

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kajian Pustaka

Demam dengue dan demam berdarah dengue adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue dengan manifestasi klinis demam, nyeri otot, dan/nyeri sendi yang disertai leucopenia, ruam, limfadenopati, trombositopenia, dan diateis hemoragik. Pada DBD terjadi perembesan plasma yang ditandai oleh hemokonsentrasi (peningkatan hematokrit) atau penumpukan cairan di rongga tubuh. Sindrom renjatan dengue adalah demam berdarah yang ditandai dengan syok (Leonard, 2006).

1. Pengertian

Demam dengue adalah penyakit yang terutama terdapat pada anak dan remaja atau orang dewasa dengan tanda-tanda klinis berupa demam, nyeri otot dan atau nyeri sendi yang disertai leucopenia, dengan atau tanpa ruam, dan limfadenopati, demam bifasik, sakit kepala yang hebat, nyeri pada pergerakan bola mata, gangguan rasa mengecap, trombositopenia ringan dan petikie spontan.

Demam berdarah dengue ialah penyakit yang terdapat pada anak dan dewasa dengan gejala utama demam, nyeri otot dan sendi, disertai pembesaran hati dan manifestasi perdarahan yang biasanya memburuk setelah dua hari pertama. Pada keadaan yang parah bisa terjadi kegagalan sirkulasi darah dan pasien jatuh dalam syok hipovolemik akibat kebocoran plasma. Keadaan ini disebut dengue shock syndrome (DSS). (medicastore.com; kapita selekta)

DBD merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh virus *Dengue* dan ditularkan melalui gigitan nyamuk *Ae. Aegypti* yang biasa menggigit pada pagi dan sore hari. Penyakit ini dapat menyerang semua orang dan mengakibatkan kematian (Soegijanto, 2006).

2. Etiologi

Demam dengue dan demam berdarah dengue disebabkan oleh virus dengue, yang termasuk dalam jenis flavivirus, keluarga flaviviridae. Flavivirus merupakan virus dengan diameter 30 nm terdiri dari asam ribonukleat rantai tunggal dengan berat 4×10^6 (Suhendro, et al. 2006).

Terdapat 4 serotipe virus yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4 yang semuanya dapat menyebabkan demam dengue dan demam berdarah dengue. Keempat serotype di temukan di Indonesia dengan DEN-3 merupakan serotype yang terbanyak. Terdapat reaksi silang antara serotype dengue dengan flavivirus lain seperti seperti yellow fever, ~~Japanese~~ encephalitis dan west Nile virus (Suhendro, et al. 2006).

Virus *Dengue* yang genomnya mempunyai berat molekul 11 Kb tersusun dari protein struktural dan non-struktural. Protein struktural yang terdiri dari *protein envelope* (E), *protein pre-membran* (prM) dan *protein core* (C) merupakan 25% dari total protein, sedangkan protein non-struktural merupakan bagian yang terbesar (75%) terdiri dari NS-1 dan NS-5. Dalam merangsang pembentukan antibodi diantara protein struktural, urutan imunogenitas tertinggi adalah protein E, kemudian diikuti protein prM dan C sedangkan pada protein non-struktural yang paling berperan adalah protein NS-1 (Alat kesehatan, 2005).

3. Epidemiologi

Demam berdarah dengue tersebar di wilayah asia tenggara, pasifik barat dan karibia. Indonesia merupakan wilayah endemis dengan sebaran di seluruh wilayah tanah air. Insiden DBD di Indonesia antara 6-15 per 100.000 penduduk (1989-1995) dan pernah meningkat tajam saat kejadian luar biasa hingga 35 per 100.000 penduduk pada tahun 1998, sedangkan mortalitas DBD cenderung menurun hingga mencapai 2% pada tahun 1999 (suhendro, 2006).

Penularan infeksi virus dengue terjadi melalui vector nyamuk genus aedes (terutama *A.aegypti* dan *A.albopictus*). peningkatan kasus setiap tahunnya berkaitan dengan sanitasi lingkungan dengan tersedianya tempat perindukan bagi nyamuk betina yaitu bejana yang berisi air jernih (bak mandi, kaleng bekas, dan tempat penampungan air lainnya) (suhendro, 2006).

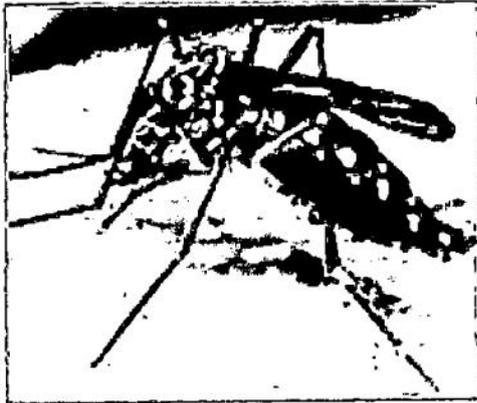
Beberapa faktor diketahui berkaitan dengan peningkatan transmisi virus dengue, yaitu: 1) vector: keberadaan vektor, kebiasaan mengigit, kepadatan vector di lingkungan/keluarga, mobilisasi dan paparan terhadap nyamuk, usia dan jenis kelamin; 3) Lingkungan : curah hujan, suhu, sanitasi dan kepadatan penduduk (suhendro, 2006).

4. Vektor

Vektor klasik penyakit DBD adalah nyamuk jenis *Ae. Aegypti* dan *Ae. Albopictus* tetapi sebagai vektor utamanya adalah *Ae. Aegypti*. Nyamuk *Ae. Aegypti* dikenal dengan sebutan *black white mosquito* atau *tiger mosquito* karena tubuhnya memiliki ciri khas adanya garis-garis dan bercak putih keperakan di atas dasar warna hitam. Yang menjadi ciri khas utamanya ialah ada dua garis

lengkung yang berwarna putih keperakan di kedua sisi lateral dan dua buah garis putih sejajar di garis median dari punggungnya yang berwarna dasar hitam (*lyre shaped marking*).

Gambar:



Copyright © 2007 conectique.com

Menurut Yuwono, dkk (1978) siklus hidup *Ae. Aegypti* mengalami empat stadium, yaitu :

a. Telur

Telurnya berbentuk ellips atau oval memanjang, berwarna hitam, berukuran 0,5-0,8 mm, permukaan poligonal, tidak memiliki alat pelampung dan di letakkan satu per satu pada benda yang terapung atau pada dinding bagian dalam tempat penampungan air (TPA) yang berbatasan langsung dengan air (Soegijanto, 2006).

b. Larva

Larva dalam pertumbuhan dan perkembangannya mengalami 4 kali pergantian kulit dan larva yang terbentuk berturut-turut disebut larva instar I, II, III dan IV di mana pada

larva instar IV struktur anatominya sudah lengkap dan tubuh dengan jelas sudah terbagi menjadi bagian kepala (*cephal*), dada (*thorak*) dan perut (*abdomen*). Larva ini tubuhnya langsing dan bergerak sangat lincah, bersifat fototaksis negatif dan waktu istirahat membentuk sudut hampir tegak lurus dengan bidang permukaan air (Soegijanto, 2006).

c. Pupa

Pada stadium pupa, bentuk tubuh nyamuk bengkok dengan bagian kepala dan dada lebih besar dibandingkan dengan bagian perutnya, sehingga tampak seperti tanda koma. Pada bagian punggung (dorsal) dada terdapat alat bernafas seperti terompet. Tampak gerakannya lebih lincah bila dibandingkan dengan larva. Waktu istirahat, posisi pupa sejajar dengan bidang permukaan air (Soegijanto, 2006).

d. Dewasa

Pada bagian kepala terdapat sepasang mata majemuk dan antena yang berbulu. Alat mulut nyamuk betina tipe penusuk-penghisap (*peircing-sucking*) dan termasuk lebih menyukai manusia (*anthropophagus*). Nyamuk jantan bagian mulut lebih lemah sehingga tidak mampu menembus kulit manusia, karena itu tergolong lebih menyukai cairan tumbuhan (*phytophagus*). Nyamuk betina mempunyai antena *tipe-pilose*, sedangkan nyamuk jantan *tipe plumose* (Soegijanto, 2006).

Telur nyamuk *Ae. Aegypti* di dalam air dengan suhu 20-40°C akan menetas menjadi larva dalam waktu 1-2 hari (Anonim, 1983). Pada kondisi optimum, larva berkembang menjadi pupa dalam waktu 4-9 hari, lalu menjadi nyamuk dewasa pada 2-3 hari kemudian. Jadi pertumbuhan dan perkembangan dari telur hingga dewasa membutuhkan waktu 7-14 hari (Anonim, 1990). Nyamuk *Ae. Aegypti* lebih menyukai hidup di dalam rumah daripada luar rumah dengan jangkauan terbang sekitar 100 m dan sangat menyukai manusia (*antropofilik*) serta hanya nyamuk betina saja yang menggigit (Soegijanto, 2006).

Kebiasaan menghisap darah nyamuk *Ae. Aegypti* pada pagi hari antara jam 08.00-12.00 dan sore hari antara jam 15.00-17.00 dari satu individu ke individu yang lain sampai nyamuk ini merasa kenyang. Tempat perindukan nyamuk *Ae. Aegypti* adalah tempat-tempat penampungan air dan nyamuk ini lebih menyukai tempat yang gelap, terlindung dari sinar matahari, permukaan yang terbuka lebar, berisi air tawar jernih dan tenang (Soegijanto, 2006).

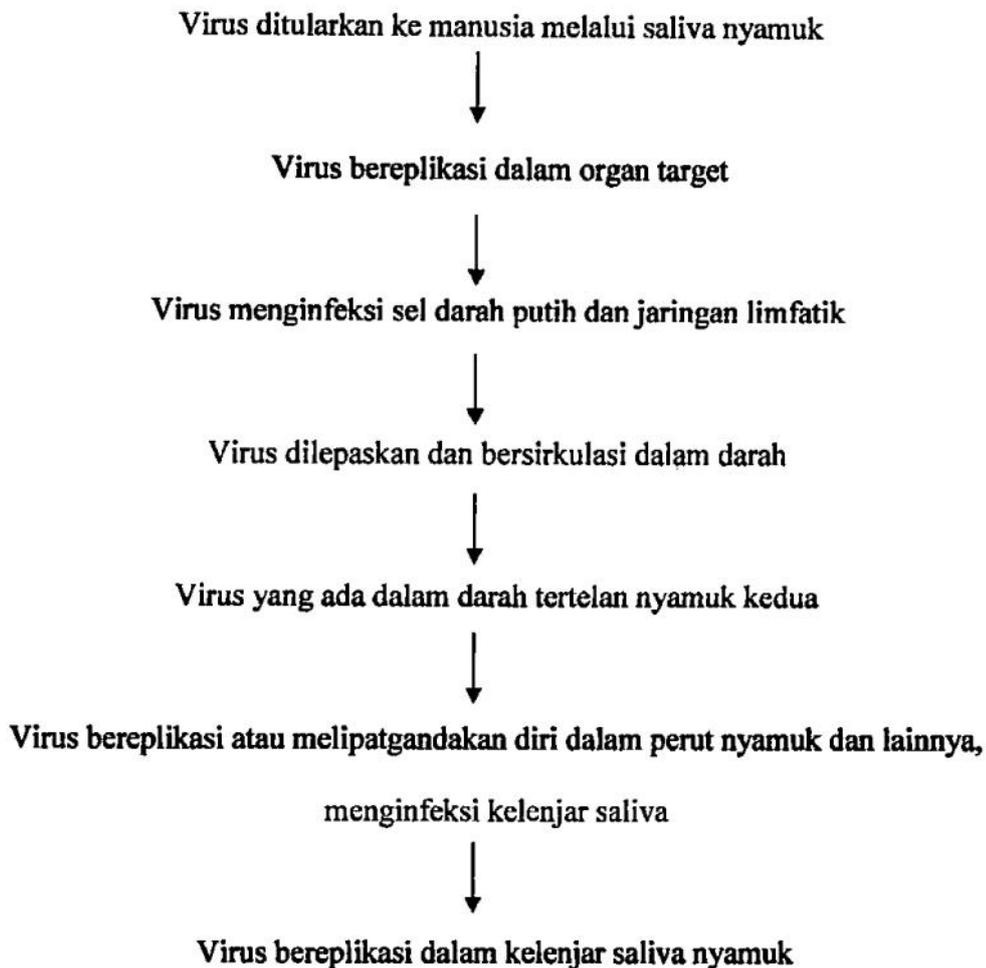
5. Cara Penularan

Transmisi virus *dengue* dari manusia ke manusia yang lain berlangsung melalui gigitan nyamuk betina *Aedes* terutama *Ae. Aegypti* yang terinfeksi oleh *arboviruses*. Sekali nyamuk terinfeksi *arbovirus*, maka nyamuk tersebut akan terinfeksi sepanjang hidupnya dan dapat mentransmisikan virus tersebut kepada manusia. Apabila nyamuk yang belum terinfeksi menghisap darah manusia dalam periode viremia, maka virus akan masuk ke tubuh nyamuk dan berkembang selama periode 8-10 hari sebelum virus ditransmisikan kepada manusia lain (Djunaedi, 2006).

Sesudah masa tunas atau inkubasi selama 3 - 15 hari orang yang tertular dapat menderita penyakit ini dalam salah satu dari 4 bentuk berikut ini, yaitu :

- a. Bentuk abortif dimana penderita tidak merasakan suatu gejala apapun.
- b. Dengue klasik dimana penderita mengalami demam tinggi selama 4 - 7 hari, nyeri-nyeri pada tulang, diikuti dengan munculnya bintik-bintik atau bercak-bercak perdarahan di bawah kulit.
- c. DBD gejalanya sama dengan dengue klasik ditambah dengan perdarahan dari hidung (epistaksis atau mimisan), mulut dan dubur.
- d. *Dengue Syok Sindrom*, gejalanya sama dengan DBD ditambah dengan syok atau presyok pada bentuk ini sering terjadi kematian (Sudradjat, 2007).

Bagan 1. Replikasi dan penularan virus Dengue



Dikutip dari : Buku Demam Berdarah Dengue hal. 37

6. Patogenesis

Patogenesis terjadinya demam berdarah dengue hingga saat ini masih diperdebatkan. Berdasarkan data yang ada, terdapat bukti yang kuat bahwa mekanisme imunopatologis berperan dalam terjadinya demam berdarah dengue dan sindrom renjatan dengue.

Respon imun yang diketahui berperan dalam patogenesis DBD adalah a). Respon humoral berupa pembentukan antibody yang berperan dalam proses

netralisasi virus, sitolisis yang dimediasi komplemen dan sitotoksitas yang dimediasi antibody. Antibody terhadap virus dengue berperan dalam mempercepat replikasi virus pada monosit atau makrofag. Hipotesis ini disebut antibody dependent enhancement (ADE). b). Limfosit T baik T-helper (CD4) dan T sitotoksik (CD8) 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). c). Monosit dan makrofag berperan dalam fagositosis virus dengan opsonisasi antibody. Namun proses fagositosis ini menyebabkan peningkatan replikasi virus dan sekresi sitokin oleh makrofag. d). selain itu aktivasi komplemen oleh kompleks imun menyebabkan terbentuknya C3a dan C5a.

Halstead pada tahun 1973 mengajukan hipotesis secondary heterologous infection yang menyatakan bahwa DHF terjadi bila seseorang terinfeksi ulang virus dengue dengan tipe yang berbeda. Re-infeksi menyebabkan reaksi anamnestic antibody sehingga mengakibatkan konsentrasi imun yang tinggi.

Kurane dan Ennis pada tahun 1994 merangkum pendapat Halstead dan peneliti lain; menyatakan bahwa infeksi virus dengue menyebabkan aktivasi makrofag yang m-fagositosis kompleks virus-antibodi non netralisasi sehingga virus bereplikasi di makrofag. terjadinya infeksi makrofag oleh virus dengue menyebabkan aktivasi T helper dan 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 histamine yang mengakibatkan terjadinya disfungsi sel endotel dan

terjadinya kebocoran plasma. Peningkatan C3a dan C5a terjadi melalui aktivasi oleh kompleks virus antibody yang juga mengakibatkan terjadinya kebocoran plasma.

Trombositopeni pada infeksi dengue terjadi melalui mekanisme: 1). Supresi sumbu tulang, dan 2). Destruksi dan pemendekan masa hidup trombosit. Gambaran sumsum tulang pada fase awal infeksi (>5 hari) menunjukkan keadaan hiposeluler dan supresi megakariosit. Setelah keadaan nadi tercapai akan terjadi peningkatan hematopoiesis termasuk megakariopoiesis. Kadar trombopoetin dalam darah pada saat terjadi trombositopenia justru menunjukkan kenaikan, hal ini menunjukkan terjadinya stimulasi trombopoiesis sebagai mekanisme kompensasi terhadap terjadinya trombositopenia. Destruksi trombosit terjadi melalui pengikatan c3g, terdapatnya antibody VD, konsumsi trombosit selama proses koagulopati dan sekuestrasi di perifer. Gangguan fungsi trombosit terjadi melalui mekanisme gangguan pelepasan 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 intrinsic juga berperan melalui aktivasi factor IXa namun tidak melalui aktivasi kontak (Kalikerin CI-inhibitor complex).

Dikutip dari buku Ilmu Penyakit Dalam hal.1731



7. Patofisiologi

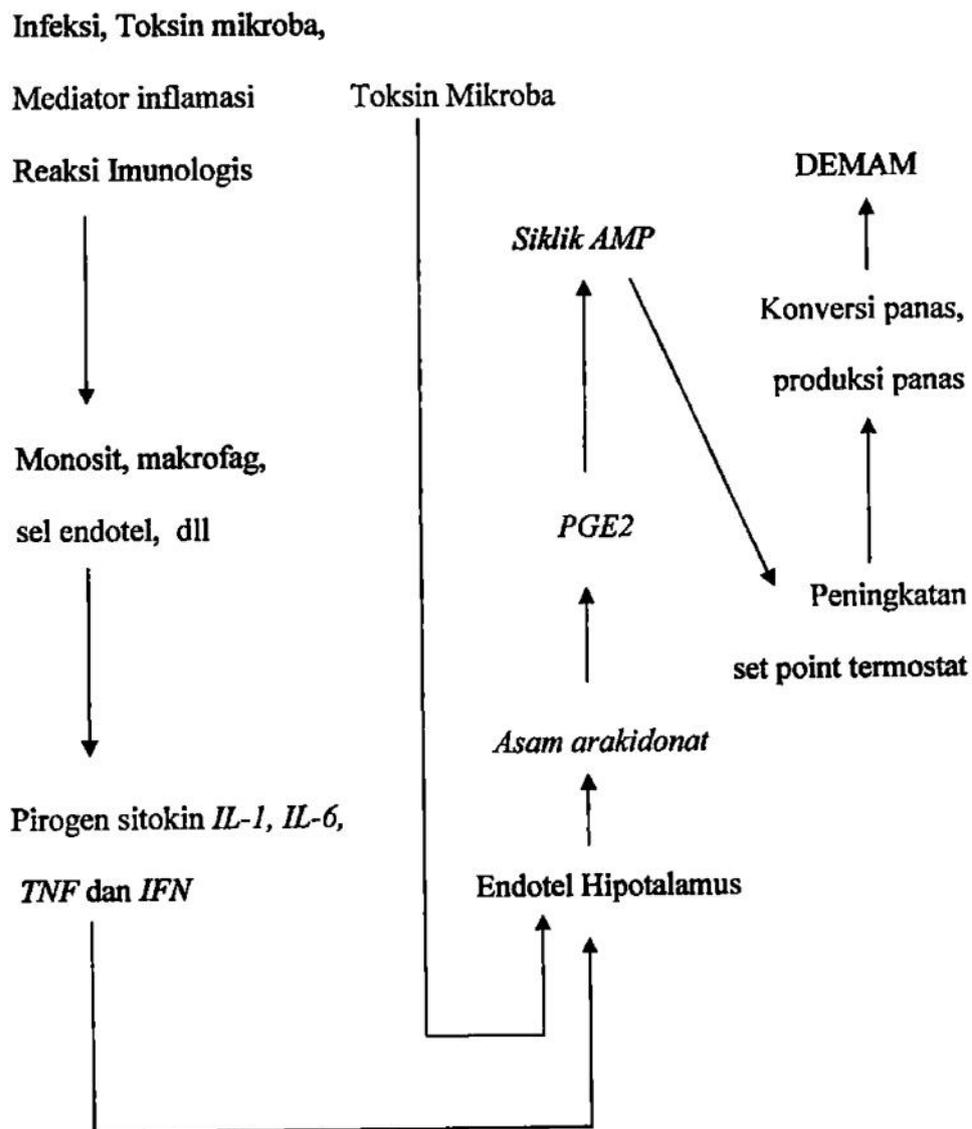
Patofisiologi DBD ditandai oleh perembesan plasma dan hemostasis yang abnormal. Perembesan plasma nampak pada peningkatan hematokrit yang berlangsung secara cepat, efusi pleura, asites, hiponatremia dan penurunan volume plasma. Kehilangan plasma yang signifikan dapat menyebabkan syok hipovolemik dan kematian. Setelah virus dengue masuk ke dalam tubuh, penderita akan mengalami keluhan dan gejala karena viremia, seperti demam, sakit kepala, mual, nyeri otot, pegal seluruh badan, hiperemia di tenggorok, timbulnya ruam serta pembesaran kelenjar getah bening, hati dan limpa. (Djunaedi, 2006).

a. Demam

Substansi penyebab demam adalah pirogen eksogen (infeksi atau non infeksi) yang berasal dari luar tubuh dimana pirogen eksogen ini merangsang makrofag, monosit, limfosit dan endotel untuk melepaskan *IL-1*, *IL-6*, *TNF α* dan *IFN α* yang selanjutnya disebut pirogen endogen atau pirogen sitokin yang berasal dari dalam tubuh. Ikatan antara pirogen sitokin dan reseptor spesifik yang berada di daerah preoptik hipotalamus merangsang hipotalamus untuk mengaktivasi *fosfolipase-A2* yang melepaskan *asam arakidonat* dari *membran fosfolipid*. Asam arakidonat lalu diubah menjadi *PGE₂* oleh *enzim COX-2* sehingga rangsangan *prostaglandin* tersebut secara langsung dan melalui pelepasan *siklik AMP* memprogram termostat pada temperatur yang lebih tinggi. Pusat panas di hipotalamus dan batang otak mengirim

sinyal agar terjadi peningkatan produksi dan konservasi panas sehingga temperatur tubuh menjadi naik (Djunaedi, 2006).

Bagan. 2 Patofisiologi Demam



Dikutip dari : Buku Demam Berdarah hal. 69

b. Trombositopenia

Trombositopenia merupakan kelainan kelainan hematologis yang di temukan pada sebagian kasus DBD. Nilai trombosit mulai menurun pada masa demam dan mencapai nilai terendah pada masa syok. Jumlah trombosit secara cepat meningkat pada masa kovalesen dan nilai normal tercapai 7-10 hari sejak permulaan penyakit. Trombositopenia dihubungkan dengan meningkatnya megakariosit muda dalam sumsum tulang belakang dan pendeknya masa hidup dari trombosit diduga karena meningkatnya destruksi trombosit oleh sistem retikuloendotel, limpa dan hati. Biasanya jumlah trombosit $<100.000 / \text{mm}^3$ (buku ajar infeksi dan penyakit tropis, 2002).

c. Permeabilitas Vaskuler, Pergeseran Cairan dan Elektrolit

DBD secara spesifik ditandai dengan pergeseran cairan dan protein (terutama albumin) keluar dari kompartemen vaskuler untuk masuk ke dalam rongga usus dan cavitas serosal. (Djunaedi, 2006).

8. Manifestasi Klinis

Manifestasi Klinis DBD dibagi menjadi 3 fase :

a. Fase Demam

DBD diawali dengan demam yang tinggi dengan onset yang mendadak disertai dengan manifestasi *facial flush* dan nyeri

kepala yang muncul segera setelah masa inkubasi akibat infeksi virus Dengue yang berlangsung selama 4-6 hari. Manifestasi klinis yang lain sering kali menyertai fase awal DBD adalah anoreksia, mual, muntah, rasa tak nyaman pada epigastrium dan nyeri abdominal. Biasanya fase demam ini akan berakhir dalam 2-7 hari. Adakalanya temperatur tubuh mencapai 40° - 41° C kejang demam (Djunaedi, 2006).

b. Fase Kritis

Merupakan periode perembesan plasma yang dijumpai pada saat demam mereda (setelah durasi demam 2-7 hari). Bersamaan dengan atau segera setelah penurunan cepat temperatur tubuh terjadi berbagai derajat gangguan sirkulasi dimana pasien umumnya berkeringat, gelisah dan ekstremitas teraba dingin. Pasien juga sering mengeluhkan nyeri perut akut sebelum onset syok. Pasien dengan derajat DBD yang ringan, terjadi perubahan minimal dari tanda vital dan pasien dapat sembuh secara spontan dengan periode singkat terapi. Pasien dengan derajat DBD yang parah biasanya dapat terjadi syok yang ditandai dengan kulit yang teraba dingin, lembap, hipotensi dan pasien tampak lesu dan gelisah. Apabila tidak segera diterapi, kondisi pasien secara cepat menjadi jelek menuju syok disertai denyut nadi yang tak teraba dan tekanan darah yang tak terukur. Dalam keadaan ini, pasien dapat

meninggal dalam waktu 12-24 jam. Fase kritis ini umumnya berakhir setelah 24-48 jam (Djunaedi, 2006).

c. Fase Penyembuhan

Fase ini biasanya berlangsung singkat dan dapat dijumpai bradikardia. Jika tanpa komplikasi, penyakit ini berlangsung antara 7-10 hari (Djunaedi, 2006).

Menurut Anonim (2005), manifestasi klinis DBD sangat bervariasi, WHO (1997) membagi menjadi 4 derajat, yaitu :

a. Derajat I:

Demam selama 2-7 hari disertai gejala-gejala umum yang tidak khas dan manifestasi perdarahan spontan satu-satunya adalah uji tourniquet positif.

b. Derajat II :

Gejala-gejala derajat I, disertai gejala-gejala perdarahan kulit spontan atau manifestasi perdarahan yang lebih berat.

c. Derajat III:

Didapatkan kegagalan sirkulasi, yaitu nadi cepat dan lemah, tekanan nadi menyempit (< 20 mmHg), hipotensi, sianosis disekitar mulut, kulit dingin dan lembab, gelisah.

d. Derajat IV :

Syok berat (*profound shock*), nadi tidak dapat diraba dan tekanan darah tidak terukur.

9. Kriteria Klinis

Kriteria klinis DBD terdiri dari :

- a. Demam tinggi mendadak yang berlangsung selama 2-7 hari.
- b. Manifestasi Perdarahan :
 - (1) Uji Torniquet positif.
 - (2) Perdarahan spontan berbentuk peteki, purpura, ekimosis epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis dan melena.
- c. Hepatomegali.
- d. Syok yang ditandai dengan nadi lembut, cepat, kecil sampai tidak dapat teraba dan tekanan nadi menurun (< 20 mmHg).
- e. Trombositopenia.
- f. Hemokonsentrasi (kenaikan nilai hematokrit sebanyak 20%)
(Adhyatma, 1981).

Diagnosa klinik DBD ditegakkan apabila ditemukan 2 atau 3 gejala klinik tersebut diatas disertai trombositopenia dan hemokonsentrasi (WHO, 1975).

10. Pencegahan

Pencegahan penyakit DBD sangat tergantung pada pengendalian vektornya, yaitu nyamuk *Ae. aegypti*. Pengendalian nyamuk tersebut dapat dilakukan dengan menggunakan beberapa metode yang tepat, yaitu :

a. Lingkungan

Metode lingkungan untuk mengendalikan nyamuk tersebut antara lain dengan PSN, pengelolaan sampah padat, modifikasi

tempat perkembangbiakan nyamuk hasil samping kegiatan manusia, dan perbaikan desain rumah.

b. Biologis

Pengendalian biologis antara lain dengan menggunakan ikan pemakan jentik (ikan adu atau ikan cupang).

c. Kimiawi

Cara pengendalian ini antara lain dengan:

- (1) Pengasapan atau *fogging* (dengan menggunakan *malathion* dan *fenthion*) yang berguna untuk mengurangi kemungkinan penularan sampai batas waktu tertentu.
- (2) Memberikan bubuk abate (*temephos*) pada tempat-tempat penampungan air seperti, gentong air, vas bunga, kolam, dan lain-lain.

Cara yang paling efektif dalam mencegah penyakit DBD adalah dengan mengkombinasikan cara-cara di atas, yang disebut dengan "3M Plus", yaitu menutup, menguras dan mengubur. Selain itu juga melakukan beberapa plus seperti memelihara ikan pemakan jentik, menabur larvasida, menggunakan kelambu pada waktu tidur, memasang kasa, menyemprot dengan insektisida, menggunakan repellent, memasang obat nyamuk, memeriksa jentik berkala dan sebagainya sesuai dengan kondisi setempat sehingga dapat memutus vektor DBD (Wulandari, dkk, 2004).

11. Penatalaksanaan

Penatalaksanaan DD atau DBD dtanpa penyulit adalah:

- 1). Tirah baring
- 2). Makanan lunak dan bila belum nafsu makan di beri minum 1,5-2 liter dalam 24 jam (susu, air dengan gula, atau sirop) atau air tawar ditambah garam.
- 3). Medikamentosa yang bersifat simptomatis, untuk hipereksia dapat di beri kompres, antipiretik golongan asetaminofen, eukinin, atau dipiron dan jangan berikan asetosal karena bahaya perdarahan.
- 4). Antibiotik diberikan bila terdapat kemungkinan terjadi infeksi sekunder

Pada pasien dengan tanda renjatan dilakukan :

- 1) pemasangan infus dipertahankan selama 12-48 jam setelah renjatan diatasi
- 2) Observasi keadaan umum, nadi, tekanan darah, suhu, dan pernafasan tiap jam, serta Hb dan Ht tiap 4-6 jam pada hari pertama selanjutnya tiap 24 jam.

Pada pasien DSS diberi cairan intravena yang diberikan dengan diguyur, seperti NaCl, ringer laktat yang dipertahankan selama 12-48 jam setelah renjatan teratasi. Bila tak tampak perbaikan dapat diberikan plasma atau plasma ekspander atau dekstran atau preparat hemasel sejumlah 15-29 ml/kg berat badan dan dipertahankan selama 12-48 jam setelah renjatan teratasi. Bila pada pemeriksaan