

SKRIPSI

2022

**GAMBARAN KLINIS DAN LABORATORIUM KEJADIAN SYOK PADA PENDERITA
DEMAM BERDARAH DENGUE ANAK DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR PERIODE JANUARI 2018 – JUNI 2022**



Disusun oleh :

Arnisa Amalia

C011191239

Pembimbing :

dr. Kartika Paramita, Sp.PK

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**GAMBARAN KLINIS DAN LABORATORIUM KEJADIAN SYOK PADA PENDERITA
DEMAM BERDARAH DENGUE ANAK DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR PERIODE JANUARI 2018 – JUNI 2022**

Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin

Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat

Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran

Arnisa Amalia

C011191239

Dosen Pembimbing:

dr. Kartika Paramita, Sp. PK

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2023

HALAMAN PENGESAHAN

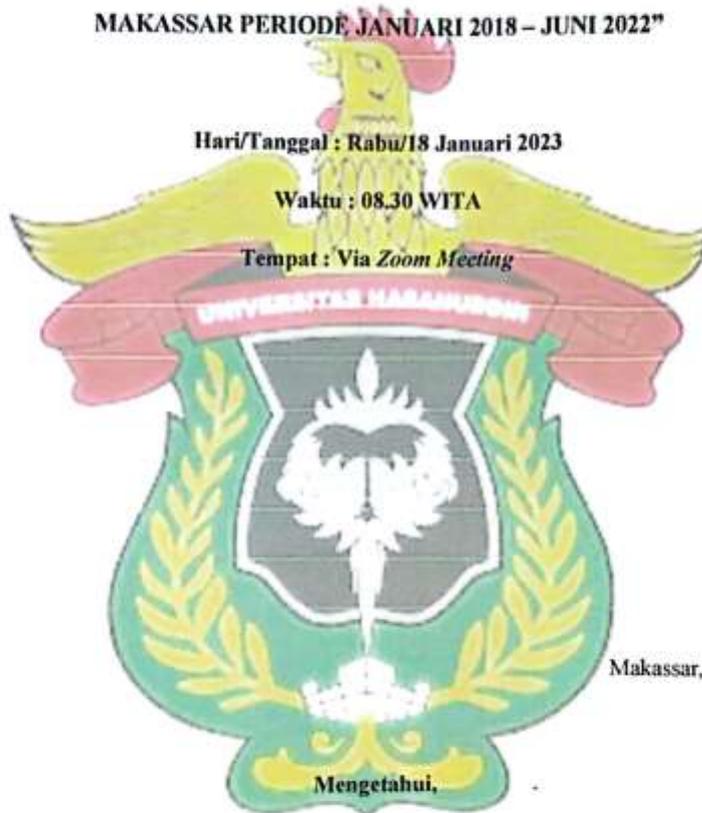
Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

**“GAMBARAN KLINIS DAN LABORATORIUM KEJADIAN SYOK PADA PENDERITA
DEMAM BERDARAH DENGUE ANAK DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR PERIODE JANUARI 2018 – JUNI 2022”**

Hari/Tanggal : Rabu/18 Januari 2023

Waktu : 08.30 WITA

Tempat : Via Zoom Meeting



Makassar, 18 Januari 2023

Mengetahui,

dr. Kartika Paramita, Sp.PK

NIP. 19841022 201212 2003

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Arnisa Amalia
NIM : C011191239
Fakultas / Program Studi : Kedokteran / Pendidikan Dokter Umum
Judul Skripsi : Gambaran Klinis dan Laboratorium Kejadian Syok Pada Penderita Demam Berdarah Dengue Anak Di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2018 – Juni 2022

Telah berhasil dipertahankan dihadapan dewan penguji dan diterima sebagai bahan persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : dr. Kartika Paramita, Sp.PK (.....)

Penguji 1 : Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K) (.....)

Penguji 2 : Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes (.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 18 Januari 2023

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

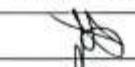
"Gambaran Klinis dan Laboratorium Kejadian Syok Pada Penderita Demam Berdarah Dengue Anak Di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2018 – Juni 2022"

Disusun dan Diajukan Oleh :

Arnisa Amalia

C011191239

Menyetujui
Panitia Penguji

No	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	dr. Kartika Paramita, Sp.PK	Pembimbing	
2	Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K)	Penguji 1	
3	Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes	Penguji 2	

Mengetahui,

Wakil Dekan

Bidang Akademik dan Kemahasiswaan

Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin



Ketua Program Studi Sarjana Kedokteran

Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin

dr. Ririn Nislawati, M.Kes., Sp.M
NIP. 19810118 201912 2 003

**DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Skripsi dengan Judul :

**“GAMBARAN KLINIS DAN LABORATORIUM KEJADIAN SYOK PADA PENDERITA
DEMAM BERDARAH DENGUE ANAK DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR PERIODE JANUARI 2018 – JUNI 2022”**

Makassar, 18 Januari 2023

Pembimbing,



dr. Kartika Paramita, Sp.PK

NIP. 19841022 201212 2003

HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Arnisa Amalia

NIM : C011191239

Program Studi : Pendidikan Dokter Umum

Dengan ini menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain.

Makassar, 18 Januari 2023

Yang menyatakan,



Arnisa Amalia

C011191239

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT atas berkat limpahan Rahmat dan Karunia-Nya sehingga penyusunan skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik. Sholawat dan salam senantiasa tercurahkan kepada baginda Nabi Muhammad SAW yang menjadi suri tauladan bagi seluruh umatnya di muka bumi.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini bukanlah sesuatu yang mudah dan tidak dapat dipungkiri dalam penyusunan skripsi ini terdapat banyak kekurangan atau kesalahan yang telah diperbuat, maka dari itu dengan segenap kerendahan hati penulis memohon maaf dan mengharapkan saran dan kritikan yang sifatnya membangun untuk kesempurnaan skripsi ini.

Pada kesempatan ini penulis ingin mengungkapkan rasa terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada pihak yang sangat memberi andil besar pada penulis, di antaranya kepada:

1. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Sc, Sp.PD-KGH, Sp.GK, FINASIM selaku pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta para wakil dekan yang telah menyediakan fasilitas untuk proses Pendidikan dokter dengan sangat baik, sehingga penulis bisa menuntut ilmu dan pengalaman yang bermakna.
2. dr. Kartika Paramita, Sp. PK, selaku pembimbing akademik dan pembimbing skripsi yang tak sungkan memberikan kesempatan peneliti untuk berkembang lebih melalui penelitian ini dan juga menggunakan waktu sibuknya demi memberikan arahan, saran konstruktif, serta motivasi kepada penulis mulai dari penentuan judul penelitian, penggarapan proposal, penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
3. Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K) dan Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes, selaku dosen penguji yang telah berbaik hati untuk meluangkan waktunya serta selalu memberikan arahan dan masukan dalam penyusunan skripsi ini.
4. Kedua orang tua penulis Arif Supendi, S.Sos, MM dan Hj. Nirwana S.IP serta keluarga besar penulis yang tak henti-hentinya memberikan semangat, doa, kasih, harapan,

saran, dan dukungan baik moril maupun materil kepada Penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.

5. Saudara penulis Aliyah Mukhbita, yang selalu memberikan semangat dan doa untuk penulis agar segera menyelesaikan skripsi ini.
6. Sahabat-sahabat seperjuangan penulis, Dewi Sartika A. Azis, Putri Nabilah Alimuddin, dan Zhafirah Azzah Fakhruddin yang selalu menyemangati dan memberikan warna kehidupan masa kuliah penulis, tidak lupa selalu membantu penulis ketika mengalami kesulitan dalam menjalani kehidupan di kampus.
7. Salah satu sahabat tercinta penulis di Sitdown Comedy, Laurentia Nadia Randa Pongpayung yang selalu sigap dan tidak pernah menolak ketika penulis meminta bantuan, selalu menjadi pendengar yang baik ketika penulis sedang berkeluh kesah, selalu memberikan masukan dan saran ketika penulis sedang kesulitan.
8. Teman-teman F1LA9RIN atas kebersamaan dan dukungan yang diberikan kepada penulis dari awal kuliah hingga saat ini.
9. Serta semua pihak yang terlibat dan tidak dapat disebutkan satu persatu, penulis mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga atas semua dukungan dan bantuannya dalam menyelesaikan skripsi ini.

Akhirnya penulis berharap bahwa apa yang disajikan ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan. Semoga semua ini dapat bernilai ibadah di sisi-Nya Aamiin.

Makassar, 18 Januari 2023

Penulis

Arnisa Amalia

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	i
TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK	Error! Bookmark not defined.
HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xii
ABSTRAK	xiii
ABSTRACT	xiv
BAB 1	15
PENDAHULUAN	15
1.1. Latar Belakang	15
1.2. Rumusan Masalah	20
1.3. Tujuan Penelitian	20
1.3.1 Tujuan Umum.....	20
1.3.2 Tujuan Khusus	21
1.4. Manfaat Penelitian	21
BAB 2	23
TINJAUAN PUSTAKA	23
2.1 Definisi Demam Berdarah Dengue	23
2.2 Epidemiologi Demam Berdarah Dengue	23

2.3	Etiologi Demam Berdarah Dengue	26
2.4	Vektor Demam Berdarah Dengue	27
2.5	Patogenesis Demam Berdarah Dengue	29
2.6	Manifestasi Klinis	32
2.7	Diagnosis.....	35
2.7.1.	Diagnosis Klinis	35
2.7.2.	Diagnosis Laboratoris	35
2.8	Pemeriksaan Laboratorium	38
2.9	Pemeriksaan Radiologi	41
2.10	Penatalaksanaan.....	41
BAB 3	43
KERANGKA KONSEPTUAL HIPOTESIS PENELITIAN	43
3.1	Kerangka Teori	43
3.2	Dasar Penelitian Variabel Penelitian.....	44
3.3	Kerangka Konsep.....	44
3.4	Definisi Operasional	45
3.	Derajat Demam Berdarah Dengue.....	45
4.	Jenis Infeksi	46
5.	Gejala Klinis	46
6.	Hasil Laboratorium	46
BAB 4	47
METODE PENELITIAN	47

4.1	Desain Penelitian	47
4.2	Lokasi dan Waktu Penelitian	47
4.2.1	Lokasi	47
4.2.2	Waktu.....	47
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian	47
4.3.1	Populasi	47
4.3.2	Sampel	48
4.3.3	Teknik Pengambilan Sampel	48
4.4	Kriteria Seleksi.....	48
4.4.1	Kriteria Inklusi.....	48
4.4.2	Kriteria Eksklusi	48
4.5	Alur Penelitian	48
	48
4.6	Manajemen Penelitian.....	49
4.6.1	Pengumpulan Data.....	49
4.6.2	Teknik Pengolahan Data.....	49
4.6.3	Penyajian Data.....	49
4.7	Etika Penelitian	49
BAB 5	50
HASIL PENELITIAN	50
BAB 6	61
PEMBAHASAN	61

BAB 7	74
KESIMPULAN DAN SARAN	74
7.1 Kesimpulan	74
7.2 Saran	74
DAFTAR PUSTAKA	76
LAMPIRAN	83

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Derajat Demam Berdarah Dengue.....	37
Tabel 5. 1 Distribusi karakteristik populasi pasien syok pada penderita Demam Berdarah Dengue anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari 2018 – Juni 2022	50
Tabel 5. 2 Distribusi tanda-tanda vital pasien syok pada penderita Demam Berdarah Dengue anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari 2018 – Juni 2022.....	51
Tabel 5. 3 Distribusi jenis infeksi pasien syok pada Demam Berdarah Dengue anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari 2018 – Juni 2022.....	53
Tabel 5. 4 Distribusi derajat Demam Berdarah Dengue di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari 2018 – Juni 2022.....	53
Tabel 5. 5 Distribusi jenis infeksi pasien syok pada Demam Berdarah Dengue anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari 2018 – Juni 2022.....	54
Tabel 5. 6 Distribusi temuan pemeriksaan fisik pasien syok pada Demam Berdarah Dengue anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari 2018 – Juni 2022.....	55
Tabel 5. 7 Distribusi hasil pemeriksaan lab pasien syok pada Demam Berdarah Dengue di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari 2018 – Juni 2022.	57
Tabel 5. 8 Distribusi penilaian derajat demam berdarah dengue dan Hasil laboratorium pasien syok pada Demam Berdarah Dengue anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari 2018 – Juni 2022.....	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Grafik kasus DBD di Indonesia tahun 2010-2019.....	25
Gambar 2. 2 Grafik incidence rate di Indonesia tahun 2010-2019.....	25
Gambar 2. 3 Etiologi virus dengue	26
Gambar 2. 4 Patogenesis Terjadinya Syok Pada DBD.....	30
Gambar 2. 5 Patogenesis terjadinya perdarahan pada DBD.....	32
Gambar 2. 6 Perjalanan Penyakit Demam Berdarah Dengue.....	34

Arnisa Amalia

dr. Kartika Paramita, Sp.PK

**GAMBARAN KLINIS DAN LABORATORIUM KEJADIAN SYOK PADA PENDERITA
DEMAM BERDARAH DENGUE ANAK DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR PERIODE JANUARI 2018 – JUNI 2022**

ABSTRAK

Latar Belakang : Demam berdarah dengue masih menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat yang ada di dunia salah satunya Indonesia. Virus dengue tersebar hampir di seluruh dunia, terutama di negara tropis dan subtropis. Penyakit demam berdarah dengue mudah menyerang pada manusia karena penyebarannya yang mudah meluas, sehingga menjadi masalah serius terutama jika berlanjut menjadi syok. Kejadian syok pada demam berdarah dengue terjadi karena kebocoran plasma dan hemostasis abnormal. Kebocoran plasma menyebabkan syok, anoksia, bahkan kematian. Dengue shock syndrome adalah keadaan infeksi virus dengue yang berat, disertai semua kriteria demam berdarah dengue dan kegagalan sirkulasi seperti nadi cepat dan lemah, hipotensi, tekanan nadi yang menyempit (<20 mmHg), gelisah, dan akral dingin. Dalam mendiagnosis DBD dapat dilakukan secara klinis atau laboratorium, sebagai acuan klinis dalam mendiagnosis demam berdarah dengue serta klasifikasi dari demam berdarah dengue terutama dalam menilai pasien akan mengalami syok ataupun syok berulang.

Metode : Cross sectional dengan menggunakan desain penelitian deskriptif. Penelitian ini menggunakan status rekam medis pasien dengue shock syndrome anak yang telah didiagnosis oleh dokter di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari 2018 - Juni 2022 dan memenuhi kriteria inklusi.

Hasil : Didapatkan sebanyak 24 sampel yang terdiri karakteristik terbanyak berusia 0 – 9 tahun. Tanda-tanda vital terbanyak ditemukan tekanan darah normal, takikardi, takipnea, dan hipertemia. Jenis infeksi dan derajat terbanyak yaitu sekunder dan derajat III. Gejala klinis yang ditemukan terbanyak mengalami mual muntah dan demam terus menerus. Adapun laboratorium terbanyak yaitu leukopenia dan trombositopenia.

Kesimpulan : Gejala dan hasil laboratorium yang banyak ditemukan pada pasien DSS adalah mual muntah, demam terus menerus, akral dingin, leukopenia, trombositopenia, hemoglobin dan hematocrit yang meningkat, peningkatan enzim SPOT dan SPGT, serta terjadi neutropenia dan limfositosis

Kata Kunci : Dengue Shock Syndrome, Gejala Klinis, Hasil Laboratorium

Arnisa Amalia

dr. Kartika Paramita, Sp.PK

**CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF SHOCK IN CHILDREN'S DENGUE
HEMORRHAGIC FEVER PATIENTS AT RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR PERIOD JANUARY 2018 – JUNE 2022**

ABSTRACT

Background: Dengue hemorrhagic fever is still a public health problem in the world, one of which is Indonesia. Dengue virus is spread almost all over the world, especially in tropical and subtropical countries. Dengue hemorrhagic fever easily attacks humans because of its easy spread, so it becomes a serious problem, especially if it continues into shock. Incidence of shock in dengue hemorrhagic fever occurs due to plasma leakage and abnormal hemostasis. Plasma leakage can cause shock, anoxia and even death. Dengue shock syndrome is a state of severe dengue virus infection, accompanied by all the criteria of dengue hemorrhagic fever and circulatory failure such as fast and weak pulse, hypotension, narrowed pulse pressure (<20 mmHg), restlessness, and cold extremities. Diagnosing DHF can be done clinically or in the laboratory, as a clinical reference in diagnosing dengue hemorrhagic fever and the classification of dengue hemorrhagic fever, especially in assessing whether the patient will experience shock or recurrent shock.

Methods : Cross sectional using a descriptive research design. This study used the medical record status of pediatric dengue shock syndrome patients who had been diagnosed by a doctor at Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar for the period January 2018 - June 2022 and met the inclusion criteria.

Results: There were 24 samples consisting of the most characteristics aged 0-9 years. Most vital signs found normal blood pressure, tachycardia, tachypnea, and hyperthermia. The most common type of infection and degree are secondary and degree III. The most clinical symptoms found were nausea, vomiting and continuous fever. The most common laboratories are leukopenia and thrombocytopenia.

Conclusion: Symptoms and laboratory results that are commonly found in DSS patients are nausea, vomiting, persistent fever, chills, leukopenia, thrombocytopenia, increased hemoglobin and hematocrit, increased SPOT and SPGT enzymes, and neutropenia and lymphocytosis.

Keywords: Dengue Shock Syndrome, Clinical symptoms, Laboratory Results.

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Demam berdarah dengue (DBD) masih menjadi salah satu permasalahan kesehatan bagi masyarakat Indonesia. Penyakit ini dapat terjadi karena gigitan nyamuk *arthropod borne viruses* yaitu *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* yang mana merupakan salah satu dari empat serotipe virus genus *Flavivirus* dari famili *Flaviviridae* (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016). Virus dengue tersebar hampir di seluruh dunia, terutama di negara tropis dan subtropis, dengan variasi lokal risiko yang dipengaruhi oleh iklim (musim penghujan), factor sosial, dan lingkungan. (World Health Organization, 2022).

Jumlah kasus demam berdarah yang pernah dilaporkan secara global meningkat lebih dari 8 kali lipat selama tahun 2000 sampai tahun 2019 yang dimana jumlah kasus pada tahun 2000 mencapai 505.430 kasus dan pada tahun 2019 mencapai 5,2 juta kasus, semua wilayah terkena dampaknya dan penularan DBD tercatat di Afghanistan untuk pertama kalinya. Wilayah Amerika melaporkan 3,1 juta kasus demam berdarah dengan lebih dari 25.000 diklasifikasikan sebagai *severe*, namun angka kematiannya menurun dibandingkan tahun sebelumnya. Wilayah Asia kasus yang tinggi di laporkan di Bangladesh (101.000), Malaysia (131.000), Filipina (420.000), dan Vietnam (320.000). Jumlah kasus DBD menurun pada tahun 2020 dan 2021 karena data yang dilaporkan belum lengkap akibat dari pandemi COVID-19 (World Health Organization, 2022).

Demam berdarah masih menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat yang utama di Indonesia sejak tahun 1968. Selama tahun 2020 tercatat kasus DBD sebanyak 95.893 yang tersebar di 472 kabupaten/kota di 34 Provinsi. Kematian akibat DBD terjadi di 219 kabupaten/kota (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Selanjutnya pada tahun 2021 terdapat

71.796 kasus dan terdapat 696 kasus kematian. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021). Tahun 2021 sampai dengan minggu ke – 50, Provinsi Jawa Barat menduduki kasus DBD paling banyak dengan jumlah 17.892 kasus dan terdapat 162 kasus kematian sedangkan Provinsi Papua memiliki kasus DBD yang paling sedikit sekitar 11 kasus dan tanpa kasus kematian. Jumlah kasus yang ada di Provinsi Sulawesi Selatan mencapai 2.712 kasus dan 27 jumlah kematian, sehingga membuat Sulawesi Selatan termasuk dalam salah satu provinsi dengan kasus DBD yang cukup banyak karena menempati posisi ke – 4 baik dalam kasus DBD maupun kematian akibat DBD setelah Provinsi Jawa Barat, Provinsi Jawa Timur, dan Provinsi Nusa Tenggara Barat (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021).

Adapun data dari Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan 2020, pada tahun 2019 Kota Makassar masuk ke dalam 10 dari 24 Kabupaten/Kota penyumbang terbanyak kasus DBD dengan jumlah 268 kasus setelah Kabupaten Pangkep dengan jumlah 517 kasus, Kabupaten Gowa 474 kasus, Kabupaten Maros 402 kasus, Kabupaten Wajo 297 kasus, dan Kabupaten Bulukumba 275 kasus (Dinkes Sulawesi Selatan, 2020).

Demam Berdarah Dengue merupakan penyakit menular yang disebabkan karena virus dengue dengan gejala klinis berupa demam tinggi yang mendadak, nyeri otot, kelelahan, nyeri tulang, dan ada juga gejala yang timbul berupa perdarahan, pembesaran hepar dan syok. Kriteria laboratorium adalah adanya leukopenia, penurunan jumlah trombosit $<100.000/\text{mm}^3$ (trombositopenia) dan terjadi pula peningkatan hematokrit $>20\%$ (hemokonsentrasi). Dua kriteria klinis pertama ditambah trombositopenia dan hemokonsentrasi cukup untuk menegakkan diagnosis demam berdarah dengue (Kulkarni, Pujari dan Gupta, 2021).

Gambaran klinis dari terjadinya infeksi virus dengue biasanya tidak spesifik, gejala yang timbul dapat serupa dengan penyakit lain seperti demam tifoid, leptosis, dan penyakit lainnya. Manifestasi klinis yang timbul akibat dari infeksi virus ini dapat menimbulkan berbagai kondisi yaitu asimtomatik, demam ringan non spesifik (*undifferentiated febrile illness*), ada yang akan

menderita demam berdarah yang tidak menyebabkan kebocoran plasma, ada juga yang bentuknya lebih parah yaitu demam berdarah dengue dan sindrom syok dengue (Kemenkes, 2020).

Diagnosis DBD hanya berdasarkan gejala klinis tidak dapat diandalkan karena gejala klinisnya tidak spesifik, sehingga diharuskan untuk melakukan pemeriksaan laboratorium tambahan untuk memastikan infeksi dengue. Pemeriksaan darah yang sering dilakukan pada pasien Demam berdarah dengue adalah pemeriksaan darah lengkap terdiri dari leukosit, trombosit, hematokrit, dan hemoglobin. Sedangkan untuk diagnosis serologi dilakukan berdasarkan pada meningkatnya titer antibody IgG atau IgM. Hasil pemeriksaan dipengaruhi apakah infeksi dengue terjadi secara primer atau sekunder (Soedarto, 2012).

Deteksi antigen virus dengue non-structural protein 1 (NS1) akhir-akhir ini berguna untuk mendeteksi infeksi virus dengue. Pemeriksaan ini menggunakan sampel serum dan plasma. Hasil pemeriksaan NS1 bisa dibaca antara 15-30 menit, hasilnya bisa positif atau negatif. Pemeriksaan NS1 dapat dikombinasikan dengan pemeriksaan IgM/IgG.

Dari pemeriksaan serologis, penderita yang menunjukkan antibodi IgM positif menunjukkan bahwa penderita tersebut mengalami infeksi virus dengue untuk pertama kali atau infeksi primer. Sedangkan penderita yang menunjukkan antibodi IgG positif menandakan bahwa penderita mengalami infeksi sekunder, yaitu infeksi untuk kedua kalinya oleh virus yang sama dari serotipe yang berbeda. Pada infeksi sekunder antibodi IgM mungkin positif ataupun negatif. Penderita yang menunjukkan antibodi IgM dan IgG negatif menunjukkan bahwa penderita tidak terinfeksi virus dengue, tetapi disebabkan oleh infeksi lain, meskipun trombosit turun atau mengalami hemokonsentrasi (Taufik dkk, 2007). Penderita yang mengalami infeksi sekunder memiliki kecenderungan terjadinya syok lebih tinggi karena akan menyebabkan gejala yang lebih parah seperti nyeri abdomen, muntah, dan perdarahan. Adapun peningkatan enzim hati, trombositopenia, dan

hipoalbuminemia juga tinggi pada infeksi sekunder dibandingkan dengan infeksi primer.

Penyakit DBD mudah menyerang pada manusia karena penyebarannya yang mudah meluas, sehingga menjadi masalah serius terutama jika berlanjut menjadi syok. Penyakit ini dapat menjadi 5% kemungkinan penyebab terjadinya kematian, namun jika berkembang menjadi Dengue Shock Syndrome maka angka kematian akibat infeksi dari virus ini akan mengalami peningkatan menjadi 40% - 50% (Batari, Maromon and Tjeng, 2020). Angka kejadian syok akibat demam berdarah dengue di Indonesia bervariasi antara 11,2-42%. Hadinegoro melaporkan angka kejadian demam berdarah dengue yang disertai dengan syok yang terjadi di rumah sakit di Indonesia mencapai 16% - 40% dengan angka kematian antara 5,7% sampai 50% (Ugi and Damayanti, 2019).

Dengue shock syndrome adalah keadaan infeksi virus dengue yang berat, disertai semua kriteria demam berdarah dengue dan kegagalan sirkulasi seperti nadi cepat dan lemah, hipotensi, tekanan nadi yang menyempit (<20 mmHg), gelisah, dan akral dingin.

Pada penderita syok akibat demam berdarah dengue akan mengalami kegagalan sirkulasi akibat hilangnya plasma dalam darah akibat peningkatan permeabilitas kapiler darah yang ditandai dengan penyempitan pembuluh darah, nadi lemah dan cepat (tidak teraba), hipotensi atau tekanan nadi menyempit (<20 mmHg), kulit dingin dan lembab, gelisah, bibir sianosis, lesu, letargi, dan peningkatan kadar hematocrit secara terus menerus walaupun telah diberi cairan sehingga menyebabkan syok/syok berat (World Health Organization, 2009).

Sindrom syok dengue biasanya terjadi pada demam berdarah dengue derajat III dan derajat IV. Demam berdarah dengue derajat III ditandai dengan kegagalan sirkulasi ringan, perdarahan spontan, penurunan tekanan nadi, gelisah, dan kulit teraba dingin atau lembab terutama pada ujung hidung, jari tangan, dan kaki. Pada demam berdarah dengue derajat IV

terdapat tanda yang mirip dengan derajat III ditambah syok berat dengan penurunan kesadaran, nadi tidak teraba, tekanan darah tidak terukur, asidosis, dan sianosis. Kebocoran plasma pada sindrom syok dengue sangat masif sehingga dapat menyebabkan syok hipovolemik (Garna, 2012).

Gambaran laboratorium yang dialami oleh penderita dengue shock syndrome didapatkan adanya leukopenia, trombositopenia, dan peningkatan hematocrit. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Setya Budi hasil laboratorium yang diambil menunjukkan penderita dengan leukosit $<4000/\text{mm}^3$ sebanyak 8 (25%) penderita sedangkan leukosit $<4000 - 10000/\text{mm}^3$ sebanyak 24 (75%). Jumlah leukosit sangat bervariasi pada penderita demam berdarah dengue, biasanya akan menurun pada fase demam dan akan kembali normal pada masa pemulihan. Adapun pemeriksaan trombosit yang dilakukan pada 32 penderita, didapatkan trombosit $<50000/\text{mm}^3$ dimana pada penderita mengalami trombositopenia sedangkan pemeriksaan hematocrit didapatkan $>42\%$ pada semua penderita (Budhy and Muid, 2012). Penelitian oleh Tantracheewathorn dkk menemukan bahwa factor resiko terjadinya dengue shock syndrome adalah perdarahan, infeksi dengue sekunder, dan kemokonsentrasi yang lebih dari 22%, adapun kadar trombosit memiliki hubungan signifikan terhadap kejadian dengue shock syndrome pada pasien demam berdarah dengue (Podung, Tatura and Mantik, 2021).

Kejadian syok pada demam berdarah dengue terjadi karena kebocoran plasma dan hemostasis abnormal. Kebocoran plasma menyebabkan syok, anoksia, bahkan kematian. Mendeteksi sedini mungkin kebocoran plasma dan mengganti cairan menjadi adekuat saat terjadi serangan akan mencegah syok. Kebocoran plasma dan menurunnya jumlah trombosit terjadi selama transisi dari fase febris ke fase kritis yang akan terjadi pada hari ke 3-5 sakit. Oleh sebab itu, tingkat kewaspadaan harus di perhatikan terutama dimasa kritis. Selain itu perlu diwaspadai secara ketat ada tidaknya kebocoran plasma dan perdarahan dan memantau jumlah trombosit dan kadar hematokrit (Kurniawan, 2015).

Dalam mendiagnosis demam berdarah dengue dapat dilakukan secara klinis atau laboratorium menjadi acuan klinis dalam mendiagnosis demam berdarah dengue serta klasifikasi dari demam berdarah dengue. Manifestasi klinis yang diderita pasien demam berdarah dengue sangat bervariasi, ditambah dengan patogenesis yang kompleks, dan serotipe virus yang berbeda di setiap daerah, sehingga mengalami kesulitan dalam memprediksi perjalanan penyakit demam berdarah dengue, terutama dalam menilai pasien akan mengalami syok ataupun syok berulang. (Raihan, Hadinegoro and Tumbelaka, 2016).

Berdasarkan uraian permasalahan di atas, maka peneliti terdorong untuk mengkaji Gambaran Klinis dan Laboratorium Kejadian Syok pada Demam Berdarah Dengue Anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2021 – Juli 2022' untuk mengantisipasi syok sejak dini.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yaitu bahaya kejadian syok pada DBD, maka rumusan masalah yang harus diteliti dari penelitian ini adalah “Bagaimana Gambaran Klinis dan Laboratorium Kejadian Syok pada Penderita Demam Berdarah Dengue Anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2021 – Juli 2022?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui Gambaran Klinis dan Laboratorium Kejadian Syok pada Penderita Demam Berdarah Dengue Anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2018 – Juni 2022.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui tanda-tanda vital pasien syok pada Demam Berdarah Dengue anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada periode Januari 2018 – Juni 2022
- b. Untuk mengetahui derajat infeksi pasien syok pada Demam Berdarah Dengue anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada periode Januari 2018 – Juni 2022
- c. Untuk mengetahui jenis infeksi penyakit pasien syok pada Demam Berdarah Dengue anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada periode Januari 2018 – Juni 2022
- d. Untuk mengetahui gejala klinis pasien syok pada Demam Berdarah Dengue anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada periode Januari 2018 – Juni 2022
- e. Untuk mengetahui hasil laboratorium pasien syok pada Demam Berdarah Dengue anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada periode Januari 2018 – Juni 2022

1.4. Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini :

1. Bagi Masyarakat

Untuk menambah pengetahuan dan wawasan masyarakat tentang penyakit demam berdarah dan meningkatkan kewaspadaan terhadap terjadinya syok akibat penyakit Demam Berdarah Dengue.

2. Bagi Peneliti

Untuk menambah wawasan peneliti mengenai gambaran klinis dan laboratorium kejadian syok pada penderita DBD di RSUP Dr, Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2018 – Juni 2022.

3. Bagi Instansi terkait

Untuk memberikan informasi mengenai distribusi pasien DSS di fasilitas layanan kesehatan primer, sehingga dapat dilakukan pencegahan berupa deteksi dini, dan perawatan penderita DSS.

4. Bagi ilmu pengetahuan

- a. Penelitian ini dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk penelitian lebih lanjut tentang penyakit DSS.
- b. Sebagai bahan masukan dan rujukan penelitian selanjutnya.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Demam Berdarah Dengue

Demam berdarah dengue merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus dengue yang menyebar ke manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes* (*Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*) yang terinfeksi (NIH, 2016). Dulu penyakit ini disebut demam patah tulang (*break-bone*) karena mengakibatkan nyeri sendi dan nyeri otot yang sangat parah sehingga akan merasa sakit seperti patah tulang. Setengah dari populasi yang ada dunia, ada sekitar 4 miliar orang yang bertempat tinggal di daerah yang berisiko terkena demam berdarah dengue. (CDC, 2021). Nyamuk ini menularkan virus di daerah yang tropis dan subtropis di dunia, sehingga menjadi infeksi yang endemic di beberapa bagian dunia. Pada DBD manifestasi klinis yang biasa terjadi berupa demam, nyeri sendi dan otot, nyeri retroorbital, sakit kepala, dan dapat juga mengalami perdarahan seperti mimisan atau gusi berdarah, dapat pula disertai dengan ruam, diatesis hemoragik, trombositopenia, dan limfadenopati (Kemenkes RI, 2016). Selain itu, demam berdarah dengue juga dapat terjadi rembesan plasma yang ditandai dengan penimbunan cairan pada rongga tubuh atau hemokonsentrasi. Manifestasi perdarahan biasanya akan didahului dengan munculnya tanda khas demam berdarah dengue berupa peteki pada tubuh, penyakit ini akan menjadi lebih parah jika penderita mengalami shock bahkan akan meninggal dunia. (Putu nova helinayati, 2017).

2.2 Epidemiologi Demam Berdarah Dengue

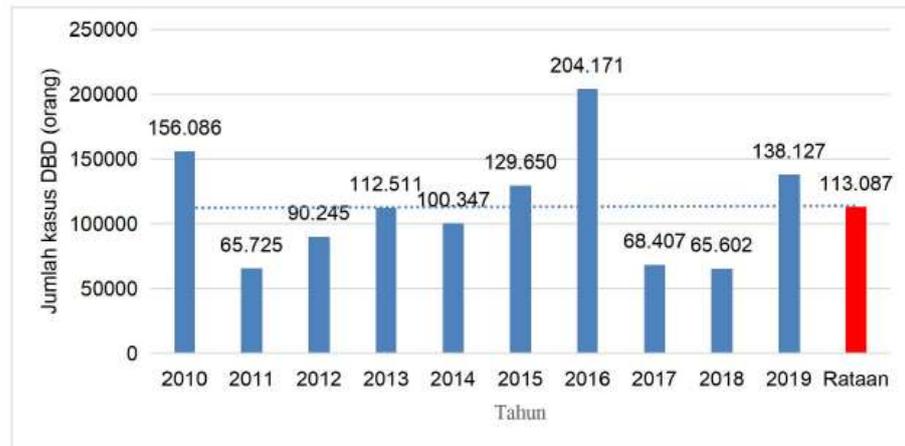
WHO menyebutkan ada sekitar 2,5 miliar orang di dunia yang berisiko mengalami demam berdarah dengue, terutama masyarakat yang bertempat tinggal di negara beriklim tropis dan subtropis. Setiap tahunnya di seluruh dunia, terdapat sebanyak 50 juta kasus terjadinya infeksi virus dengue, terutama di kawasan Asia Pasifik Barat dan Asia Tenggara yang mengalami penyakit demam berdarah dengue sebanyak 75% beban dari

penyakit global. (Saputri, 2016). DBD ini mendapatkan perhatian diseluruh dunia terutama di Asia karena menjadi penyebab paling utama terjadinya kesakitan dan kematian. Sebanyak 500.000 penderita demam berdarah dengue harus dirawat di rumah sakit dan sebagian besar penderitanya merupakan anak-anak di bawah usia 5 tahun dan 2,5% di antaranya meninggal. (Syakir, 2020).

Secara global penyakit DBD telah menginfeksi lebih dari 100 juta manusia pertahun dan menyebabkan kematian 20-25.000 kematian di berbagai negara (Schaefer, Panda and Wolford, 2022).

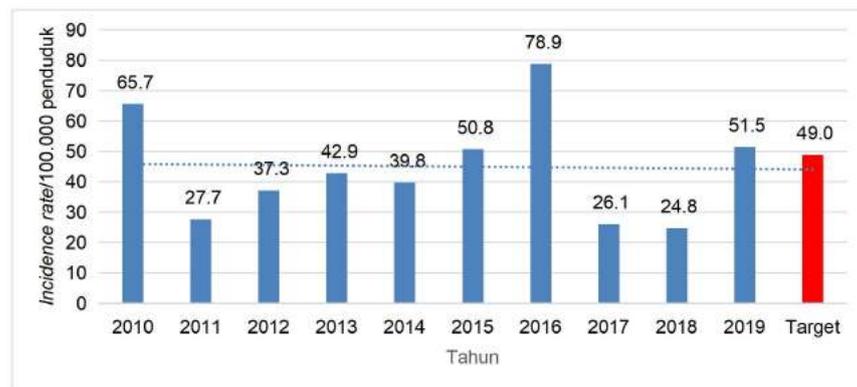
Data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, kasus DBD di Indonesia lebih banyak pada usia 15-44 tahun (31,54%), kedua pada usia 5-14 tahun (30,46%), ketiga pada usia >44 tahun (24,73%), keempat pada usia 1-4 tahun (10,68%), dan terakhir pada golongan usia <1 tahun (2,60%). (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2021).

Demam Berdarah Dengue pertama kali ditemukan di Filipina tahun 1953 dan mulai menyebar di berbagai negara. Sedangkan di Indonesia ditemukan pertama kali pada tahun 1968 di Surabaya, jumlah penderita saat itu mencapai 58 orang dengan kematian 24 orang (41,3%) (Asep, 2014). Konfirmasi virologisnya didapatkan pada tahun 1970. Epidemic pertama diluar Jawa dilaporkan pada tahun 1972 yang berada di Sumatera Barat dan Lampung, lalu pada tahun 1973 disusul oleh Riau, Sulawesi Utara dan Bali (Zein, 2012). Pada tahun 2019, terdapat 138.127 kasus demam berdarah dengue dengan *Incidence Rate* sebesar 51,5 per 100.000 penduduk. Kasus demam berdarah dengue tersebut mengalami penurunan dibandingkan tahun 2016 sebanyak 204.171 kasus dengan *Incidence Rate* 78,9 per 100.000 penduduk. (Arisanti *et al.*, 2021).



Sumber : Profil Kesehatan Indonesia tahun 2011-2020

Gambar 2. 1 Grafik kasus DBD di Indonesia tahun 2010-2019



Sumber : Ditjen P2P Kemenkes RI tahun 2020

Gambar 2. 2 Grafik incidence rate di Indonesia tahun 2010-2019

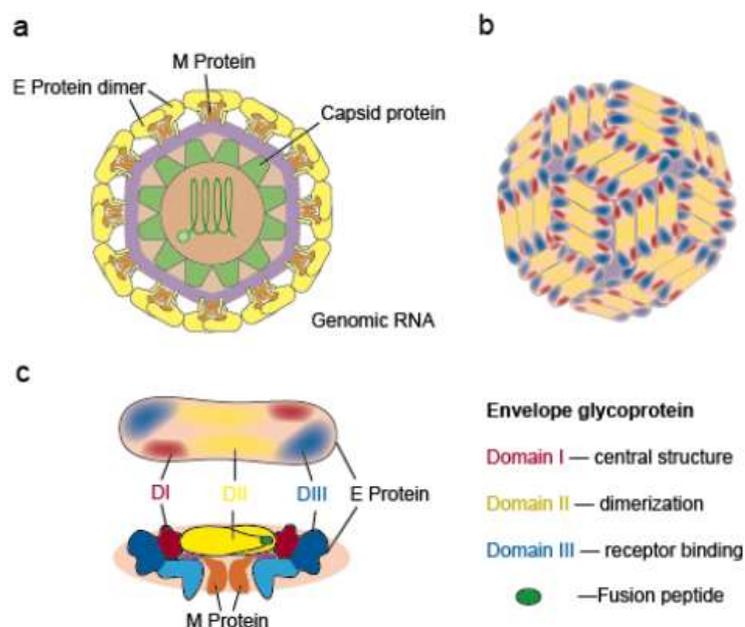
Berdasarkan trias epidemiologi, morbiditas dan mortalitas DBD ada di berbagai daerah disebabkan oleh 3 faktor yaitu: faktor penjamu (*host*), faktor *environment* (lingkungan), dan faktor *agent* (penyebab penyakit).

Faktor penjamu berkaitan dengan manusia yang menjadi pemicu atau berpengaruh terhadap jumlah kasus DBD meliputi umur, ras, jenis kelamin, pekerjaan, imunitas, dan status gizi. Factor lingkungan berkaitan dengan kondisi rumah yang memiliki banyak tanaman hias atau tanaman pekarangan,

keberadaan pakaian yang menggantung dan curah hujan yang tinggi menjadi tempat yang disenangi nyamuk untuk hinggap. Faktor agen berkaitan dengan virus dengue yang menginfeksi manusia lewat gigitan nyamuk *Aedes Aegypti* atau nyamuk *Aedes Albopictus* (Saputri, 2016).

2.3 Etiologi Demam Berdarah Dengue

Diketahui penyebab terjadinya DBD adalah karena infeksi virus dengue. Virus dengue termasuk dalam kelompok *B Arthropoda Borne Virus (arboviruses)* yang dikenal sebagai genus *Flavivirus*, famili *Flaviridae* (Ni Luh Putu, 2019). Virus ini merupakan virus yang mempunyai nukleokapsid ikosahedral dan dibungkus oleh lapisan kapsul lipid (Putri, Widiani and Arivo, 2019). Genom virus dengue (urutan kromosom) panjangnya sekitar 11.000 dan terdiri dari tiga gen protein struktural, yaitu nukleokapsid atau protein core (C), membrane-associated protein (M) dan envelope protein (E) dan gen protein non-struktural (NS) (Syakir, 2020). Terdapat 7 gen nonstruktural (NS) yang dapat berperan dalam replikasi virus, yaitu NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, dan NS5. Envelope glycoprotein atau NS1 dapat digunakan untuk menentukan diagnosis dan sifat patologi virus..



Gambar 2. 3 Etiologi virus dengue

Virus dengue mempunyai 4 serotipe yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4 yang dapat menular melalui gigitan nyamuk *Aedes* (*Aedes Aegypti* atau *Aedes Albopictus*). Infeksi oleh satu serotipe menghasilkan antibodi terhadap virus tersebut, namun antibodi yang terbentuk untuk serotipe lainnya sangat kecil, sehingga tidak dapat memberikan perlindungan yang memadai terhadap serotipe lain dan infeksi sekunder dengan serotipe lain akan meningkatkan risiko DBD berat. (Sagala, 2021). Di berbagai daerah di Indonesia sudah ditemukan keempat serotype virus tersebut dan yang terbanyak adalah tipe 2 dan tipe 3. Tipe 3 ini merupakan serotype virus yang dominan dan banyak menyebabkan kasus yang berat, kemudian disusul oleh tipe 2, tipe 1, dan tipe 4 (Asep, 2014).

2.4 Vektor Demam Berdarah Dengue

Vektor penyakit DBD adalah nyamuk *Aedes Aegypti* dan *Aedes Albopictus* terutama untuk negara-negara Asia, Filipina dan Jepang (Wati, 2012). *Aedes Aegypti* menjadi vector epidemic yang paling utama, adapun spesies lainnya seperti *Aedes Albopictus*, *Aedes Polynesiensis*, *Aedes Scutellaris*, dan *Aedes Niveus* dianggap sebagai vector sekunder karena mempunyai daerah distribusi geografis sendiri-sendiri yang terbatas dan menjadi vector yang kurang efisien (Kemenkes, 2020).

Bentuk ukuran dari *Aedes Aegypti* yang dewasa lebih kecil dari nyamuk *Culex Quinquefasciatus*) dan memiliki warna dasar hitam dengan bintik-bintik putih yang ada pada badannya terutama dibagian kaki *Aedes Aegypti* yang mempunyai morfologi khas yaitu gambaran lira (*lire-form*) putih yang ada pada punggungnya (mesonotum). Vector penularan dari DBD adalah nyamuk *Aedes* betina. Morfologi antara nyamuk *Aedes aegypti* betina dan jantan terletak pada perbedaan morfologi antena, *Aedes aegypti* jantan memiliki antena berbulu lebat sedangkan betina memiliki rambut agak jarang/tidak lebat (Kemenkes, 2020).

Vektor DBD hidup di daerah tropis dan hidup di genangan air bersih seperti bekas tempat penampungan air hujan di wadah bekas (container) misalnya gentong, ember, dan di bak mandi yang jarang dikuras. Hal ini dapat menyebabkan perkembangbiakan *Aedes aegypti* di lingkungan rumah.

Aedes aegypti akan mulai menggigit terutama pagi dan sore hari ketika menjelang malam atau matahari mulai terbenam. *Aedes aegypti* betina yang sedang bertelur dapat bertahan selama beberapa bulan sampai menemukan air untuk telurnya menetas (Arif, 2021). Perindukan terjadi pada suhu air antara 25-32°C, waktu yang dibutuhkan untuk pertumbuhan dan perkembangan *Aedes aegypti* dari telur hingga nyamuk berkisar antara 8-15 hari, dan suhu ini merupakan suhu yang paling optimal. Apabila suhu air berada di bawah 24°C atau lebih rendah dari suhu optimal, waktu pertumbuhan dan perkembangan nyamuk aedes menjadi lebih lama dari yang seharusnya. Sedangkan pada pH air stabil, pertumbuhan dan perkembangan *Aedes aegypti* pra-dewasa menjadi lebih cepat dibandingkan dengan pH asam atau basa (Sagala, 2021).

Usia merupakan salah satu faktor internal yang berhubungan dengan aktivitas sehari-hari baik yang dilakukan di dalam maupun di luar rumah, karena nyamuk *Aedes aegypti* memiliki kebiasaan menggigit pada pagi dan sore hari. Sehingga anak lebih berisiko mengalami dengue syok sindrom karena lebih banyak beraktivitas di luar ruangan. Berdasarkan penelitian dari Rampangan RSUD Manado yang menyebutkan bahwa kerentanan terhadap syok relatif konstan pada usia 4-12 tahun dan menurun pada usia remaja dan dewasa, hal ini dikarenakan pada anak yang lebih muda endotel kapiler lebih rentan terhadap pelepasan sitokin sehingga terjadi peningkatan dalam permeabilitas kapiler. Kejadian DSS pada anak terjadi karena meningkatnya paparan terhadap nyamuk, dimana anak lebih banyak bermain di luar ruangan (rumah), replikasi virus aktif dan infeksi sekunder (Pothapregada et al, 2015). Selain itu juga dapat disebabkan oleh struktur mikrovaskular yang lebih banyak dan permeabilitas yang lebih mudah meningkat.

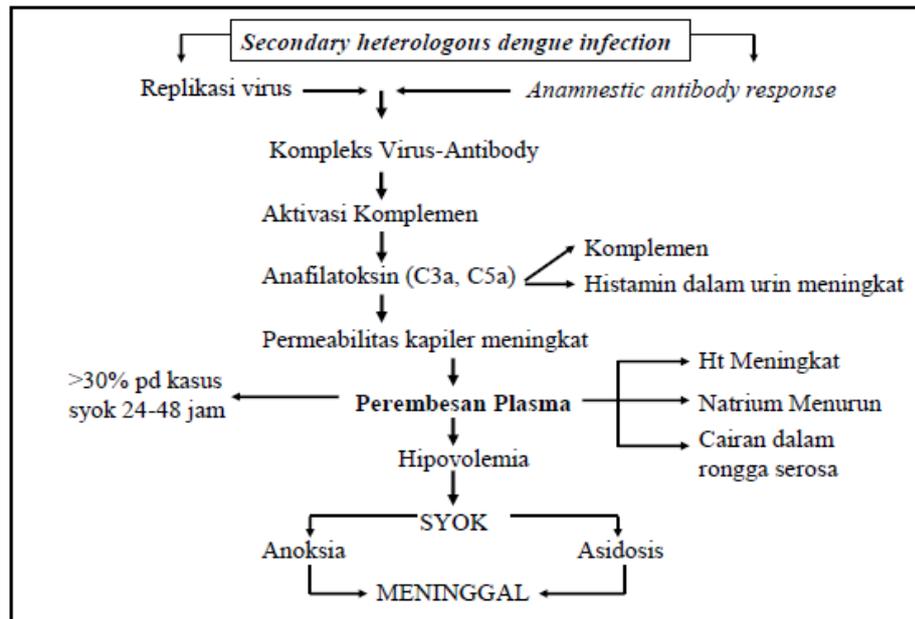
2.5 Patogenesis Demam Berdarah Dengue

Meskipun demam berdarah dan demam berdarah dengue disebabkan oleh virus yang sama, namun mekanisme patofisiologinya berbeda sehingga menghasilkan perbedaan klinis. Perbedaan tersebut antara lain penurunan volume plasma, permeabilitas dinding pembuluh darah yang tinggi, terjadinya tekanan darah rendah, diabetes hemoragik dan trombositopenia. Hematokrit yang tinggi pada pasien syok akan menunjukkan bahwa syok disebabkan oleh kebocoran plasma ke daerah ekstrasvaskuler, diduga karena proses imunologis. (Asep, 2014).

Virus dengue yang ada di dalam tubuh nyamuk yang menggigit manusia akan masuk ke tubuh kemudian menuju ke organ target yaitu sel kuffer hati, kelenjar getah bening, endotel pembuluh darah, paru-paru dan sumsum tulang, selanjutnya virus ini akan ditangkap oleh sel makrofag. (Ni Luh Putu, 2019). Viremia akan terjadi dalam 2 hari sebelum gejala mulai muncul dan akan berakhir ketika gejala demam muncul setelah 5 hari. Sel makrofag dalam tubuh akan menangkap virus tersebut, kemudian akan menjadi APC (*Antigen Presenting Cell*). Menempelnya antigen pada makrofag akan mengaktifkan sel T-helper lalu menarik makrofag lain di sekitarnya untuk memfagositosis virus yang lebih banyak. Kemudian T-helper akan mengaktifkan sel T-sitotoksik yang bekerja melisiskan makrofag yang telah difagositosis oleh virus. Dan akan mengaktifkan sel B untuk dapat mengeluarkan antibodi. Ada 3 jenis antibodi yang dikenal yaitu antibodi netralisasi, antibodi hemaglutinasi, antibodi fiksasi komplementer (Sukawati S, 2013).

Saat ini terdapat teori yang digunakan untuk menjelaskan pathogenesis demam berdarah dengue dan sindrom syok dengue yang masih menjadi kontroversial yaitu *The Secondary Heterologous Infection Hypothesis*. Teori ini menyebutkan bahwa ketika seseorang terkena infeksi sekunder oleh salah satu serotipe virus dengue, maka akan terjadi proses kekebalan terhadap infeksi serotipe virus dengue tersebut dalam kurun waktu

yang lama. Namun jika orang tersebut terkena infeksi sekunder oleh serotipe virus dengue yang lain, maka akan menimbulkan infeksi yang lebih berat. Hal ini terjadi karena antibody heterolog yang sudah ada pada infeksi primer akan mengenai virus lain dan akan membentuk kompleks dengan serotype baru antigen-antibodi yang akan berikatan dengan Fc reseptor dari membrane sel leukosit terutama sel makrofag (Ni Luh Putu, 2019).



Gambar 2. 4 Patogenesis Terjadinya Syok Pada DBD

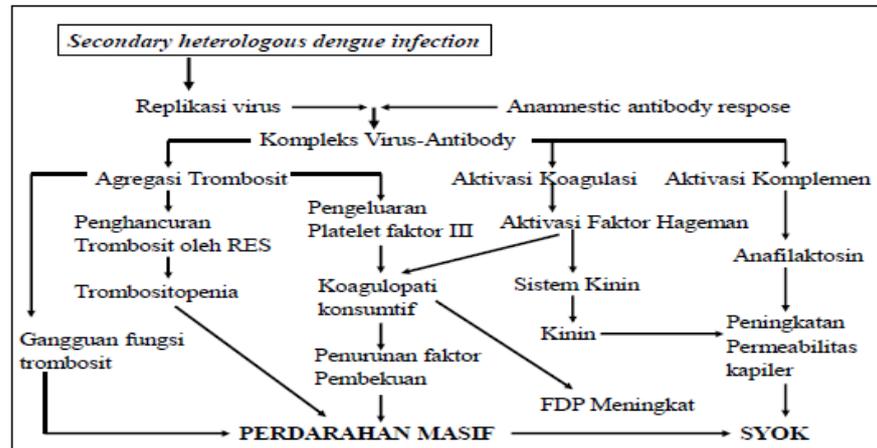
Sebagai akibat dari infeksi kedua jenis virus dengue yang berbeda pada pasien dengan kadar antibodi anti dengue yang rendah, respon antibodi anamnestic yang akan terjadi dalam beberapa hari mengakibatkan proliferasi dan transformasi limfosit imun dengan memproduksi titer anti-antibodi yang tinggi, antibodi IgG dengue. Replikasi virus dengue terjadi sebagai akibat adanya sejumlah besar virus. Semua hal ini kemudian akan menghasilkan pembentukan kompleks antigen-antibodi (*virus antibody complex*) yang akan mengaktifkan sistem komplemen (Asep, 2014).

Terjadinya pelepasan pada C3a dan C5a dari aktivasi C3 dan C5 sebabkan tingginya permeabilitas dinding pembuluh darah dan kebocoran plasma dari endotel pembuluh darah. Pada penderita syok berat, volume

plasma dapat berkurang lebih dari 30% dan bertahan selama 24-48 jam. Rembesan plasma yang erat kaitannya dengan peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah dibuktikan dengan peningkatan kadar hematokrit, penurunan kadar natrium dan adanya cairan pada rongga serosa (efusi pleura dan asites). Syok yang tidak ditangani dengan adekuat akan mengakibatkan asidosis dan anoksia yang dapat menjadi fatal, oleh sebab itu penanganan syok sangat penting untuk mencegah kematian.

Dalam memberikan respon pada infeksi virus dengue, kompleks antigen-antibodi akan mengaktifkan sistem komplemen dan mengaktifkan sistem koagulasi melalui kerusakan sel endotel pembuluh darah. Keduanya akan sebabkan perdarahan pada demam berdarah dengue. Terjadinya agregasi trombosit sebagai akibat dari adanya perlekatan kompleks antigen-antibodi pada membran trombosit sehingga terjadi pelepasan *Adenosin diphosphat*, kemudian trombosit tersebut akan dihancurkan oleh *Reticulo Endothelial System*, dan menyebabkan terjadi trombositopenia. Agregasi trombosit menyebabkan pelepasan platelet faktor III sehingga terjadi koagulopati konsumtif (KID; koagulasi intravaskular diseminata), yang ditandai dengan peningkatan *Fibrinogen Degradation Product* yang mengakibatkan penurunan faktor pembekuan (Sukawati S, 2013).

Terjadinya agregasi trombosit juga menyebabkan fungsi trombosit terganggu, sehingga meskipun jumlah trombosit masih cukup banyak namun tidak berfungsi dengan baik. Adapun disisi lain, aktivasi koagulasi akan menyebabkan aktivasi faktor Hageman yang mengakibatkan aktivasi sistem kinin, sehingga memacu timbulnya peningkatan permeabilitas kapiler yang mempercepat syok. Jadi, perdarahan masif pada DBD terjadi akibat adanya trombositopenia, penurunan faktor pembekuan, fungsi trombosit yang abnormal, dan kerusakan dinding endotel kapiler yang pada akhirnya perdarahan akan memperparah terjadinya syok.



Gambar 2. 5 Patogenesis terjadinya perdarahan pada DBD

Pasien Demam Berdarah Dengue dengan perdarahan dan hemokonsentrasi akan mengalami tanda-tanda syok lebih awal. Pendarahan adalah salah satu komplikasi yang ditakuti karena kondisi dimana terjadi perdarahan akan memperparah hilangnya volume plasma akibat kebocoran, sehingga mempercepat terjadinya syok. Adanya perdarahan menjadi salah satu prognosa syok, walaupun tidak membedakan sumber perdarahan dari mukosa atau dari saluran cerna.

Perdarahan pada infeksi dengue dapat disebabkan oleh vaskulopati, trombositopenia, dan koagulopati. Perdarahan besar yang biasanya berasal dari saluran cerna seperti hematemesis dan melena merupakan manifestasi perdarahan berat yang paling sering terjadi. Pasien dengan perdarahan masif atau perdarahan tersembunyi yang tidak dapat diidentifikasi, terutama perdarahan saluran cerna dapat mengakibatkan syok, gagal hati dan ginjal, serta kegagalan multi organ hingga kematian.

2.6 Manifestasi Klinis

Tubuh akan membentuk kekebalan spesifik untuk dengue ketika mengalami serangan yang pertama kalinya, namun kemungkinan masih dapat terserang kembali untuk kedua kalinya atau lebih karena terdapat lebih dari satu tipe virus dengue. Menurut CDC demam berdarah ini ditandai dengan

adanya demam tinggi yang terjadi selama 2-7 hari disertai dengan adanya perdarahan. Manifestasi perdarahan yang terjadi seperti adanya peteki, purpura, dan ekimosis; perdarahan membran mukosa seperti epistaksis dan perdarahan gusi dan perdarahan dari traktus gastrointestinal, vagina, dan urinaria (Brady *et al.*, 2012).

Pada pasien yang terinfeksi oleh virus dengue akan mengalami 3 fase, yaitu fase febris (*febrile phase*), fase kritis (*critical phase*), dan fase pemulihan (*recovery phase*).

1. Fase Febris

Fase febris atau fase demam secara khas penderita akan mengalami demam tinggi selama 2-7 hari dengan suhu $>38^{\circ}\text{C}$ disertai dengan wajah kemerahan, myalgia, eritema kulit, arthralgia, nyeri retroorbital, fotofobia, rasa nyeri pada seluruh tubuh dan sakit kepala. Sebagian penderita juga dapat mengalami sakit tenggorokan, injeksi faring dan konjungtiva, serta anoreksia dan mual muntah. Adapun warning sign dari penyakit dengue ini berupa nyeri perut, muntah yang berkepanjangan, letargi, terjadi pembesaran hepar >2 cm, trombositopeni dan penumpukan cairan di rongga tubuh karena terjadi peningkatan permeabilitas pembuluh darah kapiler (World Health Organization, 2009; Putu nova helinayati, 2017).

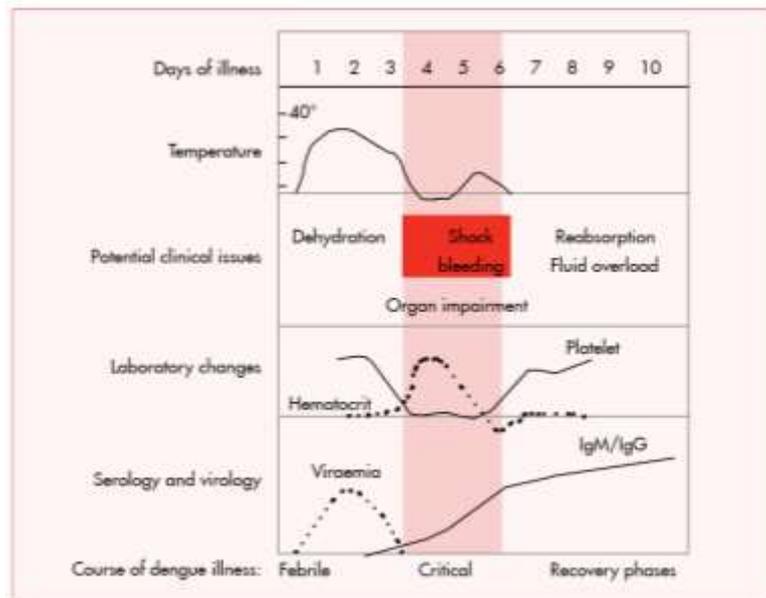
2. Fase Kritis

Pada fase kritis terjadi penurunan suhu tubuh menjadi 37.5°C - 38°C atau dibawahnya yang umumnya terjadi pada hari 3-7 sejak demam. Pada fase ini akan mempunyai resiko tinggi terjadi kenaikan permeabilitas kapiler sebanding dengan kenaikan level hematocrit ($>20\%$ dari nilai awal) yang menyebabkan kebocoran plasma, berlangsung selama 24-48 jam (Kusumawardani, 2012). Jika tidak terjadi kebocoran plasma pada penderita, maka kondisinya akan membaik, namun jika terjadi kebocoran plasma pada penderita, maka kondisinya akan memburuk. Kondisi terjadinya kebocoran plasma yang berkepanjangan dan keterlambatan penanganan akan mengakibatkan

pasien mengalami syok. Syok dapat didantai dengan takikardi, hipotensi, kulit dingin dan lembab, tekanan nadi <20mmHg, dan CRT (*Capillary Refill Time*) yang lambat (World Health Organization, 2009; Rabbani Ryanka, Trusda S A D, 2015).

3. Fase Pemulihan

Bagi pasien yang telah melewati fase kritis yang terjadi selama 24-48 jam, maka akan terjadi proses penyerapan kembali secara bertahap dari ekstrasvaskuler ke intravaskuler selama 48-72 jam. Fase ini ditandai dengan kondisi umum yang mulai meningkat dan tanda-tanda vital yang sudah stabil, nafsu makan sudah pulih kembali, gangguan gastrointestinal yang sudah mereda, hemodinamik stabil (World Health Organization, 2009; Kusumawardani, 2012).



Gambar 2. 6 Perjalanan Penyakit Demam Berdarah Dengue

Pada demam berdarah dengue terdapat kejadian penderita mengalami infeksi primer maupun infeksi sekunder. Pada Infeksi primer biasanya ringan. Infeksi sekunder akibat serotipe yang berbeda atau infeksi bersamaan dengan serotipe lain menyebabkan infeksi parah seperti demam berdarah dengue atau dengue shock syndrome (Wibowo, 2020). Berdasarkan pemeriksaan laboratoriumnya, terdapat peningkatan enzim hati yang signifikan dan hipoalbuminemia terkait dengan infeksi sekunder. Selain itu, kecenderungan

syok lebih tinggi pada infeksi sekunder. Infeksi sekunder dapat menyebabkan gejala yang parah seperti sakit perut, muntah, dan pendarahan. Selain itu, peningkatan enzim hati, trombositopenia, dan hipoalbuminemia juga lebih tinggi pada infeksi sekunder dibandingkan infeksi primer.

Sindrom syok dengue adalah syok hipovolemik yang dapat menyebabkan gangguan peredaran darah dan membuat penderitanya tidak sadarkan diri karena kehilangan cairan plasma. Sindrom syok dengue yaitu kegagalan peredaran darah akibat plasma darah merembes keluar dari pembuluh darah yang menyebabkan darah semakin mengental yang ditandai dengan denyut nadi yang lemah dan cepat, disertai hipotensi dengan tanda kulit terasa dingin dan lembab dan pasien tampak gelisah hingga terjadi syok berat (nadi menjadi tidak teraba, dan tekanan darah tidak terukur) (Pujiarti, 2016).

2.7 Diagnosis

2.7.1. Diagnosis Klinis

Kriteria diagnosis klinis DBD terdiri dari:

- a. Demam 2 sampai 7 hari yang mendadak, tinggi, dan kontinyu
- b. Perdarahan spontan seperti peteki, purpura, ekimosis, epitaksis, perdarahan gusi, hematemesis, melena, dan uji torniket positif
- c. Nyeri kepala, myalgia, artralgia, nyeri retroorbital
- d. Hepatomegali
- e. Kebocoran plasma yang ditandai dengan peningkatan hematokrit $>20\%$, hipoalbuminemia, hipoproteinemia, efusi pleura, dan asistes
- f. Trombositopenia $<100.000/mm^3$

2.7.2. Diagnosis Laboratoris

Kriteria diagnosis laboratoris terdiri atas:

- a. *Probable dengue*, yaitu diagnosis klinis yang diperkuat oleh hasil dari pemeriksaan serologis anti dengue.

- b. *Confirmed dengue*, yaitu diagnosis klinis yang diperkuat dengan deteksi genome virus dengue dengan pemeriksaan *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) (Andhini, 2017).

Dua kriteria klinis ditambah dengan trombositopenia dan hemokonsentrasi, sudah dapat menegakkan diagnosis demam berdarah dengue. Apabila ada hepatomegali ditambah dengan dua kriteria klinik dapat ditegakkan demam berdarah dengue sebelum terjadinya kebocoran plasma.

Pasien demam berdarah dengue yang mengalami hepatomegali memiliki risiko lebih besar mengalami dengue shock syndrome dibandingkan pasien yang tidak mengalami hepatomegali. Hati merupakan organ yang paling sering terkena infeksi dengue. Manifestasi hati adalah akibat langsung dari toksisitas virus dan respon kekebalan tubuh terhadap virus.

Berdasarkan studi meta-analisis gejala dan tanda sindrom syok dengue, ditemukan bahwa pasien dengan hepatomegali setelah terinfeksi demam berdarah dengue akan meningkatkan risiko keparahan penyakit yang mengarah ke sindrom syok dengue, gangguan fungsi hati pada infeksi dengue disebabkan oleh adanya infeksi virus dengue pada sel hepatosit dan Kupffer yang merupakan target utama dalam proses infeksi.

Bukti klinis, keadaan hepatomegali dan peningkatan enzim serum di hati, menyebabkan infeksi virus berkembang lebih parah. Pada penelitian Prasetya, dkk yang menyatakan bahwa adanya tanda-tanda hepatomegali merupakan faktor risiko terjadinya dengue shock syndrome dengan risiko 43 kali dibandingkan tanpa hepatomegali (Prasetya *et al.*, 2017).

Pada syok, tingginya hematocrit dan trombositopenia dapat mendukung diagnosis demam berdarah dengue. Rendahnya ESR yang berada

<10mm/jam pertama selama kejadian syok memberikan perbedaan antara sindrom syok dan dengue syok septik (Soepardi, 2013).

Adapun dalam memberikan penatalaksanaan yang tepat bagi penderita dengue, perlu diketahui klasifikasi derajat penyakit DBD/DSS yang dibagi menjadi 4 derajat dan tiap derajatnya telah terjadi trombositopenia dan hemokonsentrasi (World Health Organization, 2009).

Tabel 2. 1 Derajat Demam Berdarah Dengue

Derajat	Gejala	Laboratorium
DBD	I Demam disertai 2 atau lebih tanda sakit kepala, nyeri retro-orbital, mialgia, dan artralgia ditambah uji bendung positif	Trombositopenia (<100.000 sel/mm ³) Ada kebocoran plasma
	II Seperti derajat I ditambah perdarahan spontan	Trombositopenia (<100.000 sel/mm ³) Ada kebocoran plasma
	III Seperti derajat I dan II ditambah kegagalan sirkulasi (kulit dingin dan lembab serta gelisah)	Trombositopenia (<100.000 sel/mm ³) Ada kebocoran plasma
	IV Syok berat disertai dengan tekanan darah dan nadi tidak terukur	Trombositopenia (<100.000 sel/mm ³) Ada kebocoran plasma

Pada derajat ketiga dan keempat berhubungan dengan sindrom syok dengue.

2.8 Pemeriksaan Laboratorium

Mendiagnosis DBD hanya dengan berdasarkan klinis sulit untuk ditegakkan dan pada beberapa hari pertama sakit gejala yang muncul tidak spesifik dan sulit dibedakan dengan penyakit infeksi lain. Dengan demikian menegakkan diagnosis dengue dengan tes laboratorium memainkan peran penting dalam perawatan penderita, penelitian tentang formulasi vaksin dan pemahaman patogenesis infeksi dengue. Diagnosis pasti di laboratorium dilakukan dengan mendeteksi adanya antigen virus dalam jaringan tubuh atau serum, deteksi spesifik serum pasien, dan isolasi virus. Pemeriksaan biasanya menggunakan darah rutin untuk menyaring serta dapat memberikan bantuan dalam tegakkan diagnosis demam berdarah dengue. (Putu nova helinayati, 2017).

Beberapa pemeriksaan laboratorium yang dapat menjadi tanda terjadinya syok pada DBD :

a. Trombosit

Meski demam sudah mereda, seseorang yang sudah terinfeksi demam berdarah dengue tetap diharuskan menjalani pemeriksaan jumlah trombosit. Hal ini karena penurunan trombosit berpotensi menyebabkan kebocoran kapiler darah yang dapat mengakibatkan kegagalan sistem peredaran darah dan syok. Selain itu, demam berdarah dengue tanpa penanganan yang tepat dapat menyebabkan kematian. Gejala yang harus diwaspadai dari komplikasi demam berdarah dengue adalah pendarahan kulit, pendarahan hidung atau gusi, dan kemungkinan pendarahan internal. Saat gejala tersebut muncul, seseorang yang mengalaminya membutuhkan transfusi trombosit sesegera mungkin.

Temuan utama yang mengindikasikan perkembangan demam berdarah dengue menjadi dengue shock syndrome adalah trombositopenia yang diikuti dengan peningkatan hematokrit. Trombositopenia adalah penurunan jumlah trombosit sampai $<100.000/\text{mm}^3$. Kondisi ini akan memicu terjadinya kebocoran plasma yang mengakibatkan syok

hipovolemik yang berujung pada dengue shock syndrome. Di Indonesia, meskipun angka kematian akibat demam berdarah dengue mengalami penurunan, angka kematian akibat demam berdarah disertai syok masih tinggi.

b. Hematocrit

Kenaikan level hematocrit (>20% dari nilai awal) pada pasien syok akan menunjukkan bahwa syok disebabkan oleh kebocoran plasma ke daerah ekstrasvaskuler, diduga karena proses imunologis. (Asep, 2014). Pada penderita syok berat, volume plasma dapat berkurang lebih dari 30% dan bertahan selama 24-48 jam. Rembesan plasma yang erat kaitannya dengan peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah dibuktikan dengan peningkatan kadar hematokrit, penurunan kadar natrium dan adanya cairan pada rongga serosa (efusi pleura dan asites). Syok yang tidak ditangani dengan adekuat akan mengakibatkan asidosis dan anoksia yang dapat menjadi fatal, oleh sebab itu penanganan syok sangat penting untuk mencegah kematian.

c. Leukosit

Pada demam berdarah dengue, jumlah sel darah putih dapat bervariasi pada awal penyakit, mulai dari leukopenia hingga leukositosis ringan, tetapi penurunan sel darah putih total karena penurunan jumlah neutrofil yang mencolok selalu terlihat menjelang akhir fase demam. Terjadinya leukopenia pada infeksi dengue disebabkan oleh supresi sumsum tulang akibat proses infeksi virus secara langsung maupun akibat mekanisme tidak langsung melalui produksi sitokin proinflamasi yang menekan sumsum tulang.

Sitokin adalah semua produk sel yang meliputi produk dari monosit, limfosit atau sel lainnya. Sitokin berperan dalam terjadinya kebocoran pembuluh darah, karena dapat menyebabkan aktivasi endotel. Sitokin terutama diproduksi oleh monosit/makrofag dan sel lain seperti sel

endotel, trombosit, neutrofil, sel T, keratinosit, dan fibroblas sebagai respons terhadap infeksi atau kerusakan fisik. Migrasi sel fagositik dari pembuluh darah ke jaringan akan menyebabkan permeabilitas dinding pembuluh darah meningkat sehingga cairan pembuluh darah yang keluar semakin banyak. Hal ini dapat mengakibatkan syok.

Leukopenia terjadi pada sebagian besar pasien dengue shock syndrome, karena pasien dengue shock syndrome mengalami kebocoran plasma yang luas dibandingkan dengan pasien DBD yang tidak mengalami dengue shock syndrome. Hal ini disebabkan oleh migrasi leukosit teraktivasi dari aliran darah ke jaringan endotel yang inflamasi, dimana pada sindrom syok dengue endotelium vaskular mengalami inflamasi lebih luas.

Adapun pemeriksaan laboratorium lain yang dapat diperiksa untuk demam berdarah dengue, antara lain (Suhendro, 2014):

1. Trombosit : Terdapat trombositopenia yang akan terjadi pada hari ke 3-8.
2. Leukosit : Mungkin normal atau dominan neutrofilik pada fase febris. Kemudian leukosit akan menurun hingga mencapai titik terendah pada fase akhir febris. Mulai hari ke-3, limfositosis relatif (>45% dari total leukosit) dapat ditemukan.
3. Hemostasis : Periksa APTT, PT, D-Dimer, Fibrinogen, pada keadaan perdarahan atau kelainan pembekuan darah.
4. Hematokrit : Normal pada awal fase febris. Hematokrit akan meningkat sebanyak >20% dari hematokrit awal sehingga akan menjadi tanda terjadinya kebocoran plasma, biasanya akan dimulai pada 3 hari terjadinya demam.
5. Ureum/kreatinin : Meningkat jika ada gangguan fungsi ginjal.
6. Protein/albumin : Adanya hipoproteinemia sebagai konsekuensi hiponatremia, kebocoran plasma, dan peningkatan AST serum (≤ 200 U/L) dengan ratio AST:ALT>2.
7. Elektrolit : Parameter untuk pemantauan pemberian cairan.

8. Imunoserologi dengan dilakukan pemeriksaan IgM dan IgG.
 - IgM : Akan mulai muncul jika di deteksi pada hari ketiga sampai lima, kemudian akan mengalami peningkatan sampai minggu ketiga, lalu mulai menghilang setelah 60-90 hari.
 - IgG : IgG akan mulai terdeteksi pada hari keempat pada infeksi primer, dan akan mulai terdeteksi pada hari kedua untuk infeksi sekunder.
9. Uji HI : Bahan dikumpulkan pada hari pertama saat pulang dari perawatan; Tes ini bertujuan untuk kepentingan pengawasan.
10. NS1 : Pemeriksaan sudah dapat dilakukan dan dideteksi pada hari 1-8 terjangkitnya virus. Sensitivitas antigen ini berada diantara 63% - 93,4% dengan spesifisitas 100%, setinggi spesifisitas kultur virus standar emas. Hasil antigen NSI negatif tidak mengesampingkan infeksi virus DBD.

2.9 Pemeriksaan Radiologi

Pada foto toraks posisi “*Right Lateral Decubitus*” akan didapatkan efusi pleura minimal pada paru kanan, namun bila terdapat perembesan plasma yang hebat maka efusi pleura dalam ditemukan pada kedua paru. Sedangkan asites, penebalan dinding kandung empedu dan efusi pleura dapat pula dideteksi dengan pemeriksaan Ultra Sonografi (USG) (Kemenkes, 2020). Adapun kelainan lain yang dapat ditemukan dalam pemeriksaan radiologi berupa, dilatasi pembuluh darah, hepatomegaly, cairan dalam rongga peritoneum, dan penebalan dinding vesika felea (Sukawati S, 2013).

2.10 Penatalaksanaan

Penderita demam berdarah dengue tidak diterapi secara spesifik. Pada dasarnya pengobatan demam berdarah dengue hanya bersifat suportif dengan mengganti cairan yang hilang diakibatkan karena terjadinya perdarahan dan juga dari peninggian permeabilitas kapiler (CDC, 2019). DBD berat yang tidak diobati memiliki tingkat kematian 10%-20%, pemberian terapi suportif yang memadai akan menurunkan angka kematian hingga <1%.

Terpeliharanya volume cairan menjadi tindakan yang sangat penting dalam menangani kasus demam berdarah dengue. Penderita dianjurkan untuk selalu menjaga kondisi cairan tubuhnya (cairan oral). Diperlukannya suplementasi cairan intravena agar dapat mencegah terjadinya hemokonsentrasi dan dehidrasi yang signifikan kalau asupan cairan oral pasien tidak dapat dipertahankan (Suhendro dkk, 2012). Pemberian terapi pada pasien harus disesuaikan dengan derajat keparahan penyakit dan perlu memperhatikan ada tidaknya *warning sign* dari infeksi virus dengue. Observasi secara ketat harus selalu dilakukan pada pasien infeksi virus dengue secara berkala untuk memantau parameter tanda vital, dehidrasi, ketidakseimbangan elektrolit, dan tingkat hemokonsentrasi (Rajapakse, Rodrigo and Rajapakse, 2012)