

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Demam Berdarah Dengue (DBD)

Penyakit DBD merupakan salah satu penyakit menular yang berbahaya dapat menimbulkan kematian dalam waktu singkat dan sering menimbulkan wabah. Penyakit ini pertama kali ditemukan di Filipina pada tahun 1953 dan selanjutnya menyebar ke berbagai Negara (Siregar, 2004). DBD pertama kali dicurigai terjangkit di Surabaya pada tahun 1968, tetapi konfirmasi virologis baru diperoleh pada tahun 1970. Laporan pertama di Jakarta diajukan pada tahun 1969. Dari tahun 1968 sampai tahun 1972, kasus hanya dilaporkan di pulau Jawa. Epidemi di luar Jawa dilaporkan pada tahun 1972 (Sumatra Barat, Lampung), 1973 (Riau, Sulawesi Utara, Bali), 1974 (Kalimantan Selatan, Nusa Tenggara Barat) (Hasan & Alatas, 1997).

DBD adalah penyakit menular berbahaya yang disebabkan oleh virus Dengue, menyebabkan gangguan pada pembuluh darah kapiler dan sistem pembekuan darah sehingga mengakibatkan perdarahan, dapat menimbulkan kematian (Misnadiarly, 2009).

Demam berdarah dengue atau *Dengue Haemorrhagic Fever* ialah penyakit yang terdapat pada anak dan dewasa dengan gejala utama demam, nyeri otot dan sendi yang biasanya memburuk setelah dua hari pertama. Sindrom renjatan dengue (*Dengue Shock Syndrom*, selanjutnya disingkat DSS) ialah penyakit DBD yang disertai renjatan (Mansjoer *et al.*, 2001).

1. Etiologi

Virus dengue termasuk dalam kelompok arbovirus B, dikenal empat serotipe virus dengue yang saling tidak mempunyai imunitas silang yaitu virus yang tergolong famili flaviridae. Ada empat serotipe yaitu tipe 1, 2, 3, dan 4 yang ditularkan melalui vektor nyamuk *Aedes aegypti* (Hasan & Alatas, 1997).

Vektor utama dengue di Indonesia adalah nyamuk *Aedes aegypti*, disamping itu pula *Aedes albopictus*. Vektor ini bersarang di bejana-bejana yang berisi air jernih dan tawar seperti bak mandi, drum penampung air, kaleng bekas, dan lain-lain. Adanya vektor tersebut berhubungan erat dengan beberapa faktor, antara lain:

- a. Kebiasaan masyarakat menampung air bersih untuk keperluan sehari-hari,
- b. Sanitasi lingkungan yang kurang baik, dan
- c. Penyediaan air bersih yang langka.

Daerah yang terjangkit DBD adalah wilayah yang berpenduduk, karena :

- a. Jarak antar rumah yang saling berdekatan, yang memungkinkan penularan karena jarak terbang *Aedes aegypti* 40-100 meter,
- b. *Aedes aegypti* betina memiliki kebiasaan menggigit berulang (*multiple biters*), yaitu menggigit beberapa orang secara bergantian dalam waktu singkat (Hendarwanto, 1996).

Virus Dengue yang genomnya mempunyai berat molekul 11 Kb tersusun dari protein struktural dan nonstruktural. Protein struktural yang terdiri atas protein envelope (E), protein pre-membran (prM), dan protein core (C) merupakan 25 % dari total protein, sedangkan protein nonstruktural merupakan bagian terbesar (75%) terdiri atas NS-1 dan NS-5. Dalam merangsang antibodi di antara protein struktural, urutan imunogenitas tertinggi adalah protein E, kemudian diikuti protein prM dan C, sedangkan pada protein nonstruktural paling berperan adalah protein NS-1 (Misnadiarly, 2009).

2. Patofisiologi

Fenomena patofisiologi utama yang menentukan berat penyakit dan membedakan DBD dari demam dengue ialah meningginya permeabilitas dinding pembuluh darah, menurunnya volume plasma, terjadinya hipotensi, trombositopenia, dan diatesis hemoragik (Hasan & Alatas, 1997).

Virus dengue dibawa oleh nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* sebagai vektor ke tubuh manusia melalui gigitan nyamuk tersebut (Mansjoer *et al.*, 2001).

DBD dapat terjadi bila seseorang setelah terinfeksi dengue pertama kali, mendapat infeksi berulang virus dengue lainnya. Re-infeksi ini akan menyebabkan suatu reaksi anamnestic antibodi, sehingga menimbulkan konsentrasi kompleks antigen antibodi (kompleks virus antibodi) yang tinggi (Hendarwanto, 1996).

Perdarahan terjadi pada pasien DBD karena trombositopenia, menurunnya fungsi trombosit, dan menurunnya faktor koagulasi (protrombin, faktor V, VII, IX, X, dan fibrinogen. Perdarahan hebat dapat terjadi terutama pada traktus gastrointestinal (Ngastiyah, 1997).

3. Manifestasi Klinis

Kriteria klinis DBD menurut WHO tahun 1986 :

- a. Demam akut, yang tetap tinggi selama 2-7 hari, kemudian turun secara lisis. Demam disertai gejala tidak spesifik, seperti anoreksia, lemah nyeri pada punggung, tulang, persendian, dan kepala. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Lo *et al.* (2009), persentase gejala DBD dari 37 pasien yaitu demam $> 38^{\circ}\text{C}$ (84%), anoreksia (22%), lemah nyeri pada punggung, tulang, persendian (35%), dan sakit kepala (35%).

Manifestasi pendarahan :

- 1) Uji Tourniquet positif
- 2) Petekie, purpura, ekimosis
- 3) Epitaksis, perdarahan gusi
- 4) Hematemesis, melena
- 5) Pembesaran hati yang nyeri tekan, tanpa ikterus.

- b. Dengan atau tanpa renjatan

Renjatan biasanya terjadi pada saat demam menurun (hari ke-3 dan ke-7 sakit). Renjatan yang terjadi pada saat demam biasanya mempunyai prognosis buruk.

- c. Kenaikan nilai hematokrit atau hemokonsentrasi (Hendarwanto, 1996).
Manifestasi klinis DBD sangat bervariasi, WHO (1997) membagi menjadi 4 derajat, yaitu :

1) Derajat I

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

2) Derajat II

Gejala-gejala derajat 1 disertai gejala-gejala perdarahan kulit spontan atau manifestasi perdarahan kulit spontan atau manifestasi perdarahan yang lebih berat.

3) Derajat III

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

4) Derajat IV

Syok berat (*profound shock*), nadi tidak dapat diraba dan tekanan darah tidak terukur (Misnadiarly, 2009).

4. Pemeriksaan penunjang

a. Pemeriksaan laboratorium

1) Darah

Pada DBD umumnya dijumpai trombositopenia dan hemokonsentrasi. Uji Tourniquet yang positif merupakan pemeriksaan penting. Pada pemeriksaan kimia darah tampak hipoproteinemia, hiponatremia, serta hipokloremia. SGOT, SGPT, ureum, dan pH darah mungkin meningkat, sedangkan *reserve alkali* menurun.

2) Air seni

Mungkin ditemukan albuminuria ringan.

3) Sumsum tulang

Pada awal sakit biasanya hiposeluler, kemudian menjadi hiperseluler pada hari ke-5 dengan gangguan maturasi sedangkan pada hari ke-10 biasanya sudah kembali normal untuk semua sistem (Hendarwanto, 1996).

4) Uji serologi

- a) Uji serologi memakai serum ganda, yaitu serum diambil pada masa akut dan konvalesen, yaitu uji pengikatan komplemen (PK), uji netralisasi (NT), dan uji *dengue blot*.
- b) Uji serologi memakai serum tunggal, yaitu uji *dengue blot* yang mengukur antibodi antidengue tanpa memandang kelas antibodinya, uji IgM antidengue yang mengukur hanya antibodi antidengue dari kelas IgM.
- c) Isolasi virus, yang diperiksa adalah darah pasien dan jaringan (Mansjoer *et al.*, 2001).

5. Penatalaksanaan

Penatalaksanaan penyakit DBD berdasarkan Depkes RI tahun 2009 adalah sebagai berikut :

a. Fase Demam

Tatalaksana DBD fase demam bersifat simtomatik dan suportif yaitu pemberian cairan oral untuk mencegah dehidrasi. Antipiretik kadang-kadang diperlukan, tetapi perlu diperhatikan bahwa antipiretik tidak dapat mengurangi lama demam pada DBD. Parasetamol dapat direkomendasikan sebagai antipiretik dengan penyesuaian dosis.

Tabel 1. Dosis Parasetamol Menurut Kelompok Umur

Umur (Tahun)	Parasetamol Dosis (mg)	(tiap kali pemberian) Tablet (1 tab=500 mg)
< 1	60	1/8
1 – 3	60 – 125	1/8 – 1/4
4 – 6	125 – 250	1/4 - 1/2
7 – 12	250 - 500	1/2 - 1

1) Penggantian Volume Plasma

Cairan intravena diperlukan, apabila anak terus menerus muntah, tidak mau minum, demam tinggi sehingga tidak mungkin diberikan minum per oral, dan nilai hematokrit cenderung meningkat pada pemeriksaan berkala. Jumlah cairan yang diberikan tergantung dari derajat dehidrasi dan kehilangan elektrolit, dianjurkan cairan glukosa 5% di dalam larutan NaCl 0,45%. Bila terdapat asidosis, diberikan natrium bikarbonat 7,46% 1 -2 ml/kgBB intravena bolus perlahan-lahan.

Tabel 2. Kebutuhan Cairan pada Dehidrasi Sedang (defisit cairan 5 – 8 %)

Berat Badan (Kg)	Jumlah Cairan (mL/KgBB)
<7	220
7 – 11	165
12 -18	132
>18	88

Pemilihan jenis dan volume cairan yang diperlukan tergantung dari umur dan berat badan pasien serta derajat kehilangan plasma, yang sesuai dengan derajat hemokonsentrasi.

Tabel 3. Kebutuhan Cairan Rumatan

Berat Badan (Kg)	Jumlah Cairan (mL)
10	100 mL/KgBB
10 – 20	1000 + 50 x Kg (di atas 10 Kg)
>20	1500 + 20 x Kg (di atas 20 Kg)

2) Jenis Cairan (rekomendasi WHO)

- a) Kristaloid : Larutan ringer laktat (RL), Larutan ringer asetat (RA), Larutan garam faali (GF), Dekstrosa 5% dalam larutan ringer laktat (D5/RL), Dekstrosa 5% dalam larutan ringer asetat (D5/RA), dan Dekstrosa 5% dalam 1/2 larutan garam faali (D5/1/2LGF). (Catatan : Untuk resusitasi syok dipergunakan larutan RL atau RA tidak boleh larutan yang mengandung dekstran)
- b) Koloid : Dekstran 40, Plasma, dan Albumin.

b. Sindrom Syok Dengue

Syok merupakan keadaan kegawatan. Cairan pengganti adalah pengobatan yang utama yang berguna untuk memperbaiki kekurangan volume plasma. Pasien anak akan cepat mengalami syok dan sembuh kembali bila diobati segera dalam 48 jam. Pada penderita SSD dengan tensi tak terukur dan tekanan nadi <20 mmHg segera berikan cairan kristaloid sebanyak 20 ml/kgBB/jam selama 30 menit, bila syok teratasi turunkan menjadi 10 ml/kgBB (Depkes, 2009).

1) Penggantian volume plasma segera

Pengobatan awal cairan intravena larutan ringer laktat >20 ml/kgBB. Tetesan diberikan secepat mungkin maksimal 30 menit. Pada anak dengan berat badan lebih, diberi cairan sesuai berat BB ideal dan umur 10 ml/kgBB/jam, bila tidak ada perbaikan pemberian cairan kristaloid ditambah cairan koloid. Apabila syok belum dapat teratasi setelah 60 menit beri cairan kristaloid dengan tetesan 10 ml/kgBB/jam bila tidak ada perbaikan stop pemberian kristaloid dan beri cairan koloid (dekstran 40 atau plasma) 10 ml/kgBB/jam. Pada umumnya pemberian koloid tidak melebihi 30 ml/kgBB. Maksimal pemberian koloid 1500 ml/hari, sebaiknya tidak diberikan pada saat perdarahan (Depkes, 2009).

Setelah pemberian cairan resusitasi kristaloid dan koloid syok masih menetap sedangkan kadar hematokrit turun, diduga sudah terjadi perdarahan maka dianjurkan pemberian transfusi darah segar. Apabila kadar hematokrit tetap $>$ tinggi, maka berikan darah dalam volume kecil (10 ml/kg BB/jam) dapat diulang sampai 30 ml/kgBB/24 jam. Setelah keadaan klinis membaik, tetesan infus dikurangi bertahap sesuai keadaan klinis dan kadar hematokrit (Depkes, 2009).

2) Pemberian Oksigen

Terapi oksigen 2 liter/menit harus selalu diberikan pada semua pasien syok. Dianjurkan pemberian oksigen dengan mempergunakan masker, tetapi harus diingat pula pada anak seringkali menjadi makin gelisah apabila dipasang masker oksigen (Depkes, 2009).

3) Transfusi Darah

Pemeriksaan golongan darah *cross-matching* harus dilakukan pada setiap pasien syok, terutama pada syok yang berkepanjangan (*prolonged shock*). Pemberian transfusi darah diberikan pada keadaan manifestasi perdarahan yang nyata. Kadangkala sulit untuk mengetahui perdarahan internal (*internal haemorrhage*) apabila disertai hemokonsentrasi. Penurunan hematokrit (misalnya dari 50% menjadi 40%) tanpa perbaikan klinis walaupun telah diberikan cairan yang mencukupi, merupakan tanda adanya perdarahan. Pemberian darah segar dimaksudkan untuk mengatasi pendarahan karena cukup mengandung plasma, sel darah merah dan faktor pembesar trombosit (Depkes, 2009).

B. Drug Related Problems (DRPs)

DRPs merupakan suatu kejadian yang tidak diharapkan dari pengalaman pasien akibat atau diduga akibat terapi obat sehingga kenyataannya dapat mengganggu keberhasilan penyembuhan yang diharapkan. Pada tahun 1997 di USA tercatat 160.000 kematian dan 1 juta pasien dirawat di rumah sakit akibat adanya *DRPs* dari obat yang diresepkan dan Morse mengestimasi bahwa di USA, biaya penyakit yang berkaitan dengan obat yang diresepkan adalah \$ 7 milyar setiap tahun (Cipolle *et al.*, 1998).

Penelitian dilakukan terhadap 9.399 pasien, dari 5.544 jumlah *DRPs* yang terjadi 23% membutuhkan terapi obat tambahan, 15% diidentifikasi menerima obat salah, 8% karena mendapat obat tanpa indikasi yang valid, 6% diantaranya menyangkut dosis yang terlalu tinggi dan 16% untuk dosis yang terlalu rendah. Sedangkan penyebab umum lainnya adalah *Adverse Drug Reactions (ADRs)* sebanyak 21%. Kategori *DRPs* meliputi membutuhkan terapi obat tambahan, tidak membutuhkan terapi obat, obat salah, dosis terlalu rendah, dosis terlalu tinggi, *Adverse Drug Reactions* dan ketidaktaatan pasien (Cipolle *et al.*, 1998).

C. Dosis

Dosis obat adalah sejumlah obat yang memberikan efek terapeutik pada penderita dewasa, juga disebut dosis lazim atau dosis medicinalis atau dosis terapeutik. Apabila dosis obat yang diberikan melebihi dosis dosis terapeutik terutama obat yang tergolong racun ada kemungkinan terjadi keracunan, disebut dosis toksik. Dosis yang dapat mengakibatkan kematian disebut dosis letal (Joenoed, 2007).

Dosis obat yang diberikan kepada penderita dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya faktor obat, cara pemberian obat, dan penderita. Faktor penderita menjadi faktor utama karena perbedaan individual terhadap merespon obat tidak dapat diperkirakan (Joenoed, 2001).

Dalam menentukan dosis obat untuk terapi pasien anak sering ditemukan kesulitan. Hal ini karena organ pada anak-anak belum berfungsi sempurna seperti hepar, ginjal, dan susunan saraf pusat. Distribusi cairan tubuh berbeda pada anak dengan dewasa, karena cairan tubuh pada dewasa secara persentase juga lebih besar (Joenoed, 2001).

Dosis lazim obat umumnya dianggap sesuai untuk individu berbobot 70 Kg (154 pon). Rasio antara jumlah obat yang diberikan dan ukuran tubuh mempengaruhi konsentrasi obat di tempat kerjanya. Perhitungan dosis berdasarkan bobot pada pasien anak menggunakan hukum Clark (Ansel, 2004).

Hukum Clark:

$$Dosis\ untuk\ anak = \frac{bobot\ (dalam\ Kg)}{70} \times Dosis\ dewasa$$

1. Dosis berlebih

Jika dosis obat yang diberikan terlalu tinggi, kadar obat dalam darah pasien melebihi kisaran terapi, dosis obat dinaikkan terlalu cepat, frekuensi pemberian, durasi terapi, dan cara pemberian pada pasien tidak tepat (Cipolle *et al.*, 1998). Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Yasin *et al.*, pasien yang mendapatkan dosis berlebih sebanyak 10 pasien dari 65 pasien (Yasin *et al.*, 2009).

2. Dosis terlalu rendah

Jika dosis obat yang diberikan terlalu rendah untuk menghasilkan respon yang diharapkan, kadar obat dalam darah pasien berada di bawah kisaran terapi, frekuensi pemberian, durasi terapi, dan cara pemberian pada pasien tidak tepat, dan waktu pemberian profilaksis tidak tepat (Cipolle *et al.*, 1998). Pada penelitian yang dilakukan oleh Yasin *et al* di tahun 2009, ditemukan kasus dosis terlalu rendah sebanyak 14 kasus dari 65 pasien (Yasin *et al.*, 2009).

D. Terapi

1. Membutuhkan terapi obat tambahan

Jika pasien dengan kondisi medis baru sehingga membutuhkan terapi obat baru, menderita penyakit kronis sehingga membutuhkan terapi obat lanjutan, membutuhkan kombinasi obat untuk memperoleh efek sinergis dan pasien beresiko mengalami kejadian yang tidak diharapkan akibat terapi obat yang tidak dicegah dengan terapi profilaksis (Cipolle *et al.*, 1998). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Yasin *et al.*, ditemukan 2 kasus dari 65 pasien yang membutuhkan terapi obat tambahan (Yasin *et al.*, 2009).

2. Tidak membutuhkan terapi obat

Jika pasien menerima obat tanpa indikasi medik yang jelas, terapi non obat (misalnya perubahan pola hidup) lebih baik untuk pasien, adanya duplikasi terapi dan pasien menerima obat untuk mengatasi efek samping obat yang sebenarnya dapat dicegah (Cipolle *et al.*, 1998). Ada dua kriteria yang termasuk kategori tidak membutuhkan terapi obat, yaitu pemberian obat tanpa adanya indikasi penyakit dan adanya duplikasi penggunaan obat (Yasin *et al.*, 2009). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Yasin *et al.* (2009), ditemukan 22 kasus tidak membutuhkan terapi obat dari 65 pasien pasien.