



KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/9845/2020
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN
TATA LAKSANA INFEKSI DENGUE PADA DEWASA

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa penyelenggaraan praktik kedokteran harus dilakukan sesuai dengan standar pelayanan kedokteran yang disusun dalam bentuk Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran dan Standar Prosedur Operasional;
- b. bahwa untuk memberikan acuan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dalam menyusun standar prosedur operasional perlu mengesahkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran yang disusun oleh organisasi profesi;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata laksana Infeksi Dengue Pada Dewasa;

- Mengingat :
1. Undang-Undang Nomor 29 Tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2004 Nomor 116, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4431);
 2. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
 3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2014 tentang Tenaga Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 298, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5607);
 4. Peraturan Pemerintah Nomor 47 Tahun 2016 tentang Fasilitas Pelayanan Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2016 Nomor 229, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5942);
 5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 269/Menkes/Per/III/2008 tentang Rekam Medis;
 6. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1438/Menkes/Per/IX/2010 tentang Standar Pelayanan Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 464);
 7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 2052/Menkes/Per/IX/2011 tentang Izin Praktik dan Pelaksanaan Praktik Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 671);

Memperhatikan : Surat Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia, Nomor 1561/PB PAPDI/U/VIII/2020, tanggal 14 Agustus 2020, perihal Penyampaian PNPk Tata Laksana Demam Berdarah Dengue.

MEMUTUSKAN:

- Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA INFEKSI DENGUE PADA DEWASA.
- KESATU : Mengesahkan dan memberlakukan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Infeksi Dengue Pada Dewasa.
- KEDUA : Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Infeksi Dengue Pada Dewasa, yang selanjutnya disebut PNPk Infeksi Dengue Pada Dewasa merupakan pedoman bagi dokter sebagai pembuat keputusan klinis di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.
- KETIGA : PNPk Infeksi Dengue Pada Dewasa sebagaimana dimaksud dalam Diktum KEDUA tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.
- KEEMPAT : PNPk Infeksi Dengue Pada Dewasa sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA harus dijadikan acuan dalam penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.
- KELIMA : Kepatuhan terhadap PNPk Infeksi Dengue Pada Dewasa sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA bertujuan memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.
- KEENAM : Penyesuaian terhadap pelaksanaan PNPk Infeksi Dengue Pada Dewasa dapat dilakukan oleh dokter hanya berdasarkan keadaan tertentu yang memaksa untuk kepentingan pasien, dan dicatat dalam rekam medis.
- KETUJUH : Menteri Kesehatan, gubernur, dan bupati/walikota melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan PNPk Infeksi Dengue Pada Dewasa dengan melibatkan organisasi profesi.

KEDELAPAN : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 30 November 2020

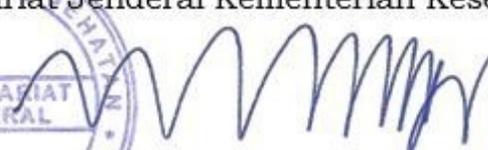
MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

TERAWAN AGUS PUTRANTO

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Biro Hukum dan Organisasi
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,




Sundoyo, SH, MKM, M.Hum
NIP 196504081988031002

LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/9845/2020
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN
KEDOKTERAN TATA LAKSANA INFEKSI
DENGUE PADA DEWASA

PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA
INFEKSI DENGUE PADA DEWASA

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar belakang

Infeksi dengue merupakan sekelompok penyakit yang disebabkan oleh virus dengue pada manusia. Penyakit tersebut dibagi menjadi Demam Dengue (DD), Demam Berdarah Dengue (DBD), dan *Expanded Dengue Syndrome* (EDS). Virus dengue termasuk golongan arthropod-borne viruses, genus flavivirus, famili flaviviridae. Virus ini memiliki 4 serotipe (DENV-1, DENV-2, DENV-3 dan DENV-4) yang telah teridentifikasi bersirkulasi di sebagian belahan dunia terutama pada daerah tropis dan subtropis, termasuk Indonesia. Saat ini sekitar 2,5 milyar atau lebih kurang 40% penduduk dunia tinggal di wilayah yang memiliki risiko penularan infeksi dengue. Badan Kesehatan Dunia atau WHO memperkirakan sekitar 50 sampai 100 juta kejadian infeksi dengue setiap tahunnya.

Di Indonesia, istilah DBD lebih dikenal oleh sebagian besar masyarakat umum untuk mendeskripsikan penyakit yang disebabkan infeksi virus dengue. Infeksi dengue adalah penyakit infeksi virus akut yang disebabkan oleh virus dengue yang ditandai demam 2–7 hari disertai dengan manifestasi perdarahan, penurunan trombosit (trombositopenia), adanya hemokonsentrasi yang ditandai kebocoran plasma (peningkatan hematokrit, asites, efusi pleura, hipoalbuminemia). Infeksi dengue dapat

disertai gejala-gejala tidak khas seperti nyeri kepala, nyeri otot dan tulang, ruam kulit atau nyeri belakang bola mata.

Kejadian Luar Biasa (KLB) DBD di Indonesia yang pertama dilaporkan pada tahun 1968 di Jakarta dan Surabaya dengan 58 kasus dan 24 kematian (*Case Fatality Rate/CFR* 41,3%). Dalam kurun waktu 50 tahun, angka kematian DBD telah berhasil diturunkan menjadi di bawah 1%. Sepuluh tahun terakhir (2008–2017), *incidence rate* (IR) DBD berada pada kisaran 26,1 per 100.000 penduduk hingga 78,8 per 100.000 penduduk. Pada tahun 2018 jumlah kasus DBD di Indonesia sebanyak 65.602 dengan CFR 0,71%, artinya terdapat 467 kasus kematian per tahun atau 1,3 kematian per hari.

Tidak semua yang terinfeksi virus dengue akan menunjukkan manifestasi DBD berat. Ada yang hanya bermanifestasi demam ringan yang akan sembuh dengan sendirinya atau bahkan ada yang sama sekali tanpa gejala sakit (asimtomatik). Sebagian lagi akan menderita demam dengue saja yang tidak menimbulkan kebocoran plasma dan mengakibatkan kematian.

Angka morbiditas DBD masih berfluktuasi dan dipengaruhi oleh curah hujan, perilaku masyarakat, perubahan iklim (*climate change*) global, dan mobilitas penduduk yang tinggi. Pada kondisi curah hujan yang tinggi, jumlah kasus DBD cenderung meningkat, begitu pula sebaliknya pada saat intensitas curah hujan rendah maka jumlah kasus DBD cenderung rendah. Intensitas curah hujan yang tinggi akan mengakibatkan bertambahnya genangan air sebagai tempat perindukan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* yang merupakan vektor penular DBD. Akibatnya populasi nyamuk dewasa meningkat, dan penularan DBD meningkat.

Dalam 3 dekade terakhir penyakit ini meningkat insidennya di berbagai belahan dunia terutama daerah tropis dan sub-tropis, banyak ditemukan di wilayah urban dan semi-urban. Hal ini karena vektor penular DBD tersebar luas baik di tempat pemukiman maupun ditempat umum. Selain itu kepadatan penduduk, mobilitas penduduk, urbanisasi yang semakin meningkat terutama sejak 3 dekade yang terakhir.

Sampai saat ini belum ada obat atau vaksin yang spesifik, tetapi bila pasien berobat dini, dan mendapat tata laksana yang adekuat, umumnya kasus-kasus penyakit ini dapat diselamatkan. Penurunan angka kematian DBD memerlukan proses yang terorganisir dengan baik sejak awal

diagnosis sampai tahap rujukan. Hal ini dapat dicapai antara lain dengan cara meningkatkan kesadaran dan pemahaman masyarakat mengenai pentingnya membawa pasien DBD ke fasilitas pelayanan kesehatan, pemerataan distribusi tenaga dan alat kesehatan, serta peningkatan mutu pelayanan kesehatan.

Dalam rangka terus meningkatkan mutu pelayanan kesehatan dan menurunkan angka morbiditas dan mortalitas perlu diperhatikan upaya peningkatan kapasitas dan kompetensi tenaga medis dalam penanganan pasien infeksi dengue secara tepat dan akurat. Oleh karena itu diperlukan sebuah Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) khususnya dalam menangani pasien infeksi dengue di Indonesia.

B. Permasalahan

Angka mortalitas dan morbiditas infeksi dengue masih tinggi dan berfluktuasi.

C. Tujuan

1. Tujuan umum:

Membuat pedoman berdasarkan bukti ilmiah untuk para praktisi yang menangani infeksi dengue pada dewasa.

2. Tujuan khusus:

Memberi rekomendasi bagi rumah sakit / pembuat keputusan klinis untuk menyusun protokol setempat atau Panduan Praktik Klinis (PPK) yang mengacu pada Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Tata Laksana Infeksi Dengue Pada Dewasa.

D. Sasaran

Sasaran Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Infeksi Dengue Pada Dewasa, yaitu :

1. Dokter dan dokter spesialis yang terlibat dalam penanganan infeksi dengue
2. Pembuat keputusan klinis di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan dan kelompok profesi terkait.

BAB II METODOLOGI

A. Penelusuran kepustakaan

Penelusuran kepustakaan dilakukan secara manual dan elektronik dengan memakai kata kunci “*dengue*” “*clinical manifestation*”, “*diagnostic*” “*management*”.

B. Penilaian – telaah kritis pustaka

Setiap *evidence* / bukti ilmiah yang diperoleh dilakukan telaah kritis oleh pakar dalam ilmu penyakit dalam, anak, mikrobiologi, patologi klinik, dan intensifis.

C. Peringkat bukti (*hierarchy of evidence*)

Levels of evidence ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence* yang dimodifikasi untuk keperluan praktis, sehingga peringkat bukti yang digunakan adalah :

1. Level I : Metaanalisis
2. Level II : Uji klinis
3. Level III : Studi observasional
4. Level IV : Konsensus dan pendapat ahli

D. Derajat Rekomendasi

Berdasarkan peringkat bukti, dapat dibuat rekomendasi sebagai berikut :

1. Rekomendasi A bila berdasar pada bukti level I
2. Rekomendasi B bila berdasar pada bukti level II
3. Rekomendasi C bila berdasar pada bukti level III
4. Rekomendasi D bila berdasar pada bukti level IV

BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Infeksi Dengue

Infeksi dengue adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh virus dengue. Virus ini termasuk kelompok arbovirus (*arthropod-borne virus*), genus Flavivirus dan famili Flaviviridae. Virus dengue memiliki empat serotipe yaitu virus dengue 1, 2, 3, dan 4 (DENV-1, DENV-2, DENV-3 dan DENV-4). Semua serotipe virus tersebut sejak tahun 1970 sudah terdapat di Indonesia. Infeksi dengue telah menjadi perhatian utama kesehatan masyarakat di seluruh dunia dan menurut *World Health Organization* (WHO) lebih dari 2,5 miliar manusia berisiko terinfeksi virus dengue.

Sebagian besar ahli sepakat bahwa kebocoran plasma yang terjadi akibat aktivasi sel endotel kapiler memiliki peran utama dalam patogenesis infeksi dengue. Kebocoran plasma yang terjadi dapat menyebabkan hilangnya cairan intravaskular, insufisiensi sirkulasi darah, syok, dan kematian. Deteksi dini kebocoran plasma dan penanganan yang adekuat sangat penting dilakukan untuk mencegah kematian.

1. Etiologi dan Patogenesis

Virus dengue masuk ke dalam tubuh manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes* terutama *Aedes aegypti* yang terinfeksi virus dengue. Semua serotipe virus dengue dapat ditularkan melalui gigitan nyamuk tersebut. Selain *Aedes aegypti* wabah demam berdarah juga dikaitkan dengan nyamuk *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis*, dan *Aedes scutellaris*. Masing-masing spesies nyamuk memiliki ekologi, perilaku, dan distribusi geografis tertentu. Nyamuk *Aedes aegypti* tidak dapat hidup pada udara dingin, sehingga nyamuk itu relatif tidak ditemukan pada ketinggian di atas 1000 meter. Dalam beberapa dekade terakhir *Aedes albopictus* telah menyebar dari Asia ke Afrika, Amerika, dan Eropa. Penyebaran tersebut dikaitkan dengan perdagangan internasional yang menggunakan bab-ban atau benda-benda yang dapat menampung air hujan sehingga dapat menjadi wadah bagi telur-telur nyamuk. Telur-telur nyamuk tersebut juga dapat tetap hidup selama berbulan-bulan tanpa air.

Masa inkubasi infeksi virus dengue adalah 4-10 hari. Infeksi virus dengue dapat menimbulkan spektrum penyakit mulai dari yang asimptomatik, *flu like syndrome*, demam dengue, demam berdarah dengue, sindroma syok dengue hingga kematian. Infeksi virus dengue dapat memberikan kekebalan seumur hidup terhadap serotipe virus

yang sama namun hanya dapat memberikan kekebalan selama 2-3 bulan terhadap serotipe yang berbeda (proteksi silang). Faktor risiko individu turut menentukan tingkat keparahan penyakit. Faktor-faktor tersebut antara lain infeksi sekunder, usia, etnis, bayi, obesitas, lansia, ibu hamil, menstruasi, dan kemungkinan penyakit kronis seperti asma bronkial, anemia sel sabit, hipertensi, diabetes mellitus, ulkus peptikum, penyakit hemolitik, penyakit jantung bawaan, gagal ginjal kronik, sirosis, pengobatan yang menggunakan steroid atau NSAID, dan lain sebagainya.

Hingga saat ini belum ada satu teori pun yang dapat menjelaskan patogenesis infeksi dengue dengan lengkap. Hal itu terjadi karena belum adanya *animal model* yang sepenuhnya dapat menunjukkan reaksi dan gejala seperti pada manusia bila terinfeksi virus dengue. Berbagai teori seperti teori virulensi, beban virus, *antibody dependent enhancement (ADE)*, *innate immunity*, *T-cell mediated*, *apoptosis*, *cytokine tsunami*, autoimun, dan genetik telah dikemukakan para ahli untuk menerangkan proses yang terjadi pada penderita infeksi dengue (DBD). Semua teori tersebut menyatakan bahwa “medan pertempuran” utama infeksi dengue adalah di endotel kapiler pembuluh darah.

Endotel memiliki fungsi penting yaitu memelihara tonus vaskular, mencegah penggumpalan darah dan migrasi sel-sel darah, memproduksi kemoatraktan, serta memelihara permeabilitas pembuluh darah. Fungsi tersebut diperlukan agar suplai darah ke organ tubuh terpelihara dengan baik. Agar berfungsi dengan baik maka sel-sel endotel harus tetap stabil.

Stabilitas sel-sel endotel pembuluh darah dipelihara oleh tautan antar sel yang tersusun atas molekul-molekul protein. Tautan antar sel endotel yang paling berperan adalah *tight junction* dan *adherens junction*. Tautan antar sel endotel membentuk celah antar endotel yang sangat sempit (jalur paraselular) dan hanya dapat dilalui oleh molekul kecil berdiameter ≤ 2 nm seperti air, urea, glukosa, elektrolit dsb. Namun bila celah tersebut melebar maka celah antar endotel dapat dilewati molekul yang lebih besar dan sel-sel darah (kebocoran plasma).

Pada DBD, terjadi kebocoran plasma. Pelepasan interleukin (IL)-1, IL-6, *tumor necrosis factor alpha (TNF- α)*, histamin, bradikinin, anafilatoksin C3a dan C5a, *vascular endothelial growth factor (VEGF)*, aktivasi komplemen, trombin, dan antibodi selama perjalanan infeksi dapat menimbulkan aktivasi dan kontraksi aktin filamen sel endotel

kapiler. Kontraksi yang terjadi membuat protein tautan antar sel endotel (*tight junction* dan *adherens junction*) masuk ke dalam sel, membuat celah antar sel melebar, dan selanjutnya menimbulkan kebocoran plasma.

Sel-sel leukosit ditengarai juga terlibat dalam proses kebocoran plasma. Sel endotel yang teraktivasi akan mengekspresikan molekul-molekul adesi sel seperti *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *E-selectin*, *P-selectin* dan PECAM-1, yang mengakibatkan leukosit menempel dan bermigrasi di endotel. Bila molekul adesi meningkat, makin banyak leukosit yang menempel di endotel sehingga memicu inflamasi lokal, merusak sel endotel, dan memperburuk kebocoran plasma. Migrasi leukosit akan menyebabkan leukopenia dan juga berpotensi menimbulkan kebocoran plasma.

Trombosit adalah salah satu parameter penting pada DBD. Trombosit yang rendah dapat terjadi karena supresi virus pada sumsum tulang, penghancuran trombosit di perifer, dan konsumsi trombosit di pembuluh darah. Trombosit yang rusak melepas VEGF dan mengaktivasi endotel dan selanjutnya memperburuk kebocoran plasma.

Kombinasi berbagai mekanisme yang terjadi pada DBD dapat bermanifestasi sebagai perdarahan petekie. Petekie timbul karena terganggunya integritas vaskular akibat rangsangan sitokin pro-inflamatorik, trombositopenia, gangguan koagulasi, dan infeksi virus di sel endotel. Petekie pada awal perjalanan sakit adalah akibat infeksi virus dengue di sel endotel kapiler (vaskulopati) sedangkan petekie pada perjalanan sakit berikutnya adalah akibat jumlah trombosit yang sangat rendah dan gangguan koagulasi. Petekie pada awal perjalanan sakit infeksi dengue menyebabkan pembuluh darah lebih mudah mengalami kebocoran.

Mekanisme terjadinya infeksi dengue berat hingga saat ini belum sepenuhnya dapat dipahami. Respon imun, latar belakang genetik individu dan karakteristik virus berkontribusi terhadap kejadian infeksi dengue berat. Faktor-faktor risiko individu seperti infeksi sekunder, usia, etnis, dan kemungkinan penyakit kronis seperti asma bronkial, anemia sel sabit, hipertensi, diabetes mellitus, dan yang lainnya turut menentukan tingkat keparahan penyakit. Kebocoran plasma merupakan faktor utama terhadap berat ringannya perjalanan sakit DBD. Kebocoran plasma yang terjadi dapat menimbulkan hemokonsentrasi, penurunan kadar albumin dan natrium,

penumpukan cairan di pleura, perikard, peritoneum, dan dinding kandung empedu dan bila tidak dikenali dan ditangani dengan baik, dapat mengakibatkan renjatan dan kematian.

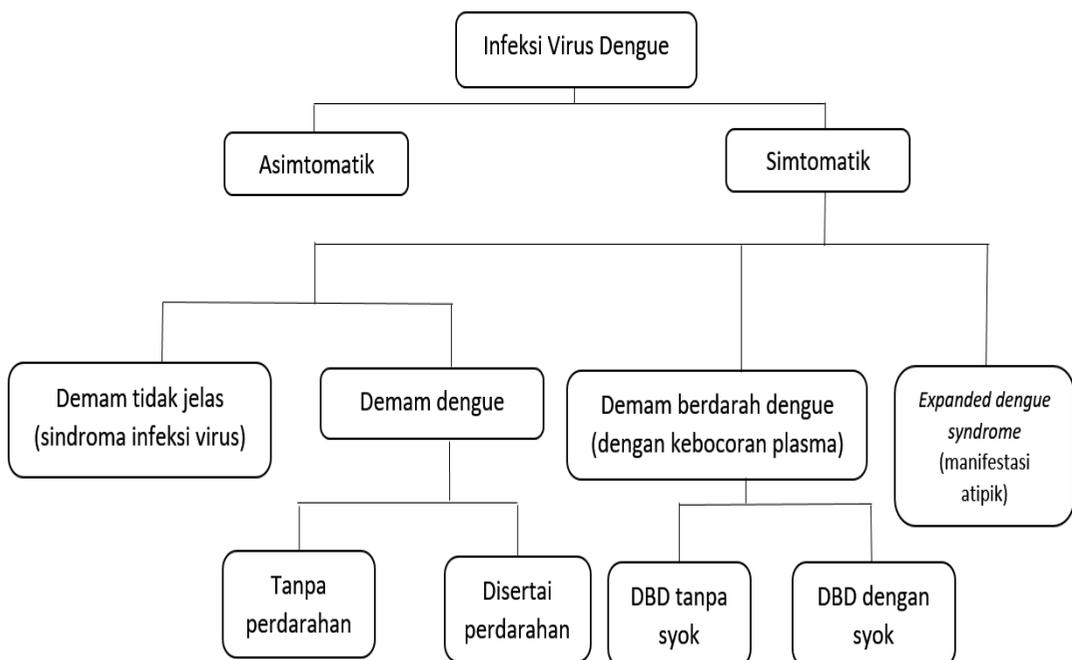
2. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis infeksi virus dengue dapat bersifat asimtomatik dan simtomatik. Manifestasi infeksi dengue yang simtomatik dapat berupa demam yang tidak jelas (sindroma infeksi virus), demam dengue, infeksi dengue hingga sindroma syok dengue. Infeksi dengan salah satu serotipe virus dengue dapat memberikan kekebalan seumur hidup terhadap serotipe virus yang sama tetapi hanya dapat memberikan perlindungan silang jangka pendek yaitu 2-3 bulan terhadap infeksi serotipe yang lain.

Gejala dan tanda klinis infeksi dengue dapat berupa *flu-like syndrome*, demam mendadak tinggi, mialgia, artralgia, nyeri retro-orbital, terdapat ruam, mimisan, gusi berdarah, limfadenopati, trombositopenia, leukopenia, peningkatan hematokrit, hipoalbuminemia, diatesis hemoragik, hingga syok dan kematian.

Berdasarkan kriteria WHO tahun 2011 infeksi dengue dibagi menjadi seperti gambar-berikut ini.

Gambar 1. Manifestasi klinis infeksi virus dengue



- a. Demam yang tidak berdiferensiasi (demam tidak jelas)
Demam pada kategori ini sebagian besar terlihat pada infeksi dengue primer namun walaupun demikian keadaan ini masih

mungkin terjadi pada infeksi sekunder fase awal. Secara klinis, demam pada keadaan ini sulit dibedakan dengan demam yang disebabkan oleh infeksi virus lainnya dan seringkali tidak terdiagnosis. Ruam makulopapular dapat menyertai demam atau dapat juga muncul selama fase *defervescence*. Gejala gangguan pernafasan atas dan gastrointestinal juga sering terjadi.

b. Demam Dengue

Demam dengue (DD) paling sering terjadi pada anak dengan usia yang lebih tua, remaja, dan orang dewasa. Demam yang terjadi biasanya berupa demam akut, terkadang dapat juga berupa demam bifasik, disertai gejala sakit kepala berat, mialgia, artralgia, ruam, leukopenia dan trombositopenia. Ruam kulit umumnya asimtomatik dan hanya pada 16-27% kasus disertai dengan pruritus. Perdarahan jarang terlihat pada DD, namun epistaksis dan perdarahan gingiva, hipermenore, petekie atau purpura, dan perdarahan saluran gastrointestinal dapat juga terjadi. Di daerah endemik dengue, wabah DD jarang terjadi di kalangan masyarakat setempat. Wabah infeksi DEN-1 di Taiwan menunjukkan bahwa perdarahan gastrointestinal yang berat dapat terjadi pada orang-orang yang sebelumnya sudah ada penyakit ulkus peptikum. Perdarahan yang berat dapat menyebabkan kematian. Angka mortalitas kasus DD kurang dari 1%. Penting untuk membedakan kasus DD dengan perdarahan dengan kasus DBD. Pada DBD terjadi hemokonsentrasi yang timbul akibat adanya peningkatan permeabilitas vaskular, sedangkan pada DD tidak.

c. Demam Berdarah Dengue (DBD)

Di daerah hiperendemik infeksi dengue, DBD lebih sering terjadi pada anak di bawah 15 tahun. Hal tersebut sering dihubungkan dengan infeksi dengue berulang. DBD paling sering ditemukan pada infeksi dengue sekunder. Angka kejadian DBD pada orang dewasa belakangan ini meningkat.

DBD ditandai dengan demam mendadak tinggi disertai dengan tanda dan gejala yang mirip dengan DD fase akut. Manifestasi perdarahan juga dapat terjadi. Manifestasi perdarahan tersebut dapat berupa uji bending atau *tourniquet test* positif (terdapat ≥ 10 petekie / inci persegi), petekie, mudah memar, dan atau pada

kasus berat terjadi perdarahan gastrointestinal. Manifestasi perdarahan pada DBD disebabkan oleh beberapa faktor seperti vaskulopati, defisiensi dan disfungsi trombosit, dan defek pada jalur pembekuan darah. Trombositopenia dan meningkatnya hematokrit (hemokonsentrasi), merupakan temuan yang sering didapat pada DBD dan umumnya terjadi sewaktu demam mulai turun (fase defervesens). Penurunan produksi trombosit dan peningkatan destruksi trombosit dapat menyebabkan trombositopenia pada DBD. Jumlah dan fungsi trombosit yang menurun dapat memperburuk manifestasi perdarahan.

Timbulnya syok hipovolemik (sindroma syok dengue) akibat kebocoran plasma pada umumnya terjadi pada fase kritis. Adanya tanda peringatan (*warning signs*) dini seperti muntah terus-menerus dan tidak dapat minum, nyeri perut hebat, letargi dan atau gelisah, perdarahan, pusing atau lemas, akral pucat, dingin dan basah, dan oliguria penting untuk diketahui karena keadaan tersebut dapat mendahului terjadinya syok. Hemostasis tidak normal dan kebocoran plasma merupakan pemegang peran utama patofisiologi DBD.

d. *Expanded Dengue Syndrome*

Manifestasi yang tidak lazim penderita dengue dengan keterlibatan organ berat seperti hati, ginjal, otak atau jantung semakin banyak dilaporkan baik pada kasus DBD dan juga pada penderita infeksi dengue yang tidak mengalami kebocoran plasma (demam dengue/DD). Sebagian besar penderita DBD yang memiliki manifestasi yang tidak biasa itu timbul akibat terjadinya syok yang berkepanjangan (*prolonged shock*) dengan kegagalan organ (*organ failure*) atau penderita dengan komorbiditas atau koinfeksi.

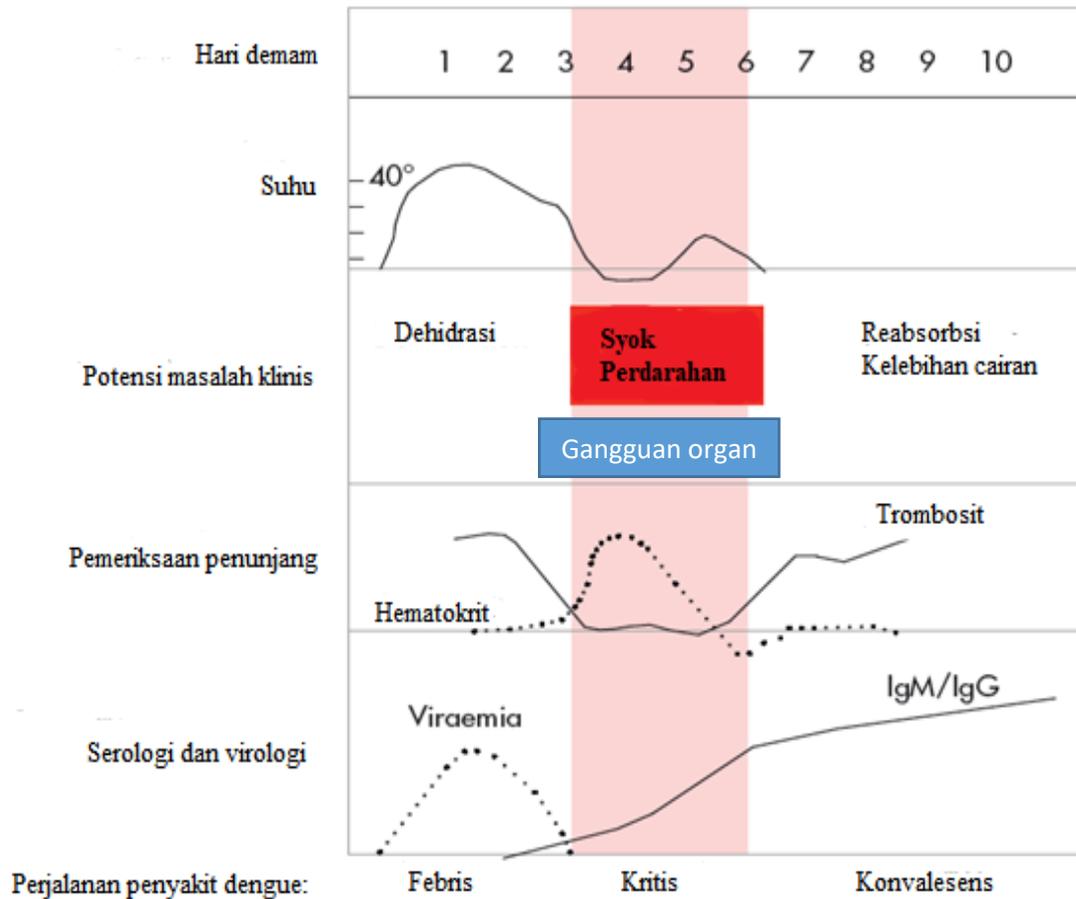
Ensefalopati juga dapat terjadi pada infeksi dengue. Pada ensefalopati sering dijumpai gejala kejang, penurunan kesadaran, dan paresis. Ensefalopati dengue dapat disebabkan oleh perdarahan atau oklusi (sumbatan) pembuluh darah. Sayangnya otopsi sangat jarang dilakukan sehingga penyebab yang sebenarnya sulit dibuktikan. Selain itu, terdapat laporan bahwa virus dengue dapat melewati sawar darah-otak dan menyebabkan ensefalitis.

3. Perjalanan Klinis Infeksi Dengue

Manifestasi klinis infeksi dengue dapat berupa asimtomatik atau simtomatik. Infeksi dengue simtomatik adalah penyakit sistemik dan dinamis dengan profil klinis dan hematologi yang berubah dari hari ke hari. Perubahan-perubahan ini berakselerasi dalam beberapa jam atau bahkan beberapa menit selama fase kritis (terutama pada tahap kritis dengan kebocoran plasma). Memahami sifat penyakit dengue yang sistemik dan dinamis serta perubahan patofisiologi setiap fasenya penting dipahami dengan baik dalam pengelolaan infeksi dengue.

Perjalanan penyakit DD/DBD sangat erat kaitannya dengan menghitung hari demam. Pada umumnya setelah masa inkubasi penderita akan mengalami 3 fase penyakit. Fase pertama adalah fase demam; walaupun dapat berlangsung selama 2-7 hari tetapi pada umumnya terjadi selama 3 hari. Fase demam (demam hari 1-3) kemudian diikuti oleh fase kritis selama 2-3 hari (demam hari 4-6), dan fase pemulihan (fase reabsorpsi/fase konvalesen). Menghitung hari demam pada infeksi dengue sangat penting dilakukan karena dengan mengetahui hari demam tersebut kita dapat memperkirakan penderita sedang berada dalam fase tertentu. Dengan melakukan hal ini kita dapat mengantisipasi tindakan apa yang harus kita lakukan dan dengan demikian angka kematian akan menurun. Perjalanan penyakit infeksi dengue menurut WHO tahun 2009 dapat digambarkan seperti pada gambar 2.

Gambar 2. Perjalanan penyakit dengue.



1) Fase Demam

Demam mendadak tinggi merupakan gejala yang khas pada fase ini. Demam mendadak tinggi ini biasanya berlangsung 2-7 hari dan sering disertai *facial flushing*, eritema kulit, sakit di seluruh tubuh, mialgia, aralgi, dan sakit kepala, anoreksia, mual dan muntah. Sakit tenggorokan, injeksi faring, dan injeksi konjungtiva terkadang ditemukan juga pada penderita. Fase viremia dengan suhu tertinggi umumnya terjadi tiga sampai empat hari pertama setelah onset demam namun kemudian turun dengan cepat hingga tidak terdeteksi dalam beberapa hari berikutnya. Tingkat viremia dan demam biasanya mengikuti satu sama lain, dan antibodi IgM meningkat seiring turunnya demam.

Pada awal perjalanan penyakitnya manifestasi penderita DBD dapat terlihat seperti DD. Manifestasi perdarahan yang terjadi pada fase awal DBD paling sering terdiri dari manifestasi perdarahan ringan seperti yang terjadi pada DD. Manifestasi perdarahan yang tidak terlalu sering timbul

seperti epistaksis, perdarahan gusi, atau perdarahan gastrointestinal sering terjadi saat penderita masih dalam fase demam (pendarahan gastrointestinal dapat dimulai pada tahap itu).

2) Fase Kritis

Awal fase kritis umumnya ditandai dengan penurunan suhu tubuh hingga 37,5-38 °C atau kurang dan tetap di bawah level ini (penurunan suhu yang drastis ini disebut juga sebagai masa defervesens), dan umumnya terjadi pada hari 3-7 perjalanan penyakit. Walaupun fase ini disebut fase kritis, itu bukan berarti bahwa keadaan penderita pasti kritis. Disebut fase kritis karena pada fase inilah biasanya terjadi kebocoran plasma (biasanya berlangsung selama 24-48 jam). Saat demam turun atau mereda, penderita memasuki periode dengan risiko tertinggi terjadinya manifestasi berat akibat kebocoran plasma. Pada periode ini penting sekali memantau timbulnya perdarahan dan kebocoran plasma ke rongga pleura dan abdomen, menerapkan terapi yang tepat, dan menstabilkan volume cairan dalam tubuh. Jika tidak ditangani dengan baik, keadaan tersebut dapat menyebabkan depleksi volume intravaskular dan dekompensasi kardis. Tanda-tanda kebocoran plasma meliputi terjadinya hemokonsentrasi (peningkatan hematokrit mendadak $\geq 20\%$ dari awal), adanya asites, efusi pleura, albumin serum atau protein yang rendah (sesuai dengan usia dan jenis kelamin).

Pada penderita dengan kebocoran plasma parameter hemodinamik yang berhubungan dengan syok terkompensasi seperti peningkatan denyut jantung sesuai dengan usia (terutama bila tidak ada demam), denyut nadi cepat dan lemah, akral dingin, tekanan nadi yang sempit (sistolik dikurangi diastolik < 20 mmHg), masa pengisian kapiler (*capillary refill time/CRT*) > 3 detik, dan penurunan diuresis (oliguria) harus dipantau dengan ketat. Penderita yang menunjukkan tanda-tanda kekurangan volume intravaskular yang terus meningkat, *impending shock*, atau manifestasi perdarahan yang berat harus dirawat di unit

perawatan intensif (ICU) untuk pemantauan berkala dan penggantian volume intravaskular. Jika penderita menunjukkan tanda-tanda syok ringan, maka penderita tersebut dikategorikan sebagai DSS. Syok berkepanjangan merupakan faktor utama yang erat hubungannya dengan komplikasi yang dapat menyebabkan kematian termasuk perdarahan gastrointestinal.

3) Fase Konvalesens (Reabsorpsi)

Fase ketiga ini dimulai saat fase kritis berakhir yang ditandai dengan berhentinya kebocoran plasma dan dimulainya reabsorpsi cairan. Selama fase ini, cairan yang bocor dari ruang intravaskular (cairan plasma dan cairan intravena) selama fase kritis diserap kembali. Indikator yang menunjukkan bahwa penderita memasuki fase konvalesens adalah penderita merasa sudah membaik, nafsu makan meningkat, tanda vital mulai stabil, bradikardia, kadar hematokrit yang kembali normal, peningkatan *output* urin, dan munculnya ruam konvalesens dengue (*Convalescence Rash of Dengue*). Ruam konvalesens dengue muncul sekitar 2-3 hari setelah defervesens. Ruam ini ditandai dengan bercak petekie konfluen yang tidak memucat dengan tekanan dan beberapa bercak kulit normal berbentuk seperti pulau bulat kecil atau biasa disebut “pulau putih di lautan merah”. Ruam ini secara bertahap memudar dalam satu minggu. Pada periode ini penting untuk mengenali tanda-tanda bahwa volume intravaskular telah stabil (kebocoran plasma telah berhenti) dan reabsorpsi telah dimulai. Jika tanda-tanda tersebut sudah timbul maka untuk menghindari kelebihan cairan, kecepatan dan volume cairan intravena harus dirubah dan bila perlu dihentikan sama sekali. Komplikasi yang timbul selama fase konvalesens (reabsorpsi) sering dikaitkan dengan pengelolaan cairan intravena. Kelebihan cairan dapat disebabkan oleh penggunaan cairan hipotonik atau penggunaan cairan isotonik yang berlebihan selama fase penyembuhan (fase konvalesens).

Terjadinya kebocoran plasma yang signifikan dapat menyebabkan syok hipovolemik. Pada kasus tersebut, terutama sebelum dilakukan terapi cairan, efusi pleura dan asites terkadang tidak terdeteksi secara klinis. Kebocoran plasma umumnya terdeteksi saat penyakit sudah berkembang atau setelah dilakukan terapi cairan. Dibandingkan pemeriksaan fisik, kebocoran plasma berupa asites dan atau efusi pleura dapat dideteksi lebih dini dengan pemeriksaan rontgen toraks dan ultrasonografi (USG). Pemeriksaan rontgen *right lateral decubitus* dapat dilakukan untuk mendeteksi adanya efusi pleura. Edema dinding kandung empedu yang diperiksa dengan menggunakan USG sering menjadi temuan awal kebocoran plasma sebelum asites dan atau efusi pleura ditemukan. Penurunan albumin $>0,5$ gm / dl dari nilai awal atau $<3,5$ gm% adalah bukti tidak langsung dari kebocoran plasma.

Pada kasus DBD ringan, semua tanda dan gejala mereda setelah demam mereda. Meredanya demam dapat disertai dengan keringat dingin dan perubahan pada nadi dan tekanan darah. Perubahan ini mencerminkan gangguan sirkulasi ringan sebagai akibat kebocoran plasma ringan. Kondisi penderita umumnya membaik secara spontan atau setelah dilakukan terapi cairan dan elektrolit. Pada kasus sedang hingga berat, kondisi penderita dapat memburuk beberapa hari setelah awal onset demam. Adanya tanda peringatan seperti muntah terus-menerus, sakit perut, asupan oral buruk, lesu atau gelisah, hipotensi postural dan oliguria dapat digunakan sebagai perangkat kewaspadaan terhadap terjadinya syok.

Menjelang akhir fase demam, saat atau segera setelah suhu turun dan biasanya terjadi antara 3–7 hari setelah onset demam, dapat timbul tanda-tanda kegagalan sirkulasi seperti kulit dingin, sianosis area oral, dan nadi lemah dan cepat. Beberapa penderita mungkin tampak lemas dan dapat menjadi gelisah dan kemudian dapat masuk ke tahap kritis. Nyeri perut akut adalah keluhan yang sering terjadi sebelum timbulnya syok. Syok ditandai dengan nadi cepat dan lemah

dengan penyempitan tekanan nadi ≤ 20 mmHg dengan tekanan diastolik yang meningkat, misalnya 100/90 mmHg, atau hipotensi. Tanda-tanda penurunan perfusi jaringan dapat berupa masa pengisian kapiler yang melambat (>3 detik), kulit dingin dan berkeringat, serta gelisah. Selanjutnya bila tidak ditangani dengan baik penderita dapat masuk ke dalam tahap syok yang sangat dalam dengan tekanan darah dan / atau nadi yang tidak terdeteksi (DBD derajat IV). Syok dapat reversibel dan berlangsung dengan durasi pendek jika penanganan dengan terapi cairan dilakukan dengan tepat dan adekuat. Penderita syok adalah penderita dengan mortalitas yang tinggi jika tidak dilakukan penanganan yang cepat dan tepat.

Penderita syok tanpa perawatan dapat meninggal dalam waktu 12 hingga 24 jam. Penderita dengan syok berkepanjangan atau tidak terkoreksi dapat menimbulkan perjalanan penyakit yang lebih rumit berupa asidosis metabolik, ketidakseimbangan elektrolit, kegagalan multiorgan, dan perdarahan hebat berbagai organ. Gagal hati dan ginjal sering terjadi pada kasus syok yang berkepanjangan. Ensefalopati dapat terjadi karena hubungannya dengan kegagalan multiorgan, gangguan metabolik dan elektrolit. Perdarahan intrakranial jarang terjadi dan bila pun terjadi umumnya timbul di fase akhir penyakit. Penderita dengan syok yang berkepanjangan atau tidak dikoreksi dan dengan kegagalan multiorgan membutuhkan perawatan khusus dan membutuhkan waktu pemulihan yang lebih lama. Angka kematian pada kelompok ini tinggi walaupun dengan perawatan khusus.

Hemodinamik yang stabil disertai diuresis yang banyak (buang air kecil setiap 4-6 jam/kali atau $\geq 0,5$ /kgBB/jam) dan kembalinya nafsu makan merupakan tanda-tanda pemulihan dan merupakan indikasi untuk menghentikan terapi cairan. Temuan umum pada fase pemulihan dapat berupa sinus bradikardia atau aritmia dan ruam petekie konfluen seperti umumnya yang ditemukan pada kasus demam dengue. Fase pemulihan pada penderita dengan atau

tanpa syok umumnya berjalan pendek. Bahkan dalam kasus-kasus dengan syok berat, setelah syok teratasi dengan penanganan yang tepat, penderita yang melewati dan selamat dari syok akan pulih dalam waktu 2-3 hari.

4. Klasifikasi Infeksi Dengue

Pada tahun 2011 WHO membuat klasifikasi infeksi dengue menjadi demam tidak terdiferensiasi, DD, dan DBD. DBD sendiri dibagi lagi menjadi derajat I-IV. Untuk menentukan penatalaksanaan penderita infeksi virus dengue, perlu diketahui klasifikasi derajat penyakit seperti tertera pada tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi infeksi dengue dan derajat keparahan DBD menurut WHO

DD/DBD	DERAJAT	TANDA DAN GEJALA	UJI LABORATORIUM
DD		Demam dengan dua dari berikut ini: <ul style="list-style-type: none">• Nyeri kepala• Nyeri retro-orbital• Mialgia• Artralgia• Ruam kulit• Manifestasi perdarahan• Tidak ada bukti kebocoran plasma	<ul style="list-style-type: none">• Leukopenia (leukosit ≤ 5000 sel/mm³)• Trombositopenia (trombosit $\leq 150,000$ sel/mm³)• Peningkatan hematokrit (5% - 10%)• Tidak ada bukti kebocoran plasma
DBD	I	Demam dan manifestasi perdarahan (uji torniket positif) dan adanya bukti kebocoran plasma	Trombositopenia (trombosit $\leq 100,000$ sel/mm ³); peningkatan Hematokrit $\geq 20\%$
DBD	II	DBD derajat I dan perdarahan spontan	Trombositopenia (trombosit $\leq 100,000$ sel/mm ³); peningkatan Hematokrit $\geq 20\%$
DBD	III	DBD derajat I dan II disertai kegagalan sirkulasi (akral dingin dan lembab)	Trombositopenia (trombosit $\leq 100,000$ sel/mm ³); peningkatan Hematokrit $\geq 20\%$
DBD	IV	Syok berat disertai dengan tekanan darah tidak terukur dan nadi yang tidak teraba	Trombositopenia (trombosit $\leq 100,000$ sel/mm ³); peningkatan Hematokrit $\geq 20\%$

B. Diagnosis dan Diagnosis Banding

1. Diagnosis

Pada masa inkubasi infeksi dengue dapat timbul gejala prodromal yang tidak khas seperti nyeri kepala, nyeri tulang belakang dan perasaan lelah. Kriteria di bawah ini telah ditetapkan sebagai kriteria diagnosis sementara DD/DBD/SSD. Kriteria ini tidak dimaksudkan untuk mengganti definisi kasus (*case definition*) yang ada. Penggunaan

kriteria ini dapat membantu praktisi/klinisi untuk menegakkan diagnosis dini, idealnya sebelum timbulnya onset syok, sekaligus untuk menghindari *overdiagnosis*.

a. Demam Dengue (DD)

Keadaan berikut ini dapat dipakai sebagai kriteria untuk menduga terjadinya infeksi dengue pada seseorang.

1) Tersangka (*probable*) dengue:

Demam akut/mendadak selama 2-7 hari disertai 2 atau lebih manifestasi klinis berikut ini:

- a) Sakit kepala;
- b) Nyeri retri-orbital;
- c) Mialgia;
- d) Arthralgia;
- e) Ruam kulit;
- f) Manifestasi perdarahan;
- g) Leukopenia (leukosit ≤ 5000 sel/mm³); dan
- h) Trombositopenia (trombosit $\leq 150,000$ sel/mm³).

dan setidaknya satu dari keadaan di bawah ini:

- a) Pemeriksaan serologi dengue positif; dan
- b) atau ditemukan penderita DD/DBD yang sudah dikonfirmasi pada lokasi dan waktu yang sama.

2) Diagnosis terkonfirmasi

Kasus *probable* dengan setidaknya satu dari beberapa di bawah ini:

- a) Isolasi virus dengue dari serum, cairan serebrospinal, atau *sample autopsy*;
- b) Peningkatan serum IgG (dengan uji hemaglutinasi inhibisi) dengan kelipatan empat atau lebih atau peningkatan antibodi IgM yang spesifik virus dengue;
- c) Deteksi virus dengue atau antigen pada jaringan, serum atau cairan serebrospinal dengan pemeriksaan *immunohistochemistry*, *immunofloresens*, *enzyme-linked immunosorbent assay*, atau *immunochromatography rapid test*; dan
- d) Deteksi asam nukleat virus demam berdarah dengan reaksi rantai transkripsi-polimerase terbalik (RT-PCR)

Berdasarkan WHO 2011, uji bendung masih disarankan untuk memperkuat diagnosis DBD.

b. Demam Berdarah Dengue (DBD)

Berdasarkan kriteria WHO 2011 diagnosis DBD ditegakkan bila semua hal dibawah ini terpenuhi:

- 1) Demam mendadak tinggi dengan selama 2-7 hari;
- 2) Manifestasi perdarahan dapat berupa salah satu dari gejala berikut: tes torniket positif, petekie, ekimosis atau purpura, atau perdarahan dari mukosa, saluran pencernaan, tempat injeksi, atau perdarahan dari tempat lain;
- 3) Trombosit ≤ 100.000 sel/mm³; dan
- 4) Terdapat minimal satu tanda-tanda *plasma leakage* (kebocoran plasma) sebagai berikut:
 - a) Peningkatan hematokrit / hemokonsentrasi $\geq 20\%$ dibandingkan standar sesuai dengan umur dan jenis kelamin;
 - b) Penurunan hematokrit $>20\%$ setelah mendapat terapi cairan, dibandingkan dengan nilai hematokrit sebelumnya; dan/atau
 - c) Tanda kebocoran plasma seperti efusi pleura, asites atau hipoproteinemia/hipoalbuminemia.

Perbedaan utama antara DD dan DBD adalah terjadinya kebocoran plasma pada DBD sedangkan pada DD tidak.

c. Sindroma Syok Dengue (SSD)

Berdasarkan kriteria WHO 2011 diagnosis Sindroma Syok Dengue ditegakkan bila kriteria infeksi dengue seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya disertai dengan tanda-tanda syok seperti:

- 1) Takikardi, akral dingin, masa pengisian kapiler melambat, nadi lemah, lesu atau gelisah, yang kemungkinan dapat menjadi tanda-tanda penurunan perfusi otak;
- 2) Tekanan nadi ≤ 20 mmHg dengan peningkatan tekanan diastolik, contoh: 100/80 mmHg; dan
- 3) Hipotensi menurut umur, yang diartikan dengan tekanan sistolik <80 mmHg untuk anak dibawah 5 tahun atau 80 sampai 90 mmHg untuk anak yang sudah lebih besar dan orang dewasa.

Temuan laboratorium klinis pada penderita DBD

- 1) Jumlah sel darah putih umumnya normal dengan jumlah neutrofil yang dominan pada fase awal demam. Setelah itu, ada penurunan jumlah total sel darah putih dan neutrofil, dan mencapai titik nadir menjelang akhir fase demam. Perubahan jumlah sel darah putih (≤ 5000 sel / mm^3) dan rasio neutrofil terhadap limfosit (neutrofil < limfosit) berguna untuk memprediksi periode kritis dari kebocoran plasma. Temuan ini mendahului temuan trombositopenia atau peningkatan hematokrit. Limfositosis relatif dengan limfosit atipikal yang meningkat biasanya terjadi pada akhir fase demam dan saat menuju masa konvalesens. Perubahan ini juga terlihat pada Demam Dengue.
- 2) Jumlah trombosit umumnya normal pada fase awal demam. Penurunan ringan dapat ditemukan setelah fase awal. Penurunan secara tiba-tiba jumlah trombosit hingga di bawah 100.000 sel/ mm^3 terjadi pada akhir fase demam (penurunan suhu atau fase defervesens) dan atau sebelum timbulnya syok. Derajat trombositopenia berkorelasi dengan tingkat keparahan DBD. Perubahan itu terjadi dalam waktu singkat dan umumnya kembali normal pada masa konvalesens.
- 3) Hematokrit didapatkan dalam batas normal pada awal fase demam. Adanya sedikit peningkatan dikarenakan adanya demam tinggi, anoreksia dan muntah. Peningkatan hematokrit secara tiba-tiba terjadi secara bersamaan atau segera setelah penurunan jumlah trombosit. Hemokonsentrasi atau peningkatan hematokrit sebesar 20% dari kadar hematokrit awal, misalnya dari jumlah hematokrit 35% hingga $\geq 42\%$, adalah bukti objektif adanya kebocoran plasma.
- 4) Trombositopenia dan hemokonsentrasi merupakan temuan yang sering ditemukan pada DBD. Penurunan jumlah trombosit di bawah 100.000 sel/ mm^3 biasanya ditemukan diantara demam hari ke-3 dan ke-10. Kenaikan hematokrit terjadi pada semua kasus DBD, terutama pada kasus syok. Hemokonsentrasi dengan peningkatan hematokrit 20% atau lebih adalah bukti objektif terjadinya kebocoran plasma. Perlu diingat bahwa tingkat

hematokrit dapat dipengaruhi oleh terapi cairan yang diberikan saat fase awal dan perdarahan.

- 5) Temuan umum lainnya adalah hipoproteinemia/albuminemia (sebagai akibat dari kebocoran plasma), hiponatremia, dan kadar aspartat aminotransferase serum yang sedikit meningkat (≤ 200 U/L) dengan rasio AST : ALT > 2 .

2. Diagnosis Banding

Diagnosis banding yang dipertimbangkan pada penderita yang mengalami gejala demam dan ruam kulit yang mirip dengan DD. Tabel dibawah ini menyajikan berbagai kondisi klinis yang mirip dengan infeksi dengue pada fase awal dan kritis.

Tabel 2. Beberapa kondisi klinis yang mirip dengan infeksi dengue pada fase demam

<i>Flu-like syndrome</i>	Influenza, campak, cikungunya, penyakit HIV serokonversi
Penyakit dengan ruam	Campak, demam skarlet, rubella, infeksi meningokokus, cikungunya, reaksi obat
Penyakit diare	Rotavirus, infeksi enterik
Manifestasi neurologis	Meningo/ensefalitis Kejang demam
<i>HIV-Human Immunodeficiency Virus</i>	

Tabel 3. Kondisi klinis yang mirip dengan infeksi dengue fase kritis

Infeksi	Gastroenteritis akut, leptospirosis, malaria, demam typhoid, hepatitis virus, HIV Akut
Penyakit maligna	Leukemia akut dan penyakit maligna lainnya
Kondisi lain-lain	Appendisitis akut, akut abdomen, kolesistitis akut, perforasi viskus, ketoasidosis diabetikum, asidosis laktat, leukopenia dan trombositopenia, gangguan trombosit, gagal ginjal, distress pernapasan (pernapasan Kussmaul), lupus eritematosus sistemik

3. Pemeriksaan Penunjang

- a. Pemeriksaan penunjang laboratorium

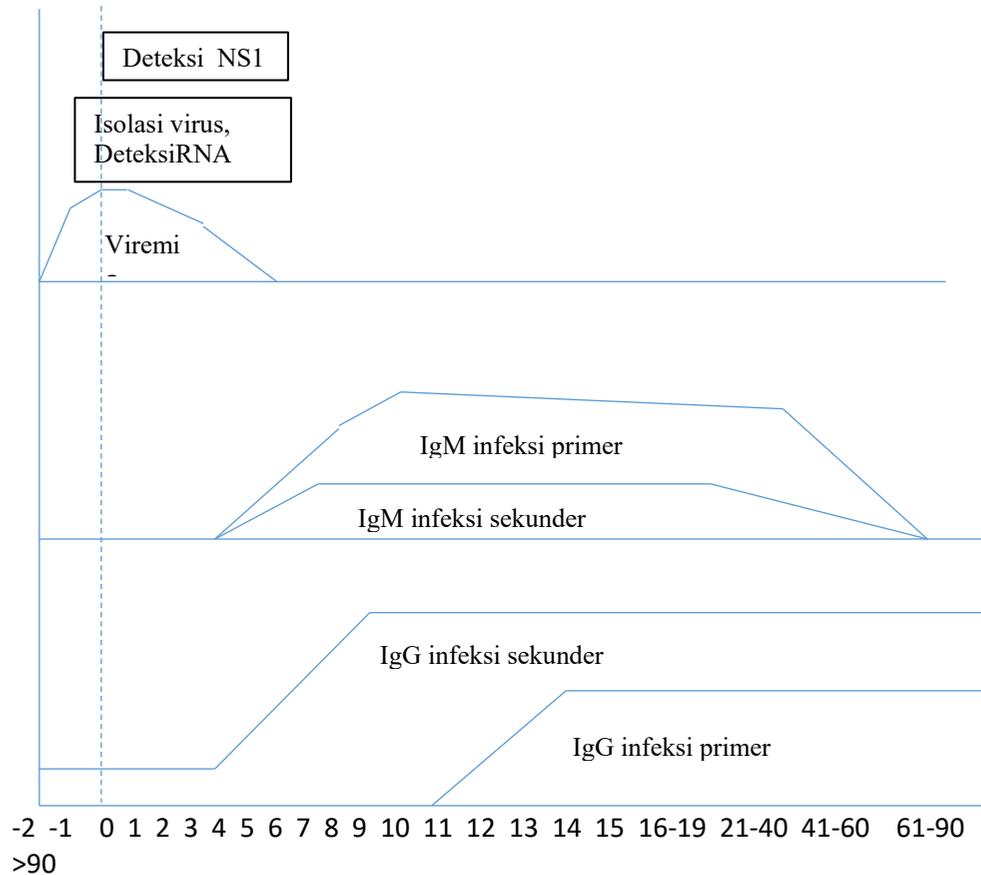
Pada dasarnya uji-uji ini bertujuan untuk mendeteksi dan mengidentifikasi virus dengue atau komponennya (protein, RNA),

atau Imunoglobulin M (IgM) dan/atau imunoglobulin G (IgG) yang merupakan tanggap kebal saat terjadi infeksi dengue. Metode untuk mendeteksi virus dengue atau komponennya mencakup biakan virus, ELISA atau imunokromatografi untuk mendeteksi antigen NS1 dan *polymerase chain reaction* (PCR) untuk mendeteksi RNA virus baik yang konvensional maupun real time. Sedangkan untuk mendeteksi IgM dan IgG dapat digunakan ELISA atau imunokromatografi. Uji berdasarkan *lateral flow chromatographic immunoassay* atau sering dikenal dengan *Rapid Diagnostic Test* (RDT) telah tersedia dalam bentuk kit komersial, dan merupakan metode yang saat ini paling sering digunakan karena mudah dan cepat. Berikut ini akan diulas berbagai uji tersebut di atas, serta sampel yang digunakan agar didapatkan hasil yang optimal.

Pemeriksaan dipilih sesuai perjalanan penyakit dari infeksi dengue. Virus dengue berada di dalam kadar tertinggi di darah saat fase akut (hari 1-3 demam) dan menurun saat demam turun. Dengan demikian, isolasi virus atau deteksi komponen virus (deteksi antigen NS1, RT PCR) akan memberikan hasil optimal dengan sampel darah, serum, atau plasma yang diambil saat fase akut.

Antibodi dapat dideteksi setelah fase akut, sehingga uji serologi mendeteksi IgM/IgG merupakan pilihan pada fase konvalesen. Terdapat perbedaan pola imunoglobulin pada infeksi primer dan infeksi sekunder. Pada infeksi primer, IgM akan terdeteksi lebih dahulu dan lebih tinggi dibandingkan IgG. Sedangkan pada infeksi sekunder, kadar IgG akan naik dengan cepat sedangkan kadar IgM lebih rendah bahkan kadang-kadang tidak terdeteksi. Pada hari 3-5 demam, antibodi dapat dideteksi pada 50% dan meningkat menjadi 99% pada hari ke-10 sehingga bila hasil uji serologi negatif pada akhir fase akut dianjurkan untuk melakukan pengujian ulang 1 minggu kemudian. Apabila pengujian IgG tanpa IgM digunakan untuk menentukan infeksi DENV maka harus berdasarkan kenaikan titer IgG.

Pada gambar 3 dapat terlihat gambaran hasil berbagai uji diagnostik pada perjalanan infeksi dengue.



Gambar 3 Keberadaan virus dengue, IgM dan IgG pada perjalanan penyakit dengue dan pemeriksaan yang dapat digunakan (Diadopsi dari :WHO, 2011)

1) Deteksi antigen NS1

NS1 adalah protein nonstruktural virus dengue yang berfungsi dalam replikasi virus. NS1 dapat ditemukan di dalam dan di permukaan sel terinfeksi, dan disekresikan keluar sel. Tingginya kadar NS1 di serum, menjadikan uji antigen ini pilihan untuk mendeteksi virus dengue terutama pada fase akut. Deteksi antigen NS1 dapat dilakukan dengan metode ELISA dan imunokromatografi. Saat ini telah tersedia beberapa kit diagnosis antigen NS1 yang praktis yang dikenal sebagai *Rapid test* (RDT) sehingga dapat digunakan di tempat perawatan pasien.

Meta analisis oleh Shan dkk mendapatkan kit antigen NS1 secara keseluruhan memiliki sensitivitas 66% (95% CI 64.5–67.5) dan spesifisitas 97.9% (95% CI 97.3–100). Sensitivitas untuk mendeteksi antigen NS1 pada infeksi primer lebih tinggi yaitu 88% (95% CI 85.8–89.9) dibandingkan infeksi sekunder 60.8% (95% IC 57.8–63.8). Sensitivitas uji ini lebih

tinggi sampai 3 hari setelah demam, dan menurun pada hari 4-7. Beberapa peneliti mendapatkan hasil antigen NS1 positif pada hari 9-12 sakit, walaupun demikian pada infeksi sekunder amat jarang ditemukan hasil positif setelah 5-7 hari.

Meta analisis oleh Zhang dkk mendapatkan hasil yang serupa. Dari 9 laporan yang dianalisis, didapatkan sensitivitas uji antigen NS1 berkisar antara 48% sampai 90% (nilai keseluruhan 71% (95% CI 61-79%)) dan spesifisitas berkisar antara 93-100% (nilai keseluruhan 99% (95% CI 98-100%)). Beberapa penelitian menggabungkan uji antigen NS1 dengan uji IgM untuk meningkatkan sensitivitas. Didapatkan, bila dilakukan uji antigen NS1 dan IgM, sensitivitas menjadi 83% (95% CI 68-92%), sedangkan spesifisitas menurun menjadi 86% (95% CI 79-91%), lebih rendah dari pada uji antigen NS1 sendiri. Dengan demikian uji antigen NS1 sendiri dapat digunakan untuk konfirmasi dengue, sedangkan gabungan uji antigen dengue dan uji IgM dapat digunakan untuk skrining.

Urin dan saliva juga diteliti sebagai sampel alternatif pemeriksaan antigen NS1, namun didapatkan sensitivitas yang lebih rendah sehingga masih diperlukan optimasi metode untuk mendapatkan hasil yang optimal.

Dari data di atas, terlihat bahwa terdapat hasil negatif palsu pada pemeriksaan antigen NS1. Hal ini dapat terjadi bila pemeriksaan dilakukan setelah NS1 menghilang dari darah, atau terdapat kompleks imun pada infeksi sekunder yang menurunkan sensitivitas uji. Amat jarang juga dijumpai hasil positif palsu. Penyebab positif palsu belum diketahui dengan jelas.

2) Uji serologi IgM/IgG

Pemeriksaan ini dilakukan dengan serum atau plasma fase konvalesen. Kit pemeriksaan IgM/IgG dengue tersedia dalam metode ELISA atau RTD dengan imunokromatografi. Metode ELISA yang sering digunakan adalah IgM-*capture* ELISA (MAC ELISA). Setelah hari ke-5, dengan menurunnya jumlah virus dan antigen NS1 di darah, kadar antibodi meningkat.

Pada infeksi primer, IgM meningkat dengan cepat, sedangkan IgG meningkat setelah hari ke-10, sehingga pada hasil IgM positif dengan IgG negatif menunjukkan adanya infeksi primer. Pada infeksi sekunder, kadar IgG akan naik dengan cepat diikuti IgM dengan kadar yang lebih rendah. Sehingga pada infeksi sekunder, didapatkan hasil IgG positif, dengan atau tanpa IgM (Gambar 3).

Pada hari demam ke-3 sampai 5, antibodi anti-dengue dapat terdeteksi pada 50% pasien, dan meningkat menjadi 80% pada hari ke-5, dan 99% pada hari ke 10. IgM dapat tetap terdeteksi sampai 2-3 bulan, sedangkan IgG terdeteksi sampai beberapa bulan, bahkan mungkin seumur hidup.

Dengan demikian, mungkin terjadi negatif palsu atau positif palsu pada pemeriksaan IgM/IgG bila dilakukan dengan satu sampel. Negatif palsu dapat terjadi bila uji dilakukan saat antibodi belum terbentuk. Untuk memastikan hal ini, uji dapat diulang 1 minggu kemudian. Positif palsu dapat terjadi bila masih terdapat IgM/IgG yang terbentuk pada infeksi dengue beberapa bulan sebelumnya. Infeksi dengue dapat tanpa gejala, sehingga dari anamnesis pasien tidak menyatakan pernah terinfeksi dengue. Selain itu, IgM positif palsu dapat disebabkan karena infeksi silang dengan virus lain dari keluarga Flaviviridae (misal, *Japanese encephalitis virus*, *West Nile virus*, *St Louis encephalitis virus*). Positif palsu juga ditemukan pada kasus chikungunya, infeksi virus hanta, malaria, leptospirosis dan scrub virus.

Pemeriksaan serologi dengan ELISA, uji netralisasi atau hambatan hemaglutinasi menggunakan dua sampel (akut dan konvalesen dengan interval minimal 7 hari) dengan hasil kenaikan titer antibodi 4 kali dapat memastikan apakah seseorang menderita infeksi dengue. Namun, karena pemeriksaan konfirmasi ini lebih rumit, maka hanya dilakukan pada laboratorium dengan fasilitas yang lebih baik untuk keperluan riset. Untuk penatalaksanaan pasien, gabungan gejala klinis dan rapid test (NS1 dan/atau IgM/IgG) yang dilakukan pada saat yang tepat, umumnya cukup untuk menunjang diagnosis.

3) Uji serologi lain

a) Uji Hambatan Hemaglutinasi (HH)

Prinsip uji ini adalah: antibodi terhadap virus dengue akan berikatan dengan virus dengue sehingga menghambat kemampuan virus untuk mengaglutinasi sel darah merah angsa. Sebelum uji hambatan hemaglutinasi dilakukan, titer antigen/ virus diukur dengan uji hemaglutinasi, sehingga terstandard. Potensi antibodi untuk menghambat hemaglutinasi, titer antibodi dan jenis infeksi dapat ditentukan dengan uji HH. Uji ini relatif sederhana karena tidak memerlukan peralatan khusus dan dapat diandalkan. Uji HH dilakukan dengan sepasang sampel, yaitu serum akut (atau saat pasien masuk rumah sakit) dan serum konvalesen (minimal satu minggu setelah sampel pertama). Pada infeksi sekunder antibodi HH meningkat dengan cepat mencapai 1:1280 atau lebih. Dari hasilnya dapat dibedakan jenis infeksi primer atau sekunder. Umumnya tidak dapat menentukan serotipe virus atau infeksi oleh Flavivirus lain (*Japanese encephalitis, West Nile virus*). Selain itu, bila interval spesimen minimal 7 minggu dan tidak ada kenaikan titer, dapat dipastikan penderita tidak terinfeksi dengue. Interpretasi hasil uji HI dapat dilihat pada tabel 4. Antigen untuk uji dapat disiapkan oleh laboratorium yang memiliki fasilitas biakan virus, karena saat ini antigen DENV untuk melakukan uji HH tidak tersedia secara komersial. Uji HH saat ini hanya dilakukan di laboratorium tertentu.

Tabel 4 : Interpretasi hasil uji hambatan hemaglutinasi

Respon Antibodi	S1 - S2 Interval	Titer konvalesen	Interpretasi
Kenaikan $\geq 4x$	≥ 7 hari	$< 1:1280$	Infeksi flavivirus akut, primer
Kenaikan $\geq 4x$	Kurang atau lebih dari 7 hari	$> 1:2560$	Infeksi flavivirus akut, sekunder

Kenaikan $\geq 4x$	< 7 hari	< 1:1280	Infeksi flavivirus akut, baik primer maupun sekunder
Tidak ada perubahan	Kurang atau lebih dari 7 hari	> 1:2560	Infeksi flavivirus baru, sekunder
Tidak ada perubahan	≥ 7 hari	< 1:1280	bukan dengue
Tidak ada perubahan	< 7 hari	< 1:1280	Tidak dapat diinterpretasikan
Tidak diketahui	Hanya satu spesimen	< 1:1280	Tidak dapat diinterpretasikan

(Sumber: WHO 1997)

b) Uji netralisasi

Prinsip dari uji ini adalah mengukur adanya antibodi netralisasi yang dapat menghambat kemampuan virus untuk menginfeksi sel *in vitro*. Penghambatan kemampuan virus ditentukan dengan menggunakan uji plak (*Plaque assay*) atau uji fokus (*Focus Assay*). Pada uji Plak, DENV diinfeksi pada sel monolayer *in vitro*, dan ditambahkan metilselulosa, DENV dapat melisis sel yang terinfeksi dan sel sekitarnya sehingga terbentuk plak setelah beberapa hari. Pada saat diwarnai, sel hidup akan terwarnai sedangkan plaque akan tidak terwarnai dan dapat dilihat dan dihitung. Pada uji netralisasi dan reduksi plak (*plaque reduction neutralization test / PRNT*), sampel serum dengan pengenceran serial dicampurkan dengan virus sebelum diinfeksi. Bila terdapat antibodi netralisasi anti-dengue, virus akan ternetralisasi sehingga infeksi dan pembentukan plaque akan dihambat. Bentuk lain dari uji netralisasi ini adalah *Focus reduction neutralization test (FRNT)* atau dikenal juga dengan uji mikroneutralisasi, dimana sel terinfeksi diwarnai setelah 1-2 hari kemudian dilakukan pewarnaan imunohistokimia atau imunofluoresen menggunakan

antibodi yang spesifik, kemudian fokus dinilai secara mikroskopik.

Uji netralisasi membutuhkan fasilitas biakan jaringan dan biakan virus, sehingga hanya dilakukan pada fasilitas laboratorium yang lengkap. Walaupun demikian, pengukuran antibodi netralisasi ini merupakan uji *in vitro* yang dapat dikaitkan dengan tingkat proteksi terhadap virus yang menginfeksi. Uji netralisasi dapat mengidentifikasi infeksi aktif dan infeksi sebelumnya pada seseorang dengan atau tanpa gejala sehingga dapat diketahui seroprevalensi di komunitas. Uji netralisasi bersifat spesifik serotipe dan dapat membedakan virus dengue dari flavivirus yang lain. Pada infeksi primer, uji netralisasi dapat menentukan serotipe virus dengue yang menginfeksi. Pada infeksi sekunder, sulit untuk menentukan serotipe virus yang menginfeksi, karena dapat terjadi peningkatan titer antibodi netralisasi terhadap 2-4 serotipe DENV yang menginfeksi sebelumnya, bahkan terhadap flavivirus non-dengue akibat adanya sel B memori yang menghasilkan antibodi non-spesifik. Pada awal fase konvalesen infeksi sekunder, seringkali titer antibodi netralisasi terhadap virus yang menginfeksi pertama kali meningkat lebih tinggi. Hal ini dikenal sebagai *original antigenic sin*. Uji netralisasi digunakan untuk mengetahui seroprevalensi dengue di komunitas dan untuk mengetahui efikasi vaksin pada uji klinis. Uji netralisasi juga dipilih untuk uji pra-klinis vaksin pada hewan coba.

4) Biakan virus dengue

Sebagai mikroorganisme intraseluler obligat, maka virus hanya dapat dibiakkan di dalam sel hidup. Beberapa galur sel telah diketahui dapat digunakan untuk membiakkan virus dengue, misalnya sel C6/36 (dari sel nyamuk *Ae. albopictus*), AP61 (dari sel nyamuk *Ae. pseudoscutellaris*), atau sel mamalia BHK21, LLCMK2, dan sel Vero. Pemeriksaan ini hanya dapat dilakukan di laboratorium

dengan fasilitas biakan sel yang baik, sehingga hanya dilakukan di laboratorium rujukan nasional dan di laboratorium penelitian. Walaupun demikian, biakan virus masih dianggap sebagai *gold standard* karena sensitif dan spesifik, dan virus dapat diisolasi dan selanjutnya dapat dikarakterisasi.

Sampel untuk isolasi virus adalah serum atau plasma atau jaringan pada fase viremia (1-6 hari), dan terbaik sampai hari ke-3. Setelah demam turun, biasanya amat sulit untuk dapat mengisolasi virus. Sampel harus ditransport dan disimpan pada suhu 4–8 °C dan diinokulasi dalam 24 jam. Bila sampel akan disimpan dalam waktu lebih dari 48 jam, sampel sebaiknya disimpan pada -70 °C. Serum sebaiknya dipisahkan dari darah.

Cara isolasi virus: pertama, sampel diinokulasikan pada sel yang telah disiapkan. Setelah itu sel diamati setiap hari sampai 5-7 hari. Efek sitopatik tidak khas, dan dapat tidak terlihat. Untuk memastikan dan mengidentifikasi virus, medium dari biakan sel terinfeksi diambil dan dilakukan RT-PCR, atau sel terinfeksi difiksasi dan dilakukan pewarnaan imunohistokimia atau imunofluoresen menggunakan antibodi yang spesifik.

5) Deteksi RNA virus dengan uji amplifikasi asam nukleat (*Nucleic acid amplification test, NAAT*)

DENV adalah virus RNA. Metode yang saat ini lazim digunakan untuk mendeteksi RNA virus adalah *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (selanjutnya disebut RT-PCR konvensional) dan *Real time reverse transcriptase polymerase chain reaction* (qRT-PCR). Secara umum terdapat dua metode qRT-PCR, yaitu berbasis probe dan SYBR *Green* yang mendeteksi produk PCR berupa DNA untai ganda.

Sampel dapat berupa serum, plasma atau jaringan. EDTA adalah antikoagulan pilihan untuk sampel plasma, sedangkan heparin dapat menurunkan efektifitas PCR. Sampel sebaiknya ditransportasi dalam keadaan dingin.

Darah jangan dibekukan. Bila sampel tidak dikerjakan segera, sebaiknya serum atau plasma dipisahkan dari sel darah dan disimpan pada -70°C . Hal ini untuk menghindari hemolisis karena hemoglobin dan laktoferin dapat menghambat PCR. Tahap-tahap pemeriksaan ini diawali dengan isolasi RNA dari sampel. Kemudian dari RNA, dilakukan transkripsi balik menggunakan enzim transkriptase balik untuk mendapatkan DNA. DNA target selanjutnya diamplifikasi dengan sepasang oligonukleotida yang disebut primer dan enzim polimerase DNA yang tahan panas. Produk untai DNA yang baru akan didenaturasi pada suhu tinggi, kemudian reaksi penempelan primer dan pembentukan untai DNA yang baru akan berulang dan hasil fragmen DNA hasil PCR dapat divisualisasi. Pada RT-PCR konvensional hasil PCR dilihat dengan elektroforesis pada lempeng agarosa, dan produk PCR dengan ukuran yang diharapkan akan dapat terlihat. Sedangkan pada qRT-PCR produk PCR akan dibaca secara *real time* oleh komputer.

Kedua metode ini memerlukan peralatan khusus dan perlu dilakukan dengan amat hati-hati untuk menghindari kesalahan. Pemeriksaan ini dilakukan pada laboratorium yang memiliki fasilitas yang baik dan saat ini lebih banyak digunakan untuk penelitian. Sampel yang digunakan untuk RT-PCR adalah serum atau plasma fase akut.

Keuntungan dari RT-PCR konvensional adalah dapat membedakan serotipe dengue, dan bila dilanjutkan dengan sekuensing RNA dapat mengetahui epidemiologi molekuler dari DENV. qRT-PCR lebih cepat dan risiko kontaminasi dari produk PCR lebih kecil karena hasil dibaca oleh mesin selama reaksi berlangsung. RT-PCR konvensional memerlukan elektroforesis untuk melihat hasil, sehingga waktu yang diperlukan lebih panjang dan terdapat risiko kontaminasi dari produk PCR bila tidak dilakukan dengan hati-hati. Beberapa laboratorium mengembangkan *in-house* RT-PCR konvensional. Yang terbanyak digunakan adalah berdasarkan metode Lanciotti. Metode ini banyak digunakan dan dapat membedakan serotipe DENV.

Sensitivitas dari metode ini adalah 94% untuk DENV-1, 93% untuk DENV-2, dan 100% untuk DENV-3 dan DENV-4 dibandingkan dengan isolasi virus sebagai baku emas. Najioullah dkk mengevaluasi empat qRT-PCR komersial dengan metode Lanciotti sebagai baku emas dan mendapatkan sensitivitas 83,3%-93,2%. Keuntungan dari qRT-PCR adalah hasil lebih cepat, risiko kontaminasi dari produk PCR minimal, dan dengan standar tertentu dapat dilakukan penghitungan jumlah kopi RNA dari virus. Kekurangan dari qRT-PCR adalah diperlukan alat yang mahal.

Negatif palsu pada pemeriksaan PCR antara lain dapat terjadi karena waktu pengambilan dan pengelolaan spesimen yang tidak tepat, adanya inhibitor enzim polimerase, dan pemilihan metode isolasi RNA. RNA lebih mudah rusak dibandingkan DNA.

Positif palsu dapat terjadi akibat kontaminasi antar sampel, atau kontaminasi dari produk PCR. Pengaturan alur kerja dari daerah “bersih” ke daerah “kotor”, serta penggunaan APD dan alat berbeda di tiap ruang penting untuk mencegah kontaminasi.

b. Pemeriksaan penunjang radiologi

Pada pasien dewasa, pemeriksaan Radiologi yang dilakukan adalah foto toraks posisi PA (Postero Anterior) Erect dan Lateral. Bila pasien tidak bisa dalam posisi tegak (erect) maka dilakukan posisi AP Supine (telentang) atau AP duduk / *semi fowler*. Untuk mendeteksi effusi pleura minimal sebaiknya dilakukan lateral dekubitus, tergantung kecurigaan di sisi kiri atau kanan, atau USG (Ultrasonografi). Pada pasien dengan perawatan ICU dilakukan foto toraks AP *Supine Portable*.

C. Tatalaksana

Infeksi dengue adalah suatu penyakit sistemik yang sangat dinamis dan memiliki spektrum klinis yang luas yang mencakup manifestasi klinis berat dan non-berat. Setelah masa inkubasi, manifestasi penyakit dimulai secara tiba-tiba dan diikuti oleh tiga fase yaitu fase febris, kritis dan pemulihan. Walaupun manifestasi penyakitnya cukup kompleks namun

terapinya relatif sederhana, tidak mahal dan sangat efektif dalam menyelamatkan nyawa penderita selama intervensi dilakukan secara adekuat dan tepat waktu. Kunci dari manajemen penyakit ini adalah pengenalan dini dan pemahaman masalah klinis yang baik selama berjalannya ketiga fase penyakit.

Sistem triage dan keputusan tatalaksana di tingkat pelayanan primer dan sekunder (tempat penderita pertama kali dilihat dan dievaluasi) sangat penting dalam menentukan hasil klinis infeksi dengue. Respon awal yang dikelola dengan baik tidak hanya mengurangi jumlah perawatan yang tidak perlu di rumah sakit tetapi juga menyelamatkan nyawa penderita terinfeksi dengue. Pemberitahuan dini kasus demam berdarah yang terdapat pada pelayanan primer dan sekunder sangat penting dilakukan untuk mengidentifikasi adanya wabah penyakit dan dimulainya penatalaksanaan yang cepat dan tepat.

Tidak ada terapi yang spesifik untuk DD dan DBD. Prinsip utama adalah terapi suportif. Penanganan yang tepat oleh dokter dan perawat dapat menyelamatkan penderita DBD. Dengan terapi suportif yang adekuat, angka kematian dapat diturunkan hingga kurang dari 1%. Pemeliharaan volume cairan sirkulasi merupakan tindakan yang paling penting dalam penanganan kasus DBD. Asupan cairan penderita, terutama cairan oral, harus tetap dijaga. Jika asupan cairan oral penderita tidak mencukupi maka dibutuhkan suplemen cairan melalui intravena untuk mencegah dehidrasi dan hemokonsentrasi. Deteksi dini kebocoran plasma sangat penting diketahui agar penatalaksanaan yang diberikan dapat adekuat sehingga angka kematian pada infeksi dengue dapat diturunkan.

Pengelolaan dan keputusan pada triase dan manajemen di pelayanan tingkat primer dan sekunder (dimana penderita pertama kali diperiksa dan dievaluasi) sangat penting dalam menentukan hasil klinis dengue. *Respons* garis depan yang dikelola dengan baik, tidak hanya mengurangi jumlah penderita rawat-inap yang tidak perlu, tetapi juga menyelamatkan nyawa penderita dengue.

1. Protokol penatalaksanaan DBD

Pada tahun 2005 Departemen Kesehatan Republik Indonesia telah menyusun protokol penatalaksanaan DBD pada penderita dewasa. Namun seiring dengan kemajuan dan perkembangan ilmu kedokteran maka dirasakan perlu merevisi pedoman penatalaksanaan infeksi dengue tersebut. Pedoman yang dibuat ini tetap berdasarkan:

- a. Tatalaksana dengan rencana tindakan sesuai indikasi;
- b. Praktis dalam penatalaksannya; dan
- c. Mempertimbangkan *cost effectiveness*.

Protokol penanganan DBD dewasa dibagi dalam 6 kategori yakni:

Protokol 1. Penanganan tersangka (*Probable*) DBD

Protokol 2. Pemberian cairan pada tersangka DBD di ruang rawat inap

Protokol 3. Pemberian cairan pada kasus DBD dengan Tanda Peringatan

Protokol 4. Penatalaksanaan Perdarahan Spontan pada DBD

Protokol 5. Penatalaksanaan DBD dengan syok terkompensasi

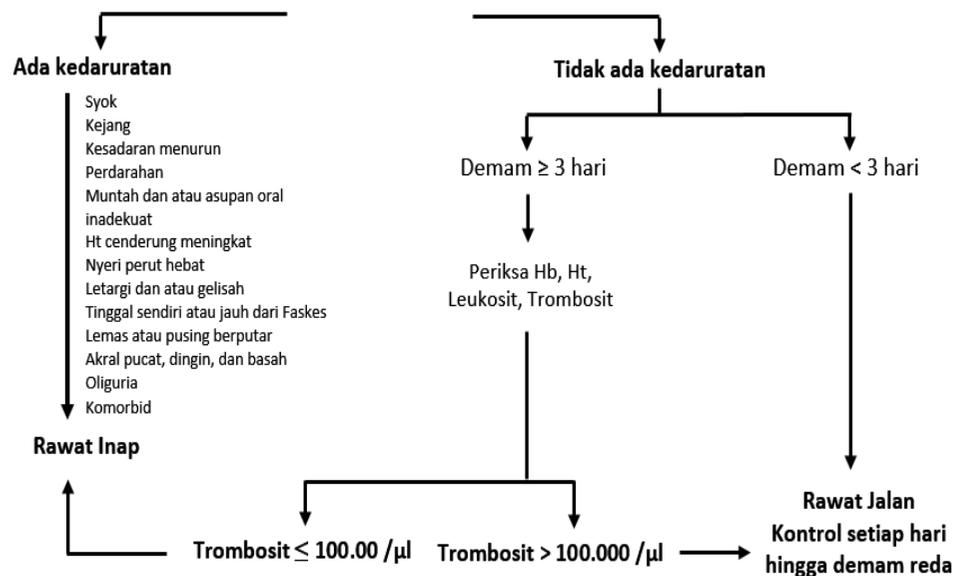
Protokol 6. Penatalaksanaan Sindroma Syok Dengue

- a. Penatalaksanaan Tersangka Demam Dengue

Tidak semua penderita tersangka demam dengue atau demam dengue harus dirawat; sebagian lainnya dapat dipulangkan atau berobat jalan. Untuk lebih lengkapnya bisa kita lihat pada protokol 1.

Tatalaksana Tersangka Demam Dengue

Demam mendadak tinggi < 7 hari, sakit kepala, pegal-pegal, arthralgia, nyeri retro-orbital, di lingkungan sekitar ada penduduk yang menderita DBD



Gambar 4. Penatalaksanaan Tersangka Demam Dengue

Protokol ini digunakan sebagai petunjuk dalam memberikan pertolongan pertama dan juga dapat dipakai untuk memutuskan indikasi rawat inap pada penderita DD atau yang diduga DD di sarana pelayanan kesehatan.

Seseorang yang berobat di tempat pelayanan kesehatan dan tersangka menderita DD maka pemeriksaan yang perlu

dilakukan terlebih dahulu adalah melihat adanya tanda-tanda kedaruratan. Bila ada tanda kedaruratan berupa syok, kejang, kesadaran menurun, perdarahan, muntah dan atau asupan oral inadekuat, hematuria, hematokrit cenderung meningkat, nyeri perut hebat, letargi dan atau gelisah, lemas atau pusing berputar, akral pucat, dingin dan basah, oliguria (urin yang keluar kurang / tidak ada selama 4-6 jam), memiliki komorbid, dan tinggal sendiri atau jauh dari fasilitas kesehatan penderita harus dirawat inap.

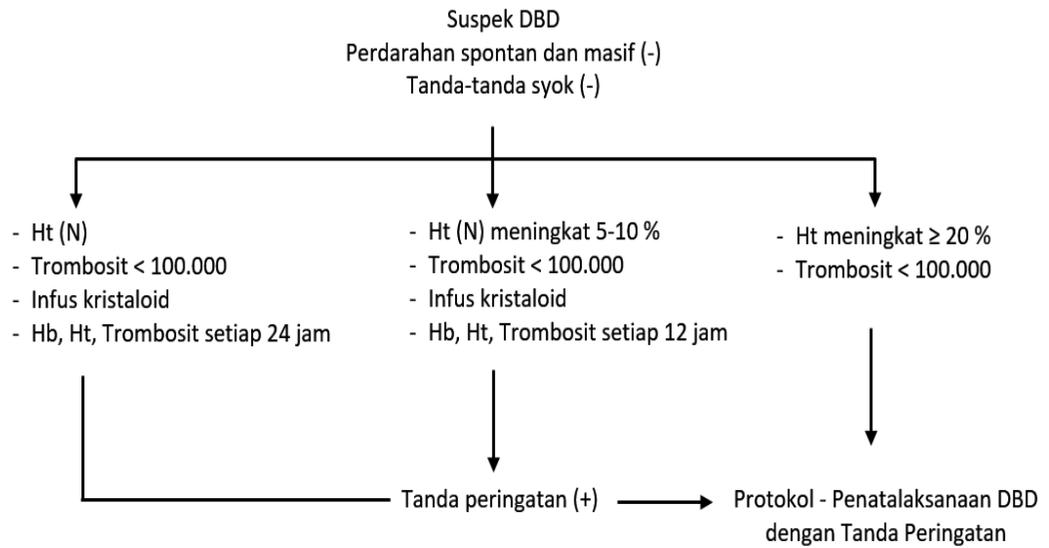
Bila tidak ada tanda kedaruratan dan lama demam ≥ 3 hari maka perlu dilakukan pemeriksaan hemoglobin (Hb), hematokrit (Ht), leukosit, dan trombosit. Apabila didapatkan nilai trombosit ≤ 100.000 maka penderita dianjurkan rawat inap; tetapi bila nilai trombosit >100.000 maka penderita dapat berobat jalan serta dibekali edukasi mengenai tanda-tanda kedaruratan dan kepada penderita juga dianjurkan pemeriksaan Hb, Ht, Leukosit dan trombosit dan kontrol setiap 24 jam ke sarana pelayanan kesehatan. Bila kemudian dalam perjalanan penyakitnya terdapat tanda-tanda kedaruratan dan atau trombosit ≤ 100.000 maka penderita dianjurkan untuk dilakukan rawat inap; bagi penderita yang tetap tidak memiliki tanda kedaruratan dan nilai trombosit >100.000 maka penderita tetap berobat jalan. Prosedur tersebut dilakukan setiap harinya sampai penderita bebas demam atau penderita harus dirawat inap.

Bila penderita mengeluh demam <3 hari dan tidak terdapat tanda-tanda kedaruratan maka penderita dapat berobat jalan. Penderita yang dapat berobat jalan adalah penderita yang mampu mentoleransi volume cairan oral yang memadai dan buang air kecil setidaknya sekali setiap 6 jam, dan tidak didapati tanda-tanda peringatan terutama saat demam reda (lebih jelasnya dapat dilihat pada gambar 4). Setiap hari juga dilakukan pemeriksaan tanda-tanda kedaruratan dan pemeriksaan Hb, Ht, Leukosit, Trombosit. Bila kemudian dalam perjalanan penyakitnya terdapat tanda-tanda kedaruratan dan atau trombosit ≤ 100.000 maka penderita dianjurkan untuk dilakukan rawat inap tetapi bagi yang tetap tidak memiliki tanda kedaruratan dan atau nilai trombosit >100.000 maka penderita tetap menjalani rawat jalan.

Bagi penderita yang dapat berobat jalan perlu diberikan edukasi terhadap penderita atau keluarga seperti berikut ini:

- 1) Penderita perlu istirahat yang cukup.
- 2) Asupan cairan yang adekuat. WHO menganjurkan agar cairan oral yang diberikan jangan air putih biasa tetapi minuman yang mengandung glukosa dan elektrolit seperti susu, jus buah, larutan isotonik oral, oralit, dan air tajin. Asupan cairan oral yang adekuat diharapkan dapat mengurangi jumlah angka rawat inap. Perlu diingat bahwa cairan yang mengandung glukosa dapat menimbulkan hiperglikemia akibat stres fisiologis dari infeksi dengue dan diabetes mellitus.
- 3) Jaga suhu tubuh di bawah 39 °C. Jika suhu tubuh melebihi 39 °C, penderita diberikan parasetamol. Parasetamol tersedia dalam dosis 325 mg atau 500 mg dalam bentuk tablet. Dosis yang dianjurkan adalah 10 mg/kg/dosis dan harus diberikan dalam frekuensi atau jarak tidak kurang dari enam jam. Dosis maksimum untuk orang dewasa adalah 4 gram/hari. Hindari penggunaan parasetamol berlebihan dan aspirin dan NSAID.
- 4) Berikan kompres hangat pada dahi, ketiak dan ekstremitas; sedangkan untuk orang dewasa dianjurkan agar mandi dengan air hangat.
- 5) Beri tahu keluarga penderita atau orang yang akan merawat penderita bahwa penderita harus segera dibawa ke rumah sakit jika terdapat salah satu dari tanda kedaruratan.

b. Pemberian Cairan pada Tersangka DBD di Ruang Rawat Inap



Gambar 5. Pemberian Cairan pada Tersangka DBD Dewasa di Ruang Rawat

Di ruang rawat inap penderita tersangka DBD tanpa perdarahan spontan dan masif dan syok diberikan cairan infus kristaloid dengan jumlah seperti rumus berikut ini:

Volume cairan kristaloid per hari yang diperlukan

Sesuai rumus berikut $1500 + (20 \times (\text{BB dalam kg} - 20))$

Contoh volume rumatan untuk BB 55 kg: $1500 + (20 \times (55 - 20))$
 $= 2200 \text{ ml/24 jam}$

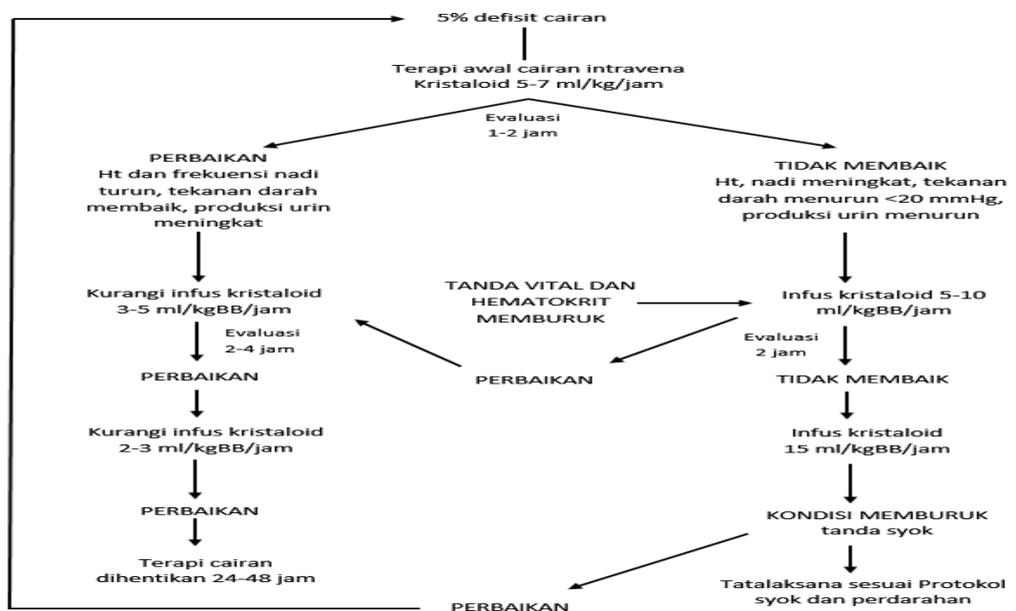
Setelah pemberian cairan dilakukan pemeriksaan Hb, Ht tiap 24 jam:

- 1) Bila Ht meningkat 5-10% dan trombosit <100.000 jumlah pemberian cairan tetap seperti rumus diatas tetapi pemantauan Hb, Ht trombo dilakukan tiap 12 jam.
- 2) Bila Ht meningkat $\geq 20\%$ dan trombosit <100.000 maka pemberian cairan sesuai dengan protokol penatalaksanaan DBD dengan tanda peringatan.

c. Penatalaksanaan DBD dengan Tanda Peringatan

Tanda peringatan (*warning signs*) seperti muntah terus-menerus dan tidak dapat minum, nyeri perut hebat, letargi dan atau gelisah, perdarahan, pusing atau lemas, akral pucat, dingin dan basah, dan oliguria penting untuk diketahui karena keadaan tersebut dapat mendahului terjadinya syok. Meningkatnya Ht $\geq 20\%$ menunjukkan bahwa tubuh mengalami defisit cairan

sebanyak 5%. Pada keadaan ini terapi awal pemberian cairan adalah memberikan infus cairan kristaloid sebanyak 5-7 ml/kg/jam. Penderita kemudian dipantau setelah 1-2 jam pemberian cairan. Bila terjadi perbaikan yang ditandai dengan tanda-tanda hematokrit turun, frekuensi nadi turun, tekanan darah stabil, produksi urin meningkat maka jumlah cairan infus dikurangi menjadi 3-5 ml/kgBB/jam. 2-4 jam kemudian dilakukan pemantauan kembali dan bila keadaan tetap menunjukkan perbaikan maka jumlah cairan infus dikurangi menjadi 2-3 ml/kgBB/jam. Bila dalam pemantauan keadaan tetap membaik maka pemberian cairan dapat dihentikan 24-48 jam kemudian.

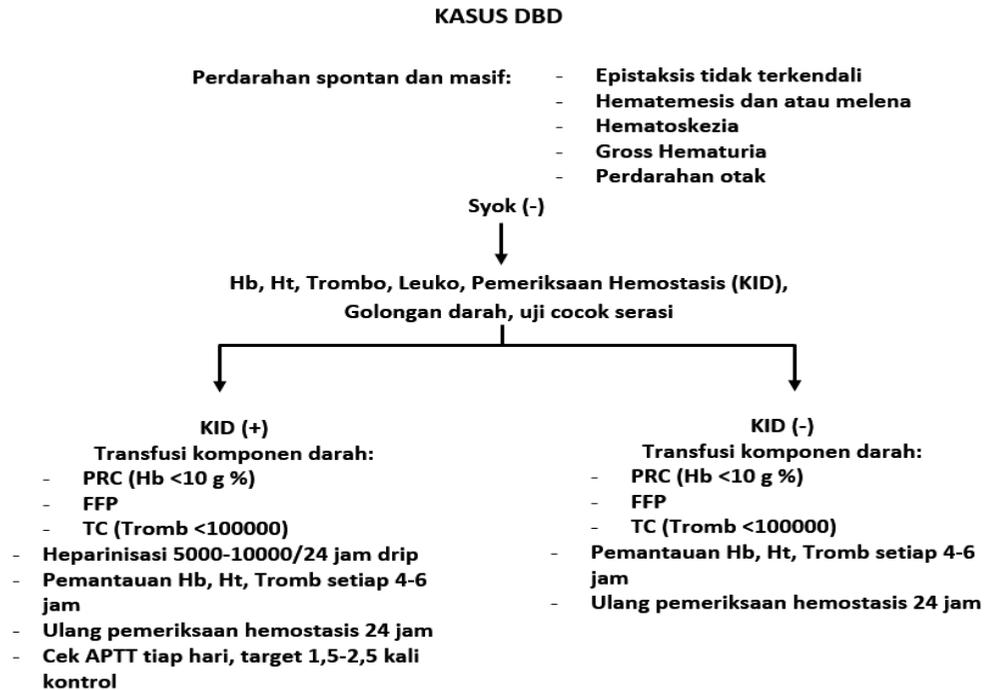


Gambar 6. Penatalaksanaan DBD dengan Tanda Peringatan.

Apabila setelah pemberian terapi cairan awal 5-7 ml/kgBB/jam sudah dilakukan tetapi keadaan tetap tidak membaik (ditandai dengan hematokrit dan nadi meningkat, tekanan nadi menurun <20 mmHg, produksi urin menurun) maka jumlah cairan infus ditingkatkan menjadi 5-10 ml/kgBB/jam. 2 jam kemudian dilakukan pemantauan kembali dan bila keadaan menunjukkan perbaikan maka jumlah cairan dikurangi menjadi 5 ml/kgBB/jam tetapi bila keadaan tidak menunjukkan perbaikan maka jumlah cairan infus ditingkatkan menjadi 15 ml/kgBB/jam. Bila kondisi penderita memburuk dan didapatkan tanda-tanda syok maka penderita ditangani sesuai dengan

protokol tatalaksana sindroma syok dengue pada dewasa. Bila syok telah teratasi maka pemberian cairan dimulai lagi seperti alur pemberian cairan awal.

d. Penatalaksanaan Perdarahan Spontan pada DBD Dewasa



Gambar 7. Penatalaksanaan Perdarahan Spontan pada DBD Dewasa

Perdarahan spontan dan masif pada penderita DBD dewasa dapat berupa epistaksis yang tidak terkontrol (walaupun telah diberikan tampon hidung), perdarahan saluran cerna seperti hematemesis, melena dan atau hematoskesia, perdarahan saluran kencing yang nyata (*gross hematuria*), perdarahan otak atau perdarahan tersembunyi dengan jumlah perdarahan sebanyak 4-5 cc/kgBB/jam. Pada keadaan seperti ini jumlah dan kecepatan pemberian cairan tetap seperti keadaan DBD tanpa syok lainnya. Pemeriksaan tekanan darah, nadi, pernafasan dan jumlah urin dilakukan sesering mungkin dengan kewaspadaan Hb, Ht, dan trombosit serta hemostasis harus segera dilakukan dan pemeriksaan Hb, Ht, dan trombosit sebaiknya diulang setiap 4-6 jam.

Tabel 5. Penatalaksanaan perdarahan masif pada DBD dewasa

Klinis	Tindakan
Hemoglobin <10 g/dL	Transfusi PRC
Tanda-tanda KID	Heparinisasi 5000–10.000 Unit/24 jam
Trombosit <100.000/ μ L	Transfusi Trombosit
Rasio aPTT >1.5	FFP 10–15 cc/kgBB/8 jam
Fibrinogen <100 mg/dL	Kriopresipitat 10 U/kgBB/8 jam

Pemberian heparin diberikan apabila secara klinis dan laboratoris didapatkan tanda-tanda Koagulasi Intravaskular Disseminata (KID). Transfusi komponen darah diberikan sesuai indikasi. PRC diberikan bila nilai Hb kurang dari 10 g%. FFP 10–15 cc/kgBB/8 jam diberikan bila didapatkan defisiensi faktor-faktor pembekuan (aPTT >1.5). Kriopresipitat 10 U/kgBB/8jam diberikan bila didapatkan nilai fibrinogen kurang dari 100 mg/dL. Tranfusi trombosit hanya diberikan pada penderita DBD dengan perdarahan spontan dan massif dengan jumlah trombosit <100.000/ μ l disertai atau tanpa KID.

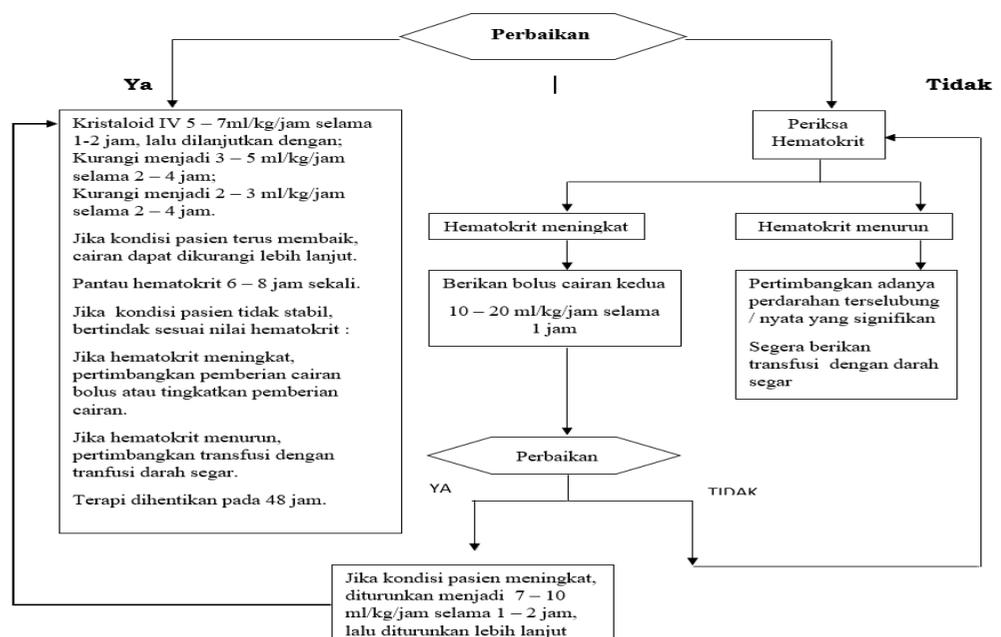
e. Tatalaksana DBD Dewasa dengan Syok Terkompensasi

Seseorang dikatakan mengalami syok terkompensasi bila tekanan darah sistolik tetap dalam batas normal tetapi didapati tanda gangguan perfusi seperti frekuensi nadi meningkat (takikardia), pulsasi nadi melemah, akral dingin dan pucat, dan waktu pengisian kapiler (*Capillary Refill Time*) >2 detik. Rencana penanganan penderita DBD dengan syok terkompensasi adalah sebagai berikut:

- 1) Mulai resusitasi cairan intravena dengan larutan kristaloid isotonik 5–10 ml/kgBB/jam selama 1 jam. Kemudian nilai kembali kondisi penderita (tanda-tanda vital, waktu pengisian kapiler, hematokrit, output urin). Langkah selanjutnya tergantung pada situasi.
- 2) Jika kondisi penderita membaik maka cairan intravena harus dikurangi secara bertahap menjadi 5–7 ml/ kgBB/jam selama 1–2 jam; jika kondisi tetap baik maka jumlah cairan diturunkan menjadi 3–5 ml/kgBB/jam selama 2–4 jam.

Selanjutnya bila pasien tetap baik maka jumlah cairan diturunkan menjadi 2-3 ml/kgBB/jam selama 2-4 jam; bila kondisi tetap baik maka jumlah cairan ini dapat dipertahankan hingga 24-48 jam (tergantung pada status hemodinamik penderita).

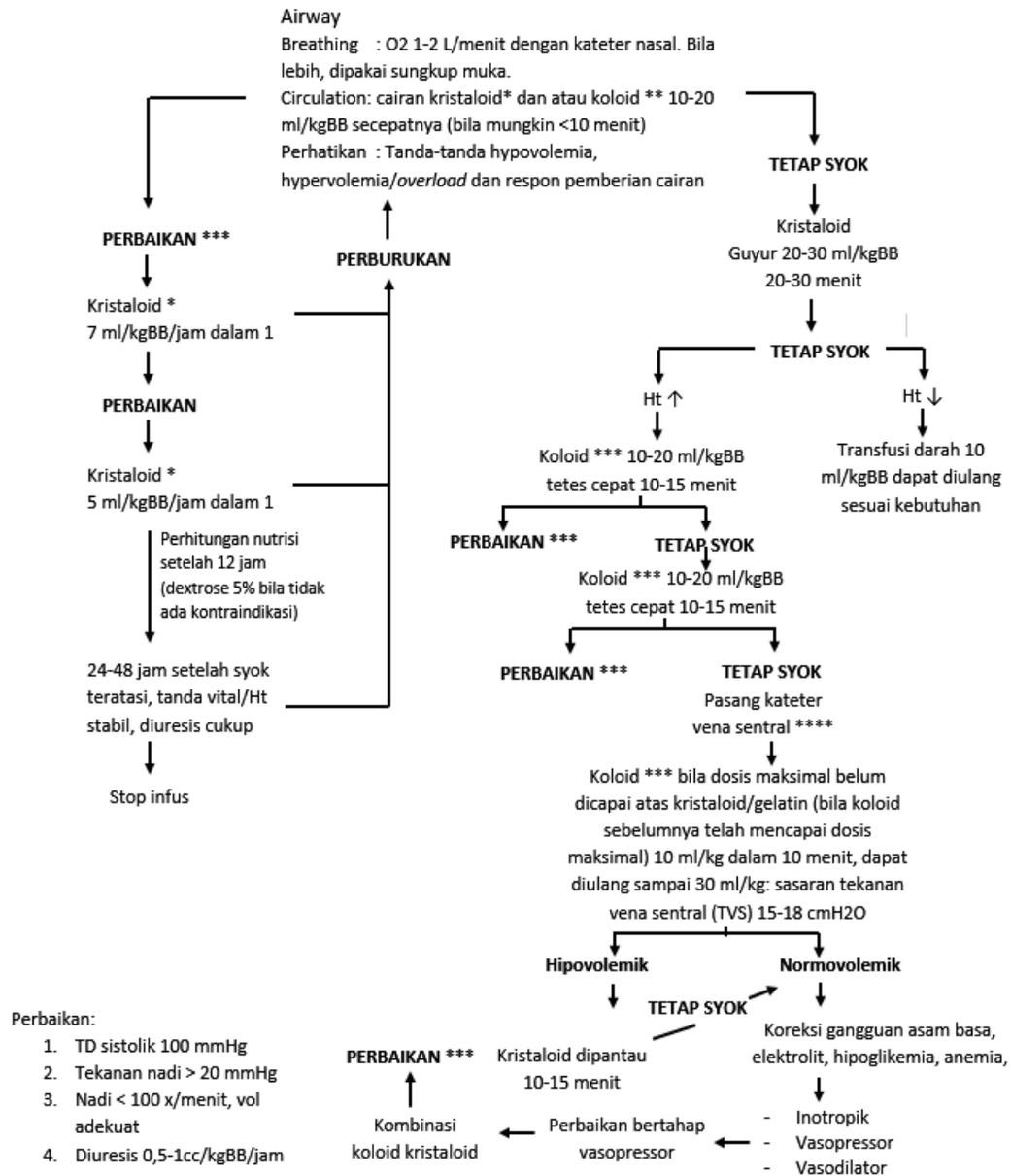
- 3) Jika setelah bolus pertama tanda-tanda vital masih tidak stabil maka dilakukan pemeriksaan hematokrit. Jika hematokrit meningkat atau masih tinggi (>50%) maka dilakukan pemberian bolus larutan kristaloid kedua dengan kecepatan 10-20 ml/kgBB/jam selama 1 jam. Bila setelah bolus kedua ada perbaikan maka kecepatan cairan dikurangi menjadi 7-10 ml/kgBB/ jam selama 1-2 jam, dan kemudian kurangi kecepatan cairan seperti alur sebelumnya. Jika hematokrit menurun dibandingkan dengan hematokrit awal (<40% pada anak-anak dan perempuan dewasa dan <45% pada laki-laki dewasa) pertimbangkan adanya perdarahan terselubung atau nyata maka untuk itu pada penderita perlu diberikan transfusi darah segar (lebih jelasnya dapat dilihat di Gambar 8).
- a) Syok Terkompensasi (tekanan sistolik tetap terjaga tetapi terdapat tanda gangguan perfusi)
 - b) Resusitasi cairan dengan larutan kristaloid isotonik 5-10 ml/kg/jam selama 1 jam



Gambar 8. Algoritme penatalaksanaan DBD dewasa dengan syok terkompensasi

f. Penanganan Sindrom Syok Dengue

Tatalaksana Sindroma Syok Dengue pada Dewasa



Gambar 9. Algoritme penatalaksanaan SSD pada dewasa

Bila kita berhadapan dengan Sindroma Syok Dengue (SSD) maka hal pertama yang harus diingat adalah syok harus segera diatasi dan oleh karena itu harus segera dilakukan terapi cairan intravena. Angka kematian sindrom syok dengue sepuluh kali lipat dibandingkan dengan penderita DBD tanpa syok. Syok dapat terjadi karena keterlambatan penderita DBD mendapatkan pertolongan/pengobatan, penatalaksanaan yang tidak tepat termasuk kurangnya kewaspadaan terhadap tanda-tanda syok dini, dan penatalaksanaan syok yang tidak adekuat.

Pada kasus SSD cairan yang diberikan dapat berupa cairan kristaloid dan atau koloid. Selain resusitasi cairan, penderita juga diberikan oksigen 2-4 liter/menit. Pemeriksaan-pemeriksaan yang harus dilakukan adalah pemeriksaan darah perifer lengkap (DPL), hemostasis, analisis gas darah, kadar natrium, kalium dan klorida, serta ureum dan kreatinin.

Pada fase awal, cairan kristaloid diguyur sebanyak 10-20 ml/kgBB dan dievaluasi setelah 15-30 menit. Bila syok telah teratasi (ditandai dengan TD sistolik 100 mmHg dan tekanan nadi lebih dari 20 mmHg, frekuensi nadi kurang dari 100 kali per menit dengan volume yang cukup, akral teraba hangat, dan kulit tidak pucat serta diuresis 0,5-1 cc/kgBB/jam) jumlah cairan dikurangi menjadi 7 ml/kgBB/jam. Bila dalam waktu 60-120 menit keadaan tetap stabil pemberian cairan menjadi 5 ml/kgBB/jam. Bila dalam waktu 60-120 menit kemudian keadaan tetap stabil pemberian cairan menjadi 3 ml/kgBB/jam. Bila 24-48 jam setelah syok teratasi tanda-tanda vital dan hematokrit tetap stabil serta diuresis cukup maka pemberian cairan perinfus harus dihentikan (karena jika reabsorpsi cairan plasma yang mengalami ekstrasvasasi telah terjadi, ditandai dengan turunnya hematokrit, cairan infus diberikan maka keadaan hipervolemi, edema paru atau gagal jantung dapat terjadi).

Pengawasan dini kemungkinan terjadinya syok berulang harus dilakukan terutama dalam waktu 48 jam pertama sejak terjadi syok (karena selain proses pathogenesis penyakit masih berlangsung, ternyata cairan kristaloid hanya sekitar 20% saja yang menetap dalam pembuluh darah setelah 1 jam saat pemberian). Oleh karena untuk mengetahui apakah syok telah teratasi dengan baik, diperlukan pemantauan tanda vital yaitu status kesadaran, tekanan darah, frekuensi nadi, frekuensi jantung dan napas, pembesaran hati, nyeri tekan daerah hipokondrium kanan dan epigastrik, serta jumlah diuresis. Diuresis diusahakan 2 ml/kg/jam. Pemantauan kadar hemoglobin, hematokrit, dan jumlah trombosit dapat dipergunakan untuk pemantauan perjalanan penyakit.

Bila setelah fase awal pemberian cairan ternyata syok belum teratasi, maka pemberian cairan kristaloid dapat ditingkatkan menjadi 20-30 ml/kgBB, dan kemudian dievaluasi setelah 20-30 menit. Bila keadaan tetap belum teratasi, maka perhatikan nilai hematokrit. Bila nilai hematokrit meningkat berarti perembesan plasma masih berlangsung maka pemberian cairan koloid merupakan pilihan, tetapi bila nilai hematokrit menurun, berarti terjadi perdarahan dalam (*internal bleeding*) maka pada penderita diberikan transfuse darah segar 10 ml/kgBB dan dapat diulang sesuai kebutuhan.

Pemberian koloid sendiri mula-mula diberikan dengan tetesan cepat 10-20 ml/kgBB dan dievaluasi setelah 10-30 menit. Bila keadaan tetap belum teratasi maka untuk memantau kecukupan cairan dilakukan pemasangan kateter vena sentral, dan pemberian koloid dapat ditambah hingga jumlah maksimum 30 ml/kgBB (maksimal 1-1,5 L/hari) dengan sasaran tekanan vena sentral 15-18 mmHg. Bila keadaan tetap belum teratasi harus diperhatikan dan dilakukan koreksi terhadap gangguan asam basa, elektrolit, hipoglikemia, anemia, KID, infeksi sekunder. Bila tekanan vena sentral penderita sudah sesuai dengan target tetapi syok tetap belum teratasi maka dapat diberikan obat inotropik/vasopressor

Pengelolaan kelebihan cairan

Komplikasi yang paling umum terjadi pada manajemen DBD/SSD adalah kelebihan cairan. Kelebihan cairan tersebut dapat menyebabkan gagal jantung, edema paru akut atau bahkan kematian jika tidak dikelola dengan baik dan tepat waktu. Kelebihan cairan pada penderita dengue dengan efusi pleura masif dan atau asites merupakan penyebab gangguan dan gagal napas akut yang sering ditemui pada DBD. Beberapa penyebab kelebihan cairan adalah:

- 1) Cairan intravena yang berlebihan dan / atau terlalu cepat;
- 2) Penyalahgunaan larutan kristaloid hipotonik (seharusnya isotonis);
- 3) Pemberian volume cairan intravena yang tidak tepat pada penderita dengan perdarahan hebat yang tidak diketahui sebelumnya;

- 4) Transfusi yang tidak tepat dalam menggunakan FFP, konsentrat trombosit, dan kriopresipitat;
- 5) Pemberian cairan intravena tetap diberikan walaupun kebocoran plasma telah teratasi (24-48 jam setelah bebas demam); dan
- 6) Kondisi komorbid seperti penyakit jantung bawaan atau iskemik, penyakit paru-paru kronis, dan ginjal.

Tanda klinis awal dari kelebihan cairan adalah:

- 1) Gangguan pernapasan, kesulitan bernapas;
- 2) Pernapasan cepat;
- 3) Retraksi dada;
- 4) Mengi (bukan krepitasi);
- 5) Efusi pleura masif;
- 6) Asites masif; dan
- 7) Peningkatan tekanan vena jugularis (JVP).

Tanda klinis yang paling akhir terlihat adalah:

- 1) Edema paru (batuk dengan sputum berwarna merah jambu atau berbusa ± krepitasi, sianosis); dan
- 2) Syok ireversibel (gagal jantung, umumnya terjadi bersamaan dengan hipovolemia yang sedang berlangsung).

Pemeriksaan penunjang tambahan meliputi:

- 1) Rontgen toraks yang umumnya menunjukkan kardiomegali, efusi pleura, diafragma terdorong ke atas akibat timbulnya asites dan "*bat's wings appearance*" ± garis Kerley B sugestif terjadinya kelebihan cairan dan edema paru;
- 2) EKG untuk menyingkirkan tanda-tanda iskemik dan aritmia;
- 3) Analisa gas darah;
- 4) Echocardiogram untuk menilai fungsi ventrikel kiri, dimensi dan dyskinesia dinding regional; dan
- 5) Enzim jantung.

Rencana penanganan kelebihan cairan adalah sebagai berikut:

- 1) Terapi oksigen harus segera diberikan.
- 2) Hentikan terapi cairan intravena selama fase pemulihan atau fase konvalesens sehingga cairan yang ada di rongga pleura dan peritoneum dapat kembali ke kompartemen

intravaskular. Hal ini akan merangsang diuresis dan resolusi efusi pleura dan asites. Memahami dengan baik kapan harus menurunkan atau menghentikan cairan intravena merupakan kunci dalam pencegahan kelebihan cairan. Jika terdapat tanda-tanda berikut ini, cairan intravena harus segera dihentikan atau dikurangi pada kecepatan minimum yang sesuai untuk mempertahankan euglikemia:

- a) Tanda-tanda kebocoran plasma telah teratasi;
 - b) Tekanan darah, denyut nadi dan perfusi perifer yang stabil;
 - c) Hematokrit menurun disertai adanya volume nadi yang baik;
 - d) Afebris selama lebih dari 24-48 hari (tanpa menggunakan antipiretik);
 - e) Gejala sistem pencernaan teratasi; dan
 - f) Output urin meningkat.
- 3) Penanganan kelebihan cairan bervariasi sesuai fase penyakit dan status hemodinamik penderita. Jika hemodinamik penderita stabil dan sudah melewati fase kritis (lebih dari 24-48 jam setelah defervesens), hentikan cairan intravena dengan tetap dilakukan pemantauan ketat. Jika perlu, berikan furosemide oral atau intravena 0,1-0,5 mg/kg/ dosis sekali atau dua kali sehari atau berikan furosemide secara kontinyu 0,1 mg/kg/jam. Pemantauan kadar kalium perlu diperhatikan agar hipokalemia tidak terjadi.
- 4) Jika status hemodinamik penderita stabil tetapi masih dalam fase kritis maka pengurangan cairan intravena harus disesuaikan. Hindari pemberian diuretik selama fase kebocoran plasma karena dapat menyebabkan kehilangan volume intravaskular.
- 5) Penderita yang masih mengalami syok dengan nilai hematokrit yang rendah atau normal, namun menunjukkan tanda-tanda kelebihan cairan, patut dicurigai adanya perdarahan tersembunyi (occult bleeding). Pemberian cairan intravena dalam jumlah yang besar tidak akan memperbaiki kondisi penderita. Maka sebaiknya segera dilakuka transfusi

darah segar (fresh whole blood) sebaiknya. Jika penderita tidak ada perbaikan dan nilai hematokrit meningkat, berikan bolus cairan koloid secara berulang.

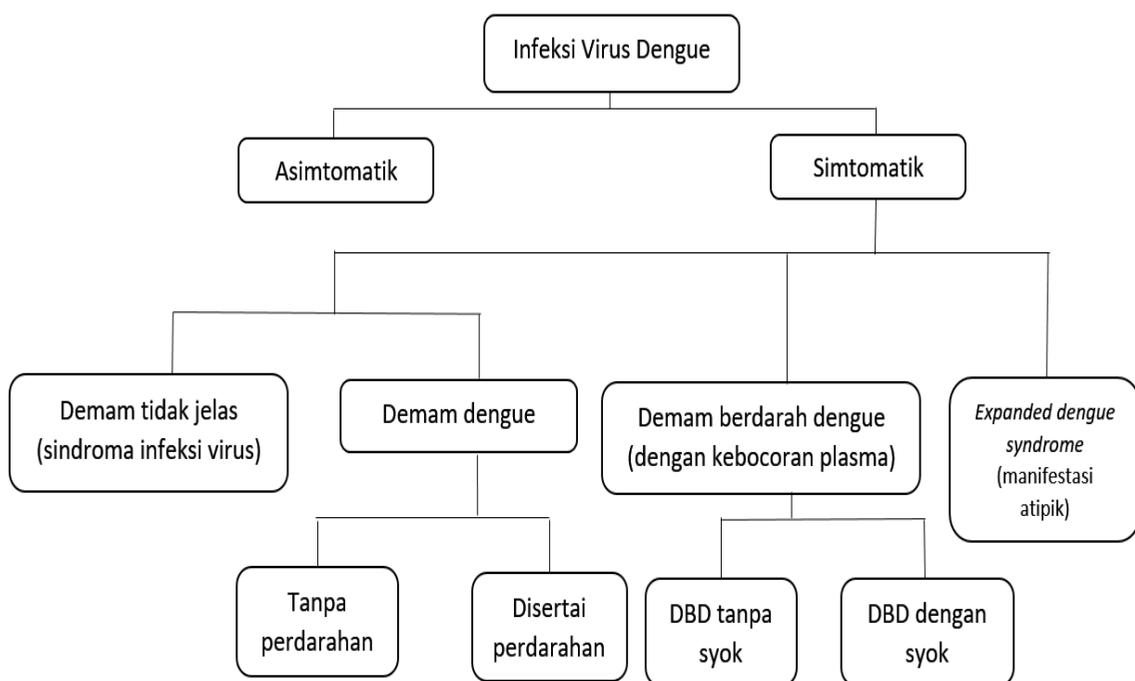
2. Kriteria memulangkan penderita rawat inap

Kriteria berikut harus dipenuhi sebelum penderita DBD/SSD dipulangkan:

- a. Bebas demam minimal 24 jam tanpa menggunakan obat antipiretik;
- b. Nafsu makan membaik;
- c. Perbaikan klinis yang nyata;
- d. Diuresis yang adekuat;
- e. Hematokrit stabil;
- f. Telah melewati masa paling tidak 2 hari setelah syok;
- g. Tidak ada gangguan pernafasan akibat efusi pleura atau asites;
dan
- h. Jumlah trombosit lebih dari 50000 per mm³.

BAB IV
SIMPULAN DAN REKOMENDASI

- A. Infeksi dengue adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh virus dengue yang termasuk kelompok arbovirus (*arthropod-borne virus*), genus Flavivirus dan famili Flaviviridae dan memiliki empat serotipe yaitu virus dengue 1, 2, 3, dan 4 (DENV-1, DENV-2, DENV-3 dan DENV-4).
- B. Virus dengue masuk ke dalam tubuh manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes* terutama *Aedes aegypti* yang terinfeksi virus dengue, dan wabah demam berdarah juga dikaitkan dengan nyamuk *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis*, dan *Aedes scutellaris*.
- C. Manifestasi klinis infeksi virus dengue sangat luas dapat bersifat asimtomatik/tak bergejala, demam yang tidak khas/sulit dibedakan dengan infeksi virus lain (sindrom virus/viral syndrome, undifferentiated fever), demam dengue (DD), Demam Berdarah Dengue (DBD) dan Expanded Dengue Syndrome/organopati.



- D. Berdasarkan kriteria WHO 2011 diagnosis DBD ditegakkan bila semua hal dibawah ini terpenuhi:
 - 1. Demam mendadak tinggi dengan selama 2-7 hari;
 - 2. Manifestasi perdarahan dapat berupa salah satu dari gejala berikut: tes torniket positif, petekie, ekimosis atau purpura, atau perdarahan

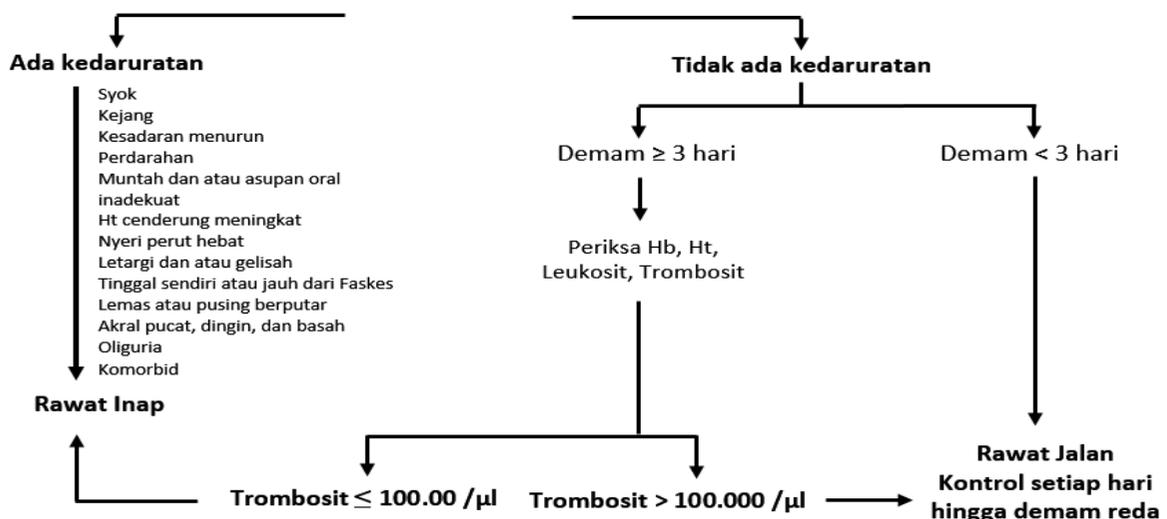
dari mukosa, saluran pencernaan, tempat injeksi, atau perdarahan dari tempat lain;

3. Trombosit ≤ 100.000 sel/mm³; dan
4. Terdapat minimal satu tanda-tanda *plasma leakage* (kebocoran plasma) sebagai berikut:
 - a. Peningkatan hematokrit / hemokonsentrasi $\geq 20\%$ dibandingkan standar sesuai dengan umur dan jenis kelamin;
 - b. Penurunan hematokrit $> 20\%$ setelah mendapat terapi cairan, dibandingkan dengan nilai hematokrit sebelumnya; dan/atau
 - c. Tanda kebocoran plasma seperti efusi pleura, asites atau hipoproteinemia/hipoalbuminemia.
- E. Pada dasarnya pemeriksaan penunjang laboratorium bertujuan untuk mendeteksi dan mengidentifikasi virus dengue atau komponennya (protein, RNA), atau Imunoglobulin M (IgM) dan/atau imunoglobulin G (IgG)
- F. Metode untuk mendeteksi virus dengue atau komponennya mencakup biakan virus, ELISA, imunokromatografi untuk mendeteksi antigen NS1, polymerase chain reaction (PCR) untuk mendeteksi RNA virus baik yang konvensional maupun real time dan untuk mendeteksi IgM dan IgG dapat digunakan ELISA atau imunokromatografi.
- G. Tidak ada terapi yang spesifik untuk DD dan DBD. Prinsip utama adalah terapi suportif.
- H. Protokol penanganan infeksi dengue pada dewasa dibagi dalam 6 kategori yaitu:

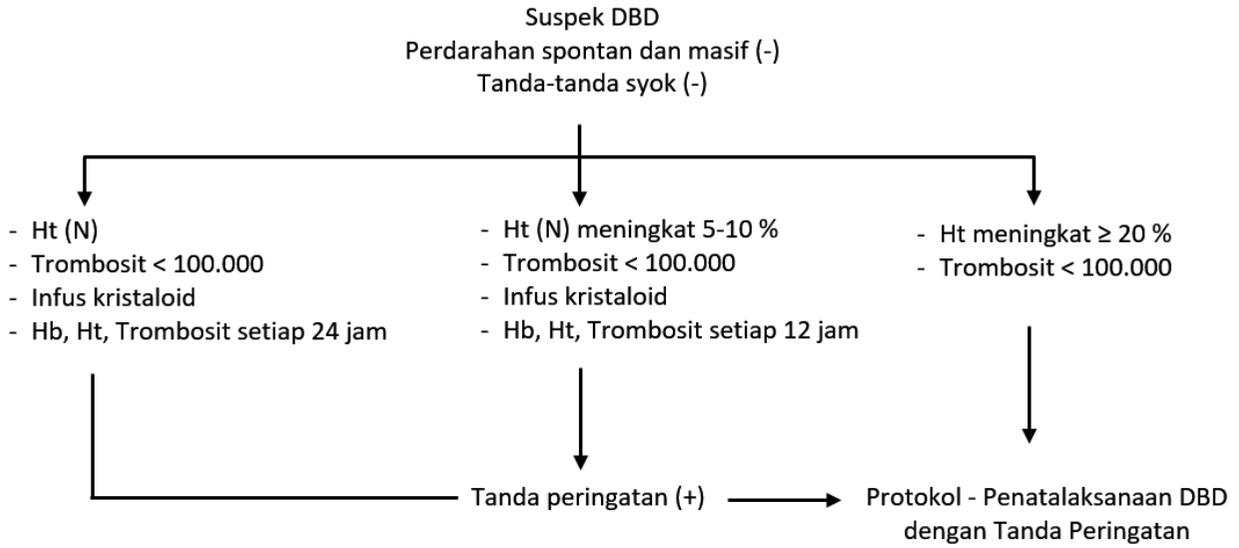
Protokol 1: Penatalaksanaan Tersangka Demam Dengue

Tatalaksana Tersangka Demam Dengue

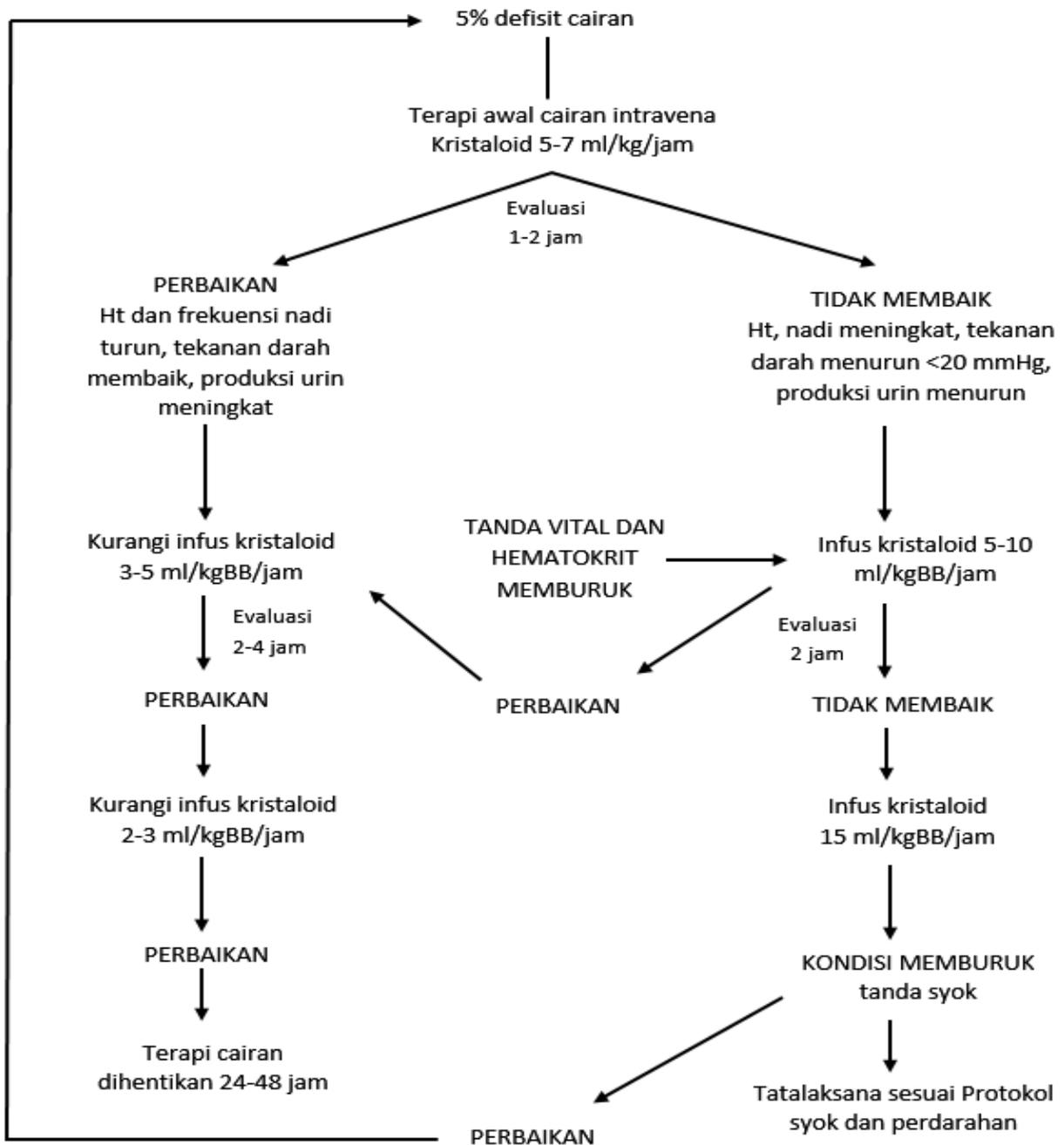
Demam mendadak tinggi < 7 hari, sakit kepala, pegal-pegal, arthralgia, nyeri retro-orbital, di lingkungan sekitar ada penduduk yang menderita DBD



Protokol 2. Pemberian Cairan pada Tersangka DBD di Ruang Rawat Inap



Protokol 3. Penatalaksanaan DBD dengan Tanda Peringatan



Protokol 4. Penatalaksanaan Perdarahan Spontan pada DBD Dewasa

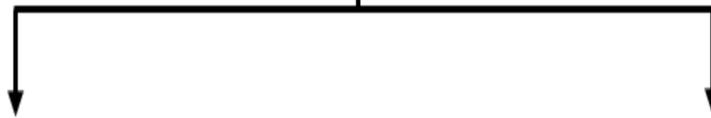
KASUS DBD

- Perdarahan spontan dan masif:**
- Epistaksis tidak terkendali
 - Hematemesis dan atau melena
 - Hematoskezia
 - Gross Hematuria
 - Perdarahan otak

Syok (-)



Hb, Ht, Trombo, Leuko, Pemeriksaan Hemostasis (KID),
Golongan darah, uji cocok serasi



KID (+)

Transfusi komponen darah:

- PRC (Hb <10 g %)
- FFP
- TC (Tromb <100000)
- Heparinisasi 5000-10000/24 jam drip
- Pemantauan Hb, Ht, Tromb setiap 4-6 jam
- Ulang pemeriksaan hemostasis 24 jam
- Cek APTT tiap hari, target 1,5-2,5 kali kontrol

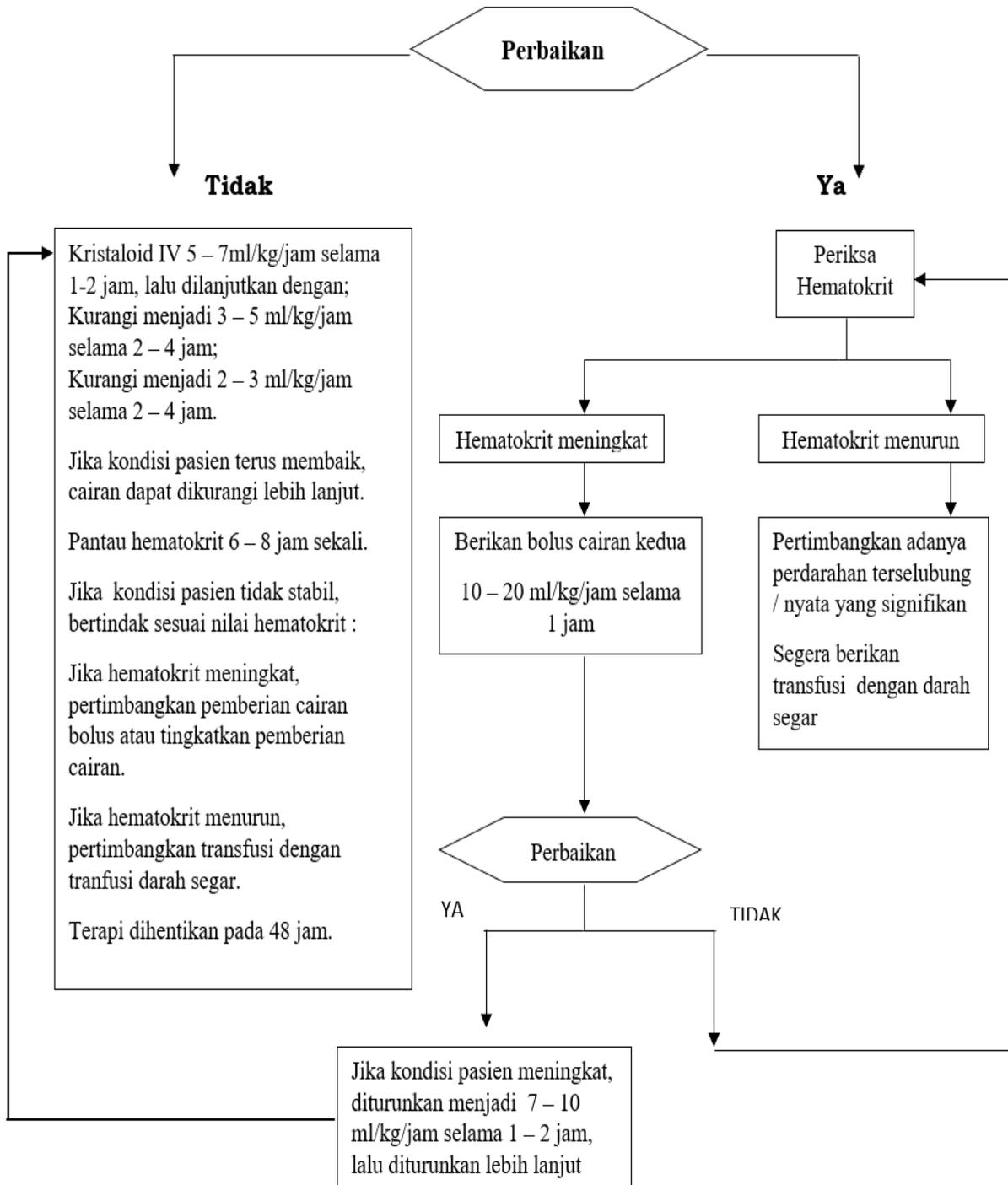
KID (-)

Transfusi komponen darah:

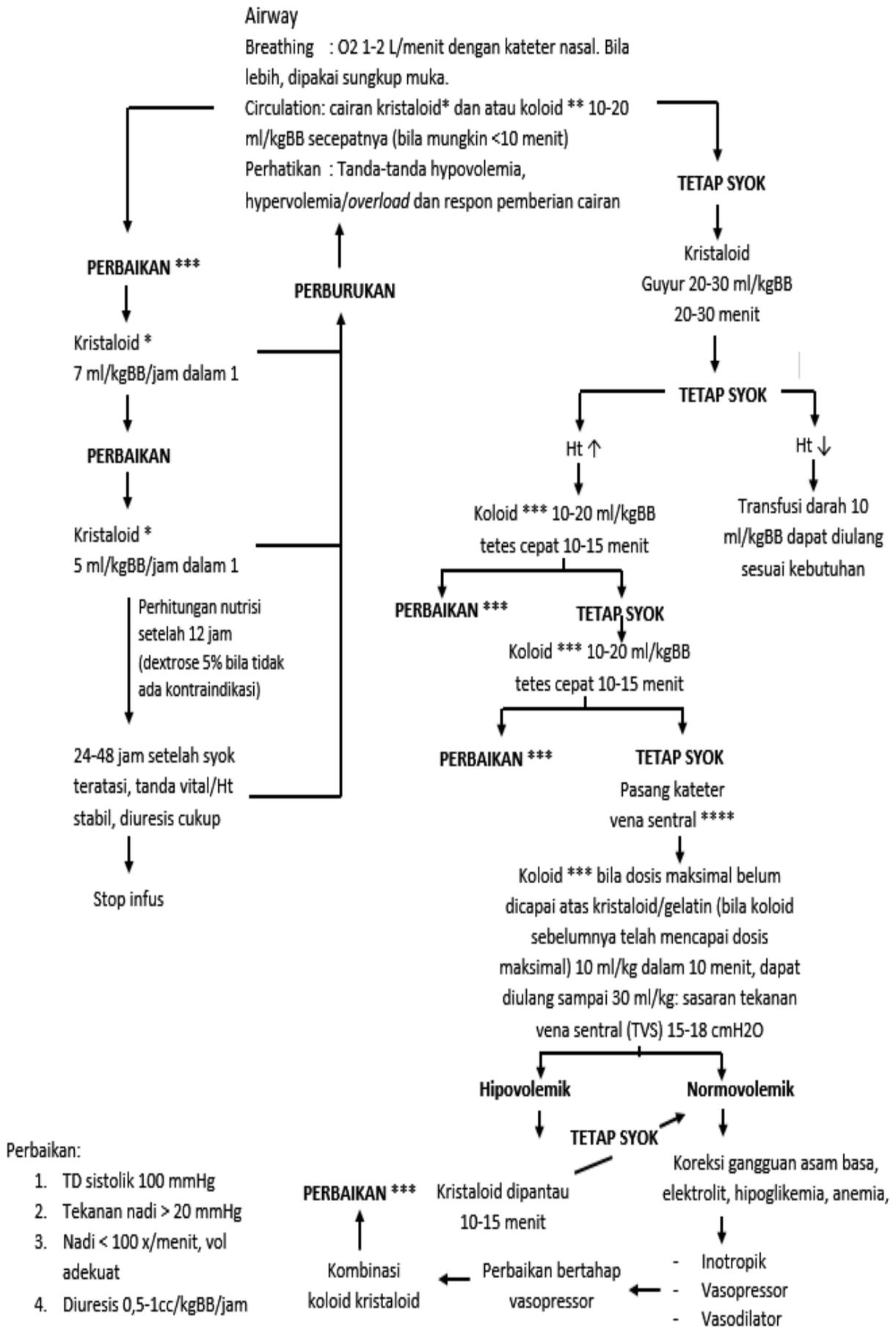
- PRC (Hb <10 g %)
- FFP
- TC (Tromb <100000)
- Pemantauan Hb, Ht, Tromb setiap 4-6 jam
- Ulang pemeriksaan hemostasis 24 jam

Protokol 5. Penatalaksanaan DBD dengan syok terkompensasi

Resusitasi cairan dengan larutan kristaloid isotonik
5-10 ml/kg/jam selama 1 jam



Protokol 6. Penatalaksanaan Sindroma Syok Dengue



I. Kriteria berikut harus dipenuhi sebelum penderita DBD / SSD dipulangkan:

1. Bebas demam minimal 24 jam tanpa menggunakan obat antipiretik;
2. Nafsu makan membaik;
3. Perbaikan klinis yang nyata;
4. Diuresis yang adekuat;
5. Hematokrit stabil;
6. Telah melewati masa paling tidak 2 hari setelah syok;
7. Tidak ada gangguan pernafasan akibat efusi pleura atau asites; dan
8. Jumlah trombosit lebih dari 50000 per mm³.

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

TERAWAN AGUS PUTRANTO

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Biro Hukum dan Organisasi
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,



Sundoyo, SH, MKM, M.Hum
NIP 196504081988031002

DAFTAR PUSTAKA

1. Suhendro, Nainggolan L, Chen K, Pohan HT. Infeksi dengue. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Kolopaking MS, Setiati S, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi IV. Jakarta. PIP; 2006:1731-5.
2. Gubler DJ. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends Microbiol.* 2002 Feb;10(2):100-3.
3. World Health Organization and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. New Edition. 2009. Geneva, Switzerland; 2009.
4. Lei HY, Yeh TM, Liu HS, Lin YS, Chen SH, Liu CC. Immunopathogenesis of dengue virus infection. *J Biomed Sci.* 2001;8(5):377-88.
5. Kyle JL, Beatty PR, Harris E. Dengue virus infects macrophages and dendritic cells in a mouse model of infection. *J Infect Dis.* 2007;195(12):1808-17.
6. Green S, Rothman A. Immunopathological mechanisms in dengue and dengue hemorrhagic fever. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19(5):429-36.
7. Clyde K, Kyle JL, Harris E. Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. *J Virol.* 2006;80(23):11418-31.
8. Kurane I. Dengue hemorrhagic fever with special emphasis on immunopathogenesis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2007;30(5-6):329-40.
9. Noisakran S, Perng GC. Alternate hypothesis on the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever (DHF)/dengue shock syndrome (DSS) in dengue virus infection. *Exp Biol Med.* 2008;233(4):401-8.
10. Lin CF, Wan SW, Cheng HJ, Lei HY, Lin YS. Autoimmune pathogenesis in dengue virus infection. *Viral Immunol.* 2006;19(2):127-32.
11. Basu A, Chaturvedi UC. Vascular endothelium: the battlefield of dengue viruses. *FEMS immunology and medical microbiology.* 2008;53(3):287-99.
12. Pries AR K. Normal Endothelium. Berlin Springer Verlag Berlin Heidelberg. Berlin: Berlin Springer Verlag Berlin Heidelberg; 2006.
13. Michel CC, Neal CR. Openings through endothelial cells associated with increased microvascular permeability. *Microcirculation.* 1999 Mar;6(1):45-54.

14. Tarbell JM. Shear stress and the endothelial transport barrier. *Cardiovasc Res.* 2010 Jul 15;87(2):320-30.
15. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res.* 2010 Jul 15;87(2):198-210.
16. Mehta D, Malik AB. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiol Rev.* 2006 Jan;86(1):279-367.
17. Nagy JA, Benjamin L, Zeng H, Dvorak AM, Dvorak HF. Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis. *Angiogenesis.* 2008;11(2):109-19.
18. Kumar P, Shen Q, Pivetti CD, Lee ES, Wu MH, Yuan SY. Molecular mechanisms of endothelial hyperpermeability: implications in inflammation. *Expert Rev Mol Med.* 2009 Jun 30;11:e19.
19. Capaldo CT, Nusrat A. Cytokine regulation of tight junctions. *Biochim Biophys Acta.* 2009 Apr;1788(4):864-71.
20. Steinberg BE, Goldenberg NM, Lee WL. Do viral infections mimic bacterial sepsis? The role of microvascular permeability: A review of mechanisms and methods. *Antiviral research.* 2012 Jan;93(1):2-15.
21. Liu P, Woda M, Ennis FA, Libraty DH. Dengue virus infection differentially regulates endothelial barrier function over time through type I interferon effects. *J Infect Dis.* 2009;200(2):191-201.
22. Sathupan P, Khongphattanayothin A, Srisai J, Srikaew K, Poovorawan Y. The role of vascular endothelial growth factor leading to vascular leakage in children with dengue virus infection. *Annals of tropical paediatrics.* 2007 Sep;27(3):179-84.
23. Dewi BE, Takasaki T, Kurane I. Peripheral blood mononuclear cells increase the permeability of dengue virus-infected endothelial cells in association with downregulation of vascular endothelial cadherin. *J Gen Virol.* 2008;89(Pt 3):642-52.
24. Vestweber D. Regulation of endothelial cell contacts during leukocyte extravasation. *Curr Opin Cell Biol.* 2002;14(5):587-93.
25. Vestweber D. Molecular mechanisms that control leukocyte extravasation through endothelial cell contacts. *Ernst Schering Found Symp Proc.* 2007;3:151-67.
26. Mulivor AW, Lipowsky HH. Role of glycocalyx in leukocyte-endothelial cell adhesion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002 Oct;283(4):H1282-91.
27. Mamdouh Z, Mikhailov A, Muller WA. Transcellular migration of leukocytes

- is mediated by the endothelial lateral border recycling compartment. *J Exp Med.* 2009;206(12):2795-808.
28. He P. Leucocyte/endothelium interactions and microvessel permeability: coupled or uncoupled? *Cardiovasc Res.* Jul 15;87(2):281-90.
 29. Westlin WF, Gimbrone MA, Jr. Neutrophil-mediated damage to human vascular endothelium. Role of cytokine activation. *Am J Pathol.* 1993;142(1):117-28.
 30. Su WH, Chen HI, Jen CJ. Differential movements of VE-cadherin and PECAM-1 during transmigration of polymorphonuclear leukocytes through human umbilical vein endothelium. *Blood.* 2002;100(10):3597-603.
 31. Nimmannitya S. *Dengue Hemorrhagic Fever: Disorders of Hemostasis.* Bangkok, Thailand. 1999;24-28:184-187.
 32. Srikiatkachorn A, Green S. Markers of Dengue Disease Severity. In: Rothman AL, editor. *Dengue Virus: Springer-Verlag Berlin Heidelberg;* 2010. p. 68-79.
 33. Oishi K, Saito M, Mapua CA, Natividad FF. Dengue illness: clinical features and pathogenesis. *J Infect Chemother.* 2007;13(3):125-33.
 34. Krishnamurti C, Kalayanarooj S, Cutting MA, Peat RA, Rothwell SW, Reid TJ, et al. Mechanisms of hemorrhage in dengue without circulatory collapse. *Am J Trop Med Hyg.* 2001 Dec;65(6):840-7.
 35. Ampaiwan Chuansumrit KT. Pathophysiology and management of dengue hemorrhagic fever. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine.* 2006;8(s1):3-11.
 36. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen v V, Wills B. Dengue. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1423-32.
 37. Malavige GN, Fernando S, Fernando DJ, Seneviratne SL. Dengue viral infections. *Postgrad Med J.* 2004;80(948):588-601.
 38. Oishi K, Saito M, Mapua CA, Natividad FF. Dengue illness: clinical features and pathogenesis. *J Infect Chemother.* 2007;13(3):125-33.
 39. World Health Organization. *Dengue Haemorrhagic Fever. Diagnosis, treatment, prevention, and control.* 2nd ed. Geneva; 1997.
 40. World Health Organization SEARO. *Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever Revised and expanded.* 2011.
 41. Thomas EA, John M, Bhatia A. Muco-Cutaneous manifestations of dengue viral infection in Punjab. *Int J Dermatol.* 2007;46:715-19.
 42. Chadwick D, Arch B, Wilder-Smith A, Paton N. Distinguishing dengue fever

- from other infections on the basis of simple clinical and laboratory features: Application of logistic regression analysis. *J Clin Virol.* 2006;35:147–53.
43. Ahmed FU, Mahmood CB, Sharma JD, Hoque SM, Zaman R, Hasan MH. Dengue fever and dengue haemorrhagic fever in children the 2000 outbreak in Chittatong, Bangladesh. *Dengue Bulletin.* 2001;25:33–9.
 44. Kabra SK, Juneja R, Madhulika, Jain Y, Singhal T, Dar L, et al. Myocardial dysfunction in children with dengue haemorrhagic fever. *Natl Med J India.* 1998;11:59–61.
 45. Halstead SB, Lan NT, Myint TT, Shwe TN, Nisalak A, Kalyanarooj S, Nimmannitya S, Soegijanto S, Vaughn DW, Endy TP. Dengue hemorrhagic fever in infants: research opportunities ignored. *Emerg Infect Dis.* 2002 Dec; 8(12):1474-9.
 46. Chiu YC, Wu KL, Kuo CH, Hu TH, Chou YP, Chuah SK, et al. Endoscopic findings and management of dengue patients with upper gastrointestinal bleeding. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73:441–4
 47. La Russa VF, Innis BL. Mechanisms of dengue virus-induced bone marrow suppression. *Baillieres Clin Haematol.* 1995;8:249–70.
 48. Phanichyakarn P, Pongpanich B, Israngkura PB, Dhanamitta S, Valyasevi A. Studies on dengue hemorrhagic fever. III. Serum complement (C3) and platelet studies. *J Med Assoc Thai.* 1977;60:301–6.
 49. Hadinegoro, S. R., Kadim, M., Devaera, Y., Idris, N. S., Ambarsari, C. G. Update Management of Infectious Diseases and Gastrointestinal Disorder. Jakarta: Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM. 2012.
 50. Nainggolan L, Wiguna C, Hasan I, Dewiasty E. Gallbladder wall thickening for early detection of plasma leakage in dengue infected adult patients. *Acta Med Indones.* 2018;50(3):193-199.
 51. Guzman MG. Effect of age on outcome of secondary dengue 2 infections. *International Journal of Infectious Diseases.* 2002, 6(2):118-124.
 52. Pan American Health Organization: Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever: Guidelines for Prevention and Control PAHO: Washington, D.C, 1994:67
 53. Departemen Kesehatan RI, IDAI, PAPDI, IDSAI, PDS PatKlin, PERDICI, PPNI. Pedoman tatalaksana klinis infeksi dengue di sarana pelayanan kesehatan. DepKes RI: Jakarta; 2005.
 54. Kalayanarooj. Clinical Manifestations and Management of Dengue/DBD/DSS. *Tropical Medicine and Health* Vol. 39 No. 4 Supplement, 2011, pp. 83-87

55. Shan X, Wang X, Yuan Q, Zheng Y, Zhang H, Wu Y, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of nonstructural protein 1 Ag-based tests for dengue virus in Asian population: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2015;15:360. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia. *Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. Revised and expanded edition.* World Health Organization 2011; pp 31-40.
56. Muller DA, Young PR. The flavivirus NS1 protein: molecular and structural biology, immunology, role in pathogenesis and application as a diagnostic biomarker. *Antiviral Res.* 2013; 98(2):192-208. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.03.008. Epub 2013 Mar 21.
57. Alcon S, Talarmin A, Debruyne M, Falconar A, Deubel V, Flamand M. Enzyme-linked immunosorbent assay specific to dengue virus type 1 nonstructural protein NS1 reveals circulation of the antigen in the blood during the acute phase of disease in patients experiencing primary or secondary infections. *J Clin Microbiol.* 2002; 40:376–81.
58. 5. Libraty DH, Young PR, Pickering D, dkk. High circulating levels of the dengue virus nonstructural protein NS1 early in dengue illness correlate with the development of dengue hemorrhagic fever. *J Infect Dis.* 2002 Oct 15;186(8):1165-8. Epub 2002 Sep 16.
59. 6, Vazquez S , Ruiz D , Barrero R , dkk. Kinetics of dengue virus NS1 protein in dengue 4-confirmed adult patients. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* [01 Sep 2010, 68(1):46-49] DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.04.006
60. Hao Zhang, Wei Li, Junjie Wang, Hongjuan Peng, Xiaoyan Che, Xiaoguang Chen, and Yuanping. NS1-based tests supplying a diagnostic utility for confirming dengue infection: a meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2014 September; 0: 57–66. doi:10.1016/j.ijid.2014.02.002.
61. Korhonen E.M., Huhtamo E., Virtala A.-M., Kantele A., Vapalahti O. Approach to non-invasive sampling in dengue diagnostics: Exploring virus and NS1 antigen detection in saliva and urine of travelers with dengue. *J. Clin. Virol.* 2014;61:353–358. doi: 10.1016/j.jcv.2014.08.021.
62. Andries A.-C., Duong V., Ong S., Ros S., Sakuntabhai A., Horwood P., Dussart P., Buchy P. Evaluation of the performances of six commercial kits designed for dengue NS1 and anti-dengue IgM, IgG and IgA detection in urine and saliva clinical specimens. *BMC Infect. Dis.* 2016;16:201 doi: 10.1186/s12879-016-1551-x

63. WHO. Dengue guidelines for diagnosis, treatment and control. World Health Organization, 2009.
64. Elizabeth A. Hunsperger, Sutee Yoksan , dkk. Evaluation of Commercially Available Diagnostic Tests for the Detection of Dengue Virus NS1 Antigen and AntiDengue Virus IgM Antibody. October 2014; 8:| e3171
65. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd edition. Geneva : World Health Organization. 1997 (<https://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/034-47.pdf>)
66. Morens DM, Halstead SB, Repik PM, Putvatana R, Raybourne N, 1985. Simplified plaque reduction neutralization assay for dengue viruses by semimicro methods in BHK-21 cells: comparison of the BHK suspension test with standard plaque reduction neutralization. *J Clin Microbiol* 22: 250–254.
67. WHO. Guidelines for plaque reduction neutralization testing of human antibodies to dengue viruses. WHO, 2007.
68. Jun-ichi Imoto, Eiji Konishi. Dengue tetravalent DNA vaccine increases its immunogenicity in mice when mixed with a dengue type 2 subunit vaccine or an inactivated Japanese encephalitis vaccine. *Vaccine* 25 (2007) 1076–1084
69. Senji Tafuku, Takeshi Miyata, Masayuki Tadano, Ryotarou Mitsumata, Hirochika Kawakami, Tetsuya Harakuni, Tomomitsu Sewaki, Takeshi Arakawa. Japanese encephalitis virus structural and nonstructural proteins expressed in *Escherichia coli* induce protective immunity in mice. *Microbes and Infection* 14 (2012) 169-176
70. Sasmono RT, Taurel A-F, Prayitno A, Sitompul H, Yohan B, Hayati RF, et al. Dengue virus serotype distribution based on serological evidence in pediatric urban population in Indonesia. *PLoS Negl Trop Dis* 2018. 12(6): e0006616.<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006616>
71. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *N Engl J Med*. 2015 Sep 24;373(13):1195-206. doi: 10.1056/NEJMoa1506223. Epub 2015 Jul 27.
72. Jung R, Lubcke C, Wagener C, Neumaier M. Reversal of RT-PCR inhibition observed in heparinized clinical specimens. *Biotechniques* 1997; 23:24–8.
73. Färnert A, Arez AP, Correia AT, Björkman A, Snounou G, do Rosário V. Sampling and storage of blood and the detection of malaria parasites by polymerase chain reaction. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999 Jan-

Feb;93(1):50-3.

74. Nicole Y.L. Lam¹, Timothy H. Rainer¹, Rossa W.K. Chiu², Y.M. Dennis Lo. EDTA Is a Better Anticoagulant than Heparin or Citrate for Delayed Blood Processing for Plasma DNA Analysis. *Clinical Chemistry* 50, No. 1, 2004: 256-7 (letters)
75. Al-Soud WA, Rådström P. Purification and characterization of PCR-inhibitory components in blood cells. *J Clin Microbiol.* 2001 Feb;39(2):485-93.
76. Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GJ, Vorndam AV. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 1992 Mar;30(3):545-51.
77. Najioullah F, Viron F, Césaire R. Evaluation of four commercial real-time RT-PCR kits for the detection of dengue viruses in clinical samples. *Virology*. 2014 Sep 15;11:164. doi: 10.1186/1743-422X-11-164.