

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Demam Berdarah Dengue (DBD)

##### 1. Definisi

Menurut *World Health Organization* (WHO), *Dengue Hamorrhagic Fever* (DHF) atau Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan penyakit yang disebabkan oleh gigitan nyamuk *Aedes* yang terinfeksi salah satu dari empat tipe virus dengue dengan manifestasi klinis demam, nyeri otot dan/atau nyeri sendi yang disertai leukopenia, ruam, limfadenopati, trombositopenia dan *diathesis hemoragik* (WHO, 2011).

Menurut Kemenkes RI (2011), penyakit DBD adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus dengue dan ditularkan terutama oleh nyamuk *Aedes aegypti*, yang ditandai dengan demam mendadak 2 sampai dengan 7 hari tanpa penyebab yang jelas, lemah/lesu, gelisah, nyeri ulu hati, disertai tanda perdarahan di kulit berupa bintik perdarahan. Kadang-kadang mimisan, berak darah, muntah darah, kesadaran menurun bahkan syok.

Menurut Kemenkes RI (2018), Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah penyakit yang disebabkan oleh virus DEN1, DEN2, DEN3, atau DEN4 dan juga gigitan nyamuk vektor dengue yang tergolong dalam virus yang disebabkan oleh *flavivirus* dan *arthropoda flaviviridae* memasuki aliran darah. DBD ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes*, khususnya *Aedes aegypti* atau *Aedes albopictus*. Demam berdarah bisa timbul selama

tahun serta bisa melanda seluruh usia. Dalam perihal ini situasi area serta sikap warga berhubungan dengan penyakit ini.

## 2. Epidemiologi

Kejadian demam berdarah dengue terjadi peningkatan drastis selama dekade terakhir di seluruh dunia. Salah satu studi menyebutkan 3,9 miliar orang dengan risiko terinfeksi di 129 negara dimana 70% berada di Asia (WHO, 2021). Dari 2015 hingga 2019, kasus DBD di wilayah Asia Tenggara meningkat sebesar 46% sedangkan kematian menurun sebesar 2%. Situasi saat ini dari tingginya beban kasus demam berdarah di wilayah Asia Tenggara ditambah dengan tidak adanya pengobatan yang efektif, dan kurangnya kontrol vektor berkelanjutan yang komprehensif (Sutriyawan, et.al., 2022). Kejadian demam berdarah meningkat selama dua dekade terakhir lebih dari delapan kali lipat yaitu pada tahun 2000 dengan 505.430 kasus menjadi 2,4 juta kasus pada tahun 2010 dan pada tahun 2019 sebanyak 5,2 juta kasus dimana jumlah kematian juga meningkat pada tahun 2000 sampai 2015 dari 960 kasus menjadi 4.032 kasus. Pada tahun 2019 dilaporkan bahwa kejadian demam berdarah dengan jumlah kasus terbesar secara global tetapi dengan jumlah kasus kematian yang lebih sedikit dari tahun sebelumnya. Demam berdarah pada tahun 2020 di beberapa negara terjadi peningkatan jumlah kasus diantaranya di Bangladesh, Brasil, Kepulauan Cook, Ekuador, India, Indonesia, Timor-Leste dan Yaman. Pada tahun 2021, Indonesia

merupakan salah satu negara yang terus dipengaruhi oleh peningkatan kasus demam berdarah.

Virus dengue banyak ditemukan pada daerah tropik dan subtropik yaitu di beberapa negara tropis. Asia merupakan salah satu negara dengan jumlah kasus DBD terbanyak dimana diantaranya yaitu China Selatan, Hainan, Vietnam, Laos, Kamboja, Thailand, Myanmar, India, Pakistan, Sri Lanka, Indonesia, Filipina, Malaysia dan Singapura. Dimana pada sebagian besar negara Pasifik dengan endemisitas rendah adalah Papua New Guinea, Bangladesh, Nepal dan Taiwan. Menurut data WHO yang dikutip oleh Kementerian Kesehatan RI, Asia Pasifik mencakup 75 persen dari jumlah kasus DBD di dunia pada tahun 2004 dan 2010 sedangkan di Indonesia tercatat dengan kasus DBD terbesar yakni peringkat 2 dari 30 negara di wilayah endemis.

Penyakit DBD ditemukan pertama kali di Jakarta dan Surabaya pada tahun 1968. Terjadi peningkatan kasus sejak ditemukan pertama kali dan terus meningkat mulai dari tahun 2004. Pada tahun 2010, DBD ditemukan di 33 provinsi pada 440 kab/kota. Data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menunjukkan, akumulasi kasus DBD sepanjang 2022 di Indonesia mencapai 143.266 kasus dengan 1.237 kasus kematian. Terdapat penambahan kasus di minggu ke 19 tahun 2023 sebanyak 31.380 kasus DBD dengan 246 kasus kematian. Dari jumlah kasus tersebut, terdapat indeks rasio 11,42/100.000 penduduk dan *Case Fatality Rate* (CFR) sebesar 0,78 %. Terdapat lima kota/kabupaten dengan angka kasus DBD

tertinggi pada 2022 yang empat diantaranya berdomisili di Provinsi Jawa Barat, yaitu Kota Bandung, Kabupaten Bandung, Kota Bekasi, Kota Medan dan Kota Depok.

### 3. Etiopatofisiologis

Demam berdarah disebabkan oleh salah satu dari empat serotipe dengue virus yang berbeda yaitu DENV 1 hingga 4 dari virus RNA berantai tunggal dari genus *Flavivirus*. Vektor utama penyakit ini adalah nyamuk betina dari spesies *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Penularan melalui perinatal, transfusi darah, dan transplantasi organ telah dilaporkan. *Aedes aegypti* bersifat endofilik, sebagian besar terdapat di dalam ruangan, berkembang biak dalam wadah misalnya pada bak berisi air, dan merupakan nyamuk pengigit di siang hari dan ditemukan di daerah tropis dan subtropis. Sedangkan jenis *Aedes albopictus*, penggigit di siang hari yang lebih agresif, eksofilik, umumnya hidup di luar ruangan. Penularan keempat serotipe DENV dipertahankan dalam dua siklus yaitu *sylvatic* (penularan pada hewan liar) dan manusia (Mariana, 2022).

Mekanisme dan patofisiologi demam berdarah dengue masih belum sepenuhnya dipahami. Terdapat beberapa teori yang berkembang tentang patogenesis DBD selama ini, yaitu teori infeksi primer (teori virulensi), teori infeksi sekunder (teori imunopatologi), teori kompleks antibodi antigen, teori antibodi peningkat infeksi, teori mediator, teori peran endotoksin, teori peran limfosit, teori trombosis, dan teori apoptosis (Lardo, et.al., 2018).

Teori infeksi sekunder memiliki risiko untuk mengembangkan infeksi yang parah. Kemudian, teori kompleks antigen antibodi yang ditandai dengan penurunan kadar C3, proaktivator C3, C4 dan C5, yang merupakan penanda DBD berat. Anafilatoksin C3a dan C5a yang dihasilkan merupakan mediator kuat untuk peningkatan permeabilitas kapiler yang dapat menyebabkan kebocoran plasma sehingga mempengaruhi hemokonsentrasi yang meningkatkan kadar hematokrit (Lardo, et.al., 2018).

Teori antibodi peningkat infeksi didasarkan pada peran fagositosis sel mononuklear dan pengembangan antibodi yang tidak dinetralkan. Virus memiliki target serangan yaitu pada fagosit seperti makrofag, monosit dan sel kupffer. Replikasi yang terjadi di sel kupffer dapat menyebabkan nekrosis dan/atau apoptosis yang menurunkan fungsi hati, meningkatkan fungsi koagulasi, meningkatkan konsumsi trombosit, mengaktifkan sistem fibrinolitik dan menyebabkan gangguan koagulasi. Virus dengue yang menyerang makrofag di hepatosit ditandai dengan hepatitis yaitu terdapat peningkatan SGOT dan SGPT. Makrofag yang terinfeksi akan teraktivasi dan melepaskan berbagai zat inflamasi, sitokin dan tromboplastin yang mempengaruhi permeabilitas kapiler. Selain itu, peran endotoksin didasarkan pada peran syok pada DBD yang menyebabkan iskemia usus selain iskemia jaringan. Pada saat itu, translokasi bakteri dapat terjadi dari lumen usus ke dalam sirkulasi. Endotoksin, yang merupakan komponen kapsul luar bakteri gram negatif, memasuki sirkulasi melalui aktivasi

kaskade sitokin. Ini menyebabkan syok diikuti dengan iskemia berat. Peran limfosit didasarkan pada limfosit yang diaktifkan pada makrofag, yang terpapar virus. Ini melepaskan limfokin, mengaktifkan sel B sehingga jumlahnya lebih besar pada demam berdarah dengue atau dengan syok sindrom (*Dengue Shock Syndrome/DSS*). Teori terakhir adalah teori apoptosis, proses kematian sel secara fisiologis yang merupakan reaksi terhadap beberapa stimuli. Akibat dari apoptosis adalah fragmentasi DNA inti sel, vakuolisasi sitoplasma, peningkatan granulasi membran plasma menjadi DNA subseluler yang berisi badan apoptotik. (Lardo, et.al., 2018).

Berdasarkan perjalanan klinis DBD, terdapat tiga fase yaitu : fase demam, kritis dan pemulihan. Ketiga fase tersebut menggambarkan proses alami infeksi virus, yaitu pada fase demam terjadi viremia yang dapat menurunkan produksi trombosit sehingga menjadi penyebab trombositopenia; sedangkan fase kritis merupakan karakteristik virus dengue penyebab kebocoran plasma dan pada fase pemulihan, respon imun dan perbaikan endotel berperan, yang konsisten dengan perbaikan kondisi klinis (Mariana, 2022).

#### 4. Patogenesis

Patogenesis DBD saat ini menjadi masalah yang kontroversial. Terdapat peran yang kuat dari mekanisme imunopatologis terhadap terjadinya kejadian DBD yang disertai dengan sindrom renjatan dengue (Lee, 2019). Respon imun yang terlibat pada patogenesis penyakit ini antara lain :

- a. Respon humoral, yaitu respon yang terjadi di dalam tubuh untuk membentuk suatu antibodi yang berfungsi sebagai penetralisir virus, sitolisis mediasi komplemen, serta proses sitotoksitas mediasi antibodi. Pada tahap ini akan terjadi proses *Antibody Dependent Enhancement* (ADE) yang menyebabkan virus pada makrofag akan bereplikasi di dalam tubuh.
- b. DEN-V yang telah menginfeksi makrofag akan menyebabkan aktivasi T-limfosit seperti CD4 (*T-helper*) dan CD8 (T- sitotoksik) yang memiliki peran sebagai respon imun di tingkat sel. Sel T yang teraktivasi dapat berdiferensiasi menjadi dua sel berbeda dari sel *T-helper* yaitu TH1 dan TH2. Diferensiasi TH1 merupakan respon terhadap mikroba yang menginfeksi atau mengaktifkan makrofag, sehingga tubuh akan merespon dengan cara memproduksi IL-2 dan limfokin serta interferon gamma. Berbeda dengan TH2 yang mempunyai respon dengan cara memproduksi interleukin-4, 5, 6, dan 10.
- c. Monosit dan makrofag, merupakan sel fagosit yang terlibat dalam proses fagositosis terhadap opsonisasi antibodi. Opsonisasi yaitu proses pelapisan antibodi, fibronektin dan komplemen pada antigen guna memudahkan fagositosis yaitu proses yang dapat berakibat pada peningkatan produksi sitokin oleh makrofag dan replikasi DEN-V.
- d. Kompleks imun yang telah mengaktivasi komplemen dalam tubuh akan membentuk C3a dan C5a. Kedua komplemen tersebut

merupakan efektor dari sistem komplemen dengan berbagai fungsi termasuk aktivasi dan kelangsungan hidup sel T, stimulasi angiogenesis, chemotaxis, degranulasi sel mast, dan aktivasi makrofag (Rochaeni et al., 2018).

Setelah virus masuk kedalam tubuh melalui gigitan nyamuk *aedes aegypti* dengan masa inkubasi 3-15 hari akan menyebabkan viremia akan terjadi peningkatan suhu yang ditimbulkan oleh pelepasan zat bradikinin, serotonin, trombin dan histamin yang merupakan reaksi dari hipotalamus pusat pengatur suhu. Viremia juga menimbulkan sakit kepala, nyeri otot, pegal diseluruh badan, mual, muntah, bintik-bintik pada kulit, hepatomegali, dapat terjadi pembesaran kelenjar getah bening dan ditemukan penurunan jumlah trombosit akibat terjadinya perlawanan dari antibodi melawan virus dengan ditemukanya trombositopenia mengakibatkan perdarahan yang dapat menimbulkan syok dikarenakan terganggunya mekanisme hemostasis. Pelebaran dinding pembuluh darah juga ditemukan yang akan menimbulkan hipovolemia dimana terjadi perpindahan cairan intravaskuler ke interstisial (Iman, 2021).

Kemudian perembesan plasma ke ruang ekstraseluler terjadi karena terbentuk kompleks virus antibodi dimana terjadi aktivasi C3 dan C5 yang dilepaskan dua peptida C3a dan C5a untuk melepaskan histamin yang digunakan sebagai mediator kuat dalam meningkatnya permeabilitas dinding kapiler pembuluh darah yang mengakibatkan terjadinya kekurangan volume plasma, hipotensi, hipoproteinemia, hemokonsentrasi,

efusi dan syok. Terjadinya hemokonsentrasi menunjukkan adanya kebocoran pada pasien dengue ditandai dengan peningkatan hematokrit diatas 20% yang menjadi point dalam memberi cairan intravena. Setelah pemberian cairan intravena, akan diketahui bahwa kebocoran plasma telah teratasi, maka dari itu akan dikurangi jumlahnya cairan untuk menghindari terjadinya edema paru dan gagal ginjal dan jika tidak teratasi pemberian cairan intravena akan terjadi syok yang akan mengakibatkan kematian (Iman, 2021).

#### 5. Diagnosis

Diagnosis dapat ditegakkan jika ditemukan manifestasi berikut :

- a. Demam tinggi mendadak yang berlangsung terus-menerus selama 2-7 hari.
- b. Ditemukan petekie, purpura, ekimosis, epitaksis, perdarahan gusi, hematemesis atau melena.
- c. Hasil uji *torniquet* positif.
- d. Trombositopenia (trombosit  $\leq 100.000$  sel/mm<sup>3</sup>).
- e. Terjadi peningkatan hematokrit diatas atau minimal sebesar 20% dari hematokrit di fase awal atau konvalesen atau adanya efusi pleura, asites atau hypoalbuminemia/hypoproteinemia. (WHO, 2011).

#### 6. Manifestasi Klinis

Gambaran klinis pasien yang menderita DBD dapat bersifat asimtomatik maupun simtomatik, namun umumnya penderita akan mengalami fase demam rentang 2 sampai 7 hari, dengan diikuti fase kritis

dalam 2 sampai 3 hari. Dan masa inkubasi rata-rata 4-6 hari. Dapat menimbulkan gejala, yaitu muka merah, mual dan muntah, sakit kepala, nyeri kepala, nyeri otot, serta nyeri pada tulang sendi dan pada umumnya terjadi nyeri perut, dan sakit epigastrium. DBD lebih mengkhawatirkan dibandingkan dengan demam dengue, karena DBD ciri khususnya demam tinggi, fenomena perdarahan, syok serta hepatomegali. Berdasarkan Kemenkes RI (2017), Karakteristik tanda dan gejala utama DBD berikut :

a. Demam

Demam tinggi biasanya meningkat sampai 40-41°C, dan terjadi secara mendadak hingga terus menerus dapat berlangsung selama 2 sampai 7 hari. Pada akhir fase demam setelah 3 hari kemudian demam akan perlahan menurun, tetapi perlu hati-hati karena ketika menunjukkan keadaan membaik, dapat menyebabkan terjadinya syok. Pada hari ke 3-6 dimana adalah fase krisis terjadinya syok.

b. Tanda-tanda perdarahan

Perdarahan dapat terjadi disebabkan karena trombositopenia, gangguan fungsi organ trombosit, vaskulopati dan disertai koagulasi intravaskular. Perdarahan yang banyak terjadi merupakan perdarahan pada kulit seperti uji *Tourniquet* positif, petekie, purpura, dan ekimosis serta perdarahan konjungtiva. Muncul petekie pada hari-hari pertama terjadinya demam kemudian setelah hari ke 3 demam. Adapun perdarahan lain ialah epiktasis, perdarahan gusi, melena dan hematemesis serta kadang-kadang sering di jumpai hematuria.

c. Hepatomegali

Hepatomegali dapat ditemukan umumnya pada awal penyakit, dari bisa diraba sampai bisa terlihat 2-4 cm dibawah lengkungan iga kanan dan di bawah *procesus xifoideus*. Adapun proses hematogali tanda perjalanan penyakit DBD. Tetapi derajat pembesaran hati tidak sejajar dengan beratnya penyakit.

d. Syok

Syok dapat menyebabkan tekan darah sangat menurun dan dapat terjadi setelah 2-7 hari sesudah demam. Kegagalan sistem sirkulasi dapat mengakibatkan kematian jika keadaan tidak segera ditangani. Dalam mencegah kemungkinan terjadinya syok pada penderita DBD hal-hal yang perlu di perhatikan tanda bahaya (*warning signs*) adalah :

- 1) Klinis : (a). Demam menurun tetapi keadaan anak memburuk, (b). Nyeri perut & nyeri tekan abdomen, (c). Muntah peristen, (d). Latergi & gelisah, (e). Perdarahan mukosa, (f). Hepatomegali (pembesaran hati), (g). Akumulasi cairan, dan (h). Oliguria.
- 2) Laboratorium : (a). Peningkatan kadar hematokrit dan (b). Penurunan cepat jumlah trombosit.

Adapun perjalanan penyakit DBD terbagi menjadi 3 fase yaitu fase demam, fase kritis, dan fase konvalen (penyembuhan) sebagai berikut :

a. Fase Demam

Penurunan demam dapat terjadi secara lisis, dimana suhu tubuh dapat menurun dengan cepat, tidak dengan secara bertahap. Ketika demam turun dapat disertai dengan berkeringat dan perubahan pada denyut nadi serta tekanan darah. Pada penderita sedang sampai berat dapat terjadi kebocoran plasma yang bermakna sehingga dapat menimbulkan syok dengan mortalitas tinggi.

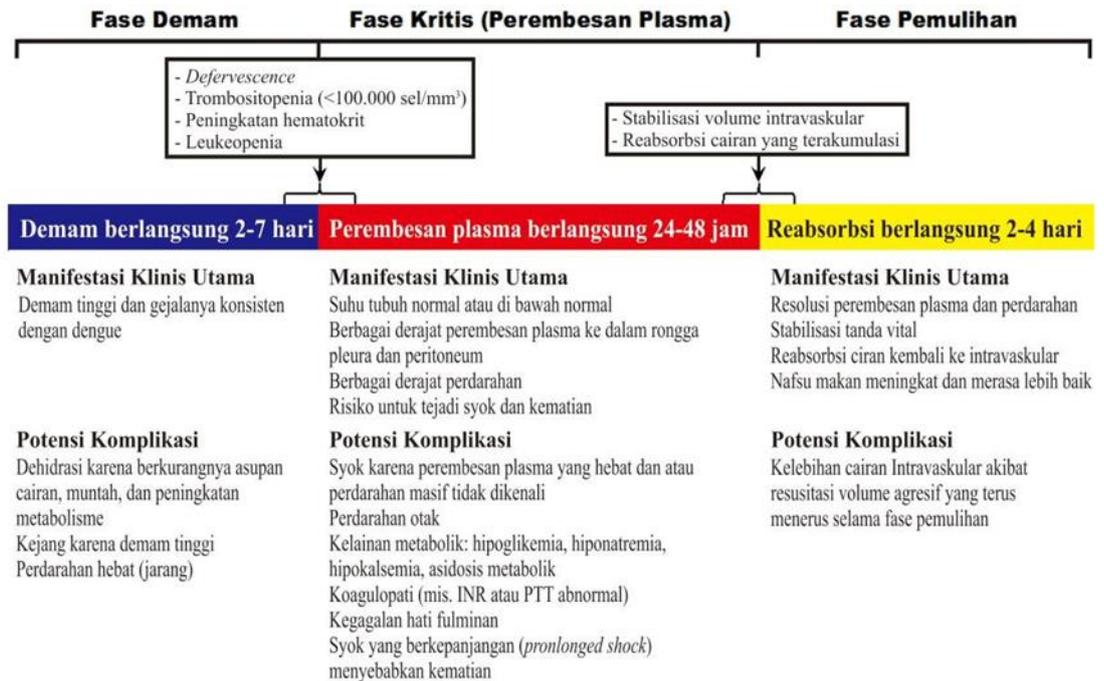
b. Fase Syok (fase kritis)

Fase kritis dapat timbul pada saat demam menurun, ketika terjadi kebocoran plasma menyebabkan penderita mengalami syok hipovolemi. Dalam meminimalisir kemungkinan terjadinya syok ialah dengan mengenal tanda dan gejala yang menyebabkan syok. Fase kritis dapat terjadi setelah akhir fase demam, dimana sakit antara hari 3-7. Muntah dapat terjadi terus menerus dan nyeri perut hebat menunjukkan awal mula pembesaran plasma serta bertambah hebat saat penderita dalam keadaan syok berlangsung selama 24-28 jam. Penurunan trombosit di bawah  $100.000 \text{ sel/mm}^3$ , disertai dengan kenaikan hematokrit dasar tanda awal mula perembesan plasma, hingga dapat mengakibatkan leukopenia ( $<5.000 \text{ sel/mm}^3$ ).

c. Fase Konvalesen (fase penyembuhan)

Penderita dapat melalui fase kritis yang berlangsung dalam 24-48 jam, dimana terjadi reabsorpsi cairan dari ruang ektravaskular ke intravaskular dapat berlangsung selama 48-72 jam selanjutnya.

Dimana keadaan umum dapat membaik seperti nafsu makan membaik, gejala gastrointestinal juga mereda, status hemodinamik stabil dan diikuti diuresis. Hematokrit kembali stabil dan leukosit mulai normal, akan tetapi pemulihan jumlah trombosit lebih lambat.



Gambar 2.1. Masalah klinis selama fase perjalanan penyakit dengue

Sumber: WHO. (2009). *Dengue guidelines for diagnosis, treatment and control*, dengan modifikasi dalam Kepmenkes RI, 2021.

## 7. Tatalaksana DBD

Dengue adalah infeksi dengan manifestasi kompleks dengan masa inkubasi 4 sampai 10 hari, dan memiliki 3 fase dalam perjalanan penyakitnya, yaitu fase demam, fase kritis, dan fase pemulihan. Ketepatan dan kecepatan tatalaksana serta pemantauan pasien sejak fase demam, mampu mengurangi risiko kematian pasien *severe* dengue hingga <0,5% (Kepmenkes RI, 2021).

Berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.HK.01.07/MENKES4636/021 tentang pedoman nasional pelayanan kedokteran tatalaksana infeksi dengue anak dan remaja bahwa untuk peningkatan kualitas pelayanan kesehatan pada kasus dengue diperlukan cara pengenalan tanda dan gejala dengue secara dini dan merujuk pada saat ditemukan *warning signs*. Tata laksana infeksi dengue anak dan remaja menerapkan klasifikasi dan tatalaksana, sebagai berikut:

- a. Dengue tanpa *warning signs* : terapi grup A.
- b. Dengue dengan *warning signs* : terapi grup B.
- c. *Severe dengue* : terapi grup C.



Gambar 2.2. Klasifikasi Infeksi Dengue

Sumber: WHO. (2009). *Dengue guidelines for diagnosis, treatment and control*.

Tabel 2.1 Klasifikasi Baru dengan Klasifikasi yang Pernah Digunakan

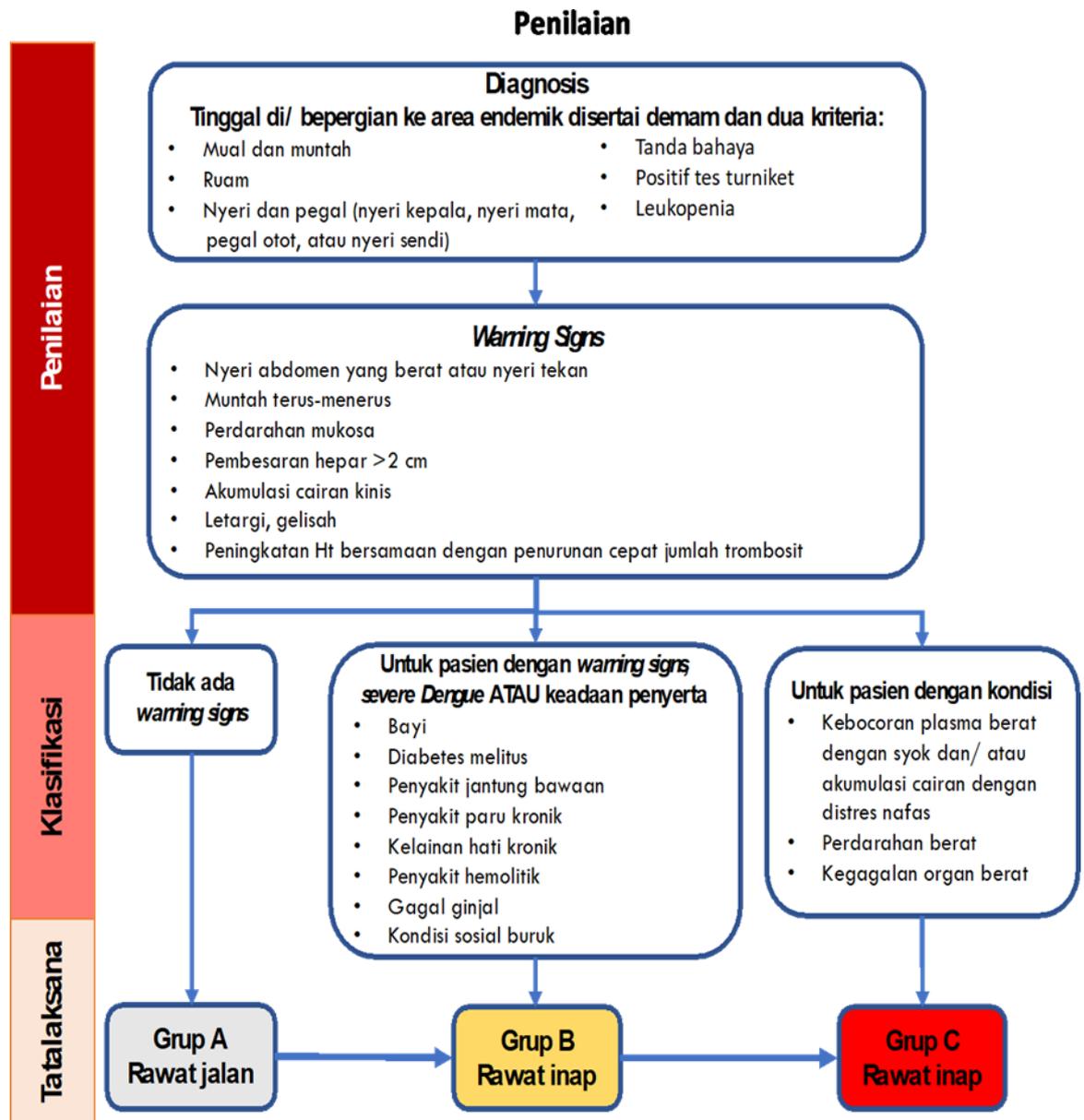
1997	2011	Klasifikasi baru		
Demam dengue (tanpa perembesan plasma)	Demam dengue (tanpa perembesan plasma)	EDS*	Dengue tanpa <i>warning signs</i>	Tata laksana Grup A
DBD derajat I (tanpa syok)	DBD derajat I (tanpa syok)		Dengue dengan <i>warning signs</i>	Tata laksana Grup B
DBD derajat II (tanpa syok, namun ada perdarahan spontan)	DBD derajat II (tanpa syok, namun ada perdarahan spontan)			
DBD derajat III (sindrom syok dengue)	DBD derajat III (sindrom syok dengue)		Severe dengue (perembesan plasma hebat, perdarahan hebat, dan keterlibatan organ)	Tata laksana Grup C
DBD derajat IV (sindrom syok dengue dengan <i>profound shock</i> )	DBD derajat IV (sindrom syok dengue dengan <i>profound</i> )			

\*EDS: *Expanded dengue syndrome* (manifestasi tidak biasa, keterlibatan organ, komorbid).

Sumber : Kepmenkes RI. (2021). Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran

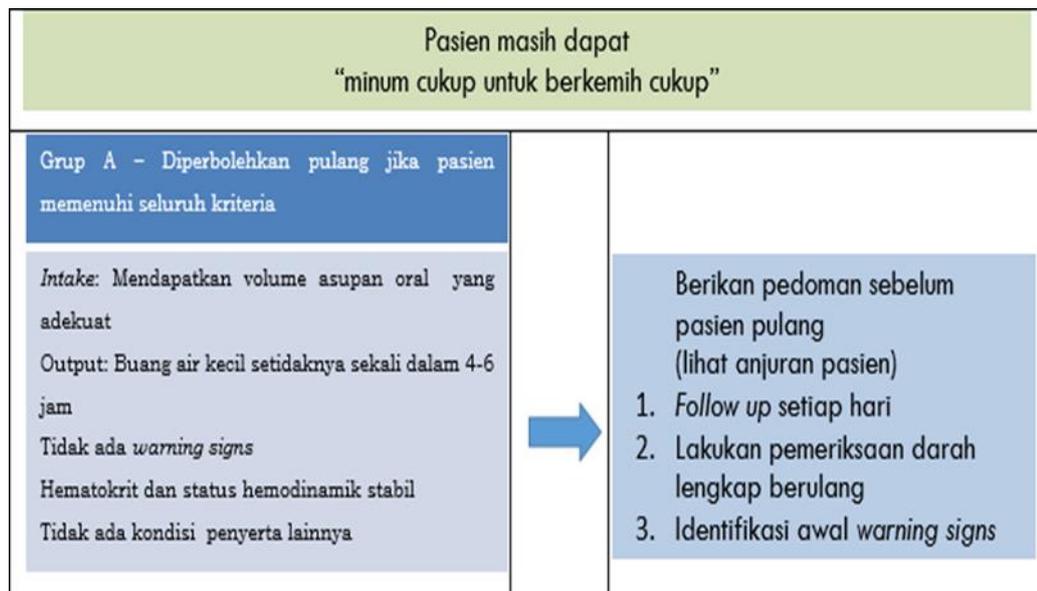
Tatalaksana Infeksi Dengue Anak dan Remaja.

Berikut ini adalah Tatalaksana DBD Anak dan Remaja untuk Grup A, B dan C :



Gambar 2.3 Diagram/Alur Tata laksana Infeksi Dengue

Sumber: WHO. (2009). *Dengue guidelines for diagnosis, treatment and control*, dengan modifikasi dalam Kepmenkes RI, 2021.

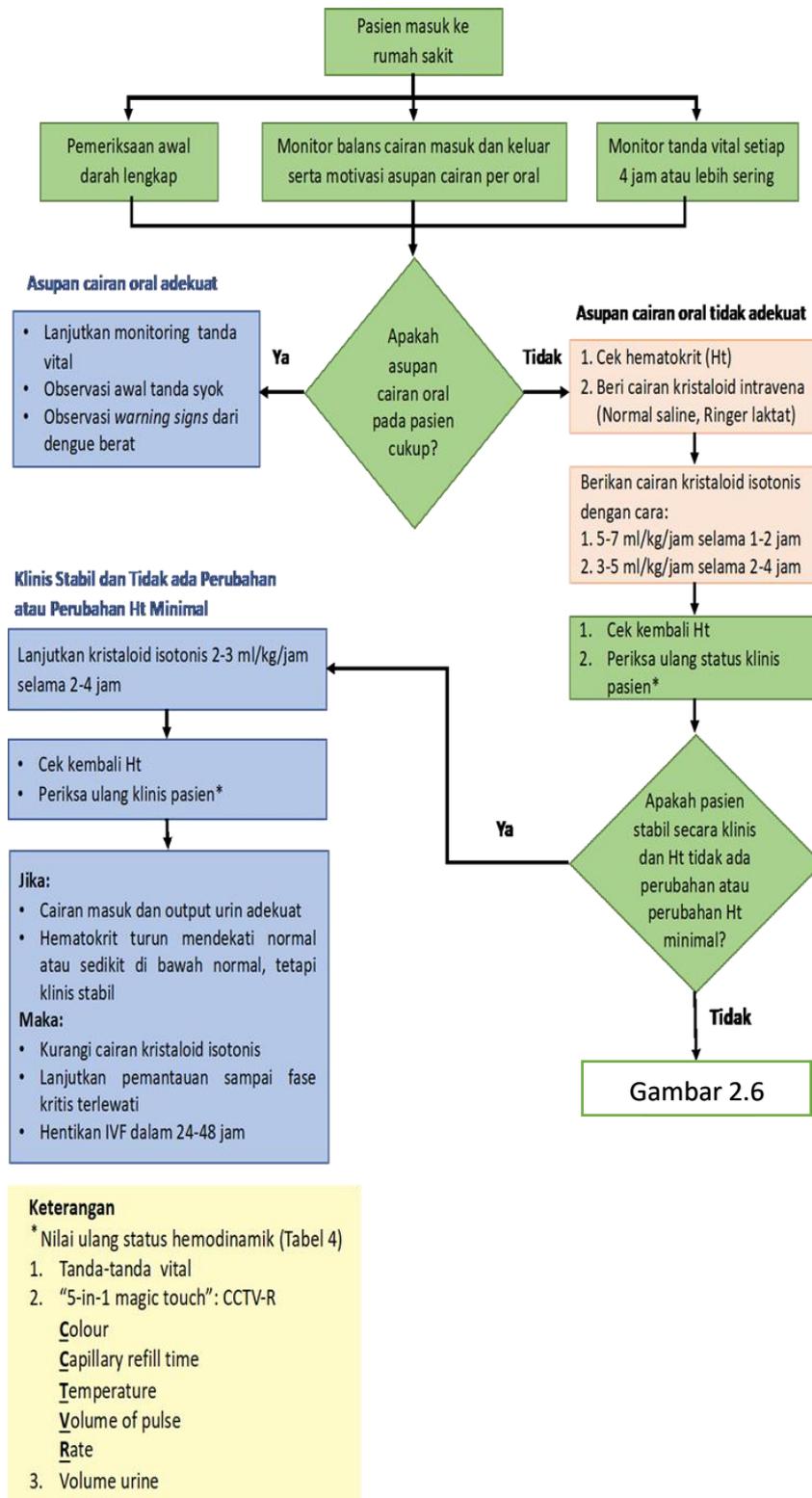


Gambar 2.4 Tatalaksana pasien rawat jalan Grup A

Sumber: WHO. (2009). *Dengue guidelines for diagnosis, treatment and control*, dengan modifikasi dalam Kepmenkes RI, 2021.

Pasien yang masuk grup A adalah mereka yang masih bisa minum dengan jumlah cukup dan buang air kecil setidaknya 6 jam sekali serta tidak memiliki *warning signs* terutama ketika demam turun (*defervescence*).

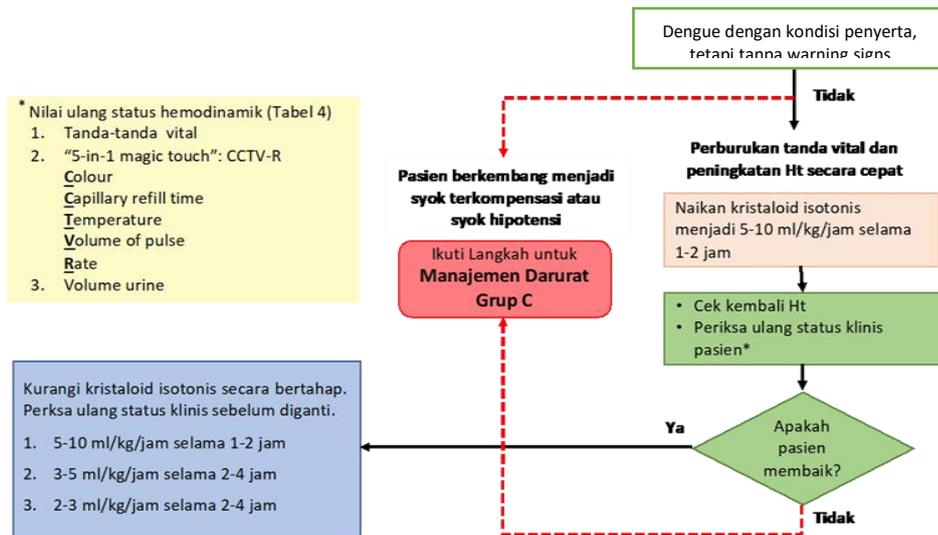
Pasien rawat jalan harus kontrol ke poliklinik setiap hari untuk dipantau perkembangan klinisnya (asupan minum, diuresis, dan aktivitas) sampai mereka melewati fase kritis. Pasien dengan kadar hematokrit stabil dapat dipulangkan ke rumah dengan mengikuti anjuran perawatan dari rumah sakit. pasien harus dibawa ke rumah sakit segera apabila terdapat kondisi klinis yang tidak membaik, saat suhu turun (*defervescence*), nyeri perut hebat, muntah terus-menerus, ekstremitas lembab dan dingin, letargi atau rewel/gelisah, perdarahan (mis.: tinja berwarna hitam atau muntah berwarna coklat kehitaman), serta tidak buang air kecil selama lebih dari 4–6 jam (Kepmenkes RI, 2021).



Gambar 2.5 Grup B : Dengue dengan *warning signs* (tidak syok):

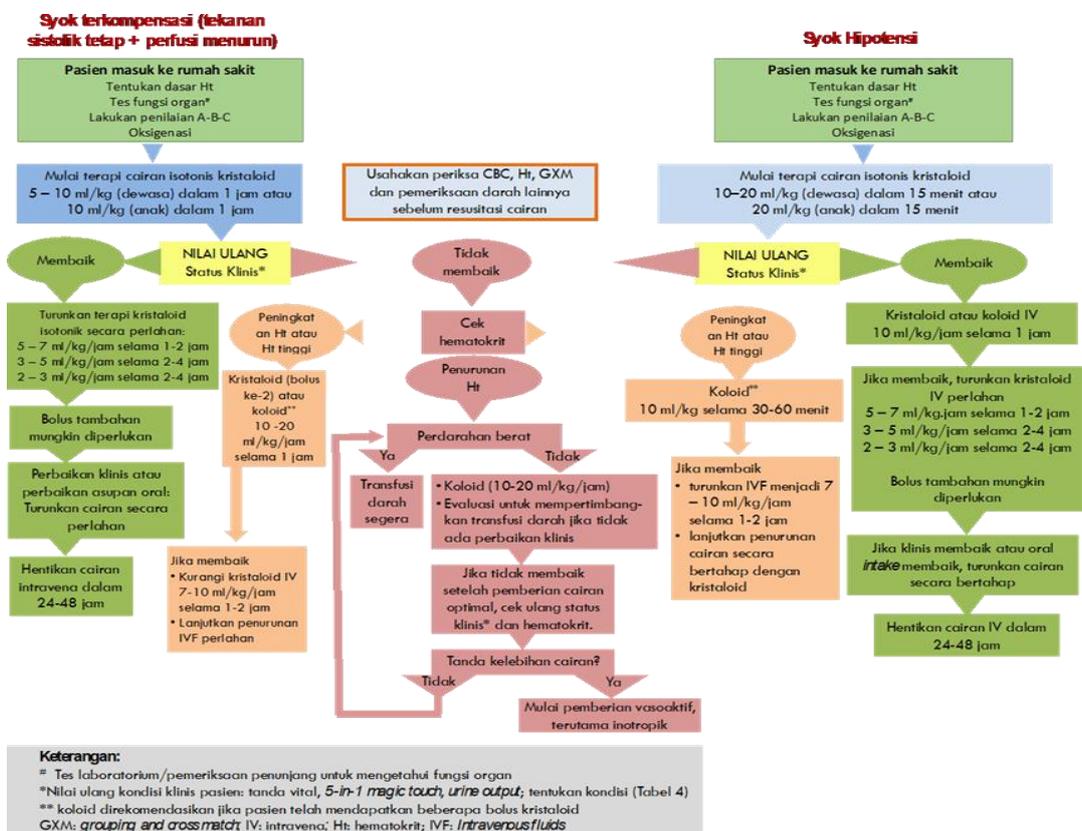
tatalaksana cairan rawat inap

Sumber: WHO. (2009). *Dengue guidelines for diagnosis, treatment and control*, dengan modifikasi dalam Kepmenkes RI, 2021.



Gambar 2.6 Grup B: Dengue dengan *warning signs* (tidak syok): tidak perbaikan setelah pemberian cairan pertama.

Sumber: WHO. (2009). *Dengue guidelines for diagnosis, treatment and control*, dengan modifikasi dalam Kepmenkes RI, 2021.



Gambar 2.7 Grup C : Dengue dengan *warning signs* (tidak syok): tatalaksana cairan rawat inap

Sumber: WHO. (2009). *Dengue guidelines for diagnosis, treatment and control*, dengan modifikasi dalam Kepmenkes RI, 2021.

## B. Derajat Demam Berdarah Dengue (DBD)

Klasifikasi DBD menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2011, DHF (*Dengue Haemorrhagic Fever*) atau DBD diklasifikasikan menjadi 4 derajat klinis yaitu :

Tabel 2.2 Derajat DBD berdasarkan klasifikasi WHO 2011

Derajat	Tanda dan Gejala	Laboratorium
DBD Grade I	Demam disertai 2 atau lebih tanda : sakit kepala, nyeri di belakang bola mata (nyeri retro-orbital), pegal-pegal, nyeri otot (myalgia), nyeri sendi (arthralgia) atau tulang dan manifestasi perdarahan (uji bendung positif) dan tanda perembesan plasma	Trombositopenia <100.000 sel/mm <sup>3</sup> ; peningkatan hematokrit $\geq 20\%$
DBD Grade II	Seperti derajat I ditambah perdarahan spontan seperti bintik-bintik merah, mimisan, perdarahan di gusi, muntah darah dan berak hitam	Trombositopenia <100.000 sel/mm <sup>3</sup> ; peningkatan hematokrit $\geq 20\%$
DBD Grade III	Seperti derajat I atau II ditambah kegagalan sirkulasi (nadi lemah, tekanan nadi $\leq 20$ mmHg, hipotensi, gelisah, diuresis menurun, akral dingin)	Trombositopenia <100.000 sel/mm <sup>3</sup> ; peningkatan hematokrit $\geq 20\%$
DBD Grade IV	Syok hebat dengan tekanan darah dan nadi yang tidak terdeteksi	Trombositopenia <100.000 sel/mm <sup>3</sup> ; peningkatan hematokrit $\geq 20\%$

Dari Tabel 2.1 Klasifikasi derajat keparahan penyakit infeksi virus dengue dibagi menjadi 4 derajat yaitu derajat I paling ringan yang ditandai dengan demam dan uji bendung positif, derajat ke II demam disertai pendarahan spontan, derajat III dan IV gejala berat selain demam ditemukan tanda-tanda

terjadinya syok seperti nadi dan tekanan darah tidak terukur sehingga dapat menyebabkan kematian.

Demam berdarah dengue diklasifikasi berdasarkan beratnya penyakit menjadi 4 derajat, dimana derajat III dan IV dikelompokkan pada Dengue Shock Syndrome (DSS). Adanya trombositopenia dan hemokonsentrasi membedakan DBD derajat I dan II dari Demam dengue (Wahyuni, 2020).

### C. *Dengue Shock Syndrome (DSS)*

Manifestasi klinis infeksi virus dengue bervariasi mulai dari *undifferentiated febrile illness* yang ringan, Demam Dengue (*Dengue Fever*) dan Demam Berdarah Dengue (DBD/*Dengue Hemorrhagic Fever*) termasuk Sindroma Syok Dengue (DSS/*Dengue Shock Syndrome*) (Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2014). DHF mempunyai kemungkinan 5% menyebabkan kematian, tapi jika berkembang menjadi *Dengue Shock Syndrome (DSS)* angka kematian meningkat menjadi 40-50% (WHO, 2018 dalam Andyani dan Nurhayati, 2023).

*Dengue Shock Syndrome (DSS)* adalah kasus demam berdarah dengue yang disertai dengan manifestasi syok/renjatan. *Dengue Shock Syndrome (DSS)* adalah sindroma syok yang terjadi pada penderita Demam Berdarah Dengue (DBD) menyebar dengan luas dan tiba-tiba, tetapi juga merupakan permasalahan klinis karena hal ini dapat menyebabkan kematian bila tidak ditangani secara dini dan adekuat (Podung, et.al., 2021).

*Dengue Shock Syndrome (DSS)* merupakan syok hipovolemik yang terjadi pada DBD, yang diakibatkan peningkatan permeabilitas kapiler yang disertai

perembesan plasma. Syok dengue pada umumnya terjadi di sekitar penurunan suhu tubuh (fase kritis), yaitu pada hari sakit ke 1 – 5 (rentang hari ke 3 – 7), dan sering kali didahului oleh tanda bahaya (*warning signs*). Pasien yang tidak mendapat terapi cairan intravena yang adekuat akan segera mengalami syok (Andyani dan Nurhayati, 2023).

DSS adalah kegagalan peredaran darah pada pasien DBD karena kehilangan plasma dalam darah akibat peningkatan permeabilitas kapiler darah. Syok terjadi apabila darah sudah semakin mengental karena plasma darah merembes keluar dari pembuluh darah. DSS karena kebocoran plasma merupakan patogenesis utama yang menyebabkan kematian pada hampir seluruh pasien DBD (Suparmono, 2021).

*Dengue Shock Syndrome* (DSS) adalah keadaan klinis yang memenuhi kriteria DBD disertai dengan gejala dan tanda kegagalan sirkulasi atau syok. DSS adalah kelanjutan dari DBD dan merupakan stadium akhir perjalanan penyakit infeksi virus dengue, derajat paling berat, yang berakibat fatal (Susilowati, 2012 dalam Jihan, 2019).

Klasifikasi penyakit DBD dibagi menjadi 4 derajat dan pada tiap derajat telah terjadi trombositopenia dan hemokonsentrasi, dan DSS terjadi pada DBD derajat III dan derajat IV. DSS merupakan bentuk yang paling parah dan biasanya terjadi pada kelompok anak atau remaja muda (Suparmono, 2021). DSS, yaitu pasien dengan DBD derajat III (sindrom syok dengue) dan DBD derajat IV (sindrom syok dengue dengan *profound shock*) atau dalam klasifikasi terbaru disebut dengan *Severe dengue* (Kepmenkes, 2021).

#### **D. Demam Berdarah Pada Anak**

Berdasarkan data Kemenkes pada bulan September 2022, ditemukan kasus DBD pada rentang usia 5-14 tahun sebanyak 35,61% dan 73% dari 1.183 kematian akibat demam berdarah dengue pada 2022 adalah anak-anak berusia 0-14 tahun. Demam Berdarah Dengue dapat menyerang seluruh kelompok umur. Mayoritas kasus DBD terjadi pada anak kelompok umur dibawah 15 tahun. Proporsi kasus sebanyak 86 sampai 95%. Angka kesakitan dan kematian pada anak cenderung meningkat, sehingga perlu lebih diperhatikan gejala klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium (Handayani, at.al., 2022). Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) menjelaskan bahwa faktor lingkungan sangat memengaruhi kerentanan anak terhadap penyakit DBD.

#### **E. Kategori Usia Anak**

Dalam Peraturan Menteri Kesehatan (Permenkes) Republik Indonesia No. 25 Tahun 2014 tentang Upaya Kesehatan Anak disebutkan bahwa sejumlah kategori usia anak yaitu sebagai berikut :

1. Anak adalah seseorang yang sampai berusia 18 tahun, termasuk anak yang masih dalam kandungan.
2. Bayi Baru Lahir adalah bayi umur 0 sampai dengan 28 hari.
3. Bayi adalah anak mulai umur 0 sampai 11 bulan.
4. Anak Balita adalah anak umur 12 bulan sampai dengan 59 bulan.
5. Anak Prasekolah adalah anak umur 60 bulan sampai 72 bulan.
6. Anak Usia Sekolah adalah anak umur lebih dari 6 tahun sampai sebelum berusia 18 tahun.

7. Remaja adalah kelompok usia 10 tahun sampai berusia 18 tahun.

## **F. Status Gizi**

### **1. Definisi**

Status gizi adalah keadaan tubuh sebagai akibat konsumsi makanan dan penggunaan zat-zat gizi. Dibedakan antara status gizi buruk, kurang, baik, dan lebih. Secara klasik kata gizi hanya dihubungkan dengan kesehatan tubuh, yaitu untuk menyediakan energi, membangun dan memelihara jaringan tubuh serta mengatur proses-proses kehidupan dalam tubuh. Tetapi, sekarang kata gizi mempunyai pengertian lebih luas, disamping untuk kesehatan, gizi dikaitkan dengan potensi ekonomi seseorang karena gizi berkaitan dengan perkembangan otak, kemampuan belajar, dan produktifitas kerja (Amirullah, et.al., 2020). Status gizi merupakan keadaan tubuh sebagai akibat konsumsi makanan dan penggunaan zat gizi, dimana zat gizi sangat dibutuhkan oleh tubuh sebagai sumber energi, pertumbuhan dan pemeliharaan jaringan tubuh, serta pengatur proses tubuh (Almatsier, 2003 dalam Auliya, et al., 2015).

### **2. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Gizi Anak**

Menurut UNICEF ada tiga penyebab gizi buruk pada anak yaitu penyebab langsung, penyebab tidak langsung dan penyebab mendasar. Terdapat dua penyebab langsung gizi buruk, yaitu asupan gizi yang kurang dan penyakit infeksi. Kurangnya asupan gizi dapat disebabkan karena terbatasnya jumlah asupan makanan yang dikonsumsi atau makanan yang tidak memenuhi unsur gizi yang dibutuhkan. Sedangkan infeksi menyebabkan rusaknya beberapa

fungsi organ tubuh sehingga tidak bisa menyerap zat-zat makanan secara baik (Chikhungu dalam Septikasari, 2018).

Penyebab tidak langsung gizi buruk yaitu tidak cukup pangan, pola asuh yang tidak memadai, sanitasi/air bersih dan pelayanan kesehatan dasar yang tidak memadai. Penyebab mendasar atau akar masalah gizi buruk adalah terjadinya krisis ekonomi, politik dan sosial termasuk bencana alam, yang mempengaruhi ketersediaan pangan, pola asuh dalam keluarga dan pelayanan kesehatan serta sanitasi yang memadai, yang pada akhirnya mempengaruhi status gizi (Santoso dalam Septikasari, 2018).

Penilaian status gizi dapat diukur salah satunya adalah pengukuran secara langsung berdasarkan pengukuran antropometri yang terdiri dari variabel usia, berat badan (BB) dan tinggi badan (TB) (Septikasari, 2018).

### 3. Antropometri

Antropometri berasal dari kata *Anthropos* (tubuh) dan *Metros* (ukuran). Secara umum antropometri artinya ukuran tubuh manusia. Ditinjau dari sudut pandang gizi, maka antropometri gizi adalah hubungan dengan berbagai macam pengukuran dimensi tubuh dan komposisi tubuh dari berbagai tingkatan usia dan tingkatan gizi. Antropometri secara umum digunakan untuk melihat ketidakseimbangan asupan protein dan energi. Ketidakseimbangan ini terlihat pada pola pertumbuhan fisik dan proporsi jaringan tubuh seperti lemak, otot dan jumlah air dalam tubuh (Supariasa et al, 2012).

Menurut Darmayasa dan Sidiartha, 2017 terdapat dua referensi pertumbuhan yang paling sering digunakan secara internasional untuk

mendiagnosis obesitas adalah CDC 2000 (*Centers for Disease Control and Prevention*) dan WHO (*World Health Organization*). Referensi pertumbuhan berdasarkan CDC 2000 *Growth Reference* merupakan grafik pertumbuhan yang diterbitkan pada tahun 2000, dan merupakan revisi dari *National Center for Health Statistics* (NCHS) tahun 1977 yang menggabungkan data dari lima survei nasional yang dilakukan antara tahun 1963 dan 1994 di Amerika Serikat (CDC, 2002). Sedangkan WHO 2006 *Growth Standards* menggunakan referensi dan data dari *Multicentre Growth Reference Study* (MGRS) dari enam kota di Brasil, Ghana, India, Norwegia, Oman dan Amerika Serikat (WHO, 2006). Saat ini, Indonesia menggunakan kurva standar WHO 2006 *Child Growth Standards* untuk anak berusia di bawah lima tahun, sementara untuk anak >5 tahun digunakan kurva CDC 2000 (Pulungan, 2020).

Dalam pemakaian untuk penilaian status gizi, antropometri disajikan dalam bentuk indeks yang dikaitkan dengan variabel lain yaitu usia, berat badan (BB) dan tinggi badan (TB) (Septikasari, 2018). Variabel tersebut adalah sebagai berikut :

a. Usia

Usia adalah periode hidup seseorang atau periode hidup manusia dari sejak lahir. Usia merupakan hal penting untuk menentukan status gizi, jika salah dalam penentuan umur akan mengakibatkan kesalahan pada interpretasi status gizi. Dalam penentuan status gizi, umur ditetapkan dalam satuan bulan penuh, seperti contoh umur 25 hari dihitung 0 bulan,

umur 5 bulan 29 hari dihitung 5 bulan. Menurut WHO, usia anak dimulai dari sejak lahir sampai dengan usia 18 tahun (Simanjuntak, 2023).

b. Berat Badan (BB)

Berat badan adalah salah satu parameter yang memberikan gambaran massa tubuh dan harus sering dimonitor supaya dapat mengatasi kecenderungan penambahan dan penurunan berat badan untuk mendapat hasil yang sesuai. Pada kondisi normal berat badan akan bertambah sesuai dengan pertambahan usia sedangkan pada kondisi abnormal berat badan akan meningkat dan menurun secara cepat dan lambat dari keadaan normal (Simanjuntak, 2023). Berat badan merupakan salah satu ukuran yang memberikan gambaran massa jaringan, termasuk cairan tubuh. Berat badan sangat peka terhadap perubahan yang mendadak baik karena penyakit infeksi maupun konsumsi makanan yang menurun (Septikasari, 2018).

c. Tinggi Badan (TB)

Tinggi badan adalah gambaran dari ukuran pertumbuhan massa tulang yang bertambah akibat asupan gizi dan tinggi badan merupakan parameter yang penting untuk menentukan status gizi. Peningkatan tinggi badan terjadi dalam kurun waktu yang lambat erat kaitannya dengan masalah gizi. Pengukuran tinggi badan pada bayi dilakukan dengan berbaring sedangkan pada anak hingga dewasa dengan tanpa alas kaki dan posisi berdiri kecuali pada pasien yang memiliki riwayat penyakit lain seperti

fraktur tulang belakang bisa dilakukan dengan posisi baring (Simanjuntak, 2023).

d. Indeks Antropometri :

1) Berat badan menurut usia (BB/U)

Berat badan adalah salah satu parameter yang memberikan gambaran masa tubuh, masa tubuh sangat sensitif terhadap perubahan-perubahan yang mendadak. Berat badan adalah parameter antropometri yang sangat labil. Indikator BB/U lebih menggambarkan status gizi seseorang saat ini (Septikasari, 2018). Berikut ini merupakan klasifikasi status gizi berdasarkan indikator BB/U :

Tabel 2.3 Kategori dan Ambang Batas Status Gizi Anak Berdasarkan BB/U (WHO 2006 *Growth Standards*)

<b>Kategori Status Gizi (0-60 bulan)</b>	<b>Ambang Batas (Z-Score)</b>
Berat badan sangat kurang ( <i>severely underweight</i> )	< - 3 SD
Berat badan kurang ( <i>underweight</i> )	- 3 SD sd < - 2 SD
Berat badan normal	- 2 SD sd + 1 SD
Risiko berat badan lebih	> + 1 SD

Sumber : Permenkes RI No. 2 Tahun 2020 tentang Standar Antropometri Anak.

Tabel 2.4 Kategori dan Ambang Batas Status Gizi Anak Berdasarkan BB/U (CDC 2000)

<b>Kategori Status Gizi (5-18 tahun)</b>	<b>Ambang Batas</b>
Berat badan sangat kurang	< 60%
Berat badan kurang	60 – 80%
Berat badan baik	80 – 120%
Berat badan lebih	> 120%

Sumber : Pedoman tentang Penilaian Status Gizi Anak Secara Antropometri di RSPAD Gatot Soebroto Tahun 2022.

2) Tinggi badan menurut umur (TB/U)

Tinggi badan merupakan antropometri yang menggambarkan keadaan tubuh skeletal. Indikator TB/U menggambarkan status gizi masa lalu. Pada keadaan normal, tinggi badan tumbuh seiring dengan penambahan umur. Pertumbuhan tinggi badan tidak seperti berat badan, relatif kurang sensitif terhadap masalah kekurangan gizi dalam waktu pendek. Pengaruh defisiensi zat gizi terhadap tinggi badan akan nampak dalam waktu yang relatif lama (Septikasari, 2018). Berikut ini merupakan klasifikasi status gizi berdasarkan indikator TB/U :

Tabel 2.5 Kategori dan Ambang Batas Status Gizi Anak Berdasarkan TB/U (WHO 2006 *Growth Standards*)

<b>Kategori Status Gizi (0-60 bulan)</b>	<b>Ambang Batas (Z-Score)</b>
Sangat pendek ( <i>severely stunted</i> )	< - 3 SD
Pendek ( <i>stunted</i> )	- 3 SD sd < - 2 SD
Normal	- 2 SD sd + 3 SD
Tinggi	> + 3 SD

Sumber : Permenkes RI No. 2 Tahun 2020 Tentang Standar Antropometri anak.

Tabel 2.6 Kategori dan Ambang Batas Status Gizi Anak Berdasarkan TB/U (CDC 2000)

<b>Kategori Status Gizi (5-18 tahun)</b>	<b>Ambang Batas</b>
Baik/Normal	90 - 110%
Tinggi kurang	70 – 89%
Tinggi sangat kurang	< 70%

Sumber : Pedoman tentang Penilaian Status Gizi Anak Secara Antropometri di RSPAD Gatot Soebroto Tahun 2022.

### 3) Berat badan menurut tinggi badan (BB/TB)

Berat badan memiliki hubungan yang linear dengan tinggi badan. Indeks BB/TB merupakan indikator yang baik untuk menilai status gizi saat ini (sekarang). Indeks BB/TB adalah merupakan indeks yang independen terhadap umur. Dalam keadaan normal, perkembangan berat badan akan searah dengan pertumbuhan tinggi badan dengan kecepatan tertentu (Septikasari, 2018). Berikut ini merupakan klasifikasi status gizi berdasarkan indikator BB/TB :

Tabel 2.7 Kategori dan Ambang Batas Status Gizi Anak Berdasarkan BB/TB (WHO 2006 *Growth Standards*)

<b>Kategori Status Gizi (0-60 bulan)</b>	<b>Ambang Batas (Z-Score)</b>
Gizi buruk ( <i>severely wasted</i> )	< - 3 SD
Gizi kurang ( <i>wasted</i> )	- 3 SD sd < - 2 SD
Gizi baik (normal)	- 2 SD sd + 1 SD
Berisiko gizi lebih ( <i>possible risk of overweight</i> )	> + 1 SD sd + 2 SD
Gizi lebih ( <i>overweight</i> )	> + 2 SD sd + 3 SD
Obesitas ( <i>obese</i> )	> + 3 SD

Sumber : Permenkes RI No. 2 Tahun 2020 Tentang Standar Antropometri anak.

Tabel 2.8 Kategori dan Ambang Batas Status Gizi Anak Berdasarkan BB/TB (CDC 2000)

<b>Kategori Status Gizi (5-18 tahun )</b>	<b>Ambang Batas</b>
Gizi buruk	< 70%
Gizi kurang	70 – 90%
Normal	90 – 110%
<i>Overweight</i>	110 – 120%
Obesitas	> 120%

Sumber : Pedoman tentang Penilaian Status Gizi Anak Secara Antropometri di RSPAD Gatot Soebroto Tahun 2022.

## **G. Hubungan Status Gizi dengan Kejadian DSS**

Sistem imunitas tubuh memiliki fungsi membantu perbaikan DNA manusia; mencegah penularan penyakit yang disebabkan oleh jamur, bakteri, virus, dan organisme lain; juga menghasilkan antibodi (sejenis protein yang disebut immunoglobulin) untuk memerangi serangan bakteri dan virus asing yang masuk ke dalam tubuh. Imunitas pejamu terhadap penyakit infeksi dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya adalah usia dan status gizi, sedangkan status gizi dipengaruhi oleh keseimbangan asupan dan penyerapan gizi, khususnya zat gizi makro yang berpengaruh pada sistem kekebalan tubuh (Kemenkes, 2018 dalam Ramayani et. al., 2022). Status imun ini dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, jenis infeksi, dan status gizi. Status gizi merupakan salah satu faktor resiko terjadinya infeksi virus dengue (Jayani dan Fadilah, 2017).

Pada umumnya status gizi menjadi salah satu bagian penting dalam kesehatan pada anak yang memengaruhi sistem imun dalam melawan infeksi. Anak yang kekurangan gizi akan lebih mudah terinfeksi virus dengue karena memiliki imunitas seluler yang rendah sehingga imunologik tidak sempurna dan akan menyebabkan turunnya jumlah T-helper CD4, IgA, beberapa komplemen-komplemen (C3, C4) dan akan terganggu fagositosis (Simanjuntak, 2023). Penelitian yang dilakukan oleh Permatasari, et.al., (2015) menunjukkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara status gizi dengan derajat infeksi. Responden dengan status gizi buruk/kurang memiliki peluang 9,474 kali menderita DBD.

Pada kondisi dimana status gizi kurang atau buruk maka jumlah komponen sel t-helper CD4 + dan ratio CD4 + mengalami penurunan. Penurunan jumlah sel t-helper dan komponen lainnya ini yang berfungsi sebagai tentara dalam tubuh maka akan memicu penurunan imunitas pada tubuh seseorang. Selain itu produksi IgA sekretorik yang mencakup (komplemen C3, komplemen C4 dan faktor B) dan produksi sitokin (IL-2 dan TNF) akan mengalami penurunan dari jumlah produksinya dalam tubuh. Secara otomatis maka akan berpengaruh dalam metabolisme sel yakni pada proses fagositosis dalam sel. Adanya sel memori dari antigen yang tersimpan dalam sel dendrit dan kelenjar limfa berfungsi bila terjadi infeksi virus. Sehingga bila memori imunologik belum sempurna maka pusat respon imun tubuh yaitu limfosit T tidak dapat memproduksi sitokin dan mediator sebagai pertahanan tubuh (Vince et.al., 2015; Zulkifli, et.al., 2018 dalam Rachma, et.al., 2021).

Terdapat juga faktor risiko pada anak dengan status gizi yang berlebih/obesitas. Status gizi lebih merupakan kondisi ketidaknormalan atau kelebihan akumulasi lemak pada jaringan adiposa. Status gizi lebih tidak hanya berupa kondisi dengan jumlah simpanan kelebihan lemak, namun juga distribusi lemak diseluruh tubuh. Jaringan adiposa memproduksi dan mensekresikan molekul-molekul bioaktif yang bervariasi, yang disebut adipocytokine, termasuk adinopektin, leptin, dan resistin. Adinopektin memiliki efek inflamasi yang poten. Pada status gizi lebih terjadi penurunan adinopektin sehingga mempermudah terjadinya respon inflamasi (Guidiline WHO, 2011). Akibatnya status gizi lebih rentan terjadi DHF berat (derajat

klinis III dan IV) bahkan hingga terjadi DSS di banding dengan anak dengan status gizi normal maupun status gizi buruk/kurang (Jayani dan Fadilah, 2017).

Penelitian yang dilakukan oleh Putri, et.al., (2020) menunjukkan terdapat hubungan antara obesitas dengan kejadian DSS, didapatkan bahwa pasien anak dengan obesitas memiliki risiko 2,44 kali lebih tinggi untuk mengalami DSS dibandingkan dengan pasien anak bukan obesitas. Penelitian yang sama yang dilakukan juga oleh Utomo, e.al., (2018) yang mana status gizi lebih/gemuk 5.482 kali lebih berisiko meningkatkan derajat keparahan DBD dibandingkan dengan status gizi baik. Hasil yang sama juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Jayani dan Fadilah, (2019) yang mana pasien dengan status gizi lebih rentan mengalami DBD berat dibandingkan dengan status gizi kurang. Menurut penelitian Prihatiningrum dan Wildan, (2017) menyatakan bahwa risiko terjadinya syok pada penderita DBD dapat terjadi pada pasien dengan status gizi obesitas/gizi lebih.

Pada penelitian Zulkipli, et.al., (2018) menjelaskan bahwa obesitas dapat mempengaruhi tingkat keparahan DBD melalui *inflammation pathways*, meningkatnya *white adipose tissue* pada penderita obesitas menyebabkan meningkatkan interleukin-enam (IL-6), (IL-8) dan *Tumor Factor Alpha* (TNF- $\alpha$ ). IL-6,IL-8 dan TNF-  $\alpha$  merupakan mediator inflamasi yang dapat meningkatkan permeabilitas kapiler. Permeabilitas kapiler yang meningkat pada pasien DBD secara progresif dapat mendasari proses kebocoran plasma yang parah yang dapat menyebabkan DSS.

Terjadinya syok pada DBD merupakan akibat dari meningkatnya permeabilitas dinding pembuluh darah dan hemostatis yang abnormal. Interaksi virus dengan tubuh akan menyebabkan aktivasi sistem kekebalan tubuh yang merangsang aktivasi dan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , dan PAF yang mengakibatkan terjadinya peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah. Anak dengan status nutrisi lebih atau obesitas cenderung memiliki respon imunitas yang lebih kuat. Obesitas merupakan suatu keadaan patologik yang ditandai dengan akumulasi jaringan lemak tubuh yang berlebih. Pada keadaan gizi lebih atau obesitas telah terjadi inflamasi kronis derajat rendah dalam tubuh dengan infiltrasi progresif sel-sel imun pada jaringan adiposa, terutama pada *white adipose tissue*. Dalam jaringan adiposa terdapat hormon leptin yang berkontribusi terhadap terjadinya infeksi dan inflamasi dengan mengatur fungsi fagositosis monosit atau makrofag melalui aktivasi fosfolipase dan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, dan IL-12 (Naiem., et.al., 2023).

Pada anak obesitas terjadi peningkatan produksi interleukin dan Tumor Necrosis Factors (TNF). Salah satu efek TNF adalah peningkatan permeabilitas kapiler. Dalam kasus DBD, pada sel endotel akan terjadi aktivasi makrofag setelah terinfeksi virus dengue. Makarofag yang terinfeksi akan memproduksi sitokin seperti interleukin dan TNF dan akan terjadi peningkatan produksi sitokin tersebut yang akan mengakibatkan aktivasi sel endotel. Beberapa mediator inflamasi tersebut akan mengakibatkan disfungsi sel endotel vaskular dan akan terjadi gangguan keseimbangan hemostasis, seperti kelainan

vaskular, trombositopenia dan gangguan fungsi trombosit. Beberapa penelitian mengatakan pada peningkatan berat badan, terdapat cairan yang tertimbun di rongga serosa terutama kasus DBD klasifikasi berat. Pada kasus DBD klasifikasi berat, hematokrit akan meningkat bersamaan dengan hilangnya plasma melalui endotel dinding pembuluh darah. Meningkatnya hematokrit pada DBD menimbulkan dugaan bahwa syok terjadi akibat kebocoran plasma ke daerah ekstrasvaskular (ruang interstisial dan rongga serosa) melalui kapiler yang rusak (Simanjuntak, 2023).

Status gizi tidak merupakan perlindungan mutlak dari penyakit DBD yang parah. Diperkirakan bahwa gizi normal adalah faktor risiko DSS, sementara kekurangan gizi merupakan faktor protektif karena aktivasi kekebalan ditekan pada anak-anak yang kekurangan gizi (Peta, et.al., 2015).

Pada penelitian Kharisma, et.al., (2021) menunjukkan tidak terdapat hubungan antara status gizi dengan derajat infeksi dengue pada anak. Pada penelitian Nabilah, et.al., (2019) menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara berat badan berlebih dengan kejadian DSS pada anak. Penelitian yang juga dilakukan oleh Salsabila, et.al., (2017) menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara faktor risiko status nutrisi dengan kejadian DSS pada anak. Hasil penelitian menunjukkan bahwa status nutrisi baik yang paling banyak mengalami DSS. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Naiem, et.al., (2023) bahwa tidak terdapat hubungan antara status nutrisi dengan tingkat keparahan infeksi dengue pada pasien anak. Dan penelitian cohort retrospective yang dilakukan Tatura, et.al., (2016) yang

menyatakan bahwa DSS lebih banyak dialami oleh pasien anak dengan status nutrisi normal.

Hal ini berdasarkan teori bahwa pada anak dengan status gizi yang baik, aktivitas sistem imun akan berkembang dengan baik dan akan menyebabkan proliferasi virus meningkat. Berkebalikan dengan apa yang terjadi pada anak dengan status gizi kurang atau buruk dimana terjadi inhibisi dari proliferasi virus dikarenakan menurunnya suplai energi yang diperlukan oleh reaksi anabolik (Edwin, et.al., 2019).

Sebuah penelitian yang menunjukkan bahwa anak yang memiliki status nutrisi baik akan terjadi peningkatan daya tahan tubuh, sehingga dapat membantu anak terhindar dari DBD menjadi lebih berat. Namun terkait status nutrisi yang baik terkadang menyebabkan keterlambatan masuk rumah sakit, karena asumsi keluarga yang melihat status nutrisi yang baik (Setiawati, 2011).

Teori imunologi menyatakan bahwa status gizi mempengaruhi derajat berat ringannya penyakit yaitu gizi baik meningkatkan respon antibodi. Reaksi antigen dan antibodi dalam tubuh akibat infeksi virus menyebabkan infeksi virus dengue lebih berat. Dalam patogenesis DHF sistem komplemen memegang peranan penting. Kadar komplemen yang rendah pada anak gizi kurang menyebabkan anak penderita DHF jarang mengalami renjatan. Status gizi normal dapat meningkatkan respon antibodi. Reaksi antigen dan antibodi dalam tubuh akibat infeksi menyebabkan infeksi virus dengue lebih berat. Kejadian DHF lebih sering terjadi pada anak dengan imunokompeten dan status gizi normal (Jayani dan Fadilah, 2017; Mayetti, 2010). Hal diatas

menunjukkan bahwa status gizi normal pada anak dengan DHF dapat mengakibatkan anak berada pada derajat klinik DHF berat. Dikarenakan belum adanya respon antibodi spesifik yang terbentuk sebelumnya. Jadi pada saat anak terkena DHF dengan spontan antigen akan membentuk antibodi spesifik dalam tubuh yang juga dapat digunakan jika terjadi DHF berulang (Jayani dan Fadilah, 2017)

#### **H. Hubungan Usia Anak dengan Kejadian DSS**

Usia memiliki keterkaitan terhadap keparahan infeksi dengue. Anak di bawah usia 5 tahun memiliki risiko 3 kali lebih tinggi tertular virus dengue dibanding anak di atas usia 5 tahun karena pada umumnya daya imunitasnya rendah (Permatasari, et.al., 2015). Semakin muda usia anak maka risiko keparahan, komplikasi, hingga mortalitasnya juga meningkat. Anak dengan usia <8,5 tahun memiliki risiko perdarahan hampir tiga kali lebih tinggi dibanding usia yang lebih tua. Perdarahan yang terus menerus dapat menyebabkan terjadinya syok. Syok yang tidak ditangani kemudian disertai perdarahan akan menyebabkan perburukan pada pasien dan akibat fatalnya adalah kematian (Raihan, et.al., 2010; Mariko, et.al., 2014; Pangaribuan, et.al., 2014; dalam Pratiwi, et.al., 2021). Derajat keparahan pasien DBD berusia di bawah 15 tahun (mayoritas di bawah 10 tahun) cenderung lebih tinggi (WHO, 1997 dalam Raihan, et.al., 2020).

Usia < 5 tahun lebih rentan dikarenakan respon imun dengan spesifitas dan memori imunologik yang tersimpan dalam sel dendrit dan kelenjar limfe belum sempurna. Selain itu, fungsi makrofag dan pembentukan antibodi spesifik

terhadap antigen tertentu masih kurang. Sehingga sekresi sitokin oleh makrofag akibat infeksi virus kurang yang menyebabkan kurangnya produksi interferon (IFN) yang berfungsi menghambat replikasi virus dan mencegah penyebaran infeksi ke sel yang belum terkena (Duma, et.al., 2023).

Dalam penelitian Driva, et.al., (2023) menunjukkan tidak terdapat hubungan usia dengan derajat klinis DBD pada pasien anak usia 0 - 18 tahun. Hal ini sejalan dengan penelitian Kharisma, et.al., (2021) dan Permatasari, et.al., (2015) bahwa tidak terdapat hubungan antara usia dengan derajat infeksi dengue pada anak. Untuk hubungannya dengan komplikasi pada penelitian Pratiwi, et.al., (2021) juga menunjukkan tidak terdapat hubungan antara usia dengan terjadinya komplikasi pada pasien infeksi dengue. Sejalan juga dengan penelitian Hernawan, et.al., (2020) tidak terdapat hubungan yang bermakna antara usia dengan pasien DBD anak yang mengalami DSS dan tidak mengalami DSS.

Menurut Permatasari, et.al., (2015) bahwa tidak semua anak dengan umur <5 tahun memiliki imunitas yang rendah. Apabila pembentukan antibodi spesifik (adaptif) terhadap antigen sudah sempurna maka tubuh akan memiliki imunitas yang tinggi melawan infeksi sehingga tidak sepenuhnya bergantung pada usia.

Dalam teori *secondary heterologous infection*, disebutkan bahwa infeksi sekunder dengan *serotype* virus dengue yang berbeda memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami *severe dengue*. Selain itu, data ini didukung juga dalam teori *antibody dependent enchancement of dengue infection*, yang menjelaskan

bahwa *severe dengue* paling sering ditemukan pada orang yang respon kekebalan yang sudah ada sebelumnya. Hal ini menjelaskan kenapa anak yang berada dalam kategori usia 5-18 tahun mendominasi kategori *dengue with warning signs* dan *severe dengue*, karena semakin tua usia anak, semakin memungkinkan anak tersebut telah mengalami infeksi dengue untuk kedua kalinya dan sudah memiliki respon imun yang lebih kuat, sehingga memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami klasifikasi yang lebih parah (Driva, et.al., 2023).

Berdasarkan hasil penelitian Pratiwi, et.al., (2021), pasien yang mengalami infeksi dengue paling banyak ditemukan berusia  $> 5$  tahun. Menurut Raihan, et.al., (2010) hal tersebut dikarenakan terjadinya perubahan transmisi. Awalnya transmisi DBD terjadi di rumah, namun saat ini telah berpindah ke fasilitas publik seperti sekolah dan tempat bermain anak, sehingga memungkinkan anak mendapatkan infeksi ketika sedang berada di luar rumah.

#### **I. Hubungan Jenis Kelamin Anak dengan Kejadian DSS**

Penelitian yang dilakukan oleh Permatasari, et.al., (2015) menunjukkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan derajat infeksi dengue. Perempuan memiliki peluang 3,333 kali menderita DBD daripada laki-laki. Hal ini sejalan dengan penelitian Kharisma, et.al., (2021) didapatkan hasil bahwa terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan derajat infeksi dengue pada anak. Sebaliknya penelitian yang dilakukan oleh Driva, et.al., (2023) menyatakan tidak terdapat hubungan jenis kelamin dengan derajat

klinis DBD pasien anak 0-18 tahun. Tetapi dalam penelitiannya ditemukan hasil sama bahwa mayoritas pasien yang mengalami *dengue with warning signs* memiliki jenis kelamin perempuan. Untuk hubungannya dengan komplikasi dalam penelitian yang dilakukan Pratiwi, et.al., (2021) menunjukkan tidak terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan terjadinya komplikasi pada anak dengan infeksi dengue.

Anak perempuan lebih berisiko mengalami DSS daripada laki-laki karena terdapat faktor keturunan yang terkait jenis kelamin dan faktor hormonal mempengaruhi angka kematian penderita DBD. Hormon glikoprotein mempengaruhi angka kematian penderita DBD. Hormon glikoprotein mempengaruhi perkembangan sel fagosit mononuklear dan sel granulosit sebagai respon pertahanan tubuh. Kerja hormon dipengaruhi oleh adanya protein spesifik yang disebut reseptor. Reseptor hormon glikoprotein yaitu *folicle stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH) terdapat di membran plasma sel gonad. Aktivasi FSH dan LH yang dipengaruhi hipotalamus dapat ditekan oleh steroid gonad sehingga pada anak hormon estrogen sangat rendah. Hormon estrogen mempengaruhi penimbunan lemak di tubuh yang menghasilkan leptin, dimana leptin berperan dalam mengatur berat badan. Dikarenakan kadar leptin pada anak perempuan cenderung rendah, mereka memiliki berat badan rendah dengan imunitas yang rendah sehingga anak perempuan akan lebih rentan terhadap penyakit, termasuk DBD karena imunitas selular mereka rendah sehingga respon imun dan memori imunologik belum berkembang sempurna. Pada status gizi buruk/kurang terjadi penurunan

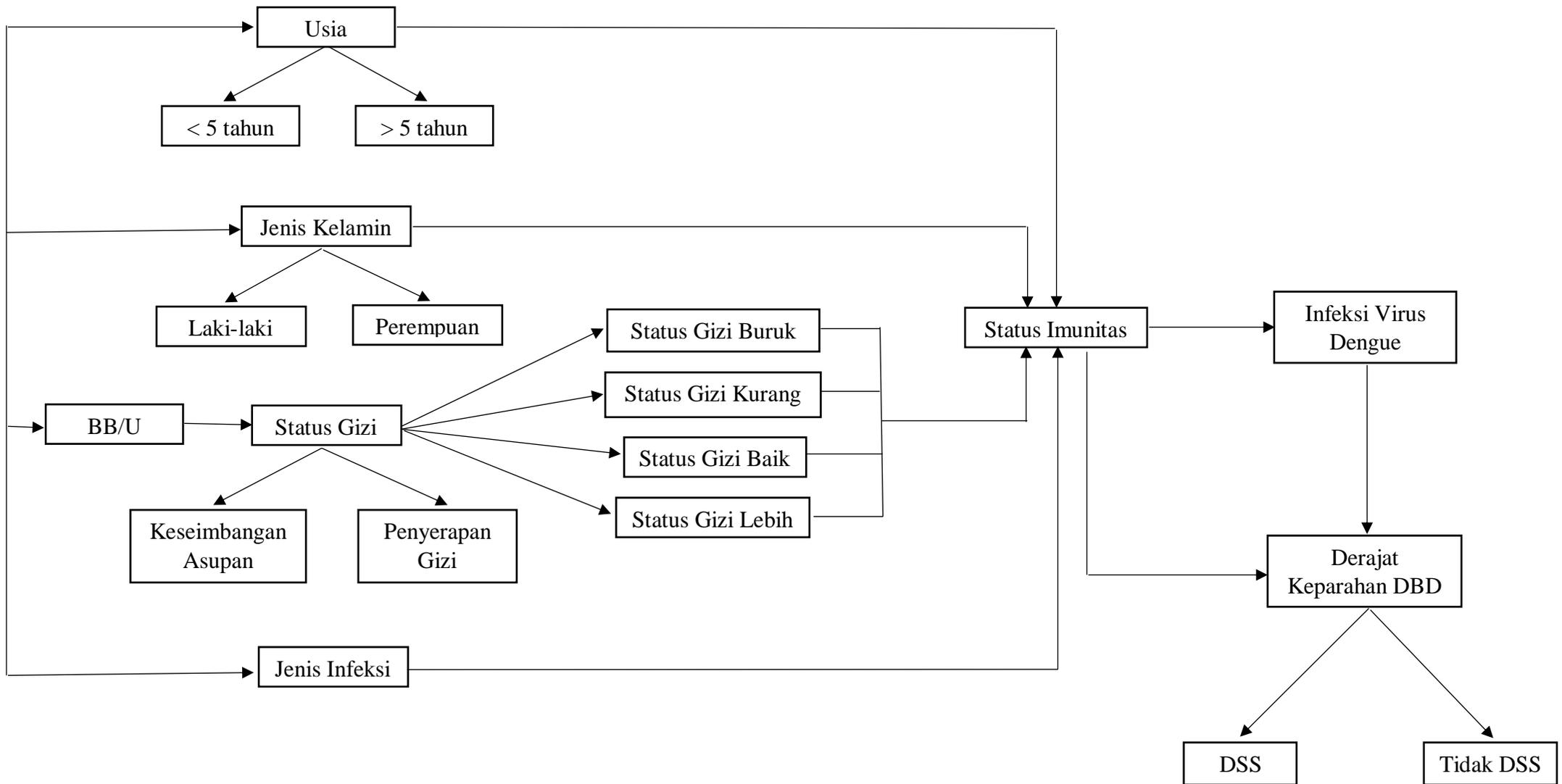
imunitas dengan berkurangnya jumlah sel T-helper dan terganggunya fagositosis serta memori imunologik belum sempurna sehingga pusat respon imun tubuh yaitu limfosit T tidak dapat memproduksi sitokin dan mediator sebagai pertahanan tubuh (Permatasari, et.al., (2015).

Sebaliknya dalam penelitian oleh Batti, et.al., (2014) didapatkan hasil tidak ada hubungan yang signifikan antara jenis kelamin terhadap kejadian DSS. Penelitian Baitanu, et.al., (2022) juga menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan kejadian DBD. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Hernawan, et.al., (2020) ditemukan angka kejadian pasien laki-laki mengalami syok sebesar 2,968 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien perempuan.

Laki-laki lebih berpotensi tertular DBD dibandingkan perempuan karena produksi *cytokine* pada laki-laki lebih sedikit dari perempuan sehingga respon imun pada laki-laki menjadi kurang (Novrita et al., 2017). Menurut penelitian Hermawan (2017), hal yang menyebabkan laki-laki lebih rentan terkena infeksi virus dengue adalah karena laki-laki kurang efisien dalam memproduksi immunoglobulin dan antibodi sebagai sistem pertahanan tubuh dalam melawan infeksi daripada perempuan. Sistem imun laki-laki dan perempuan ketika memasuki masa reproduksi mengalami perbedaan hal itu terjadi karena hormon yang muncul pada perempuan adalah hormon estrogen yang dapat mempengaruhi sintesis IgG dan IgA menjadi banyak, peningkatan produksi IgG dan IgA ini yang menyebabkan perempuan lebih kebal terhadap infeksi virus (Ayu, 2016). Selain itu, perilaku juga menjadi faktor yang berperan

karena anak laki-laki cenderung lebih banyak beraktivitas di luar rumah sehingga meningkatkan risiko terjadinya infeksi berulang dengan *serotype* virus yang berbeda dan menyebabkan manifestasi yang lebih parah, yang berkaitan dengan teori *secondary heterologous infection* dan teori *antibody dependent enchancement of dengue infection* (Sierra, et.al., 2010; Flipse, et.al., 2013 dalam Driva, et.al., 2023)

Beberapa penelitian lain juga menyatakan bahwa pengaruh faktor jenis kelamin dengan kejadian infeksi virus dengue mempunyai hasil yang berbeda-beda, sehingga risiko terkena DBD untuk laki-laki dan perempuan hampir sama karena mempunyai potensi untuk terkena gigitan nyamuk *Aedes aegypti* sebagai agent penular virus dengue (Rizza, et.al., 2013 dalam Rahmasari, 2020). Menurut Mayasari (2019) virus dengue dapat menginfeksi manusia di semua kelompok usia, baik laki-laki dan perempuan serta tidak ada hubungan jenis kelamin terhadap kejadian DHF. Menurut Rahmawati, et.al., (2019) dari hasil penelitian terhadap jenis kelamin laki-laki maupun perempuan menunjukkan perbandingan yang tidak jauh berbeda. Hal tersebut menunjukkan tidak ada faktor risiko terjadinya DHF tidak ada hubungannya dengan jenis kelamin. Sependapat terhadap penelitian yang di lakukan Zumaroh (2015) yang dimana mengatakan bahwa jenis kelamin anak yang telah terkena DHF tidak memiliki perbedaan yang signifikan.



Gambar 2.8 Kerangka Teori  
 Sumber : Modifikasi dari Jayani dan Fadilah (2017), Permatasari et.al., (2015), Permenkes (2020), Ramayani et.al., (2022), WHO 2006, CDC 2000, Hernawan (2020) dan Septikasari (2018).