stadium III dan IV. Aktivasi koagulasi pada Demam Berdarah Dengue terjadi melalui aktivasi jalur ekstrinsik (*tissue factor pathway*). Jalur intrinsik juga berperan melalui aktivasi faktor XIa namun tidak melalui aktivasi kontak (*kalikrein C1-inhibitor complex*).

2.3 Gejala, Klasifikasi dan Berat Penyakit

Tanda-tanda dan gejala penyakit DBD adalah :

1. Demam

Penyakit DBD didahului oleh demam tinggi yang mendadak terus menerus berlangsung 2 - 7 hari, kemudian turun secara cepat. Demam secara mendadak disertai gejala klinis yang tidak spesifik seperti: anorexia, lemas, nyeri pada tulang, sendi, punggung dan kepala.

2. Manifestasi Pendarahan

Perdarahan terjadi pada semua organ umumnya timbul pada hari 2-3 setelah demam. Sebab perdarahan adalah trombositopenia. Bentuk perdarahan dapat berupa petechiae, purpura, echymosis, perdarahan konjunktiva, perdarahan dari hidung (epistaxis), perdarahan gusi, muntah darah (hematemesis), buang air besar berdarah (melena), dan kencing berdarah (hematuria)

Gejala ini tidak semua harus muncul pada setiap penderita, untuk itu diperlukan *torniquet test* dan biasanya positif pada sebagian besar penderita DBD.

3. Pembesaran hati (Hepatomegali)

Pembesaran hati dapat diraba pada penularan demam. Derajat pembesaran hati tidak sejajar dengan berapa penyakit pembesaran hati mungkin berkaitan dengan strain serotipe virus *Dengue*.

4. Renjatan (Shock)

Renjatan dapat terjadi pada saat demam tinggi yaitu antara hari 3-7 mulai sakit. Renjatan terjadi karena perdarahan atau kebocoran plasma ke daerah ekstra vaskuler melalui kapiler yang rusak. Adapun tanda-tanda perdarahan:

- Kulit teraba dingin pada ujung hidung, jari dan kaki.
- Penderita menjadi gelisah.
- Nadi cepat, lemah, kecil sampai tak teraba.
- Tekanan nadi menurun (menjadi 20 mmHg atau kurang)

5. Tekanan darah menurun (tekanan sistolik menurun sampai 80 mmHg atau kurang). Renjatan yang terjadi pada saat demam, biasanya mempunyai kemungkinan yang lebih buruk.

6. Gejala klinis lain

Gejala lainnya yang dapat menyertai ialah anoreksia, mual, muntah, lemah, sakit perut, diare atau konstipasi dan kejang.

Diagnosis Demam Berdarah Dengue berdasarkan WHO 1997.

Kriteria Klinis

1. Demam tinggi mendadak, tanpa sebab jelas, berlangsung terus menerus selama 2– 7 hari.

2. Terdapat manifestasi perdarahan ditandai dengan uji tourniquet positif, petekie, ekimosis, epitaksis, perdarahan gusi, hemetamesis dan atau melena.

3. Pembesaran hati

4. Syok, ditandai nadi cepat dan lemah serta penurunan tekanan nadi, hipotensi, kaki dan tangan dingin, kulit lembab dan pasien tampak gelisah.

Kriteria Laboratorium

1. Trombositopenia (100.000 sel/ mm³ atau kurang)
2. Hemokonsentrasi peningkatan hematokrit 20% atau lebih

Klasifikasi derajat penyakit infeksi virus *Dengue*

Derajat I: Demam disertai gejala tidak khas dan satu – satunya manifestasi ialah uji tourniquet positif dan atau mudah memar

Derajat II: Seperti derajat I, disertai perdarahan spontan di kulit dan atau perdarahan lain.

Derajat III: Didapatkan kegagalan sirkulasi, yaitu nadi cepat dan lemah, tekanan rendah, kulit dingin atau lembab dan penderita tampak gelisah.

Derajat IV: Syok berat, nadi tidak teraba dan tekanan darah tidak terukur.

2.4 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis infeksi virus *Dengue* dapat bersifat asimtomatik, atau dapat berupa demam yang tidak khas, Demam Dengue, Demam Bedarah Dengue atau Sindrom Syok Dengue (SSD). Pada umumnya pasien mengalami fase demam selama 2-7 hari, yang diikuti oleh fase kritis selama 2-3 hari. Pada waktu fase ini pasien sudah tidak demam, akan tetapi mempunyai risiko untuk terjadi renjatan jika tidak mendapat pengobatan adekuat.

Fase febris biasanya demam mendadak tinggi 2 – 7 hari, disertai muka kemerahan, eritema kulit, nyeri seluruh tubuh, mialgia, artralgia dan sakit kepala. Pada beberapa kasus ditemukan nyeri tenggorok, injeksi faring dan konjungtiva. Anoreksia, mual dan muntah sering terjadi. Pada fase ini dapat pula ditemukan tanda perdarahan seperti petekie, perdarahan mukosa, walaupun jarang dapat pula terjadi perdarahan pervaginam dan perdarahan gastrointestinal. Pembesaran dan nyeri tekan hepar sering tampak setelah beberapa hari demam.

Tanda abnormal pada pemeriksaan darah lengkap yang dapat di lihat secara dini adalah penurunan progresif dari jumlah total leukosit. Setelah fase febris, akan terjadi fase kritis pada hari 3 – 7 sakit dan ditandai dengan penurunan suhu tubuh ($37,5-38^{\circ}\text{C}$ atau kurang) disertai kenaikan permeabilitas kapiler dan timbulnya kebocoran plasma yang biasanya berlangsung selama 24 – 48 jam. Kebocoran plasma dapat terlihat dari adanya efusi pleura, asites, dan sering didahului oleh lekopeni progresif disertai penurunan jumlah trombosit. Pada fase ini dapat terjadi syok yang memiliki beberapa tanda peringatan seperti penurunan temperatur suhu tubuh. Bila fase kritis terlewati maka terjadi fase pemulihan yang berupa pengembalian cairan dari ekstravaskuler ke intravaskuler secara perlahan pada 48-72 jam setelahnya. Keadaan umum penderita membaik, nafsu makan pulih kembali, hemodinamik stabil dan diuresis membaik.

2.5 Diagnosis

Penegakkan diagnosis DBD masih menggunakan kriteria WHO 2011, yaitu kriteria klinis dan laboratoris berupa trombositopenia kurang dari 100.000/ul atau peningkatan hematokrit $\geq 20\%$. Untuk mendapatkan peningkatan hematokrit sebesar $\geq 20\%$ secara tepat, sulit dilakukan, mengingat belum ada nilai standar hematokrit orang Indonesia anak-anak maupun dewasa. Hal yang tak kalah

penting adalah memahami kelemahan pemeriksaan laboratorium tersebut. Pemeriksaan hemoglobin, leukosit, hitung jenis, hapusan darah tepi maupun enzim hati seperti SGOT dan SGPT, juga diperlukan di samping trombosit dan hematokrit, untuk memberi informasi lebih, dalam menunjang diagnosis DBD.

Terdapat juga uji serologis diantaranya

1. NS 1 antigen

Antigen NS1 terdapat baik pada infeksi primer maupun sekunder. Antigen NS1 dapat dideteksi dalam 9 hari pertama demam, yang terdapat baik pada serotipe DEN-1 (terbanyak), DEN-2, DEN-3 dan DEN-4). Kumarasamy meneliti sensitivitas dan spesifisitas NS1 pada 554 donor sehat dan 297 pasien terinfeksi virus *Dengue* dimana 157 pasien dengan PCR positif dan pasien diperiksa juga IgM dan IgG antidengue. Didapatkan spesifisitas 100% dan sensitivitas 91,0 % dari 157 subjek dengan hasil positif PCR dengan perbedaan yang tidak signifikan untuk ke empat serotipe, sedangkan Blacksell meneliti NS1 dan didapatkan sensitivitas NS1 63% dan spesifisitas 100% dengan memperhatikan adanya perbedaan sekresi yang bervariasi antar serotipe.

2. *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR)

Cara ini merupakan cara diagnosis yang sangat sensitif dan spesifik terhadap serotipe tertentu. Cara ini dapat mendeteksi virus RNA dari spesimen yang berasal dari darah, jaringan tubuh manusia dan nyamuk. Meskipun sensitivitas PCR sama dengan isolasi virus, PCR tidak begitu dipengaruhi oleh penanganan spesimen yang kurang baik (misalnya dalam penyimpanan dan *handling*), bahkan adanya antibodi dalam darah juga tidak mempengaruhi hasil dari PCR. Selain untuk menentukan

adanya RNA virus *Dengue* juga dapat menentukan serotipe virus *Dengue* yang ditemukan. Hal ini penting untuk dapat membuat pola distribusi serotipe virus *Dengue* di berbagai wilayah khususnya yang berbeda kondisi geografis dan klimatologisnya, seperti daerah dataran rendah, dataran sedang dan dataran tinggi. Hingga saat ini telah diketahui ada 4 serotipe virus *Dengue* yaitu Den-1, Den-2, Den-3 dan Den-4.

3. *Haemagglutination Inhibition test* (HI test)

Diantara uji serologi, uji HI adalah uji serologi yang paling sering dipakai dan dipergunakan sebagai baku emas pada pemeriksaan serologis.

4. *Complement Fixation test* (CF test)

Berbeda dengan antibody HI, antibody komplemen fiksasi hanya bertahan beberapa tahun saja (sekitar 2 sampai 3 tahun)

5. Uji neutralisasi

Uji neutralisasi adalah uji serologi yang paling spesifik dan sensitive untuk virus *Dengue*. Biasanya uji neutralisasi memakai cara yang disebut *plaque reduction neutralization test* (PRNT) yaitu berdasarkan reduksi dari plaque yang terjadi. Saat antibody neutralisasi dapat dideteksi dalam serum hampir bersamaan dengan HI antibody tetapi lebih cepat dari antibody komplemen fiksasi dan bertahan lama (> 48 tahun).

6. Uji ELISA Anti-Dengue IgM

Uji *antibody-capture* ELISA telah berhasil mengukur titer antibody IgM terhadap virus *Dengue*. IgM anti-Dengue timbul pada infeksi primer maupun sekunder. IgM timbul sekitar hari ke 3 dan kadarnya meningkat pada akhir minggu pertama sampai dengan minggu ke-3 dan menghilang

pada minggu ke-6, sedang IgG timbul pada hari ke-5 dan mencapai kadar tertinggi pada hari ke-14, kemudian bertahan sampai berbulan-bulan. Pada infeksi sekunder kadar IgG telah meningkat pada hari ke-2 melebihi kadar IgM. Uji ini telah dipakai untuk membedakan infeksi virus *Dengue* dari infeksi virus Japanese B ensefalitis.

7. Isolasi virus

Diagnosis pasti yaitu dengan cara isolasi virus *Dengue* dengan menggunakan kultur sel. Ada beberapa cara isolasi yang dikembangkan yaitu:

- a. Inokulasi intraserebral pada bayi tikus albino umur 1 – 3 hari.
- b. Inokulasi pada biakan jaringan mammalia dan nyamuk *Aedes albopictus*.
- c. Inokulasi pada nyamuk dewasa secara intratorasik/intraserebral pada larva.

2.6 Leukosit dan Hitung Jenis Leukosit Pada Demam Berdarah Dengue

Pada infeksi *Dengue*, penurunan leukosit telah diketahui sejak lama. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa leukopeni selalu ada, umumnya penurunan terjadi antara 3000-5000 sel/mm³, walau jumlahnya mungkin dapat menurun sampai 1200 sel/mm³. Batasan leukopeni menurut WHO 2011 adalah jika jumlah leukosit ≤ 5000 sel/mm³. Serupa dengan penelitian uji diagnostik Sutaryo dan Nany yang menyebutkan sensitivitas tertinggi terdapat pada titik potong leukosit <5000 sel/mm³, dengan masing-masing sensitivitas 65,69% dan 94,44%, Kalayanarooj dkk mencatat sensitivitas leukopeni pasien *Dengue* 91,19%, dengan spesifisitas, *positive predictive value* (PPV), dan *negative predictive value* (NPV) masing-masing 59,83%, 68,56%, dan 87,61%. Penelitian

ini mendapatkan jumlah leukosit lebih rendah pada hari ke-3 dan ke-4 demam pada pasien *Dengue* dibandingkan bukan *Dengue*, dengan nilai *odd ratio* (OR) yang cukup tinggi yaitu 10,32 (IK95% 4,31-24,53) pada hari ke-3 dan OR 13,84 (IK95% 4,92-38,88) pada hari ke-4 sehingga dapat disimpulkan kejadian leukopeni pada infeksi *Dengue* 10,32 dan 13,84 kali lebih besar dibandingkan bukan *Dengue* pada hari ke-3 dan ke-4. Peningkatan risiko leukopeni pada hari ke-4 dibandingkan dengan ke-3 dikarenakan perjalanan penyakit tersebut.

Penelitian ini mendapatkan jumlah neutrofil dan monosit pasien *Dengue* lebih rendah dibandingkan dengan bukan *Dengue*, walaupun nilainya secara statistik tidak bermakna dengan nilai OR pada hari ke-3 demam untuk neutropeni 1,91 (IK95% 0,71-5,62; $p=0,189$), nilai OR untuk neutropeni 1,98 (IK95% 0,67-5,87; $p=0,22$) dan monositopeni 1,67 (IK95% 0,42-6,59; $p=0,46$) pada hari ke-4 demam. Penelitian yang dilakukan pada pasien anak oleh Suwandono dkk, Karande dkk, dan Phuong dkk mendapatkan jumlah leukosit dan neutrofil yang lebih rendah pada pasien infeksi *Dengue* dibandingkan dengan bukan *Dengue*, Kalayanarooj dkk mencatat bahwa jumlah monosit pada pasien *Dengue* lebih rendah dibandingkan non *Dengue*, dan mencatat perbedaan pada rata-rata hari ke-3 demam. Limfosit memainkan peran yang penting dalam mekanisme pertahanan terhadap virus *Dengue*. Pada pasien *Dengue*, didapatkan jumlah limfosit tidak berbeda dibandingkan bukan *Dengue* pada hari ke-3 demam, dengan nilai OR 1,82 (IK95% 0,50-5,63; $p=0,297$), sedangkan pada hari ke-4 demam menjadi bermakna OR 4,66 (IK95% 1,73-12,59; $p=0,002$). Limfosit belum dapat membedakan infeksi *Dengue* dan bukan *Dengue* pada hari ke-4. Pada hari tersebut dikhawatirkan pasien telah mengalami syok (Tanjung dkk., 2015).