

Demam Berdarah Dengue dengan Perdarahan Spontan

Aty Firsiyanti¹, Yusian Eri Fitria², Hassita Nadia Silkviana³, Putri Naula Abbas⁴, Alshafiera Azayyana M.S⁵, Moch Frando G.E⁶, Ulaa Haniifah⁷, Muhammad Anas⁸

¹⁻⁶Departemen Anak Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah
Surabaya/RSUD Dr Soegiri Lamongan

^{7,8}Departemen Obgin Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya
Kota Surabaya Provinsi Jawa Timur Indonesia

Korespondensi Muhammad Anas Email muhammadanas@um-surabaya.ac.id
Telp/ HP 0313811966

Naskah Masuk 01 Januari 2023, Revisi 25 Agustus 2023, Layak Terbit 30 September 2023

Abstrak

Pendahuluan: *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF) merupakan salah satu infeksi yang sering terjadi di negara tropis utamanya Indonesia dan banyak menyebabkan kematian. DHF merupakan bagian dari Infeksi Virus Dengue yang memiliki klasifikasi lain. Tanda klinis DHF adalah demam tinggi, penurunan trombosit dan leukosit, bisa atau tidak ditemukan adanya perdarahan spontan.

Laporan Kasus: Pasien anak laki – laki usia 15 tahun rujukan dari PKU Sumberaji dengan keluhan demam, keringat dingin, BAB lembek, mimisan, mual muntah dan nyeri kepala.

Pembahasan: *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF) merupakan salah satu bagian dari Infeksi Virus Dengue yang disebabkan oleh virus DEN 1-4, vektornya adalah nyamuk *Aedes Aegypti*. Manifestasi klinis dapat berbeda – beda tiap klasifikasinya, kesamaan hanya ada di keluhan demam tinggi. Klasifikasi lain bisa berupa *Undifferentiated Fever*, *Dengue Fever*, DHF grade 1-IV, *Dengue Shock Syndrome*. Klasifikasi ini juga digunakan untuk menentukan terapi dan prognosis penyakit

Kata kunci: Demam, *Dengue Fever*, Infeksi Virus Dengue, *Dengue Hemorrhagic Fever*.

Abstract

Introduction: Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) is an infection that often occurs in tropical countries, especially Indonesia and causes many deaths. DHF is part of Dengue Virus Infection which has another classification. Clinical signs of DHF are high fever, decreased platelets and leukocytes, spontaneous bleeding may or may not be found.

Case Report: A 15-year-old male patient referred from PKU Sumberaji with complaints of fever, cold sweat, loose bowel movements, nosebleeds, nausea, vomiting and headaches.

Discussion: Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) is a part of Dengue Virus Infection caused by the DEN 1-4 virus, the vector of which is the Aedes Aegypti mosquito. Clinical manifestations can be different for each classification, similarities are only in complaints of high fever. Another

classification can be Undifferentiated Fever, Dengue Fever, DHF grade 1-IV, Dengue Shock Syndrome. This classification is also used to determine therapy and disease prognosis

Keyword: *Fever, Dengue Fever, Dengue Virus Infection, Dengue Hemorrhagic Fever.*

PENDAHULUAN

Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) merupakan penyakit infeksi yang bisa terjadi di iklim tropis, penyakit ini disebabkan oleh adanya host yaitu nyamuk *Aedes Aegypti*, ciri yang ditemukan adalah demam yang naik turun sesuai dengan ciri khas plana kuda². Penyebab virus dengue sendiri adalah DEN Tipe 1-4, pada penerimaan fisik akan ditemukan trombosit kurang dari 100.000 dan peningkatan hematokrit 20% atau lebih dari normal¹. DHF merupakan salah satu bagian dari Infeksi virus dengue, selain itu ada juga klasifikasi lain seperti *Undifferentiated Fever, Dengue Fever*, DHF Grade I, II tanpa Syok, DHF grade III atau IV dengan shock yang biasa disebut *Dengue Shock Syndrome*, dan *Expanded Dengue Syndrome*^{12,13}. Manifestasi klinis mulai dari infeksi tanpa gejala demam, demam dengue (DD) dan DBD, ditandai dengan demam tinggi mendadak terus menerus selama 2-7 hari; pendarahan diatesis seperti uji tourniquet positif, trombositopenia dengan jumlah trombosit $\leq 100 \times 10^9/L$ dan kebocoran plasma akibat peningkatan permeabilitas pembuluh darah¹⁵.

LAPORAN KASUS

Tanggal 9 April 2021 pasien anak-anak usia 15 tahun, laki-laki datang pukul 01.00 wib ke PKU Sumberaji dengan keluhan keringat dingin sehari sebelumnya ditemukan BAB hitam lembek, adanya mimisan dan disertai dengan mual, muntah, batuk dan nyeri kepala. Setelah itu pasien langsung di rujuk ke RSUD Dr. Soegiri Lamongan keluhan utama pasien saat itu adalah nyeri perut, dan ulu hati dirasakan sejak satu hari yang lalu. Pasien mual dan muntah, BAB berwarna hitam, mimisan dan demam sejak 5 hari sebelum masuk rumah sakit. Pemeriksaan tanda-tanda vital pasien Suhu 36.5, Tekanan Darah: 100/70, Heart rate: 94x/menit, Respiratory rate: 20x/menit, Akral teraba dingin akan tetapi CRT masih <2 detik. Sebelumnya saat di PKU sudah dilakukan pemeriksaan Laboratorium dan ditemukan Hb 16.3 g/dl, Leukosit pasien menurun dengan angka 3.240, diikuti juga penurunan trombosit 17.000/cmm, dan hematokrit meningkat >20% yaitu 54.6 vol%. Pemeriksaan fisik dalam batas normal kecuali adanya nyeri tekan epigastrium, pasien diberikan infus asering 1500 cc/hari, injeksi Antrain 3x500, injeksi Omeprazole 2x20, dan drip NSB 1cc/hari. Pasien di diagnosis sebagai DHF Stage II karena ada perdarahan spontan.

PEMBAHASAN

Infeksi Virus *Dengue* merupakan Suatu penyakit yang disebabkan oleh virus dengue tipe 1-4, dengan manifestasi klinis demam mendadak 2-7 hari disertai gejala perdarahan dengan atau tanpa syok, disertai pemeriksaan laboratorium menunjukkan trombositopenia (trombosit kurang dari 100.000) dan peningkatan hematokrit 20% atau lebih dari nilai normal²⁴.

Penyakit infeksi oleh virus dengue yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegyptii*, dengan ciri demam tinggi mendadak disertai manifestasi perdarahan dan tendensi menimbulkan renjatan atau shock dan kematian².

Demam Dengue merupakan penyakit tropis yang mewabah disebarkan oleh virus *Aedes Spp*, penyebaran yang begitu cepat telah menjadi perhatian departemen Kesehatan berbagai negara dengan telah menginfeksi setidaknya 390 juta jiwa setiap tahunnya. Pada lebih dari 100 negara tropis maupun subtropis. Demam *Dengue* dapat mengancam lebih dari 2,5 miliar jiwa pada daerah laut Asia Pasifik terutama timur laut Asia, Pasifik Barat dan Selatan hingga Amerika tengah dengan gejala yang lebih berat yakni Demam Berdarah *Dengue* (DBD) atau *Dengue Syok Syndrome* (DDS). Pada tahun 2011 diperkirakan Demam Dengue telah menginfeksi 50 miliar jiwa dengan 50 juta jiwa diantaranya harus masuk rumah sakit setiap tahunnya, dari angka tersebut didapatkan 90% terjadi pada anak dengan usia dibawah 5 tahun dan angka kematian dari Demam *Dengue* mencapai 2,5%²⁴. Demam Berdarah *Dengue* merupakan penyebab utama rawat inap di rumah sakit dan merupakan penyebab

kematian tertinggi pada anak-anak di kawasan Asia Tenggara²⁰. Di Indonesia Demam Berdarah *Dengue* (DBD) pertama kali muncul di Surabaya pada tahun 1968. Sejak pertama kali muncul, DBD mengalami kecenderungan peningkatan kasus dengan angka kematian mencapai 41,3% karena kurang memadainya fasilitas Kesehatan pada waktu itu. Seiring berkembangnya zaman kasus DBD terus meningkat namun mulai turun pesat angka kematian pada tahun 1984 menjadi kurang dari 3% setelah maraknya sosialisasi perilaku hidup bersih sebagai pencegahan DBD¹⁸.

Adapun faktor yang dapat menyebabkan kasus DBD pada anak di Indonesia meliputi imunitas, status gizi, pengetahuan anak mengenai pencegahan, penerapan perilaku hidup bersih dan pemantauan lingkungan sebagai pencegahan. Faktor imunitas mempengaruhi mudah terserang atau tidaknya anak oleh Demam *Dengue*, Anak usia dibawah 5 tahun mempunyai resiko 3 kali lebih tinggi tertular virus dengue dibanding anak usia diatas 5 tahun karena pada umumnya tingkat imunitasnya lebih rendah. Sejalan dengan imunitas, faktor gizi anak juga mempengaruhi kejadian DBD anak. Anak dengan status gizi yang kurang memiliki potensi 9,474 kali lebih mudah terserang DBD karena gizi yang kurang akan rentan terinfeksi akibat turunnya jumlah sel T-helper CD4+ dan rasio CD4+/CD8+ yang lebih rendah, imunitas selular yang rendah menyebabkan respon imun dan memori imunologik¹³ belum berkembang sempurna. Faktor pengetahuan anak dan penerapan perilaku hidup bersih memiliki pengaruh terhadap kejadian DBD

anak. Angka kejadian DBD pada Anak sekolah tetap tinggi disebabkan kurangnya penerapan Pemberantasan Sarang Nyamuk (PSN) di sekolah. Anak sekolah yang memiliki pengetahuan PSN kurang mempunyai risiko 2,549 kali melaksanakan (PSN) dengan kurang baik sehingga DBD masih banyak terjadi di sekolah¹⁷.

Sehingga menjaga atau mencukupi gizi dan imunitas anak, penyuluhan serta penerapan perilaku hidup bersih dalam rangka meningkatkan pengetahuan serta penerapan PSN, dan pengawasan lingkungan anak seperti penghitungan jentik rutin, minimalisir kontak di daerah endemis Demam *Dengue* merupakan beberapa usaha pencegahan yang dapat dilakukan untuk mengurangi DBD pada anak.

Demam Berdarah *Dengue* dan demam *Dengue* disebabkan oleh virus *Dengue*. Virus *Dengue* merupakan RNA virus dengan nukleokapsid ikosahedral dan dibungkus oleh lapisan kapsul lipid. Virus ini termasuk kedalam kelompok *Arbovirus B*, family *Flaviviridae*, genus *Flavivirus*. *Flavivirus* adalah virus yang berbentuk sferis, diameternya 45-60 nm, memiliki RNA positif yang terselubung, dan stabil pada suhu 70°C⁷. Virus dengue memiliki kemampuan untuk mempertahankan keberadaannya di alam melalui dua mekanisme yaitu transmisi horizontal dari manusia pembawa virus dengue ke nyamuk vektor *Aedes aegypti*, dan dengan transmisi vertikal (trans-ovarial) yaitu dari nyamuk betina¹⁹ infeksi ke generasi berikutnya. Genom Virus *Dengue* terdiri dari tiga gen protein struktural pengkodean nukleokapsid atau intiprotein (C), protein membran-terkait (M), sebuah

protein amplop (E), dan tujuh protein non-struktural (NS) gen. diantara protein struktural, amplop glikoprotein, NS1 adalah diagnostik dan patologis yang penting karena berhubungan dengan hemaglutinasi virus dan aktivasi netralisasi. Virus *Dengue* memiliki 4 serotype, yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4. Keempat serotype virus ini ditemukan di Indonesia. Infeksi salah satu serotype akan menimbulkan antibody terhadap serotype yang bersangkutan, sedangkan antibody yang terbentuk terhadap serotype lain sangat kurang, sehingga tidak dapat memberikan perlindungan yang memadai terhadap serotype lain tersebut. Seseorang yang tinggal di daerah endemis dengue dapat terinfeksi oleh 3 atau 4 serotype selama hidupnya. Di Indonesia, pengamatan di beberapa rumah sakit menunjukkan bahwa keempat serotype ditemukan dan bersirkulasi sepanjang tahun. Serotype DEN-3 adalah serotype yang dominan dan diasumsikan banyak yang menunjukkan manifestasi klinik yang berat³.

Vector utama dengue di Indonesia adalah *Aedes aegyptii* betina dan *Aedes albopictus* betina. Ciri-ciri nyamuknya antara lain berbadan kecil, berwarna hitam dengan bintik-bintik putih, Hidup didalam dan disekitar rumah, menggigit atau menghisap darah pada siang hari, Senang hinggap pada pakaian yang bergantung didalam kamar, bersarang dan bertelur di genangan air jernih didalam dan disekitar rumah dan didalam rumah: bak mandi, vas bunga, tempat minum burung, dll⁸. Demam *Dengue* (DD) dan demam berdarah (DBD) disebabkan oleh virus yang sama yaitu virus *Dengue* dan biasanya dibawa oleh nyamuk jenis *Aedes spp*²⁵. Nyamuk yang

sudah terinfeksi akan terus infeksi dan menularkan kepada individu yang berisiko saat menggigit dan menghisap darah. Virus *Dengue* yang berada dalam tubuh manusia akan menuju organ sasaran yaitu sel kuffer hepar, endotel pembuluh darah, nodul limpatikus, sumsum tulang serta paru-paru. Dalam beberapa penelitian ditunjukkan bahwa sel monosit dan makrofag berperan dalam kejadian infeksi ini. Diawali dengan virus yang menempel dan genomnya masuk ke dalam sel dengan bantuan organel sel dan membentuk komponen perantara dan komponen struktur virus. Kemudian virus akan dilepaskan dari dalam sel ketika komponen struktur telah tersusun. Kejadian ini menyebabkan reaksi imunitas protektif terhadap serotipe virus tersebut tetapi tidak dengan serotipe virus lainnya. Namun untuk mekanisme patofisiologisnya berbeda sehingga terdapat perbedaan gejala klinis dari keduanya. Ciri khas pada DBD adalah terjadinya peningkatan hematokrit darah yang dapat mengarah ke keadaan syok karena terjadi kebocoran plasma yang diduga karena proses imunologi hingga terjadi penurunan volume plasma darah. Hal ini tidak terjadi pada DD karena manifestasi dari DD timbul sebagai reaksi tubuh terhadap masuknya virus. Virus yang masuk akan beredar dan berkembang di dalam pembuluh darah dan akan dimakan oleh makrofag. Kejadian ini disebut viremia yang akan terjadi 2 hari sebelum timbul gejala hingga lima hari setelah muncul gejala demam²⁴. Ketika viremia terjadi, akan terjadi infeksi di beberapa tempat dengan derajat kerusakan jaringan yang tidak parah untuk menyebabkan kematian karena infeksi virus. Kematian lebih banyak

disebabkan oleh gangguan metabolisme². Makrofag segera menangkap virus dan memprosesnya kemudian merubah diri menjadi APC (*Antigen Presenting Cell*). Antigen pada makrofag ini akan mengaktifasi sel T-Helper yang memicu makrofag lain untuk lebih banyak menangkap virus. T-Helper yang teraktivasi juga akan mengaktifasi sel T-sitotoksik yang akan melisis makrofag setelah memfagositosis virus. Selain itu, sel B juga akan diaktivasi untuk melepaskan antibodi. Macam-macam antibodi yang dikenali yaitu antibodi netralisasi, antibodi hemaglutinasi,²⁵ antibodi fiksasi komplemen.

Proses yang telah terjadi ini akan memicu pelepasan mediator inflamasi yang akan merangsang terjadinya gejala sistemik seperti demam, nyeri sendi otot, malaise, dan lainnya. Ada kemungkinan terjadi manifestasi perdarahan karena mekanisme agregasi trombosit yang menyebabkan trombositopenia yang bisa dikatakan bersifat ringan. DBD yang memberat dan tidak tertangani akan ada kemungkinan berlanjut menjadi *Shock Syndrome Dengue* (DSS). Ada teori yang menyatakan perubahan pada patogenesis DBD dan DSS yaitu teori virulensi dan hipotesis infeksi sekunder (*secondary heterologous infection theory*)²⁵.

Pada teori virulensi diasumsikan bahwa virus *dengue* dapat berubah secara genetik karena tekanan saat virus melakukan replikasi baik pada tubuh manusia maupun tubuh nyamuk. Ekspresi fenotipik dari perubahan genetik dalam virus akan meningkatkan replikasi virus dan kejadian viremia, peningkatan virulensi, dan berpotensi menjadi wabah. Dari beberapa serotipe virus *dengue*

yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4 ada salah satu yang bersifat paling virulen²⁴. Gejala dari pasien yang terinfeksi virus DEN-1 akan bermanifestasi menjadi infeksi sekunder dan DBD dengan atau tanpa syok. Syok ini lah yang menyebabkan kematian pada kejadian DBD¹⁵.

Sedangkan pada hipotesis *secondary heterologous infection* dijelaskan bahwa keberadaan antibodi yang spesifik terhadap jenis virus tertentu akan membantu mencegah infeksi ulang dan berlaku sebaliknya jika antibodi yang terdapat dalam tubuh adalah antibodi yang tidak dapat menetralisasi virus karena justru akan menyebabkan infeksi lebih berat^{4,25}. Jika seseorang terinfeksi sekunder oleh satu serotipe virus *dengue*, akan terbentuk kekebalan terhadap infeksi serotipe virus tersebut untuk jangka waktu yang panjang⁴. Antibodi heterolog yang sudah ada akan menuju virus lain yang akan menginfeksi dan membentuk kompleks antigen-antibodi yang akan berikatan dengan Fc reseptor sebagai bagian dari antibodi dari membran sel leukosit terutama makrofag²⁵. Didapatkan penjelasan lain bahwa kompleks imun yang terbentuk akan merangsang komplemen yang farmakologisnya cepat dan pendek serta bersifat vasoaktif dan prokoagulan sehingga menimbulkan kebocoran plasma (syok hipovolemik). Anak dengan usia kurang dari 2 tahun yang terlahir dari ibu dengan infeksi virus dengue dan terjadi infeksi dari ibu ke akan, akan terjadi *non neutralizing antibodies* karena infeksi yang persisten. Sehingga ketika anak terkena infeksi virus dengue tersebut akan langsung

terjadi proses *enhancing* yang memacu makrofag mudah terinfeksi dan teraktivasi serta mengeluarkan IL-1, IL-6, dan TNF alpha juga PAF. Hubungan antara TNF alpha dengan kebocoran dinding pembuluh darah, merembesnya cairan plasma ke jaringan tubuh karena kerusakan endothel pembuluh darah sampai sekarang belum diketahui mekanismenya secara jelas (candra). Terdapat hipotesis tentang *antibody dependent enchancement (ADE)* yang akan meningkatkan infeksi dan replikasi virus dengue dalam sel mononuklear. Kemudian terjadi pelepasan mediator vasoaktif yang menyebabkan permeabilitas pembuluh darah meningkat sehingga dapat terjadi keadaan hipovolemia dan syok²⁵. Aktivasi C3 dan C5 yang memicu pelepasan C3a dan C5a menyebabkan permeabilitas dinding pembuluh darah meningkat sehingga terjadinya perembesan plasma dari ruang intravascular ke ruang ekstrasvaskular. Pada syok berat, volume plasma dapat berkurang hingga lebih dari 30% dalam waktu 24-48 jam. Perembesan plasma ini berhubungan erat dengan peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah sehingga terjadi peningkatan hematokrit, penurunan kadar natrium dan terdapat cairan di dalam rongga serosa sehingga dapat terjadi efusi pleura dan asites. Ketika syok tidak dapat ditangani secara adekuat akan menyebabkan asidosis dan anoksia yang bisa berujung fatal. Penanganan syok penting untuk mencegah kematian pada pasien²⁵.

Kompleks antigen-antibodi juga menyebabkan agregasi trombosit dan mengaktivasi sistem koagulasi melalui kerusakan sel endotel pembuluh darah sebagai bentuk lain dari respon

terhadap infeksi virus dengue selain mengaktivasi sistem komplemen. Kedua faktor ini akan menyebabkan perdarahan pada DBD. Agregasi trombosit ini terjadi sebagai bentuk perlekatan kompleks antigen-antibodi pada membrane trombosit yang memicu pengeluaran ADP (*adenosine diphosphat*), sehingga trombosit dihancurkan oleh RES (*reticulo endothelial system*) sehingga terjadi trombositopenia. Agregasi trombosit ini juga merangsang pengeluaran platelet faktor III yang menyebabkan koagulapati konsumtif (KID; koagulasi intravaskular deseminata) sehingga menurunnya faktor pembekuan. Agregasi trombosit juga menyebabkan gangguan fungsi trombosit walaupun jumlahnya masih cukup banyak namun tidak bisa berfungsi dengan baik. Kemudian aktivasi koagulasi juga akan mengaktivasi faktor Hagemen sehingga sistem kini kalikrein teraktivasi yang meningkatkan permeabilitas kapiler dan mempercepat terjadinya syok.²⁵ Perdarahan masif pada DBD disebabkan antara lain trombositopenia, penurunan faktor pembekuan, kelainan fungsi trombosit, dan kerusakan dinding endotel kapiler yang akan memperberat keadaan syok.

Adapun manifestasi klinis berbeda tiap klasifikasi dimulai dari *Undifferentiated fever* memiliki gejala Demam sederhana, ruam maculopapular, dapat disertai gangguan pencernaan atau saluran pernapasan. Untuk *Dengue fever*, demam 2-7 hari mendadak, tinggi (39°C - 40°C), terus menerus, bifasik. Manifestasi perdarahan baik spontan maupun berupa uji tourniquet positif. Nyeri kepala, myalgia, arthralgia dan nyeri retro-orbital. Trombosit (100.000-150.000

$/\text{mm}^3$), hematokrit naik 10%. Untuk *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF) grade I Demam disertai gejala lain yang tidak khas, dan satu-satunya manifestasi perdarahan berupa uji tourniquet positif. DHF Grade II Sama seperti grade 1 dan disertai perdarahan spontan di kulit dan atau perdarahan lain (petekie, purpura, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis dan atau melena). Pada DHF Grade III Didapatkan kegagalan sirkulasi yang dapat mengakibatkan takikardi, takipneu, tekanan nadi menurun (≤ 20 mmHg) atau hipotensi, sianosis di sekitar mulut, kulit dingin & lembab dan anak tampak gelisah. DHF grade IV Karena kegagalan sirkulasi, pasien akan mengalami syok berat (*profound shock*), nadi tidak teraba dan tekanan darah tidak dapat diukur. Terakhir pada *Expanded Dengue Syndrome* akan muncul manifestasi yang tidak biasa dan menyerang berbagai macam organ^{8,9,24}.

Selain pemeriksaan darah lengkap dapat dilakukan pemeriksaan penunjang berupa uji serologi seperti IgM dan IgG. Pada infeksi primer, IgM akan muncul dalam darah pada hari ke-3, mencapai puncaknya pada hari ke-5 dan kemudian menurun serta menghilang setelah 60-90 hari. IgG baru muncul kemudian dan terus ada di dalam darah. Namun, pada infeksi sekunder IgG dapat terdeteksi lebih awal dari pada IgM dan bertahan lebih lama dalam serum. Apabila ditemukan hasil IgM dan IgG negatif tetapi gejala tetap menunjukkan kecurigaan DBD, dianjurkan untuk mengambil sampel kedua dengan jarak 3-5 hari bagi infeksi primer dan 2-3 hari bagi infeksi sekunder¹⁴. IgM pada seseorang yang terkena infeksi primer akan bertahan dalam darah

beberapa bulan dan menghilang setelah 3 bulan. Dengan demikian, setelah fase penyembuhan, baik IgM maupun IgG dengue akan tetap terdeteksi meskipun anak tidak menderita infeksi dengue. Setelah 3 bulan, hanya IgG yang bertahan di dalam darah. Untuk itu, interpretasi serologi tidak dapat berdiri sendiri, tetapi harus dilengkapi dengan anamnesis, pemeriksaan fisis, serta pemeriksaan penunjang lainnya untuk menegaskan diagnosis dengue. Pemeriksaan serologis terutama berguna untuk membedakan antara infeksi primer dan sekunder¹⁴. Selanjutnya bisa dilakukan Uji NS-1 yaitu Deteksi antigen virus dengue yang banyak dilakukan untuk pelayanan pasien adalah pemeriksaan antigen NS1 dengue, yaitu glikoprotein yang diproduksi oleh semua *Flavivirus*. Protein ini dapat dideteksi pada saat terjadi viremia yaitu sejak hari pertama demam dan menghilang setelah 5 hari. Sensivitas NS-1 Dengue tinggi pada demam hari pertama-kedua, kemudian menurun¹². Selain itu RT-PCR yang akan memberikan hasil positif jika sediaan diambil pada 6 hari pertama demam. Pemeriksaan PCR hanya tersedia di laboratorium yang berpengalaman. Meningat biaya pemeriksaan PCR mahal, maka hanya dilakukan untuk keperluan penelitian¹². Terakhir pemeriksaan radiologi, kelainan yang bisa didapatkan antara lain Dilatasi pembuluh darah paru, efusi pleura, kardiomegali atau efusi perikard, hepatomegaly, cairan dalam rongga peritoneum²¹.

Diagnosis banding yang hampir mirip dengan DHF adalah Demam tifoid. Masa inkubasi demam tifoid berlangsung selama 10-14 hari. Gejala klinis yang timbul sangat bervariasi

dari ringan sampai berat. Gejala klinis demam tifoid berupa demam naik secara bertangga pada minggu pertama lalu demam menetap (kontinyu) atau remiten pada minggu kedua¹⁶. Demam terutama sore/malam hari, sakit kepala, nyeri otot, anoreksia, mual, muntah, obstipasi atau diare, perasaan tidak enak di perut, batuk, dan epistaksis. Demam merupakan keluhan dan gejala klinis terpenting yang timbul pada semua penderita demam tifoid. Demam dapat muncul secara tiba-tiba, dalam 1-2 hari menjadi parah dengan gejala yang menyerupai septisemia oleh karena *Streptococcus* atau *Pneumococcus* daripada *S. typhi*. Pemeriksaan fisik demam tifoid didapatkan febris, kesadaran berkabut, bradikardia relatif (peningkatan suhu 1°C tidak diikuti peningkatan denyut nadi 8x/menit), lidah yang berselaput (kotor di tengah, tepi dan ujung merah, serta tremor), hepatomegali, splenomegali, nyeri abdomen⁶. Pada pemeriksaan darah tepi didapatkan leukopeni, aneosinofilia, limfositosis relatif, dan trombositopenia (pada demam tifoid berat)²². Uji widal ditentukan untuk deteksi antibodi terhadap kuman *Salmonella typhi*¹⁶. Pengobatan DBD menurut WHO (2011) bersifat suportif simptomatik dengan tujuan memperbaiki sirkulasi dan mencegah timbulnya renjatan dan timbulnya Koagulasi Intravaskuler Diseminata (KID)²⁴. Penatalaksanaan fase demam pada Demam Berdarah Dengue dan Demam Dengue tidak jauh berbeda, bersifat simptomatik dan suportif yaitu pemberian cairan oral untuk mencegah dehidrasi. Berdasarkan panduan WHO 2011, pasien dengan infeksi dengue dikelompokkan ke

dalam 3 kelompok yaitu *Grup A, B, dan C*.⁵ Pasien yang termasuk Grup A dapat menjalani rawat jalan. Sedangkan pasien yang termasuk Grup B atau C harus menjalani perawatan di rumah sakit²⁴. Yang termasuk Grup A adalah pasien tanpa disertai *warning signs* dan mampu mempertahankan asupan oral cairan yang adekuat dan memproduksi urine minimal sekali dalam 6 jam. Sebelum diputuskan rawat jalan, pemeriksaan darah lengkap harus dilakukan. Pasien dengan hematokrit yang stabil dapat dipulangkan. Terapi di rumah untuk pasien Grup A meliputi edukasi mengenai istirahat atau tirah baring dan asupan cairan oral yang cukup, serta pemberian parasetamol. Pasien beserta keluarganya harus diberikan KIE tentang *warning signs* secara jelas dan diberikan instruksi agar secepatnya kembali ke rumah sakit jika timbul *warning signs* selama perawatan di rumah²⁴.

Selain itu diberikan pula obat antipiretik golongan parasetamol. Penggunaan antipiretik golongan salisilat tidak dianjurkan pada penanganan demam. Parasetamol direkomendasikan untuk mempertahankan suhu di bawah 39°C dengan dosis 10-15 mg/KgBB/kali¹. Rasa haus dan keadaan dehidrasi dapat timbul sebagai akibat demam tinggi, anoreksia, dan muntah. Pasien perlu diberikan minum 50 ml/KgBB dalam 4-6 jam pertama. Setelah keadaan dehidrasi dapat teratasi, anak dapat diberikan cairan rumatan 80-100 ml/KgBB/hari dalam 24 jam berikutnya. Bayi yang masih minum ASI, tetap diberikan disamping larutan oralit. Bila terjadi kejang demam, disamping diberikan anti-

piretik, diberikan pula antikonvulsif selama masih demam²⁴.

Masa kritis ialah pada atau setelah hari sakit yang ke 3-5 yang memperlihatkan penurunan tajam hitung trombosit dan peningkatan tajam hematokrit yang menunjukkan adanya kehilangan cairan, Observasi tanda vital, kadar hematokrit, trombosit dan jumlah urin 6 jam sekali (minimal 12 jam sekali) perlu dilakukan. Kunci keberhasilan pengobatan DBD ialah ketepatan *volume replacement* atau penggantian volume, sehingga dapat mencegah syok²⁴.

Untuk grup B meliputi pasien dengan *warning signs* dan pasien dengan kondisi penyerta khusus (*co-existing conditions*). Pasien dengan kondisi penyerta khusus seperti kehamilan, bayi, usia tua, diabetes mellitus, gagal ginjal atau dengan indikasi sosial seperti tempat tinggal yang jauh dari RS atau tinggal sendiri harus dirawat di rumah sakit. Jika pasien tidak mampu mentoleransi asupan cairan secara oral dalam jumlah yang cukup, terapi cairan intravena dapat dimulai dengan memberikan larutan NaCl 0,9% atau Ringer's Lactate dengan kecepatan tetes maintenance. Monitoring meliputi pola suhu, balans cairan (cairan masuk dan cairan keluar), produksi urine, dan *warning signs*²⁴.

Tatalaksana pasien infeksi dengue dengan *warning signs* adalah sebagai berikut: Pada pasien DBD derajat II apabila dijumpai demam tinggi, terus menerus selama <7 hari tanpa sebab yang jelas, disertai tanda perdarahan spontan, disertai penurunan jumlah trombosit, dan peningkatan kadar hematokrit. Pada saat pasien dating, berikan cairan kristaloid 7 ml/KgBB/jam. Monitor tanda vital dan kadar

hematokrit serta trombosit tiap 6 jam. Selanjutnya evaluasi 12-24 jam. Apabila selama observasi keadaan umum membaik, yaitu anak tampak tenang, tekanan nadi kuat, tekanan darah stabil, dan kadar PCV cenderung turun minimal dalam 2 kali pemeriksaan berturut-turut, maka tetesan dikurangi menjadi 5 ml/KgBB/jam. Apabila dalam observasi selanjutnya tanda vital tetap stabil, tetesan dikurangi menjadi 3 ml/KgBB/jam dan akhirnya cairan dihentikan dalam 24-48 jam. Apabila keadaan klinis pasien tidak ada perbaikan, yaitu: anak tampak gelisah, nafas cepat, frekuensi nadi meningkat, deuresis kurang, tekanan nadi <20 mmHg memburuk, serta peningkatan PCV, maka tetesan dinaikkan menjadi 10 ml/KgBB/jam. Apabila belum terjadi perbaikan setelah 12 jam, maka tetesan di naikkan menjadi 10 ml/KgBB/jam. Apabila belum terjadi perbaikan klinis setelah 12 jam, cairan dinaikkan menjadi 15 ml/KgBB/jam. Kemudian dievaluasi 12 jam lagi. Apabila tampak distress pernafasan menjadi lebih berat dan ht naik maka berikan koloid 10-20 ml/KgBB/jam, dengan jumlah maksimal 30 ml/KgBB. Namun bila Ht atau Hb turun, berikan tranfusi darah segar 10 ml/KgBB/jam¹. Bila terdapat asidosis, 1/4 dari cairan total dikeluarkan dan diganti dengan larutan berisi 0,167 mol/liter Natrium bikarbonat (3/4 bagian berisi larutan NaCl 0,9 % ditambah glukosa ditambah 1/4 Natrium bikarbonat). Volume dan komposisi cairan yang diperlukan sesuai seperti cairan untuk dehidrasi pada diare ringan sampai sedang, yaitu cairan rumatan ditambah deficit 6 % (5-8 %).

Sindroma syok dengue (SSD) adalah DBD dengan gejala gelisah, nafas

cepat, nadi teraba kecil, lembut atau tak teraba, tekanan nadi menyempit, bibir biru, tangan dan kaki dingin, dan tidak ada produksi urin. Langkah yang harus dilakukan adalah segera berikan infus kristaloid 20 ml/KgBB secepatnya dalam 30 menit dan oksigenasi 2 liter/menit. Untuk DSS berat 20 ml/KgBB/jam diberikan bersama koloid 10-20 ml/KgBB/jam. Observasi tensi dan nadi tiap 15 menit, hematokrit dan trombosit tiap 4-6 jam, serta periksa pula elektrolit dan gula darah^{11,24}.

Apabila dalam waktu 30 menit syok belum teratasi, tetesan kristaloid belum dilanjutkan 20 ml/KgBB, ditambah plasma atau koloid sebanyak 10-20 ml/KgBB maksimal 30 ml/KgBB. Koloid ini diberikan pada jalur infus yang sama dengan kristaloid, diberikan secepatnya. Observasi keadaan umum, tekanan darah, keadaan nadi tiap 15 menit, dan periksa hematokrit tiap 4-6 jam. Lakukan pula koreksi terhadap asidosis, elektrolit, dan gula darah^{11,24}. Apabila syok belum teratasi, sedangkan Hematocrit menurun tapi masih >40%, pertimbangkan adanya perdarahan tersembunyi. Pada keadaan demikian, berikan *packed red cell* (PRC) 5 ml/kgBB/kali. Apabila tidak tersedia, dapat diberikan sediaan darah segar 10 ml/kgBB. Apabila tampak perdarahan massif, berikan darah segar 20 ml/KgBB dan lanjutkan cairan kristaloid 10 ml/KgBB/jam. Apabila syok teratasi disertai penurunan kadar Hb/Ht, tekanan nadi > 20 mmHg, nadi kuat, maka tetesan cairan dikurangi menjadi 10 ml/KgBB/jam dan dipertahankan hingga 24 jam atau sampai klinis stabil dan Ht menurun <40%. Selanjutnya cairan diturunkan menjadi 7 ml/KgBB sampai keadaan

klinis dan Ht stabil, kemudian secara bertahap diturunkan menjadi 5 ml/Kg/BB/jam dan seterusnya 3 ml/Kg/BB/jam. Dianjurkan pemberian cairan tidak melebihi 48 jam setelah syok teratasi^{11,24}. Koreksi gangguan metabolit dan elektrolit, seperti hipoglikemia, hiponatremia, hipokalsemia and asidosis harus diperhatikan. Penggantian volume cairan harus dipantau dengan ketat bergantung beratnya derajat kebocoran plasma yang dapat dilihat dari nilai Ht, tanda vital, dan luaran urin, untuk menghindari kelebihan cairan (kebocoran lebih cepat pada 6-12 jam pertama). Apabila pasien mengalami syok berkepanjangan atau syok berulang maka peluang untuk terjadinya perdarahan semakin besar. Hindari tindakan prosedur yang tidak perlu, seperti pemasangan pipa nasogastrik pada perdarahan saluran cerna^{11,24}.

Setelah fase krisis terlampaui, cairan ekstrasvaskular akan masuk kembali dalam intravaskular sehingga perlu dihentikan pemberian cairan intravena untuk mencegah terjadinya edem paru. Pada fase penyembuhan (setelah hari ketujuh) bila terdapat penurunan kadar hemoglobin, bukan berarti perdarahan tetapi terjadi hemodilusi sehingga kadar hemoglobin akan kembali ke awal seperti saat anak masih sehat. Pada anak yang awalnya menderita anemia akan tampak kadar hemoglobin rendah, hati-hati tidak perlu diberikan transfusi^{11,24}.

Komplikasi DHF berupa Perdarahan Disebabkan oleh perubahan vaskuler, penurunan jumlah trombosit dan koagulopati, dan trombositopeni dihubungkan meningkatnya megakariosit muda dalam sel-sel tulang dan pendeknya masa hidup trom-

bosit¹¹. Selain itu Kegagalan sirkulasi DSS (*Dengue Shock Syndrom*) terjadi pada hari ke 2-7 yang disebabkan oleh peningkatan permeabilitas vaskuler sehingga terjadi kebocoran plasma, efusi cairan serosa ke rongga pleura dan peritoneum, hiponatremia, hemokonsentrasi, dan hipovolemi yang mengakibatkan berkurangnya aliran balik vena, penurunan volume sekuncup dan curah jantung sehingga terjadi 13 disfungsi atau penurunan perfusi organ. DSS juga disertai kegagalan homeostasis yang mengakibatkan aktivitas dan integritas sistem kardiovaskular, perfusi miokard dan curah jantung menurun, sirkulasi darah terganggu dan terjadi iskemi jaringan dan kerusakan fungsi sel secara progresif dan irreversible, terjadi kerusakan sel dan organ sehingga pasien akan meninggal dalam waktu 12-24 jam²³. Ketiga hepatomegaly dihubungkan dengan nekrosis karena perdarahan yang terjadi pada lobulus hati dan sel-sel kapiler. Terkadang tampak sel metorofil dan limfosit yang lebih besar dan lebih banyak dikarenakan adanya reaksi atau kompleks virus antibody⁴. Terakhir efusi pleura terjadi karena kebocoran plasma yang mengakibatkan ekstrasi cairan intravaskuler sel, hal tersebut dibuktikan dengan adanya cairan dalam rongga pleura dan adanya dispnea^{23,27}.

Prognosis tergantung dengan stadium yang diderita oleh pasien pada kasus demam *Dengue*. Dengan sifat yang *self-limiting disease*, angka kematian (*mortality rate*) DF kurang dari 1%. Angka kematian untuk Kasus DHF yang tertangani medis adalah 2-5%. Bila DHF tidak diobati,

angka kematiannya meningkat sampai 50%. Penderita yang sembuh biasanya tanpa sekuele dan tubuhnya akan membuat imunitas terhadap virus yang menjangkiti. Prognosis Demam berdarah dengue ditentukan oleh derajat penyakit, cepat tidaknya penanganan diberikan, umur, dan keadaan nutrisi²⁵. Prognosis DBD derajat I dan II umumnya baik. DBD derajat III dan IV bila dapat dideteksi secara cepat maka pasien dapat ditolong. Angka kematian pada syok yang tidak terkontrol sekitar 40-50 % tetapi dengan terapi penggantian cairan yang baik bisa menjadi 1-2 %. prognosis dan perjalanan penyakit DHF pada orang dewasa umumnya lebih ringan daripada anak-anak. Pada kasus- kasus DHF yang disertai komplikasi seperti Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) dan ensefalopati prognosisnya buruk^{26,27}.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih diberikan kepada Direktur RSUD Dr Soegiri Lamongan yang telah memfasilitasi proses penelitian penulis.

DAFTAR PUSTAKA

- [1.] Anastasia, Hayani. Diagnosis Klinis Demam Berdarah Dengue di Tiga Kabupaten/Kota Sulawesi Tengah Tahun 2015 – 2016. *Jurnal Vektor Penyakit*. 2018 Nov 7: 12(2), 77 – 86
- [2.] Depkes RI. Informasi umum Demam Berdarah Dengue. Ditjen PP dan PL Jakarta. Kementerian Kesehatan RI.2010
- [3.] Depkes RI. Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD). Jakarta. Departemen Kesehatan RI. 2011
- [4.] Candra A. Demam Berdarah Dengue: Epidemiologi, Patogenesis, dan Faktor Risiko Penularan. *Aspirator: Jurnal Penelitian Penyakit Tular Vektor*. 2017
- [5.] Cita, Yatnita. Bakteri Salmonella Typhi dan Demam Tifoid. *Studi Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2011. 6(1). Pp. 42-46
- [6.] Hadinegoro, S.Sri Rezeki. *Tata Laksana Demam Berdarah Dengue di Indonesia*. Terbitan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Edisi Ketiga. Jakarta: 2011
- [7.] Hadinegoro, Sri Rezeki, Ismoedijanto Moedjito, and Alex Chairulfatah. *Pedoman Diagnosis Dan Tatalaksana Infeksi Virus Dengue Pada Anak*. Edisi ke-1. UKK Infeksi Dan Penyakit Tropis Ikatan Dokter Anak Indonesia. Balai penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia: Jakarta. 2014. 13-26p
- [8.] Hadinegoro, Sri Rezeki, et al. *Update Management of Infectious Diseases and Gastrointestinal Disorders*. Jakarta: Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM. 2012. 20-21p
- [9.] Halim, Ricky. Campak pada Anak. *Tinjauan Pustaka*. cdkjournal. 2016. 43(3). Pp. 186-189
- [10.] Karyani R. *Update Management of Infectious Diseases and Gastrointestinal Disorders*. Jakarta: Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM. 2012
- [11.] Marcdante. Nelson Ilmu Kesehatan Anak Esensial Edisi Keenam. Jakarta: Elsevier, 2013. 403 p
- [12.] Permatasari DY, Ramaningrum G, Novitasari A. Hubungan status Gizi, umur, dan jenis kelamin dengan derajat infeksi dengue Pada anak. *J Kedokt Muhammadiyah*. 2015;2(1):24–8
- [13.] Prayitno A, Baidrul H, Wulandari, Hanifah O, Hindra I, Mulya R, Muzal K, Rianto S, Pramita G, Sastiono, Sri R, Taralan T. *Update Management of Infectious Diseases and Gastrointestinal Disorders*. Titis P. Jakarta: Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM, 2012. 31 p
- [14.] Rochaeni Ayu, Aryati, Wardhani Puspa, Hadi Usman. Analysis Of Dengue Spesific Immune Response Based On Serotype, Type and Severity Of Dengue Infection. *IJCP & ML*. 2017 July: 23(3): 230-33
- [15.] Setiati S, dkk., *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 1 Edisi VI*. Internal Publishing. Jakarta. 2014

- [16.] Shofiyannah L, Azam M. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Pelaksanaan Psn Dbd Di Sekolah Dasar. *JHE J Heal Educ.* 2016;1(2)
- [17.] Soedarmo SSP. Buku Ajar Infeksi dan Pediatri Tropis, Edisi Kedua. Jakarta: 2012
- [18.] Soedarto. Demam Berdarah Dengue. Sagung Seto. Jakarta:2010
- [19.] Sumampouw OJ. Perubahan Iklim Dan Kesehatan Masyarakat. Deepublish. 2019
- [20.] Syafiqah N. Demam Berdarah Dengue. Ketut S. Bandung: FK UDAYANA, 2018,.9 p
- [21.] Universitas Udayana. Buku Paduan Belajar Koas Ilmu Kesehatan Anak. Denpasar. Udayana University Press. 2017. 253 p
- [22.] World Health Organization. Dengue and severe dengue.WHO.2016
- [23.] World Health Organization. Comprehensive Guidline for Prevention And Control of Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. WHO. 2011
- [24.] Yusoff Nur Syafiqah BM, Suardamana Ketut. Demam Berdarah Dengue. SMF Ilmu Penyakit Dalam. Denpasar: Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. 2018. 3-6p
- [25.] Ginanjar G. *Demam Berdarah.* Yogyakarta B-First.2015
- [26.] Abdullah.Demam Berdarah Dengue. Pedoman Pengobatan di Puskesmas: Depkes RI.2016
- [27.] Hartati, E., Anas, M., Djalilah, G. N., & Paramita, A. L. (2021). Characteristics of patients with dengue hemorrhagic fever and its relationship with the prevalence of dengue shock syndrome in children. *Gac Méd Caracas*, 129(Supl 2), S350-S356.