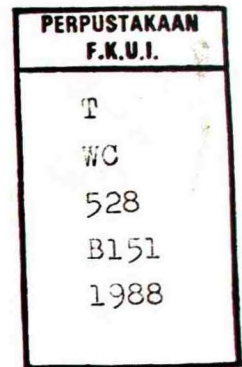


**PERUBAHAN POLA GAMBARAN KLINIS
DEMAM BERDARAH DENGUE
PADA ANAK DI
JAKARTA**



OLEH

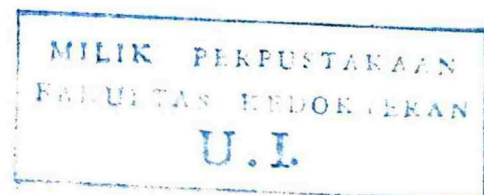
INDRA ROEMADJA BAHROEMSJAH

S K R I P S I

**Untuk Memenuhi Persyaratan Memperoleh Gelar
SPESIALIS I ILMU KESEHATAN ANAK**

pada

**Fakultas Pasca Sarjana Universitas Indonesia
JAKARTA**

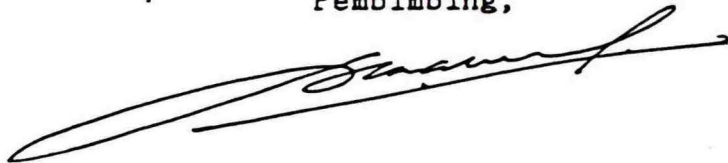


**FAKULTAS PASCA SARJANA UNIVERSITAS INDONESIA
BIDANG ILMU KEDOKTERAN TERAPAN
JAKARTA 1988**

Tesis ini dibuat di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSCM,
dan telah diajukan serta dipertahankan didepan Dewan Penguji.

Jakarta, 13 Juni 1989

Pembimbing,



(DR. Sumarno Sunaryo Poorwo Soedarmo)

MATERI DAN HASIL PENELITIAN INI MERUPAKAN
HAK MILIK BAGIAN ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
JAKARTA.

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji syukur kehadirat Allah S.W.T. atas segala kemurahanNya melimpahkan rahmat dan kurnianya mengizinkan saya menyelesaikan skripsi ini.

Kepada DR. Sumarmo Sunaryo Poorwo Soedarmo, pengamat dan pembimbing yang sangat saya hormati saya sampaikan terima kasih sedalam - dalamnya atas dorongan, nasehat, kesabaran dan bimbingan yang telah beliau berikan walaupun untuk itu, beliau harus menyisihkan waktu yang sangat berharga dalam kesibukan beliau sehari-hari.

Terima kasih sebesar - besarnya saya sampaikan kepada yang terhormat Profesor DR. A.H. Markum yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Studi Bidang Ilmu Kesehatan Anak di Bagian IKA-FKUI/RSCM, sejak bulan Januari 1982, setelah saya menyelesaikan masa tugas sebagai dokter Inpres.

Saya ucapkan terima kasih dan hormat setinggi-tingginya kepada Profesor DR. Iskandar Wahidiyat yang telah memberikan petunjuk dan bimbingan yang sangat bermanfaat dalam menyelesaikan tugas sehari-hari. Selain itu kepada beliau pula saya ucapkan terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengajukan dan mempertahankan skripsi ini di depan sidang penguji.

Kepada Dr.F.P. Paleologo, Kepala United States Naval Medical Research Unit, Jakarta Detachment (NAMRU-2 Jakarta) beserta stafnya, terutama Dr.N.H. Punjabi, Dr.N. Sukri dan T. Sukri saya haturkan terima kasih yang sedalam-dalamnya atas segala bantuan dan kerjasama yang baik dalam mewujudkan tesis ini. Begitu pula ucapan terima kasih kepada Dr.Wuryadi Suharyono, Kepala Laboratorium Virologi, Pusat Penelitian Penyakit Menular, Badan Lit.Bang.Kes., Dep.Kes., Jakarta atas pertolongan yang telah beliau berikan kepada saya.

Kepada para Kepala Sub-bagian, pembimbing serta seluruh Staf Pengajar Bagian IKA-FKUI/RSCM, terutama Dr.Sofyan Ismael, Dr.Hans E.Monintja, Dr.Rachma F.Bujang, Dr.IGN Wila Wirya MSc., DR.Suharyono, Dr.Samsudin MSc., Dr.Moeslichan MZ, Dr. Ny. Sri Rezeki Harun, yang telah memberikan kepercayaan, semangat, dorongan, bantuan dan petunjuk kepada saya selama masa pendidikan, saya ucapkan banyak terima kasih yang sedalam-dalamnya, semoga Allah S.W.T. melipat gandakan balasan atas kebaikan beliau-beliau itu.

Saya akan mencoba mengamalkan serta memanfaatkan ilmu yang saya peroleh sebaik-baiknya .

Kepada Ayahanda dan Ibunda serta kedua mertua saya, kakak-kakak serta saudara-saudara yang saya cintai, saya haturkan terima kasih atas dorongan dan bimbingannya sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan.

Demikian pula kepada Isteri dan anak-anak saya tersayang yang memberikan arti bagi hidup saya, atas segala pengertian

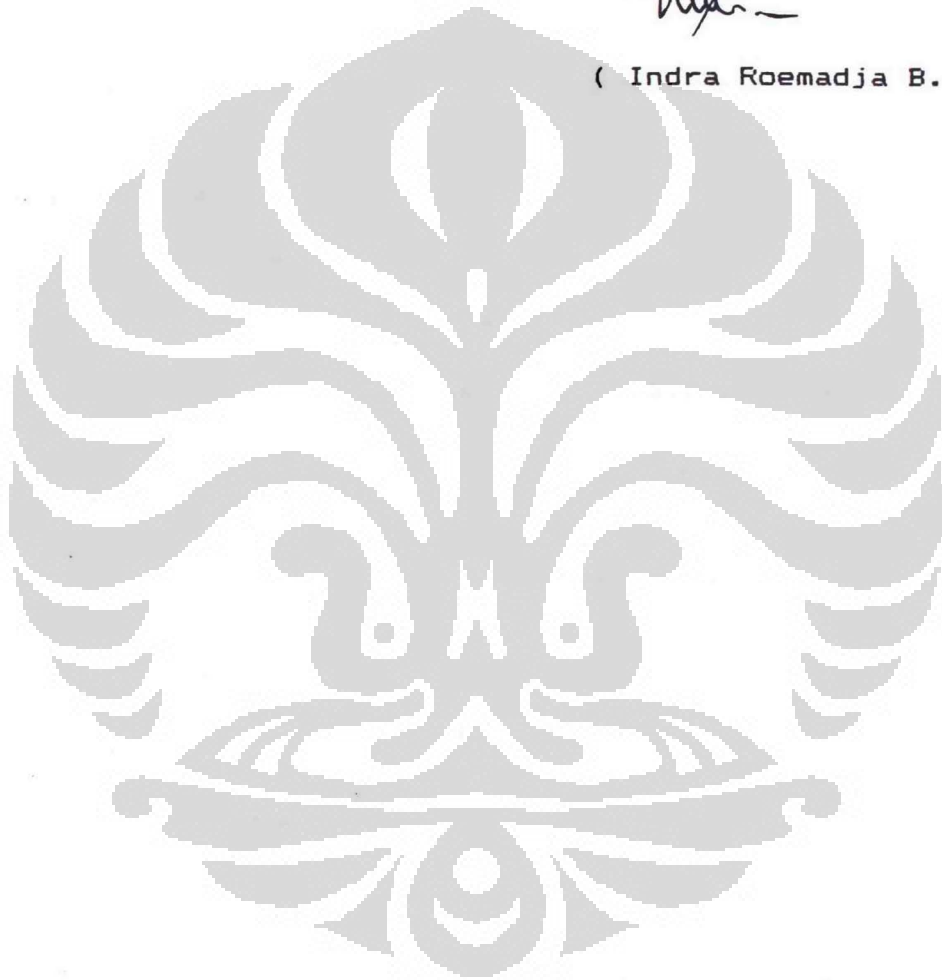
dan kesabarannya dalam menanti saya menyelesaikan pendidikan.

Jakarta, 6 Maret 1989

Penulis,



(Indra Roemadja B.)



DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
1. Demam Berdarah	5
2. Etiologi dan Vektor	6
3. Epidemi Demam Dengue dan Demam Berdarah Dengue	8
4. Patogenesis	12
5. Patogenesis Perdarahan pada Demam Berdarah Dengue	16
6. Patofisiologi	20
6.1. Peningkatan Permeabilitas Vaskuler ..	20
6.2. Gangguan Haemostasis	20
7. Patologi	22
8. Manifestasi Klinis	27
9.1. Demam Dengue	27
9.2. Demam Berdarah Dengue	29
9.2.1. Demam Berdarah Dengue tanpa Renjatan	31
9.2.2. Infeksi Dengue dengan Manifestasi Susunan Saraf Pusat	35

9.3. Diagnosis	37
9.3.1. Gejala Klinis	37
9.3.2. Laboratorium	37
9.3.3. Derajat Berat Penyakit	38
9.4. Diagnosis Banding	39
10. Diagnosis Laboratorium Konfirmatif	42
10.1. Pengumpulan Sediaan	42
10.2. Uji Serologis	42
10.3. Interpretasi Hasil Uji Serologis ...	43
10.4. Isolasi Virus	43
11. Kerangka Konseptual Terjadinya Manifestasi Klinis Demam Berdarah Dengue	45
BAB III SUMBER DATA DAN CARA KERJA	47
1. Anamnesis	48
2. Pemeriksaan Fisik	48
3. Pemeriksaan Laboratorium	49
3.1. Hemoglobin	50
3.2. Hematokrit	51
3.3. Trombosit	52
3.4. Masa Perdarahan	53
3.5. Masa Pembekuan Darah Lengkap	53
3.6. Uji Tourniquet	53
3.7. Pemeriksaan Serologis	54
3.8. Isolasi Virus	56
3.9. Pengolahan Data	58

BAB IV HASIL	60
1. Kelompok I (September 1975 - Mei 1978) ...	60
1.1. Umur dan Jenis Kelamin	60
1.2. Perjalanan Penyakit	62
1.3. Demam	62
1.4. Perdarahan	63
1.5. Pembesaran Hati	63
1.6. Renjatan	63
1.7. Gejala Klinis Lain	64
1.8. Gambaran Hematologis	67
1.8.1. Trombosit	67
1.8.2. Hematokrit	68
1.9. Ensefalopati Dengue	70
1.10. Gambaran Klinis Penderita yang Meninggal	71
1.11. Hasil Pemeriksaan Virologis	71
2. Kelompok II (Januari 1985-Desember 1986)..	72
2.1. Umur dan Jenis Kelamin	72
2.2. Perjalanan Penyakit	75
2.3. Demam	75
2.4. Manifestasi Perdarahan	76
2.5. Pembesaran Hati	76
2.6. Renjatan	76
2.7. Gejala Klinis Lain	79

2.8. Gambaran Hematologis	79
2.8.1. Trombosit	79
2.8.2. Hematokrit	81
2.9. Ensefalopati Dengue	81
2.10 Gambaran Klinis Penderita yang Meninggal	82
2.11 Hasil Pemeriksaan Virologis	82
BAB V PEMBAHASAN	84
1. Umur	84
2. Demam	87
3. Manifestasi Perdarahan	88
4. Pembesaran Hati	91
5. Renjatan	91
6. Gejala Klinis Lain	92
7. Trombositopeni	97
8. Batuk dan Radang Tenggorok	100
9. Ensefalopati Dengue	104
10. Penelitian Virologis	107
BAB VI RINGKASAN DAN KESIMPULAN	111
KEPUSTAKAAN	114

DAFTAR TABEL

No.	Halaman
1. Pengamatan Klinis Penderita DBD di Thailand dan Indonesia	30
2. Manifestasi Klinis yang Ditemukan pada Penderita DBD dan Infeksi Chikungunya di Children's Hospital Bangkok (1962 - 1964)	40
3. Jumlah Penderita DBD Menurut Golongan Umur, RSCM 1975-1978	61
4. Distribusi Lama Demam di Rumah pada Saat Terjadinya Renjatan Penderita DBD, RSCM 1975-1978	64
5. Gejala Klinis Lain pada Penderita DBD, RSCM 1975-1978	66
6. Distribusi Lama Demam di Rumah dan Jumlah Trombosit pada 128 Orang Penderita DBD Tanpa Renjatan, RSCM 1975 - 1978	68
7. Distribusi Lama Demam di Rumah dan Jumlah Trombosit pada 230 Orang Penderita DSS, RSCM 1975-1978	69
8. Gambaran Klinis Ensefalopati pada 33 Orang Penderita DBD, RSCM 1975 - 1978	70
9. Distribusi Serotipe Virus Dengue yang Berhasil Diisolasi pada Kejadian Perdarahan Saluran Cerna, Ensefalopati, Renjatan dan Kematian yang Terdapat pada Penderita DBD yang Meninggal, RSCM 1975-1978	72

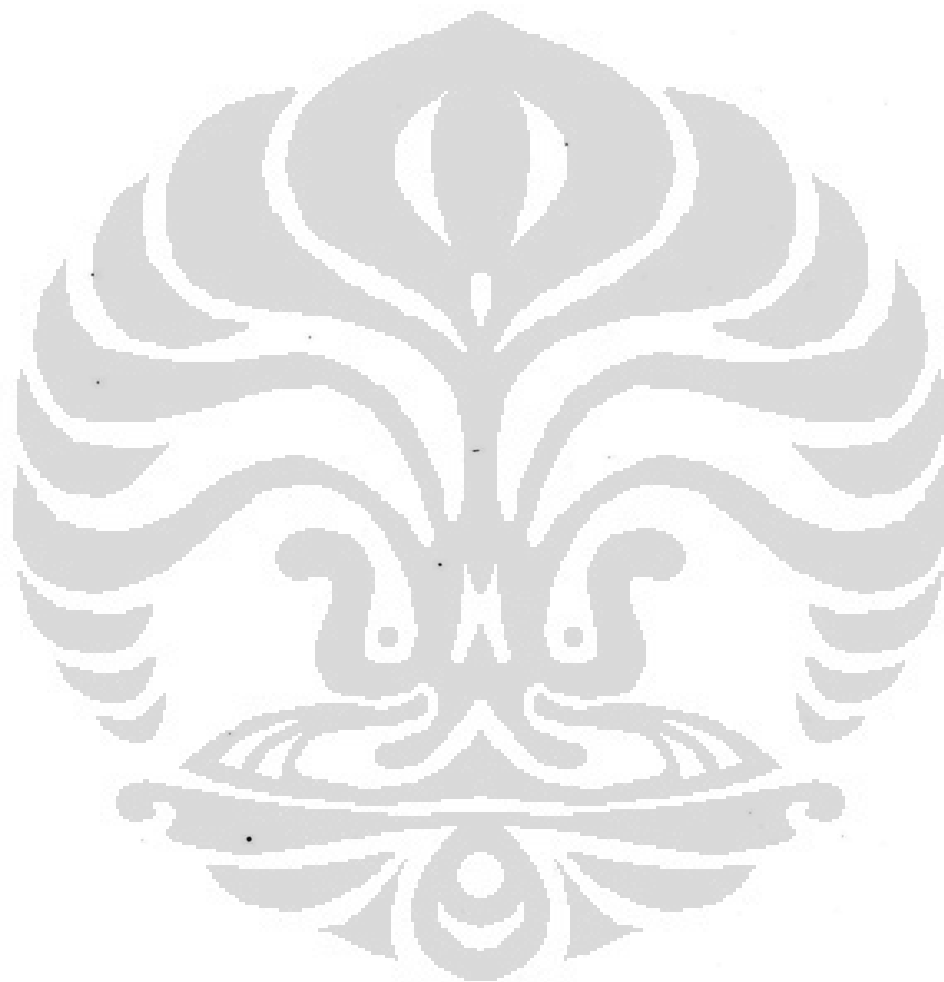
10. Jumlah Penderita DBD Menurut Golongan Umur RSCM, 1985 - 1986	73
11. Distribusi Lama Demam di Rumah pada Saat Renjatan pada Penderita DBD, RSCM 1985-1986.....	77
12. Gejala Klinis Lain pada 744 Orang Penderita DBD, RSCM 1985 - 1986	79
13. Distribusi Lama Demam di Rumah dan Jumlah Trombosit pada 508 Orang Penderita DBD Tanpa Renjatan, RSCM 1985-1986	80
14. Distribusi Lama Demam di Rumah dan Jumlah Trombosit pada 236 Orang Penderita DSS, RSCM 1985-1986	81
15. Gambaran Klinis Ensefalopati pada 21 Orang Pende- rita DBD, RSCM 1985 - 1986	82
16. Distribusi Virus Dengue yang Berhasil Diisolasi pa- da Kejadian Perdarahan Saluran Cerna, Ensefalopati, Renjatan, dan Kematian pada Penderita DBD, RSCM 1985 - 1986	83
17. Hubungan antara Jumlah Penderita DBD Kelompok I de- ngan Kelompok II Menurut Golongan Umur, di RSCM ..	85
18. Hubungan antara Trombositopeni dengan Perdarahan Gastro-intestinal pada Penderita DBD Kelompok II..	90
19. Hubungan antara Gejala Nyeri Perut dengan Hepatome- gali pada Penderita DBD tanpa Renjatan (Kelompok II).	95
20. Hubungan antara Gejala Nyeri Perut dengan Hepato- megali pada Penderita DSS (Kelompok II)	95

21. Hubungan antara Gejala Nyeri Perut dengan Perdarahan Gastro-intestinal pada Penderita DBD (Kelompok II).	96
22. Hubungan antara Gejala Nyeri Perut dengan Perdarahan Gastro - Intestinal pada Penderita DBD tanpa Renjatan (Kelompok II).....	96
23. Hubungan antara Gejala Nyeri Perut dengan Perdarahan Gastro - intestinal pada Penderita DSS (Kelompok I)	97
24. Distribusi Hari Demam di Rumah pada Penderita DSS dengan Trombosit Kurang dari 100.000/u1 (Kelompok I dan II).....	98
25. Distribusi Perdarahan pada Penderita dengan trombosit Kurang dari 100.000/u1 (Kelompok I dan II)..	99
26. Uji Deviasi Relatif dalam Persen untuk Proporsi Patokan Klinis untuk 358 Orang Penderita DBD Kelompok I dan 744 Orang Penderita DBD Kelompok II RSCM	101
27. Konfirmasi Serologis dan Virologis Penderita Ensefalopati Dengue pada Penderita DBD Kelompok I dan Kelompok II, RSCM	106
28. Serotipe Virus Dengue di antara 140 Orang Penderita Ensefalopati Dengue dengan Konfirmasi Virologis di Jakarta, 1975 - 1977	107

DAFTAR GAMBAR

No.	Halaman
1. Immunological Enhancement of Infection	13
2. Patogenesis Terjadinya Renjatan pada DBD	15
3. Patogenesis Perdarahan pada DBD	17
4. Kerangka Konseptual Manifestasi Klinis DBD	46
5. Distribusi Golongan Umur Penderita Kelompok I ...	61
6. Lama Demam di Rumah pada Waktu Penderita DBD Dirawat, RSCM 1975-1978.....	62
7. Lama Demam di Rumah pada Saat Renjatan pada Pen- derita DBD Kelompok I	65
8. Distribusi Golongan Umur Penderita Kelompok II ...	74
9. Lama Demam di Rumah pada Waktu Penderita DBD Di- rawat, RSCM 1985-1986.....	75
10. Lama Demam di Rumah (Dalam Persen) pada Saat Ren- jatan pada Penderita DBD (Kelompok II)	78
11. Jumlah Penderita (Dalam Persen) Menurut Golongan Umur Kelompok I dan Kelompok II	86
12. Perbandingan Manifestasi Perdarahan (Dalam Persen) pada Kelompok I dan Kelompok II	89
13. Perbandingan Hasil Pemeriksaan Klinis dan Labora- torium Penderita DBD Kelompok I dan Kelompok II, RSCM	103

14. Manifestasi dan Berat Penyakit Akibat Interaksi
Sifat-sifat Virus dengan Konstitusi Genetik Pen-
derita dalam Kaitan dengan Sel Vaskulo-Endotel
dan Sistem Imunologiknya 109



DAFTAR SINGKATAN

Ae	: Aedes
Arbovirus	: arthropod-borne virus
CF antibody	: complement fixing antibody
CFT	: complement fixation test
CHF	: chikungunya haemorrhagic fever
DBD	: demam berdarah dengue
DIC	: disseminated intravascular coagulation
Dit.Jen.P3M	: Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pemberantasan Penyakit Menular
DSS	: dengue shock syndrome
HIT	: haemagglutination inhibition test
Hb	: hemoglobin
Ht	: hematokrit
Ig	: imunoglobulin
LLCMK2	: lily laboratory cell monkey kidney-2
NT	: neutralization test
SGOT	: serum glutamic oxaloacetic transaminase
SGPT	: serum glutamic pyruvic transaminase
WHO	: World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

Demam dengue semula digolongkan sebagai suatu penyakit ringan yang terdapat di daerah tropis di kawasan Asia Tenggara dan Pasifik Barat sejak 2 abad yang lalu. Namun, pandangan terhadap penyakit tersebut berubah sejak terjadinya letusan wabah dengan manifestasi demam, perdarahan hebat dan kematian di Manila pada tahun 1953, (Quintos dkk, 1954). Wabah tersebut dibuktikan pada tahun 1956 disebabkan oleh virus dengue tipe 3 dan 4 (Hammon dkk, 1960b). Sejak itu hingga kini terjadi letusan-letusan wabah yang disebabkan oleh ke-4 serotipe virus dengue (selanjutnya disebut sebagai Den-1, Den-2, Den-3, dan Den-4) di sebagian besar negara-negara tropis di kawasan Asia Tenggara dan Pasifik Barat. Di samping itu daerah-daerah lain yang mempunyai resiko untuk terjadinya wabah demam berdarah dengue (DBD) adalah daerah tropis Afrika dan Amerika serta Eropa sekitar Laut Tengah (WHO, 1986).

Di Indonesia DBD pertama kali dilaporkan di Surabaya pada tahun 1968 (Partana dkk, 1970) dengan konfirmasi virologis tahun 1970. Di Jakarta Kho dan kawan-kawan melaporkannya tahun 1969. Sampai dengan tahun 1987 DBD telah dilaporkan dari semua propinsi kecuali Timor-Timur (Depkes, 1987). Kasus yang terbanyak masih dilaporkan di Jakarta

(terutama pada anak usia 5-14 tahun) dengan jumlah tertinggi pada tahun 1983 yaitu 3.000 kasus dengan 70 kematian (Bang dan Shah, 1986).

Di Indonesia laporan DBD tidak terbatas dari daerah perkotaan tetapi menjalar ke daerah pedesaan yang mempunyai penduduk lebih banyak, sehingga masalahnya menjadi besar (Sumarmo, 1983). Selain itu Indonesia kini merupakan negara nomor 2 setelah Thailand yang mempunyai kasus DBD terbanyak di dunia (Suharyono, 1986).

Pada tahun 1975 WHO telah memberikan patokan klinis untuk mencurigai seseorang menderita DBD, yaitu (1) demam tinggi yang mendadak dan/atau terus-menerus selama 2-7 hari, (2) manifestasi perdarahan, termasuk setidaknya-tidaknya uji tourniquet positif dan salah satu bentuk lain seperti petekia, purpura, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis atau melena, (3) pembesaran hati, (4) tanpa/disertai renjatan, (5) trombositopeni ($100.000/\mu\text{l}$ atau kurang), dan (6) hemokonsentrasi yang dapat ditafsirkan dari meningginya nilai hematokrit sebanyak 20% atau lebih dibandingkan dengan nilai hematokrit pada masa konvalesen. Diketemukannya dua atau tiga patokan klinis pertama disertai trombositopeni dan hemokonsentrasi sudah cukup untuk membuat diagnosis klinis DBD.

Di Indonesia manifestasi klinis DBD berdasarkan patokan yang digariskan WHO (1975) berbeda dengan negara-negara lain (Sumarmo dkk, 1986) dan gambaran klinis ini dalam tahun-

tahun terakhir nampaknya cenderung berubah (Sumarmo, 1987). Hal tersebut tercermin pada kejadian luar biasa (KLB) yang terjadi pada akhir bulan Januari sampai awal bulan Februari 1987 di daerah Lenteng Agung, Pasar Minggu, Jakarta Selatan. Pada mulanya KLB tersebut disebut sebagai "misteri Lenteng Agung" karena penyebabnya belum diketahui. Kemudian baru diketahui bahwa penyebabnya adalah virus dengue yang memberikan gambaran DBD/DSS yang tidak klasik serta menyerang anak berusia lebih tua dan anak remaja.

Mengingat bahwa fasilitas dan dana yang tersedia untuk pemeriksaan sero-virologis sangat terbatas maka sejak tahun 1973 penelitian DBD di Jakarta dilakukan dengan kerja sama serta bantuan dari The United States Naval Medical Research Unit No.2 (Namru-2), Jakarta Detachment yang pada saat itu mempunyai minat terhadap penelitian DBD.

Berdasarkan masalah tersebut di atas penulis mencoba melakukan suatu penelitian retrospektif dengan tujuan:

1. Umum ;

Meninjau kembali gambaran klinis penderita DBD yang diagnosis nya ditegakkan berdasarkan patokan WHO (1975) dan kemudian dikonfirmasi secara serologis dan / atau virologis. Dengan demikian, diharapkan kesalahan diagnosis DBD apabila terlalu ketat berpegang kepada patokan WHO (1975) dapat dihindarkan, dan penatalaksanaan yang terarah bisa lebih cepat dilaksanakan.

2. Khusus :

a. Menentukan pola gambaran klinis penderita DBD di Jakarta pada tahun-tahun terakhir ini.

b. Menguji kemaknaan perubahan gambaran klinis yang ditemukan pada penderita DBD tahun 1985-1986 dibandingkan dengan penderita-penderita yang telah diteliti 10 tahun yang lalu.

c. Mengamati apakah terdapat pergeseran usia penderita DBD selama tahun 1985-1989 dibandingkan dengan penderita-penderita yang telah diteliti 10 tahun yang lalu.

Dengan demikian di dalam penelitian ini hanya akan diperhatikan pola gambaran klinis penderita DBD sebagai manifestasi interaksi antara virus dengue dengan penderita serta hubungannya dengan umur serta kelamin penderita. Namun faktor-faktor lain yang berkaitan seperti tipe, "strain", mutasi virus itu sendiri, maupun faktor musim, lingkungan, gizi penderita dan lain-lainnya tidak akan dibahas secara mendalam.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

1. Demam berdarah

Penyakit demam berdarah adalah suatu penyakit Arbovirus ("Arthropoda-borne viruses") yang ditularkan melalui gigitan Arthropoda (misalnya nyamuk, sengkrit/lalat), memberikan gambaran klinis berupa demam disertai perdarahan yang berat. Di samping demam disertai perdarahan, manifestasi klinis berat lain penyakit arbovirus dapat berupa penyakit akut susunan syaraf pusat, biasanya dengan manifestasi ensefalitis, meningitis aseptik ringan atau penyakit berat dengan manifestasi paralisis, koma, dan berakhir dengan kematian.

Definisi demam berdarah dengue (DBD)

DBD adalah suatu penyakit demam akut yang disebabkan oleh virus dengue dan klinis ditandai oleh perdarahan dan cenderung menyebabkan renjatan (DSS/"Dengue Shock Syndrome") yang dapat menimbulkan kematian. DBD perlu dibedakan dengan sindrom demam dengue (WHO, 1966). Sindrom demam dengue ("Dengue fever syndrome" atau demam dengue klasik) adalah penyakit demam akut yang juga disebabkan oleh virus dengue, lebih sering menyerang anak besar dan orang dewasa ditandai oleh nyeri otot hebat dan / atau artralgia, nyeri bola mata,

nyeri kepala hebat dengan atau tanpa ruam. Uji tourniquet positif, leukopeni, trombositopeni ringan dan petekia spontan sering dijumpai.

Demam berdarah dengue terutama menyerang anak dengan manifestasi demam tanpa mialgia dan artralgia yang menonjol, biasanya penyakit memburuk setelah dua hari pertama. Uji tourniquet positif dengan atau tanpa timbulnya ruam disertai beberapa atau semua gejala klinis misalnya, petekia spontan dan ekstensif, purpura, ekimosis, epistaksis, hematemesis dan melena. DBD lebih lanjut dibagi dalam DBD tanpa dan disertai renjatan.

2. Etiologi dan Vektor

Penyebab penyakit DBD ialah virus dengue. Sampai sekarang dikenal 4 serotipe (Suharyono, 1983; Esparza dkk., 1986), yaitu Dengue-1 (Den-1) dan Dengue-2 (Den-2) yang berhasil diisolasi oleh Sabin (1944) dari darah penderita pada saat terjadi epidemi demam dengue di Hawaii, Dengue-3 (Den-3) dan Dengue-4 (Den-4) yang berhasil diisolasi oleh Sather (1973). Virus dengue termasuk dalam genus flavivirus (Group B/arbovirus) dari famili Togaviridae, berbentuk batang bersifat termolabil, stabil pada suhu 70 °C dan peka terhadap inaktivasi oleh natrium dioksilat dan dietil eter, serta berdaya mengaglutinasi butir darah merah angsa.

Virion dengue dilindungi oleh suatu pembungkus yang mengandung lemak dan berinti suatu rantai tunggal DNA dengan

bobot molekul 4×10^6 dalton. Genome virus terbungkus kapsid yang terdiri dari protein C (V2) yang dikelilingi 2 lapis lemak, yaitu protein M (V1) dan protein (V3). Protein mengandung antigen "type specific" dan antigen "Group reactive" yang berperan pada reaksi-reaksi biologis netralisasi ("neutralization"), fiksasi komplemen ("complement fixation"), dan inhibisi hemaglutinasi ("haemagglutination inhibition"). Terdapat juga beberapa protein non-virion yang terbentuk pada infeksi, salah satu di antaranya adalah "soluble complement-fixing antigen", yang ditemukan pada permukaan sel-sel yang terinfeksi serta sangat mungkin berperan dalam respons imunologik dari pejamu/"host" (Monath, 1984).

Manusia merupakan reservoar utama untuk virus dengue akan tetapi kera hutan di Malaysia dapat juga merupakan reservoar (Fang dkk, 1984; WHO, 1985).

Vektor terpenting adalah nyamuk *Ae. aegypti*, tetapi di daerah-daerah tertentu vektor-vektor lain yang dapat berperan adalah *Ae. albopictus*, *Ae. polynesiensis* dan beberapa spesis *Ae. scutellaris*. Di Indonesia terutama di daerah perkotaan *Ae. aegypti* sering merupakan vektor terpenting (Suharyono, 1986; Bang dan Shah, 1986) tetapi di daerah pedesaan *Ae. albopictus*, merupakan vektor utama (Jumali dkk, 1979).

Peran utama *Ae. aegypti* sebagai vektor adalah karena kebiasaan domestiknya; berkembang biak dalam air tergenang

yang relatif bersih dan terlindung dari cahaya matahari langsung serta kebiasaan nyamuk betina untuk menggigit manusia pada siang hari. Oleh karena nyamuk ini sangat peka dan mudah terganggu maka ia biasa menggigit berulang, yaitu menggigit beberapa orang secara bergantian dalam waktu singkat. Sifat ini mempermudah penyebaran virus dengue.

3. Epidemii demam dengue dan demam berdarah dengue

Menurut WHO (1986) demam dengue klasik telah diketahui sejak 2 abad lebih yaitu sewaktu Bylon pertama melaporkan epidemii dengue di Batavia pada tahun 1779. Pada saat bersamaan laporan penyakit dengan gambaran klinik yang sama secara pandemik dilaporkan dari Alexandria dan Cairo. Setelah itu meletus wabah di Philadelphia (1780) yang oleh Bush dinamakan sebagai "breakbone fever", di Eropa (1784) dan Grenada (akhir abad ke-XVIII), kemudian pada tahun 1913 di Amerika Selatan (Peru, Lima).

Setelah tahun 1824 epidemii berulang timbul di sebagian besar daerah tropis dan sub-tropis termasuk Australia dan kepulauan Pasifik. Wabah dengue besar terakhir terjadi di Colombia (1972) dengan perkiraan setengah juta orang penderita.

Wabah DBD pertama kali meletus di Manila ("Phillipine haemorrhagic fever") pada tahun 1953 dan yang kedua di Thailand pada tahun 1958 yang dinamakan "Thai haemorrhagic fever" (Nelson dkk, 1977; Bang dan Shah, 1986; WHO, 1987).

Namun, baru pada tahun 1960 Hammon dkk. dapat mengetahui bahwa penyebab wabah di Manila adalah Den-2, Den-3, dan Den-4 sedangkan Den-1 adalah penyebab wabah di Bangkok. Setelah tahun 1958 epidemi penyakit ini meletus lagi di beberapa kota di Filipina, Vietnam Utara (1958), Singapura (1961), Malaysia (1962 dan 1964) serta Penang (1966). Di Saigon wabah disebabkan oleh Den-2 (Halstead, 1965), sedangkan di Calcutta wabah DBD pada tahun 1963 disebabkan oleh Den-2 dan virus chikungunya (Gelfand, 1966). Selama kurun waktu 1975-1978 di Asia Tenggara (Birma, Indonesia, Thailand) sudah terdapat 110.381 kasus yang dirawat di rumah sakit, 3.364 orang di antaranya (3%) meninggal. Pada tahun 1982 di Malaysia dilaporkan epidemi DBD dengan 3.005 orang (35 di antaranya meninggal) yang disebabkan oleh Den-1, Den-2 dan Den-3 (WHO, 1986).

Di Indonesia DBD dicurigai pertama kali di Surabaya pada tahun 1968 (Partana dkk., 1970) dengan konfirmasi virologis pada tahun 1970. Kho dkk. pertama kali melaporkannya di Jakarta pada tahun 1969. Setelah itu berjangkitnya penyakit tersebut dilaporkan dari kota-kota lain, yaitu Bandung (Abdul Rivai dkk., 1972) serta Yogyakarta (Ismangun dkk., 1972). Sampai tahun 1972 wabah hanya terdapat di pulau Jawa, baru kemudian di luar Jawa, yaitu di Sumatera Barat dan Lampung (1972), Riau, Sulawesi Utara dan Bali (1973), Kalimantan Selatan dan NTB (1974).

Setelah tahun 1979 wabah DBD dilaporkan di Bengkulu, Sulawesi Tenggara dan sampai dengan tahun 1987 seluruh propinsi di Indonesia kecuali Timor Timur melaporkan adanya kasus DBD (Dep.Kes., 1987).

Jumlah kasus yang dilaporkan setiap tahun meningkat dengan angka kejadian tertinggi pada tahun 1983 (13.875 kasus, 491 orang meninggal). Walaupun setelah tahun 1975 kasus yang dilaporkan cenderung meningkat akan tetapi angka kematian menurun dari 15,4% (1975) menjadi 1,4% pada tahun 1985 (Dep.Kes.,1985). Kini Indonesia merupakan negara nomor dua di dunia setelah Thailand yang mempunyai kasus DBD terbanyak. Di samping itu daerah yang terserang meluas, semula endemis di kota-kota besar kini mulai menjalar ke daerah pedesaan, sehingga DBD merupakan suatu masalah kesehatan masyarakat yang besar karena mayoritas penduduk Indonesia terdapat di daerah pedesaan (Sumarmo, 1983).

Di Jakarta sejak DBD dilaporkan tahun 1969 jumlah kasus terus meningkat dengan puncaknya pada tahun 1983, yaitu 3.100 orang kasus, 70 orang di antaranya meninggal merupakan 22% dari seluruh pelaporan di Indonesia. Insidens rata-rata berkisar antara 3,8 - 5,8 per 100.000 orang (Bang dan Shah, 1986). Pada umumnya tidak ada perbedaan mencolok tentang distribusi penderita DBD pada anak menurut kelamin (Sumarmo dkk., 1979; Sumarmo, 1983). Distribusi kasus menurut golongan umur terbanyak adalah golongan usia 5 - 14 tahun (52%) pada tahun 1982 yang meningkat menjadi 65% pada tahun

1985 (Sumarmo, 1987). Selain itu ada kecenderungan angka kematian menurut golongan umur bergeser ke usia yang lebih muda yaitu 0-4 tahun selama tahun 1982-1985 (Malik, 1986).

Pengamatan virologi selama tahun 1975-1985 menunjukkan bahwa semua serotipe virus dengue terdapat di Indonesia. Manifestasi derajat penyakit dapat bervariasi antara ringan sampai berat, tetapi menurut Suharyono, umumnya kasus yang berat disebabkan oleh virus Den-3. Tipe virus yang dominan adalah Den-3, kemudian Den-2, Den-1, dan terakhir Den-4. Dominasi tipe ini dapat berubah - ubah pada suatu daerah ataupun waktu seperti terlihat di Jakarta selama kurun waktu 10 tahun terakhir ini (1975-1985). Suharyono (1986) selama tahun 1975-1977 menemukan dominasi Den-3 akan tetapi pada tahun 1978-1979 ternyata Den-2 lebih dominan. Pada tahun 1980-1983 Den-3 lebih dominan dengan manifestasi klinis yang berat yaitu DSS 65%, dan 84,4% di antaranya meninggal (Sumarmo, 1983; Suharyono, 1987). Pada tahun 1985 (Februari s/d Desember) di antara 358 kasus, Den-2 lebih dominan (45,2%); sedangkan Den-3 hanya 38,1% dengan manifestasi klinis yang lebih ringan (Punjabi dkk, 1987). Perubahan tipe virus dengue yang dominan juga pernah dilaporkan di luar negeri seperti wabah di Cuba (1981) yang disebabkan oleh Den-2. Pada waktu itu dirawat 24.000 kasus DBD, 10.000 orang di antaranya mengalami renjatan/DSS dengan 158 kematian (2/3 di antara kasus yang meninggal adalah anak). Akan tetapi

sebelumnya telah diketahui bahwa selama jangka waktu 1977-1980, 40% di antara penduduk Cuba telah terinfeksi virus Den-1 dengan angka kejadian penyakit yang rendah serta manifestasi klinis yang ringan (WHO, 1986).

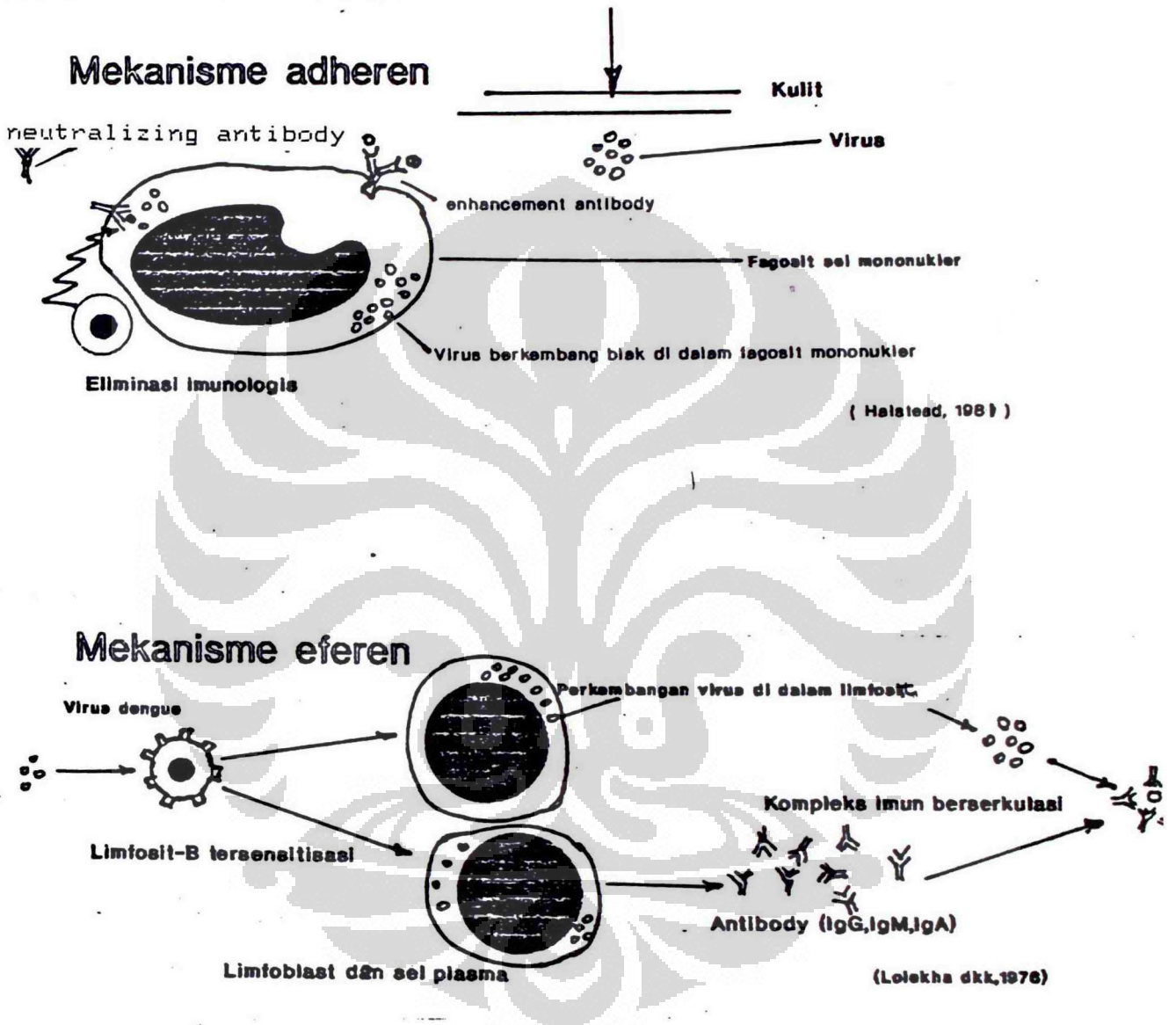
Perbedaan maupun perubahan tipe virus yang ada di suatu daerah penting untuk diketahui dan dipantau secara epidemiologis sebab dapat menerangkan sebagian dari patogenesis DBD yang belum jelas sepenuhnya hingga saat ini.

4. Patogenesis

Menurut Bhamarapravati (1981) patogenesis DBD mungkin dapat diterangkan sebagai akibat kerusakan sel oleh virus dengue secara langsung atau tidak langsung melalui proses imunologik atau kombinasi kedua-duanya.

Mekanisme kerusakan tersebut di atas dapat diterangkan oleh dua hipotesis berikut (1) hipotesis infeksi heterolog sekunder ("secondary heterologous infection hypothesis", atau "sequential infection hypothesis") (Halstead dkk., 1978) yang mengatakan bahwa DBD dapat terjadi apabila seseorang terinfeksi ulang oleh tipe virus dengue yang berlainan dalam jangka waktu tertentu, (2) hipotesis virulensi serotipe virus. Menurut hipotesis ini keempat serotipe virus dengue mempunyai potensi patogen yang sama serta sindrom renjatan terjadi akibat serotipe/"strain" virus dengue yang paling virulen (Rosen, 1976).

Halstead (1981) menerangkan mekanisme patogenesis sebagai berikut (lihat gambar 1).



Gambar 1 : "Immunological enhancement of infection".

Sumber : Halstead dkk., 1978; Halstead, 1980

A. Mekanisme adheren

Virus yang masuk ke kulit melalui gigitan nyamuk Ae.aegypti yang terinfeksi menyebabkan terbentuknya dua jenis antibodi yaitu "neutralizing antibody" dan "enhancement antibody".

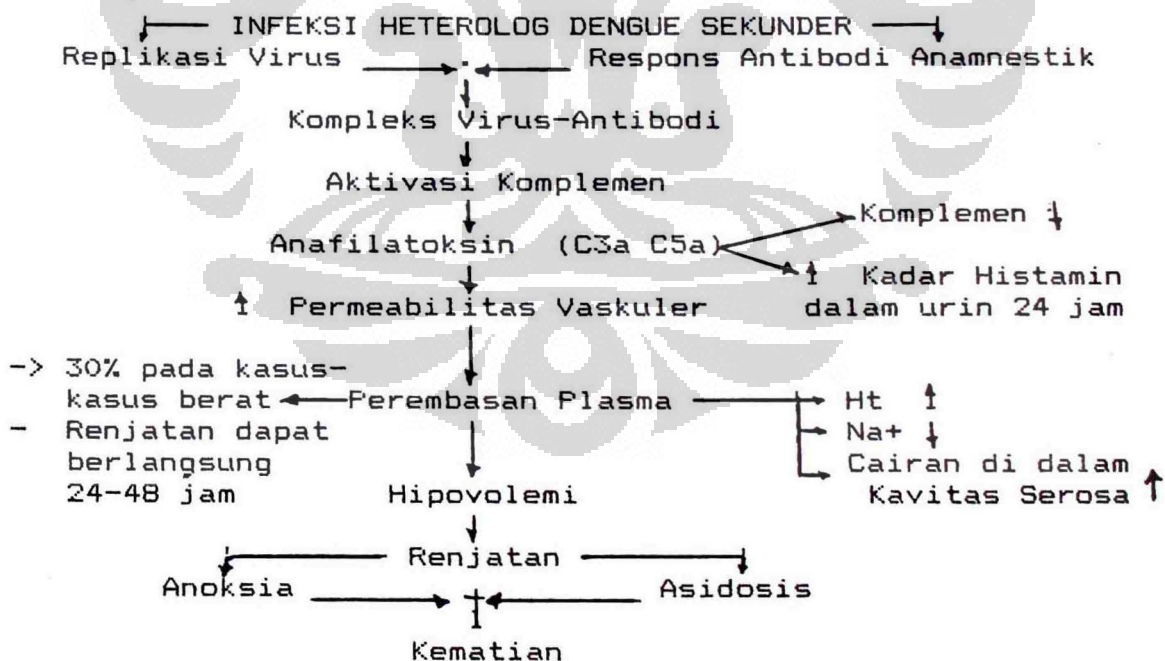
Adanya "enhancement antibody" ini memungkinkan virus dengue melekat pada sel mononuklier fagosit dan berkembang biak di dalamnya. Bila virus ini sudah mengalami replikasi ia akan keluar dari sel monosit yang terinfeksi itu dan menyebabkan terjadinya viremia. "Neutralization antibody" yang membentuk kompleks antibodi virus dengue dengan makrofag yang telah terinfeksi dengan virus dengue akan dimusnahkan melalui cara eliminasi imunologis.

B. Mekanisme eferen

Virus dengue dapat menyebabkan perubahan pada immunitas seluler, yaitu mengakibatkan imunosupresi pada sel-sel limfosit T (T-helper dan T-Suppressor) serta merangsang sel-sel limfosit-B (Ikeuchi dkk., 1981; Cornain dkk., 1981). Rangsang terhadap limfosit B kemudian menyebabkan peningkatan immunitas humoral (peningkatan jumlah imunoglobulin). Interaksi antara IgG, IgM, dan IgA dengan virus dengue akan membentuk kompleks imun bersirkulasi ("circulating immune complex") di dalam darah. Cornain dkk. (1981) telah menemukan bahwa pada fase akut DBD kompleks imun IgA terdapat dalam jumlah yang tinggi (78%). Menurut Levinsky (1978) dikutip oleh Cornain (1981) kompleks imun

IgA menghambat eliminasi kompleks imun IgG.

Menurut WHO (1985), kompleks imun yang bersirkulasi dalam darah dapat mengaktifasi sistem komplemen melalui jalur klasik, sedangkan antigen virus dengue mengaktifkannya melalui jalur alternatif ("alternate pathway"), sehingga dilepaskan faktor permeabilitas vaskuler (anafilatoksin C3a serta histamin). Akibat permeabilitas pembuluh darah yang meningkat, plasma menghilang ke ruang ekstravaskuler melalui endotel dinding pembuluh darah. Apabila anafilatoksin tidak cepat diinaktivasi, maka akan terjadi renjatan hipovolemik. Renjatan yang tidak ditanggulangi secara adekuat akan menyebabkan anoksia, asidosis metabolik dan kematian (Berk dkk., 1967; WHO, 1973), lihat gambar 2.



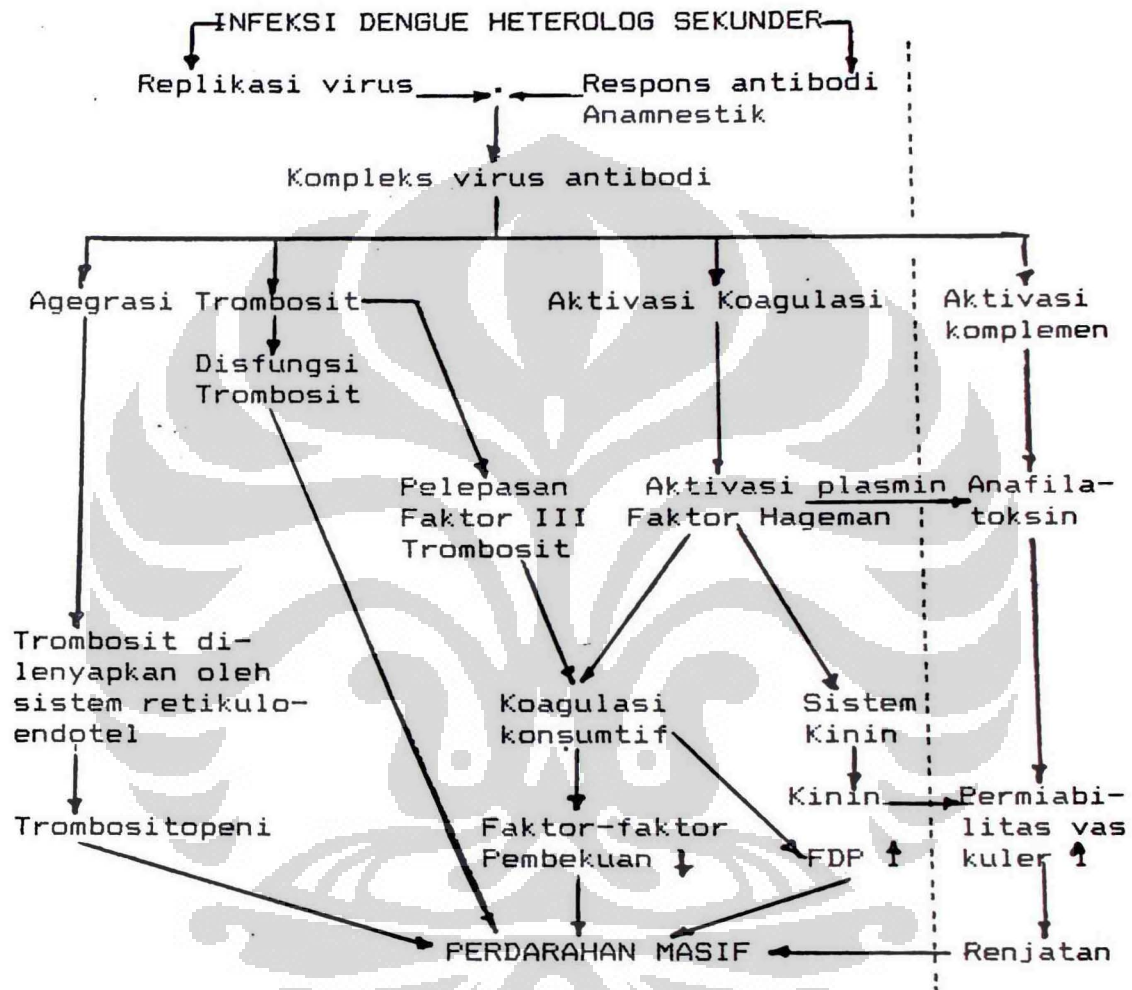
Gambar 2 : Patogenesis terjadinya renjatan pada DBD

Sumber : Suvatte, 1977

5. Patogenesis perdarahan pada DBD

Kompleks imun bersirkulasi (antibodi-virus dengue) akan menyebabkan perdarahan hebat oleh karena (1) trombositopeni berat akibat agregasi trombosit yang melepaskan ADF dan mengalami metamorfosis sehingga kehilangan fungsinya, selanjutnya dimusnahkan oleh sistem retikuloendotel. Selain itu trombosit yang mengalami metamorfosis akan melepaskan faktor trombosit III/tromboplastin yang akan mengaktifasi sistem koagulasi (Funahara dkk., 1983), (2) kompleks antigen-antibodi serta faktor tromboplastin jaringan yang dilepas dari jaringan-jaringan rusak (faktor ekstrinsik), akan mengaktifasi faktor Hageman (faktor XII), yang selanjutnya mengaktifasi sistem koagulasi dengan akibat terjadinya pembekuan intravaskuler yang luas ("disseminated intravascular coagulation / DIC"). Dalam proses aktivasi faktor XII ini, plasminogen akan menjadi plasmin yang berperan pada proses fibrinolisis, sehingga terbentuk "fibrin degradation product" (FDP). Pengurangan "alpha-2 plasmin inhibitor" pada DBD juga akan mempercepat fibrinolisis dengan akibat kecenderungan untuk terjadi perdarahan. Plasmin berperan juga dalam pembentukan anafilatoksin. Sistem kinin yang diaktivasi dalam proses aktivasi faktor XII akan menyebabkan peninggian permeabilitas dinding pembuluh darah (lihat gambar 3). Menurunnya faktor koagulasi akibat aktivasi sistem koagulasi

dan kerusakan hati yang mensintesis fibrinogen dan faktor koagulasi lainnya, akan menambah beratnya perdarahan (Funahara dkk., 1981; Sumarmo, 1983).



Gambar 3 : Patogenesis perdarahan pada DBD

Sumber : Suvatte, 1977

Dengan demikian berdasarkan hipotesis "sequential infection", "enhancement antibodies" akan lebih mungkin terbentuk pada infeksi sekunder daripada infeksi primer sehingga :

sehingga :

(a) makin banyak produk aktivasi makin berat penyakitnya,

(b) makin banyak jumlah sel makrofag yang terinfeksi, makin berat penyakitnya.

Implikasi epidemiologisnya menurut Sumarmo (1983) adalah:

- (1) DBD akan dijumpai hanya pada populasi penduduk dengan terdapatnya 2 atau lebih virus dengue yang timbul bersama-sama secara endemi atau berurutan secara epidemi.
- (2) Dengan adanya variasi endemisitas dengue akan terlihat berbagai pola penyakit secara epidemiologis.
 - (a) Apabila terdapat satu tipe virus dengue secara endemi, maka demam dengue pada anak akan bermanifestasi ringan atau hampir tidak dilihat. Pada orang dewasa kasus demam dengue jarang dijumpai, sedangkan orang dewasa pendatang akan menderita demam dengue yang berlangsung dalam waktu pendek.
 - (b) Apabila terdapat satu tipe virus dengue secara endemi dan kemudian masuk virus baru, akan timbul epidemi DBD pada anak dan beberapa orang dewasa. Di samping itu akan terdapat beberapa orang dewasa dan anak setempat dengan demam dengue ringan, begitu pula orang dewasa pendatang yang non-imun.

(c) Apabila terdapat 2 atau lebih virus dengue secara endemi dengan angka infeksi dengue rata-rata per tahun yang rendah, maka sepanjang tahun akan timbul letupan DBD secara siklus pada orang dewasa dan anak. Di samping itu beberapa orang dewasa dan anak setempat akan menderita demam dengue ringan, begitu pula orang dewasa pendatang yang non-imun.

(d) Apabila terdapat 2 atau lebih virus dengue secara endemi disertai angka infeksi dengue rata-rata per tahun yang tinggi, maka timbul letupan DBD secara siklus pada anak dan jarang pada orang dewasa. Di samping itu anak setempat akan menderita demam dengue ringan, begitu pula pada orang dewasa pendatang yang nonimun.

Konsep hipotesis virulensi virus (Rosen, 1976) timbul setelah dilaporkannya kasus DSS pada seorang anak berumur lebih dari 1 tahun yang secara serologis adalah infeksi primer dengan isolasi Den-2 di Jakarta. Kasus serupa kemudian dilaporkan di Bangkok (Scott dkk., 1976), kepulauan Tonga dan Manila (Rosen, 1977).

Chiewslip dkk., (1981) menduga bahwa kerentanan genetik mungkin memegang peranan penting dalam patogenesis DBD atau DSS. Penelitian HLA-type pada anak telah membuktikan bahwa prevalensi satu HLA-A antigen dan dua HLA-antigen nampaknya berhubungan dengan terjadinya DSS. Di samping itu terdapat

pula hubungan yang nyata antara HLA-2 dan HLA-B Blank dengan DSS tetapi tidak untuk HLA-B13. Namun penelitian HLA-type ini memerlukan pemantauan lebih lanjut.

6. Patofisiologi

Pada dasarnya ada dua hal penting dalam patofisiologi DBD, yaitu peningkatan permeabilitas vaskuler, dan gangguan hemostasis.

Peningkatan permeabilitas vaskuler.

Sebagai akibat permeabilitas vaskuler meningkat, akan terjadi kebocoran plasma ke daerah ekstrasvaskuler, sehingga volume intravaskuler menurun dan nilai hematokrit meninggi (Bhamarapravati dkk., 1967; Sumarmo dkk., 1975).

Suwanik dkk. (1967) telah membuktikan bahwa perembasan ini terjadi sejak permulaan masa demam dan mencapai puncaknya pada masa renjatan. Renjatan hipovolemik ini bila tidak segera diatasi dapat mengakibatkan anoksia jaringan, asidosis metabolik, dan kematian.

Gangguan hemostasis

Gangguan hemostasis ini meliputi 3 faktor yaitu vaskulopati, trombositopeni dan koagulopati. Vaskulopati dapat terlihat dengan adanya kebocoran plasma melalui endotel pembuluh darah, hemokonsentrasi dan uji tourniquet positif.

Trombositopeni yang terjadi adalah akibat faktor proses imunologis dimana terbentuk kompleks virus dengue - antibodi virus dengan trombosit. Kompleks tersebut menyebabkan terjadinya agregasi trombosit yang selanjutnya dieliminasi melalui aktivasi sistem komplemen (Funahara, 1986). Perusakan trombosit tersebut terutama terjadi di dalam sel retikulo-endotel, terutama hati dan limpa (Suvatte, 1977).

Diduga penyebab perdarahan pada penderita DBD ialah trombositopeni dan gangguan fungsi trombosit. Sel endotel yang rusak akibat reaksi imunologik atau infeksi virus dengue, akan melepaskan faktor VIII. Peningkatan aktivasi faktor VIII mungkin membentuk trombin yang menyebabkan terjadinya DIC (Funahara dkk., 1983).

Funahara dkk., (1983) menggolongkan DBD sebagai suatu DIC tipe akut oleh karena pada penderita-penderita tersebut ditemukan trombositopeni, waktu perdarahan dan waktu pembekuan memanjang disertai penurunan kadar fibrinogen, protrombin, faktor VII serta aktivasi antitrombin III pada fase akut, yaitu pada hari ke-2 sampai dengan ke-4 demam. Di samping itu juga diketemukan penurunan alpha-2 plasma inhibitor serta plasminogen.

Pada masa dini DBD, peranan DIC tidak menonjol dibandingkan dengan perembasan plasma, tetapi apabila terjadi renjatan yang menyebabkan asidosis metabolik dan anoksi jaringan, maka peranan DIC lebih menonjol. Renjatan dan DIC akan saling mempengaruhi sehingga penyakit akan

memasuki renjatan yang tidak dapat diatasi, perdarahan hebat, terlibatnya organ-organ vital dan biasanya berakhir dengan kematian.

Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa perdarahan kulit penderita DBD pada umumnya disebabkan oleh faktor kapiler dan trombositopeni, sedangkan perdarahan masif ialah akibat kelainan mekanisme yang lebih kompleks lagi, yaitu trombositopeni, gangguan pembekuan dan kemungkinan besar oleh faktor DIC, terutama pada penderita dengan renjatan lama yang dapat disertai komplikasi asidosis metabolik.

7. Patologi

Pada otopsi penderita-penderita DBD di Bangkok, Thailand umumnya diketemukan hal-hal sebagai tercantum di bawah ini (WHO, 1973; Bhamarapavati, 1981; WHO, 1985).

Umumnya perdarahan ditemukan dengan berbagai tingkatan terutama pada kulit dan jaringan di bawah kulit, perdarahan subendokard pada septum ventrikel kiri, hidung, mulut, saluran pencernaan dan hati.

Efusi cairan serosa dengan kadar protein tinggi terutama albumin umumnya terdapat pada ruangan pleura dan perut. Dengan mikroskop cahaya tidak terlihat perbedaan yang bermakna pada dinding pembuluh darah. Kadang-kadang kapiler dan venula organ yang terkena memperlihatkan perdarahan perivaskuler dan infiltrasi perivaskuler oleh limfosit dan monosit. Pada penderita dewasa muda, diketahui bahwa

terbentuk pembekuan darah intravaskuler di pembuluh darah yang kecil.

Glandula adrenal memperlihatkan pengurangan zat lemak, terutama pada sel-sel zona glomerulosa. Sel-sel ini tampak menciut dan mengecil. Perdarahan yang ekstensif hanya dapat dilihat pada beberapa kasus saja, sedangkan pada yang lainnya terutama didapatkan perdarahan fokal dalam jaringan periadrenal.

Penelitian pada manusia dan monyet rhesus memperlihatkan bahwa virus dengue mempunyai predileksi terhadap jaringan limfoid. Jaringan limfoid pada kebanyakan kasus yang meninggal (kecuali bayi yang mendapat infeksi dengue primer) menunjukkan kenaikan aktivitas sistem sel B dengan kegiatan proliferasi sel plasma, sel limfositoid, dan pusat germinal yang sangat aktif. Hal ini terlihat dengan adanya proliferasi sel imunoblast besar dan hipoplasia bagian limpa yang berwarna putih ("white splenic pulps"), limfositolisis dan terdapatnya fagositosis limfositik.

Hepar selalu membesar. umumnya mencapai 1,5 kali besar ukuran normal. Terdapat nekrosis setempat, badan Councilman dan pembengkakan dengan nekrosis hialin dari sel Kupffer. Kadang-kadang tampak proliferasi leukosit mononukleus di daerah portal. Kelainan pada hati ialah seperti kelainan percobaan yellow fever pada kera yaitu didupatkannya "spotty focal necrosis" 72-76 jam sebelum kerusakan sel parenkim yang luas.

Sel yang mengandung antigen ditemukan pada hati (sel Kupffer dan "sinusoidal lining cells"), limpa, timus dan kelenjar getah bening (sel retikulum fagositik) serta paru ("alveolar lining cells").

Pada kasus bayi yang meninggal dengan infeksi dengue primer didapat lebih banyak sel yang mengandung antigen dibandingkan anak dengan infeksi dengue sekunder.

Penelitian patologi telah dibuat dari sumsum tulang, ginjal, dan kulit secara biopsi. Tampak adanya penekanan sumsum tulang yang dengan cepat pulih apabila demam menurun. Di samping itu tampak megakariosit muda berproliferasi dan berada di pembuluh darah pada organ dalam. Ginjal menunjukkan glomerulonefritis tipe kompleks imun yang akan menghilang sekitar 3 minggu tanpa meninggalkan sisa. Ruam kulit memperlihatkan pembengkakan perivaskuler dari mikrovaskulator terakhir pada papila kulit dengan infiltrasi limfosit dan monosit. Antigen yang terletak di sekeliling fagosit mononukleus dapat dilokalisasi pada sekitar mikrovaskulator dari papila kulit.

Keadaan-keadaan yang telah diketemukan pada umumnya merupakan kelainan-kelainan yang disebabkan oleh renjatan dan didapatkan pada anak yang meninggal karena DBD/DSS.

8. Immunopatologi

Jaringan retikulo-endotel dan sistem hemopoetik merupakan sel yang erat hubungannya dengan virus dengue,

baik dalam proses replikasi maupun tidak (Boonpucknavig dkk., 1979). Hal tersebut dapat terlihat dari hal-hal sebagai berikut:

- a. Diketemukannya glomerulonefritis ringan dengan penimbunan kompleks imun di daerah subendotel dan paramesangium pada penderita yang mengalami hematuria dan proteinuria dalam perjalanan penyakitnya. Pemeriksaan mikroskop elektron menunjukkan partikel bulat padat yang menyerupai inti nukleokapsid virus dengue dalam sitoplasma monosit terperangkap pada membran basal glomerulus yang menebal.
- b. Biopsi ruam kulit menunjukkan edema dan pembengkakan di jaringan sekitar daerah anyaman mikrovaskuler papil kulit serta sebaran monosit dan limfosit. Antigen dengue berbentuk butir terdapat dalam sel mononukleus sekitar dinding pembuluh darah, sedangkan pada dinding pembuluh darah ditemukan imunoglobulin M, komplemen dan antigen dengue.
- c. Limfosit reaktif ("transformed lymphocytes") selalu ditemukan dalam persentase tinggi (20-50%) pada sediaan apus "buffy coat" penderita DBD dengan infeksi sekunder (Bhamarapravati, 1976; Sumarmo, 1983). Limfosit plasma biru ini kemungkinan besar adalah suatu sel penghasil antibodi atau sebagai respons imun yang "cell mediated".

d. Delapan puluh tiga persen di antara penderita DBD yang diperiksa suspensi limfosit secara imunofloresensi terdapat antigen dengue dan "human complement globulin" pada permukaan yang dimulai 2 hari sebelum renjatan timbul atau pada saat demam menurun (Boonpucknavig dkk., 1979).

e. Pada otopsi, antigen dengue terdapat dalam leukosit mononukleus sekitar daerah Bilroth limpa. Antigen virus dengue dan kompleks antigen-antibodi virus dengue ditemukan pada limfosit-B, demikian pula pada permukaan trombosit (Bhamarapravati dkk., 1976; Funahara dkk., 1983).

Lebih lanjut lagi Ikeuchi dkk. (1981) serta Cornain dkk. (1981) menemukan bahwa pada awal perjalanan penyakit DBD terdapat suatu gangguan imunoregulasi. Gangguan ini berupa berkurangnya sel-T (sel T-helper dan sel T-Suppressor), tetapi sebaliknya populasi sel-B (yang menghasilkan IgG, IgA, IgM) meningkat. Akibatnya terjadi reaksi imunologis dimana terbentuk kompleks-kompleks imun yang bersirkulasi dalam darah ("circulating immune complex/CIC"). Kompleks imun ini dapat menyebabkan kerusakan jaringan dengan cara mengaktifkan sistem komplemen melalui jalur klasik, sedangkan antigen virus dengue mengaktifkannya melalui jalan alternatif (WHO, 1985).

Sebagai akibat aktivasi sistem komplemen terdapat penurunan kadar fraksi komplemen C1q, C3, C4, C5-8, dan C3

proactivator, lebih-lebih pada kasus yang berat. Katabolisme C3 dan C5 meningkat dan menyebabkan terbentuknya C3a dan C5a yang bersifat anafilatoksin kuat. Akan tetapi "C3 split products" ini hanya terlihat pada penderita DBD derajat III dan IV dalam kadar yang tinggi (30% atau lebih). Selain itu DSS mungkin lebih berkaitan dengan peningkatan jumlah "activated RNA-rich lymphocyte" selama awal infeksi virus dengue (Ikeuchi dkk, 1983).

9. Manifestasi klinis

Infeksi virus dengue pada manusia memberi suatu spektrum klinis yang bervariasi antara penyakit yang paling ringan ("mild undifferentiated febrile illness"), "dengue fever" dan DBD. Gambaran manifestasi klinis yang berbeda itu dapat diumpamakan sebagai suatu fenomena gunung es terapung. DBD/DSS yang dirawat di rumah sakit sebagai kasus-kasus yang muncul di atas permukaan air, sedangkan selebihnya adalah kasus dengue klasik (demam dengue / "silent dengue").

Demam dengue

Permulaan penyakit biasanya mendadak. Gejala meliputi nyeri kepala, nyeri berbagai bagian tubuh, anoreksi, rasa menggigil dan malaise. Pada umumnya ditemukan sindrom trias, yaitu demam tinggi, nyeri pada anggota badan dan timbulnya ruam. Ruam biasanya timbul 6 sampai 12 jam sebelum naiknya suhu pertama kali dan biasanya berlangsung selama 3

sampai 4 hari. Ruam bersifat makulopapuler yang menghilang pada tekanan. Ruam mula-mula dilihat di dada, tubuh serta abdomen dan menyebar ke anggota gerak dan muka. Pada lebih dari separuh penderita gejala klinis timbul dengan mendadak, disertai dengan kenaikan suhu, nyeri kepala hebat, nyeri di belakang bola mata, punggung, otot, sendi dan disertai rasa menggigil. Pada beberapa penderita dapat dilihat bentuk kurva suhu yang menyerupai pelana kuda atau bifasik, namun tidak dapat dianggap patognomonik (Mertens, 1931; Hunter dkk., 1967). Anoreksi dan obstipasi sering dilaporkan; di samping itu perasaan tidak nyaman di daerah epigastrium disertai nyeri kolik dan perut lembek sering ditemukan. Pada stadium dini penyakit sering timbul perubahan dalam indera pengecap. Gejala klinis lain yang sering terdapat ialah foto-fobi, keringat yang bercucuran, suara serak, batuk, epistaksis, dan disuri. Demam menghilang secara lisis, disertai keluarnya banyak keringat. Kelainan darah tepi selama periode pra-demam dan demam ialah leukopeni, neutrofilia relatif dan limfopeni; yang disusul oleh netropeni relatif dan limfositosis pada periode memuncaknya penyakit dan masa konvalesen. Eosinofil menurun atau menghilang pada permulaan dan pada puncak penyakit hitung jenis neutrofil bergeser ke kiri selama periode demam, sel plasma meningkat pada periode memuncaknya penyakit dengan terdapatnya trombositopeni. Darah tepi menjadi normal kembali dalam waktu satu minggu.

Komplikasi demam dengue walaupun jarang dilaporkan ialah orkitis atau ovaritis, keratitis dan retinitis. Berbagai kelainan neurologis dilaporkan, di antaranya menurunnya kesadaran dan ensefalopati (Van Rooyen dan Rhodes, 1948).

Demam berdarah dengue

Kasus DBD seperti yang sering terlihat di negara-negara Asia ditandai oleh 4 manifestasi klinis, yaitu demam tinggi, perdarahan terutama perdarahan kulit, hepatomegali dan kegagalan peredaran darah (Halstead, 1966; Sunoto dkk., 1975; Sumarmo, 1983; Wong, 1986). Namun, terdapat beberapa perbedaan gambaran klinis DBD di berbagai tempat dan negara. Mungkin perbedaan klinis tersebut disebabkan oleh perbedaan virulensi "strain" serotipe virus yang ada (Sumarmo, 1983). Perbedaan gambaran klinis tersebut dapat dilihat pada contoh di bawah ini (tabel 1).

MILIK PUSKAPUS
FAKULTAS KEDOKTERAN
U.I.

Tabel 1 Pengamatan klinis pada penderita DBD di Thailand dan Indonesia

Pengamatan	Demam dengue #) (n=93)	DBD o) (n=357)	DBD *) (n=358)
Demam	++++	++++	++++
Petekia	+	+++	++++
Ekimosis			
Uji tourniquet positif	++	++++	+++
Ferdarahan saluran cerna	-	+	++
Pembesaran hati	-	++++	+++
Pembesaran kelenjar limfe	++	+	++
Nyeri otot	+++	+	+
Trombositopeni	++	++++	++++
Leukopeni	++++	+	+
Leukositosis	-	++	+
Renjatan	-	+	+++
Kematian	-	+	+

Angka kejadian :

+, 1-25%; ++, 26-50%; +++, 51-75%; +++++, 76-100%

Penderita yang dirawat : o) Terutama anak-anak Asia (Halstead, 1966), *) Anak Indonesia (Sumarmo, 1983); #) Terutama orang dewasa Kaukasia (Halstead, 1966).

Secara umum manifestasi klinis DBD dapat dibagi sebagai berikut (WHO, 1986):

- DBD tanpa renjatan;
- DBD dengan renjatan;
- Infeksi dengue dengan manifestasi susunan saraf pusat.

Demam berdarah dengue tanpa renjatan

Penyakit ini biasanya mulai dengan kenaikan suhu tubuh secara mendadak, muka kemerahan ("flushing"), dan keluhan - keluhan umum lainnya seperti anoreksi, sakit kepala, muntah, nyeri otot atau nyeri sendi. Ruam yang tersebar di anggota gerak, muka, aksilla, sering kali ditemukan pada masa dini demam. Pada sebagian penderita ada keluhan sakit tenggorokan dan kadang-kadang ditemukan peradangan farings. Keluhan nyeri perut, terutama di daerah epigastrium sering ditemukan. Hampir semua negara di kawasan Asia Tenggara melaporkan gejala ini dalam frekuensi yang tinggi; di Singapura 26% (Goldsmith dkk., 1966); di Indonesia ditemukan 42,1% - 47 (Sumarmo dkk., 1975; Eramdkk., 1979; Sumarmo, 1983) Gejala ini lebih-lebih bila hebat, sering mendahului perdarahan dalam saluran cerna. Lim dkk., (1966) menganggap bahwa gejala tersebut merupakan suatu canggung bahaya kemungkinan terdapatnya perdarahan saluran cerna, lebih-lebih pada penderita DBD derajat III dan IV (Sumarmo, 1983).

Suhu penderita biasanya tinggi dan berlangsung selama 2-7 hari. Untuk kemudian turun secara lisis sehingga mencapai suhu normal. Kadang-kadang suhu dapat mencapai 40 - 41 C dan disertai kejang demam (WHO, 1986). Sumarmo (1983) menemukan asosiasi positif kuat antara suhu tubuh dengan tingkat prognosis pada penderita DSS yaitu penderita DSS dengan suhu lebih dari 39 C mempunyai tingkat prognosis yang lebih buruk daripada suhu di bawah 39 C.

Manifestasi perdarahan yang paling sering ditemukan pada DBD ialah perdarahan kulit, uji tourniquet positif, memar dan perdarahan pada tempat pengambilan darah vena.

Epistaksis dan perdarahan gusi jarang dijumpai sedangkan perdarahan saluran cerna lebih jarang dijumpai (Halsted dkk., 1969) dan biasanya timbul setelah renjatan yang tidak dapat diatasi (WHO, 1986). Namun hasil penelitian pada anak Indonesia berbeda, yaitu didapatkan perdarahan saluran cerna dalam frekuensi yang tinggi yaitu antara 18,4%-56,8% (Kho dkk., 1969; Pelenkahu dkk., 1972; Sumarmo dkk., 1973; Moeljono dkk., 1975; Sumarmo, 1983).

Perdarahan lain seperti perdarahan konjungtiva kadang-kadang ditemukan. Pada masa konvalesen sering kali ditemukan eritema berbentuk rubela pada telapak tangan atau telapak kaki.

Hati biasanya dapat diraba pada permulaan penyakit. Pembesaran hati berkisar dari sekedar dapat diraba sampai 2-4 cm di bawah lengkung iga. Pembesaran hati dari berbagai ne-

gara sangat bervariasi; 1% di Birma (U Thuang dkk., 1975). Singapura 54-63% (Chan dkk., 1967) sedangkan di Vietnam 66% (Halstead dkk., 1965). Di Jakarta Kho dkk., (1972a) menemukan pembesaran hati sebesar 76%. Pelenkahu dkk., (1972) sebesar 7,1%, sedangkan Sumarmo dkk., pada tahun 1975 menemukannya sebesar 81% akan tetapi pada tahun 1983 Sumarmo hanya menemukan sebesar 52,8%. Di Bandung Abdul Rivai dkk. (1972) menemukan hepatomegali sebesar 60%, di Semarang 36,6% (Moeljono dkk., 1975) sedangkan di Yogyakarta Ismangun dkk., (1972) menemukan hepatomegali, 6,2% serta Soenarto dkk., (1977) di kota yang sama melaporkan 13%.

Dalam penelitian Sumarmo (1983) pada 358 orang penderita DBD yang dibuktikan secara klinis yang dikonfirmasi pemeriksaan serologis/virologis terlihat walaupun terdapat korelasi antara persentase pembesaran hati dengan derajat penyakit, namun, pembesaran hati tidak sejajar dengan berat penyakit. Dengan demikian hepatomegali pada penderita derajat IV tidak selalu lebih besar daripada penderita DBD derajat II.

Berdasarkan laporan tentang persentase hepatomegali telah nyata bahwa hepatomegali tidak merupakan gejala klinis yang selalu ditemukan pada penderita DBD. Eram dkk., (1979) berpendapat bahwa sangat mungkin hal tersebut berkaitan dengan "strain" serotipe virus dengue. Dugaan itu berdasarkan hubungan hepatomegali dengan hasil isolasi virus dari wabah-wabah di beberapa daerah. Venzon dkk (1972) menemukan di Filipina pada wabah dengan Den-3 sebagai virus penyebab persentase hepato-

megali sebesar 1%; Bantul (1976) dengan Den-3 sebagai virus penyebab hepatomegali 19%; sedangkan di Bangkok (1969) dengan wabah Den-2 sebagai virus penyebab persentase hepatomegali 80-90%. Namun diperlukan penelitian yang lebih lanjut untuk membuktikan kebenaran dugaan tersebut.

Sesudah suhu badan menurun maka pada kasus-kasus yang ringan atau sedang semua tanda-tanda dan gejala-gejala tadi menghilang. Turunnya suhu secara lisis bisa disertai keringat banyak, perubahan denyut nadi dan tekanan darah bersama-sama dengan dinginnya ekstremitas dan terjadinya bendungan di kulit. Perubahan-perubahan tersebut yang merupakan tanda gangguan sirkulasi darah biasanya ringan dan segera lenyap. Penderita dengan cepat sembuh secara spontan atau sesudah pemberian cairan dan elektrolit.

Yang hampir selalu ditemukan pada DBD ialah trombositopeni dan hemokonsentrasi. Di antara hari ke-3 dan hari ke-7 demam ditemukan trombosit di bawah 100.000/u1. Hemokonsentrasi sebagai akibat berkurangnya cairan plasma selalu ditemukan, bahkan pada kasus yang ringan sekalipun. Hasil lain yang ditemukan ialah, hiponatremi, sedikit meninggginya kadar serum transaminase dan ureum darah. Pada pemeriksaan sumsum tulang terdapat hiposelularitas pada permulaan sakit, kemudian menjadi hiperseluler pada hari ke-5 dengan "maturation arrest". Kho dkk. (1972b) menemukan hiperaktivitas sistem retikuloendotel; terlihat sebagai peningkatan sel retikulum, histiosit, makrofag, plasmosit,

sel-sel endotel, fibroblast, dan kadang-kadang jaringan sel mast. Makrofag dengan fagositosis sel-sel darah (eritrosit, granulosit, limfosit, trombosit dan beberapa sel-sel yang tidak dapat dikenal) selalu ditemukan terutama pada minggu pertama penyakit. Namun pada hari ke-10 biasanya semua sistem dalam sumsum tulang sudah normal kembali (Nelson dkk., 1964; Kho dkk., 1972).

Jumlah sel darah putih dapat berkisar dari leukopeni sampai leukositosis ringan. Limfositosis dengan limfosit yang atipik (limfosit plasma biru) adalah hal yang sering ditemukan. Albuminuri ringan yang bersifat sementara kadang-kadang juga ada. Pada kira-kira sepertiga di antara kasus renjatan waktu protrombin (PT) memanjang dan pada kira-kira setengahnya waktu partial tromboplastin (PTT) memanjang. Pada beberapa kasus yang berat fibrinogen dan faktor-faktor pembekuan V, VII, IX, dan XI berkurang (Dit.Jen. P3M Dep.Kes.RI, 1976; WHO, 1986).

Infeksi dengue dengan manifestasi susunan saraf pusat.

Beberapa penderita dengan DBD memperlihatkan manifestasi kelainan neurologis berupa kejang, spastisitas, atau kesadaran menurun (WHO, 1986). Tin U dkk., (1976) di Birma melaporkan bahwa sejak tahun 1973 terdapat kasus-kasus DSS disertai gejala ensefalopati, sedangkan Sumarmo dkk., (1978) menemukan hal yang serupa pada kasus DBD/DSS pada tahun 1976 di Jakarta.

Sampai saat ini belum ada bukti bahwa virus dengue dapat berkembang biak dalam jaringan otak atau dapat melampaui sawar darah otak. Isolasi virus dari jaringan otak pada kera atau manusia maupun dari likuor serebrospinalis manusia belum berhasil dilakukan (Nisalak dkk, 1970; Marchette dkk., 1973; Halstead 1978 a; Lubis, 1986). Namun, pada otopsi penderita DBD yang disertai ensefalopati di Chiang Mai, Sanguansemsri dkk. (1976) menemukan perdarahan petekial di otak.

Berdasarkan hal-hal di atas Sumarmo (1983) menganggap istilah ensefalopati lebih tepat dipergunakan untuk kasus-kasus di atas dari pada istilah ensefalitis.

Penelitian terhadap anak yang menderita DBD/DSS disertai gejala-gejala ensefalopati pada tahun 1975-1977 di Jakarta memperlihatkan bahwa penderita terbanyak berumur 1-4 tahun, dan virus Den-3 merupakan serotipe virus dengue yang paling banyak diisolasi (Kho dkk. 1981; Sumarmo, 1983).

Diagnosis

Pada tahun 1975 WHO memberikan patokan klinis untuk mencurigai seorang penderita DBD yaitu,

Gejala klinis :

- a. Demam timbul mendadak, tinggi, terus menerus selama 2 - 7 hari.
- b. Manifestasi perdarahan; setidaknya uji tourniquet positif dan/atau salah satu manifestasi perdarahan berupa petekia, purpura, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis dan atau melena.
- c. Pembesaran hati.
- d. Renjatan yang dinyatakan dengan adanya denyut nadi cepat dan lemah, tekanan nadi menurun (menjadi 20 mmHg atau kurang) atau hipotensi (tekanan sistolik 80 mmHg atau kurang) disertai kulit yang dingin dan lembab serta penderita menjadi gelisah.

Laboratorium :

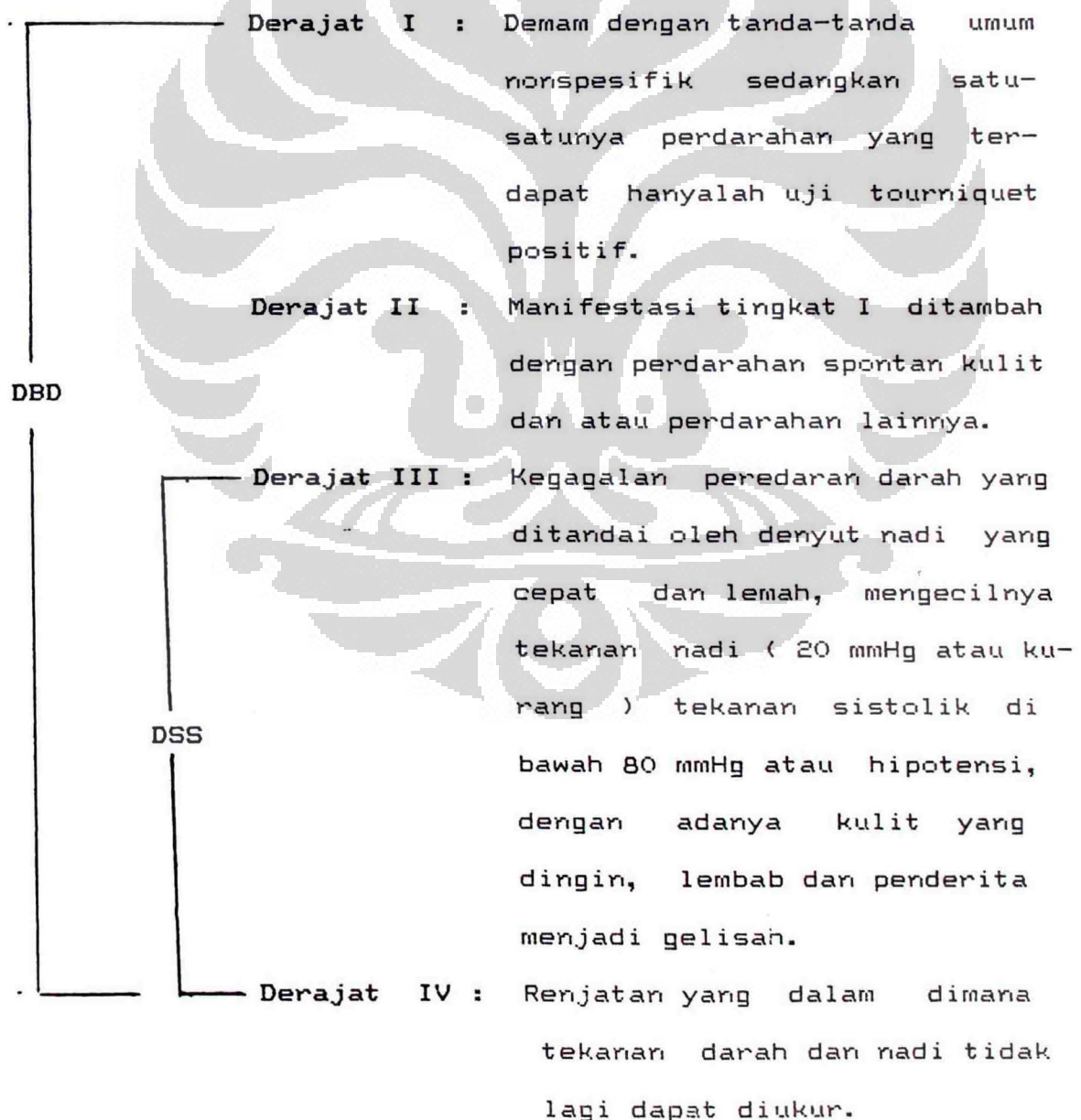
- a. Trombositopeni (100.000 /ul atau kurang)
- b. Hemokonsentrasi, hematokrit meningkat 20% atau lebih dibandingkan dengan nilai hematokrit pada masa konvalesen.

Adanya dua atau tiga kriteria klinik yang pertama dengan trombositopenia dan hemokonsentrasi sudah cukup untuk membuat diagnosis klinis DBD. Apabila terdapat renjatan dengan nilai hematokrit tinggi (kecuali perdarahan

berat dan trombositopenia yang jelas) diagnosis DBD atau DSS sangat mungkin.

Derajat beratnya penyakit (WHO, 1980)

Spektrum DBD diklasifikasi menurut beratnya penyakit dalam 4 derajat :



Diagnosis banding

Dalam demam fase permulaan harus difikirkan diagnosis banding dengan infeksi-infeksi lain yang disebabkan oleh banyak bakteri dan virus. Pada hari ke 3 - 4 demam, kemungkinan diagnosis DBD akan lebih besar bila gejala klinik lain menjadi nyata yaitu adanya perdarahan dan hepatomegali.

Secara klinis penyakit "Chikungunya Haemorrhagic Fever (CHF)" sulit dibedakan dari DBD. Gejala-gejalanya mirip tetapi pada CHF serangan demam lebih mendadak, masa demam lebih pendek, tetapi suhu di atas 40°C lebih sering ditemukan. Ruam makulopapular, injeksi konyungtiva, nyeri otot dan sendi lebih sering dijumpai pada CHF. Manifestasi-manifestasi perdarahan hampir sama dengan pada DBD kecuali perdarahan gastro-intestinal, renjatan dan gangguan kesadaran yang berat hanya ditemukan pada penderita DBD sebagaimana terlihat pada tabel 2 (Nimmannitya dkk., 1969).

Tabel 2 Manifestasi klinis yang ditemukan pada penderita DBD dan infeksi Chikungunya di Childrens Hospital Bangkok (1962 - 1964).

Gejala klinis	DBD (%)	Chikungunya(%)
Lama demam : 2 - 4 hari	23,6	62,5
5 - 7 hari	59,0	31,2
lebih 7 hari	17,4	6,3
Manifestasi perdarahan :		
- Uji tourniquet positif	83,9	77,4
- Petekia yang tersebar	46,5	31,3
- Perdarahan gusi	1,5	0,0
- Hematemesis/melena	11,8	0,0
Hepatomegali	90,0	75,0
Renjatan	35,2	0,0

Sumber : Nimmannitya dkk., 1969)

Perdarahan sebagai petekia, ekimosis ditemukan juga pada beberapa penyakit infeksi lain, misalnya sepsis, meningitis meningokokus. Pada sepsis penderita kelihatan dari semula sakit berat, demam naik turun, mungkin jelas nampak gejala peradangan pada beberapa alat tubuh, misalnya bronkhopneumoni, hepatitis dan nefritis. Di samping itu biasanya jelas terdapat leukositosis disertai pergeseran ke kiri pada hitung jenis. Pada meningitis-meningokokus jelas

terdapat gejala rangsangan meningeal dan bila diperiksa likuor serebrospinalis jelas terdapat kelainan.

Perdarahan di bawah kulit dapat timbul juga pada ITP (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura). Pada hari-hari pertama sakit, diagnosis antara ITP dan DBD sulit sekali dibedakan, akan tetapi pada ITP perjalanan penyakit berlangsung lebih dari 7 hari, demam cepat menghilang dan renjatan tidak pernah ditemukan.

Perdarahan dapat muncul juga pada stadium lanjut leukemia. Pada leukemia demam tidak teratur, limpa dan hati dapat diraba, penderita sangat anemik dan pembesaran kelenjar lebih jelas. Dengan pemeriksaan darah tepi dan sumsum tulang dapat dibuat diagnosis leukemia.

Pada anemia aplastik timbul juga perdarahan pada stadium lanjut. Penderita sangat anemik, demam dapat timbul karena infeksi sekunder. Pada pemeriksaan darah tepi ditemukan pansitopeni (leukosit, eritrosit dan trombosit berkurang). Perjalanan penyakit lebih dari satu minggu.

Apabila renjatan disertai gejala klinik lain dari DBD maka diagnosis DSS dapat ditegakkan dengan mudah.

Kesulitan menegakkan diagnosis banding antara DSS dan renjatan endotoksik oleh karena sepsis kadang-kadang sulit. Dalam hal ini trombositopenia hebat dan hemokonsentrasi di samping penilaian gejala klinik lain seperti tipe dan lama demam membantu (Sumarmo dkk, 1979; WHO, 1980).

Diagnosis laboratorium konfirmatif

Diagnosis klinik perlu dikonfirmasi oleh uji serologis dan untuk kepastian diagnosis harus diusahakan isolasi virus.

Diagnosis laboratorium DBD meliputi :

1. Pengumpulan sediaan : Cara pengumpulan contoh darah ; serum atau dengan menggunakan kertas saring. Setiap penderita suspek DBD diambil darah akut dan konvalesens serta bila mungkin 13-21 hari sejak permulaan penyakit.

2. Uji serologis ;

Pada infeksi akut dengue terdapat dua bentuk respons imun yang terlihat di dalam serum yaitu respons imun primer atau sekunder. Hal ini tergantung apakah kekebalan sudah atau belum dimiliki terhadap flavivirus lain atau terdapat virus dengue lain di samping infeksi yang dialami kini.

Dasar cara pemeriksaan serologis ialah membandingkan titer antibodi pada masa akut dengan konvalesen. Pemeriksaan dapat berupa "neutralization test (NT)", "complement fixation test (CFT)", "haemagglutination inhibition test (HIT)", atau "enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)" untuk mengetahui jenis antibodi dengue (IgM atau IgG).

HIT adalah pemeriksaan yang dianjurkan oleh WHO, merupakan pemeriksaan yang sangat berguna untuk mengukuhkan adanya infeksi dengue. Untuk melakukan pemeriksaan ini dianjurkan memakai teknik Clarke dan Casals (1958), yang disesuaikan dengan alat mikrotiter.

3. Interpretasi hasil uji serologis ;

Berdasarkan kriteria WHO (1975) :

- (i). Pada infeksi primer, titer antibodi HI pada masa akut, yaitu apabila serum diperoleh sebelum hari ke-4 sakit adalah kurang dari 1 : 20 dan titer akan naik 4X atau lebih pada masa konvalesen, tetapi tidak melebihi 1 : 1280.
- (ii). Pada infeksi sekunder, adanya infeksi baru ("recent dengue infection") ditandai oleh titer antibodi HI kurang dari 1:20 pada masa akut, sedangkan pada masa konvalesen titer bernilai sama atau lebih besar dari pada 1:2560. Tanda lain infeksi sekunder ialah apabila titer antibodi akut sama atau lebih besar daripada 1:20 dan titer akan naik 4 kali atau lebih pada masa konvalesen.
- (iii). Persangkaan adanya infeksi sekunder yang baru terjadi ("presumptive secondary dengue infection") ditandai oleh titer antibodi HI yang sama atau lebih besar daripada 1 : 1280 pada masa akut; dalam hal ini tidak diperlukan kenaikan titer 4X atau lebih pada masa konvalesen.

4. Isolasi Virus

Virus dengue dapat diisolasi dengan cara menyuntik darah penderita kepada anak tikus muda, atau dengan memakai biakan jaringan LLCMK2 ("Lily Laboratory Cell Monkey Kidney"),

biakan jaringan nyamuk Ae.aegypti dan Ae.albopictus (sel C6/36, a "clone of Singh's Ae.albopictus cell") yang mula-mula dibuat oleh Singh (1967), kemudian kloning dikembangkan oleh Igrashi (1978).

Sensitivitas isolasi bergantung pada serotipe virus, jenis strain, jenis biakan jaringan, asal biakan jaringan, dan lain-lain.

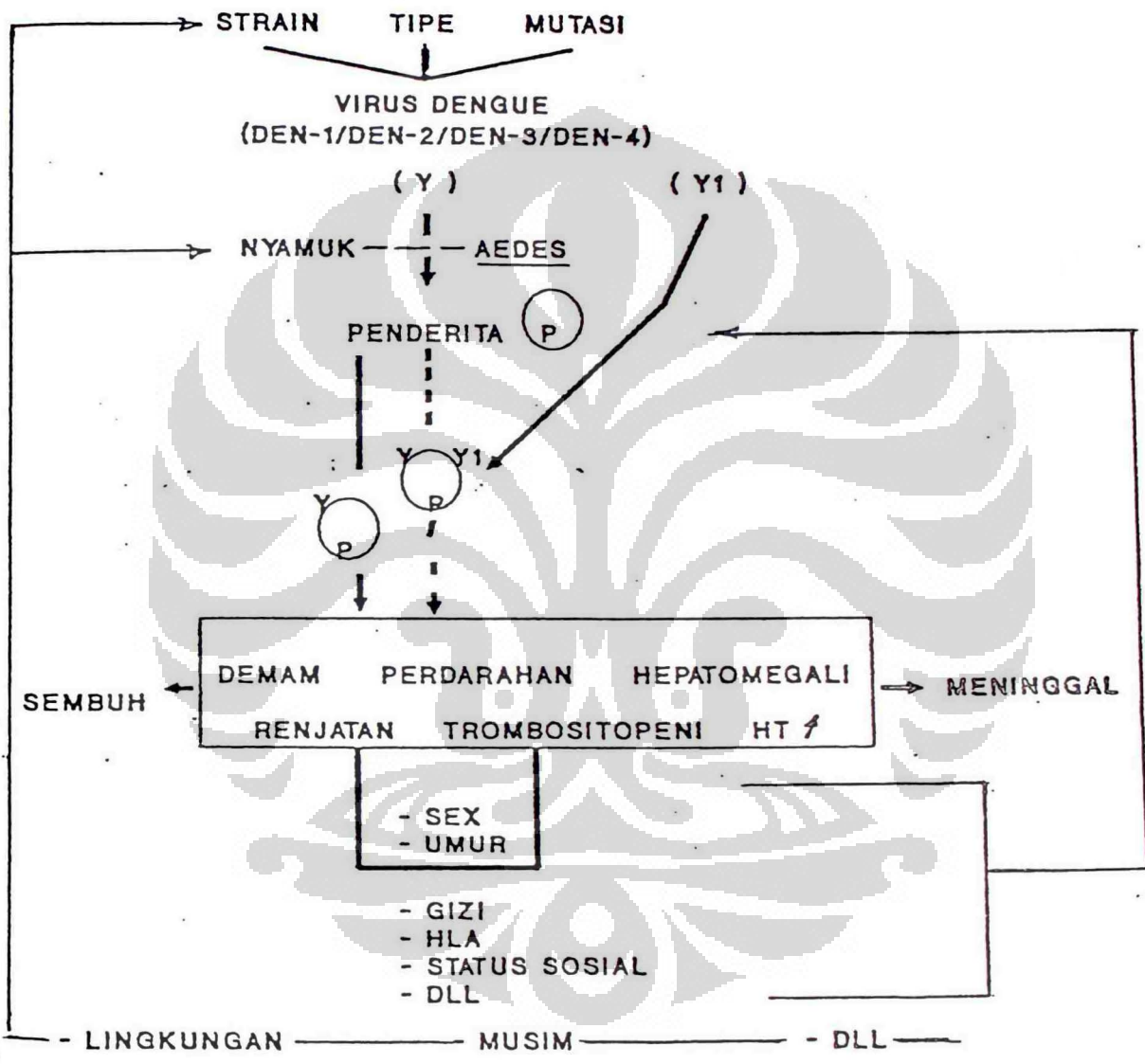
"Mosquito inoculation technique" telah dikembangkan oleh Rosen dan Gubler (1974). Spesimen yang diambil ialah serum akut yang menunjukkan positif HIT, atau serumnya penderita yang meninggal sebelum sempat diambil spesimen kedua. Demikian juga untuk penderita yang mempunyai gejala klinik yang khas tetapi spesimen kedua tidak dapat terambil. Isolasi dilakukan dengan teknik penyuntikan secara intraserebral pada nyamuk Ae.aegypti jantan. Tetapi sejak tahun 1983 digunakan nyamuk genus Toxorhynchites. Nyamuk yang telah disuntik dengan serum akut yang positif HITnya, diinkubasi dalam inkubator pada suhu 32°C dalam keadaan lembab, selama 14 hari. Pada hari ke 10-14 nyamuk-nyamuk yang masih hidup diambil dan disimpan dalam "deep freezer" - 70°C sampai diperiksa.

Identifikasi dilakukan dengan menggunakan teknik antibodi fluoresan dengan menggunakan antibodi monoklonal.

Kerangka Konseptual

Gambaran klinis DBD adalah manifestasi dari interaksi antara virus dengue dengan seseorang penderita. Faktor-faktor yang mempengaruhi virus itu sendiri adalah tipe, "strain" dan mutasi virus itu sendiri. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap penderita adalah status imunologis penderita; apakah penderita sebelumnya pernah terinfeksi dengan arbovirus (infeksi sekunder) atau belum (infeksi primer) serta tipe HLA penderita. Selain itu adalah faktor jenis kelamin, umur, gizi penderita dan lain-lain. Akan tetapi ada faktor-faktor yang mempengaruhi baik virus maupun penderita, yaitu lingkungan, musim dll (lihat gambar 4).

KERANGKA KONSEPTUAL



Sambar 4. Kerangka konseptual manifestasi klinis DBD

BAB III

SUMBER DATA DAN CARA KERJA

Sumber data penelitian retrospektif ini adalah status status penderita yang dirawat dari bulan September 1975 sampai dengan bulan Mei 1978 (kelompok I) dan dari bulan Januari 1985 sampai dengan bulan Desember 1986 (kelompok II) di Unit Perawatan Fungsional Kesehatan Anak Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta dengan diagnosis perkiraan DBD yang didasarkan atas patokan-patokan klinis dan laboratoris yang ditetapkan WHO (1975). Diagnosis ini harus dikonfirmasi oleh pemeriksaan serologis dan / atau virologis. Sumber data yang diteliti pada kelompok I berjumlah 658 orang penderita anak, sedangkan pada kelompok II berjumlah 1838 orang penderita anak. Tidak semua penelitian dapat dilaksanakan pada penderita.

Jumlah penderita yang diselidiki dalam memberikan gambaran klinis (termasuk ensefalopati dengue) dan gambaran virologis (termasuk penelitian klinis penderita DBD yang meninggal dan dikonfirmasi oleh isolasi virus) ialah 358 orang anak dalam kelompok I dan 744 orang anak dalam kelompok II. Pemeriksaan serologis dan virologis sebagai konfirmasi diagnosis klinis dapat dilaksanakan di dua laboratorium, yaitu laboratorium Penyakit Menular Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan

dan laboratorium United States Naval Medical Research Unit Jakarta Detachment (Namru-2) kecuali pada tahun 1986, pemeriksaan tersebut hanya dapat dilakukan di laboratorium Penyakit Menular Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan.

Penelitian pemeriksaan mencakup anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium.

1. Anamnesis

Pada waktu anak masuk rumah sakit, diambil anamnesis tentang lama dan sifat demam, keluhan dan gejala sebelum dan bersamaan timbulnya demam, timbulnya manifestasi perdarahan, bila penderita menjadi gelisah dan bila terdapat kulit yang dingin pada ujung hidung, jari dan kaki. Alamat penderita, rukun tetangga, rukun warga, dan wilayah ditanyakan secara terinci.

2. Pemeriksaan fisik

Setiap anak ditentukan berat dan tinggi badannya pada waktu masuk rumah sakit. Berat badan diukur dengan menggunakan alat timbangan bayi merek Fujiwara yang telah ditera dengan daya maksimum 20 kg untuk anak yang tidak dapat berdiri, sedangkan untuk anak yang dapat berdiri dipergunakan alat timbangan merek Detecto yang telah ditera pula dengan daya maksimum 140 kg. Tinggi badan anak yang tidak dapat ber-

diri diukur dengan cara menidurkan anak lurus terlentang di atas bangku pemeriksaan. Selanjutnya dipergunakan alat pengukur kayu berkaki dua yang mempunyai ukuran sentimeter tertera pada kaki yang panjang, sedangkan kaki yang pendek dikenakan tepat di atas kepala. Dengan demikian, dapat dibaca tinggi badan anak sesuai dengan peneraan pada tumit anak. Untuk anak yang dapat berdiri dipergunakan alat timbangan yang dilengkapi dengan alat pengukur tinggi dalam sentimeter. Anak berdiri tegak di atas timbangan dan tinggi badan anak dibaca sesuai dengan peneraan pada timbangan.

Besarnya hati ditetapkan dengan cara seperti telah diuraikan oleh Poey Seng Hin (1957) dan Markum (1963).

Tekanan darah diukur dengan menggunakan manset pengukur tekanan darah untuk anak berukuran 5 cm, 7cm, 8 1/2 cm, atau 10 cm. Ukuran manset sedapatnya sama dengan $\frac{2}{3}$ x lingkaran lengan atas anak.

Pemeriksaan khusus dikonsultasikan ke sub-bagian lain dari Bagian Ilmu Kesehatan Anak, misalnya Sub-bagian Saraf, Hematologi, Radiologi, Kardiologi atau ke bagian lain rumah sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, misalnya Bagian Mata, Bagian Telinga, Hidung, dan Tenggorok.

3. Pemeriksaan Laboratorium

Pada setiap penderita dilakukan pemeriksaan lengkap darah, tinja, dan air kencing. Pada penderita yang klinis di sangka menderita DBD dilakukan pemeriksaan hemoglobin, hema-

torit, dan trombosit setiap 2 - 4 jam pada hari pertama perawatan, selanjutnya setiap 6 - 12 jam, sesuai dengan pengawasan perjalanan penyakit. Pada sebagian besar penderita yang diteliti dilakukan pemeriksaan masa perdarahan, masa pembekuan, dan uji tourniquet. Di samping pemeriksaan rutin, pada beberapa penderita dilakukan juga pemeriksaan hematologis lain, yaitu waktu protrombin, dan waktu tromboplastin parsial. Pemeriksaan kadar elektrolit kalium, natrium, dan klorida plasma/serum, analisis gas darah, dan pemeriksaan faal hati dilakukan pada beberapa penderita. Jika dianggap perlu dikerjakan pemeriksaan khusus, di antaranya pemeriksaan cairan serebrospinal.

Guna pemeriksaan serologis, penderita yang dirawat diambil darah venanya pada waktu masuk rumah sakit dan pada waktu akan pulang. Untuk pemeriksaan virologis dipergunakan serum akut penderita.

Pada beberapa penderita juga dilakukan pemeriksaan foto Rontgen toraks dalam posisi anterior-posterior yang dibuat dalam sikap tegak pada penderita yang dapat duduk dan sikap berbaring pada mereka yang tidak dapat duduk. Semua prosedur pemeriksaan radiologis dikerjakan di Sub-bagian Radiologi Anak.

3.1 Hemoglobin

Pemeriksaan hemoglobin telah dilakukan dengan pemakaian hemometer Sahli atau dengan kalorimeter pada sebagian

kelompok I (1975-1978), namun hanya dengan pemeriksaan kalorimetri pada penelitian kelompok II.

Pada pemeriksaan dengan hemometer Sahli, darah sebanyak 20 ul dimasukkan dalam tabung hemometer yang telah diisi dengan 5 tetes 1/10 N HCl. Kemudian tabung dikocok beberapa kali hingga warnanya menjadi coklat tua yang menandakan terbentuknya hematin asam. Setelah itu, ditambah air setetes demi setetes, mengaduknya setiap kali dengan batang pengaduk yang tersedia, sampai warnanya sama dengan warna standard. Setelah darah dan asam HCl bercampur selama 3 - 5 menit, hendaknya warna cairan dalam tabung sudah sama dengan tabung yang berisi cairan standard.

Kalorimeter yang dipergunakan adalah kalorimeter foto-elektrik Klett Summerson (No. Paten 2193437-1940, model 800E, no. seri 43852, produksi Aurther H. Thomas Coy., Philidelphia, P.A. USA). Darah sebanyak 0,02 ul dicampur dengan reagen "Drabkin" sebanyak 5 ul dalam tabung yang tersedia. Campuran ini dikocok hingga warnanya homogen kemudian diperiksa dengan alat kalorimeter tersebut di atas. Hasilnya yang terbaca dicocokkan dengan tabel yang disertakan dengan alat itu untuk mengetahui nilai hemoglobin. Kadar hemoglobin ditetapkan dalam gram/dL darah.

3.2 Hematokrit

Hematokrit ditentukan dengan cara mikro. Untuk keperluan ini dipakai tabung kapiler (panjang kira-kira 7,5

cm dan garis tengah 1 mm) yang dilapisi dengan heparin. Darah dari ujung jari, karena daya kapiler akan masuk dengan mudah ke dalam tabung itu. Darah harus mengisi tabung paling sedikit sampai 6 cm (lebih kurang 2/3 bagian tabung).

Selanjutnya tabung dimiringkan ke kanan dan ke kiri agar darah dapat bercampur secara baik dengan heparin. Setelah itu salah satu ujung tabung ditutup dengan jalan melelehkannya di atas api; kemudian tabung kapiler ini diputar dalam sentrifuge (merk International Centrifuge) selama 5 menit, dengan kecepatan putaran 10.000/menit. Kolom endapan eritrosit yang terdapat dibaca tingginya dengan grafik yang telah ditentukan oleh pabrik (Hawksley Mikrohaematocrite Reader).

3.3 Trombosit

Jumlah trombosit sukar dihitung dengan teliti karena sifat trombosit yang mudah melekat pada permukaan asing dan mengadakan agregasi. Dengan demikian, semua alat yang dibuat dari kaca harus dalam keadaan yang sebersih-bersihnya. Semprit dan penampung darah dari gelas harus berlapis silikon dan bila mungkin dilapisi antikoagulan atau dibuat dari bahan polietilen. Di Bagian Ilmu Kesehatan Anak dipergunakan cara tidak langsung modifikasi Kho Lien Keng (1959) seperti yang telah diuraikan oleh Markum (1963) dan bilamana dianggap perlu dikelola dengan cara langsung Rees Ecker.

3.4 Masa Perdarahan

Masa perdarahan ditentukan dengan cara Duke. Dengan tindakan aseptik antiseptik, daun telinga ditusuk dengan jarum Francke sedalam 3 mm. Setiap 30 detik, darah yang mengalir dihisap secara perlahan-lahan dengan kertas saring. Masa perdarahan dinyatakan selesai apabila darah tidak keluar lagi.

3.5 Masa Pembekuan Darah Lengkap (Whole Blood Clotting Time)

Masa pembekuan darah lengkap ditentukan dengan tabung kapiler biasa, yaitu dengan membuat tusukan pada garis-garis kulit jari dan darah yang mengalir diambil dengan tabung kapiler yang berdiameter 1-2 mm. Setiap 30 detik sepotong tabung kapiler itu dipatahkan. Akhirnya akan didapatkan benang fibrin yang menghubungkan 2 potong kapiler. Masa pembekuan adalah waktu antara pengambilan darah dari luka tusuk dan pembentukan benang fibrin.

3.6 Uji Tourniquet

Pemeriksaan ini dilakukan dengan terlebih dahulu menetapkan tekanan darah anak. Selanjutnya diberikan tekanan di antara sistolik dan diastolik pada alat pengukur yang dipasang pada lengan di atas siku; tekanan ini diusahakan menetap selama percobaan. Setelah dilakukan tekanan selama 5 menit, diperhatikan timbulnya petekia pada kulit di lengan bawah bagian medial pada sepertiga bagian proksimal. Uji

dinyatakan positif apabila pada 1 inci persegi (2,8 x 2,8 cm) didapat lebih dari 20 petekia (WHO, 1975).

3.7 Pemeriksaan Serologis

Serum diperiksa dengan mempergunakan "haemagglutination inhibiton test" yang dilakukan di laboratorium Penyakit Menular Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan dan laboratorium The United States Naval Medical Research Unit No. 2 (Namru-2), Jakarta Detachment. Untuk pemeriksaan serologis ini diambil serum penderita dalam bentuk ganda, yaitu serum akut yang diambil pada waktu penderita sedang menderita demam akut pada saat masuk rumah sakit dan serum konvalesen pada waktu penderita meninggalkan rumah sakit. Walaupun diusahakan untuk memperoleh serum ketiga, yaitu 1-4 minggu setelah perjalanan penyakit, namun secara praktis, hal ini sukar untuk dilaksanakan.

Pengambilan spesimen dilakukan dengan pengambilan 2-5 cc darah vena dengan menggunakan semprit steril. Serum dipisahkan dengan pusingan ("centrifuge") dan di masukkan ke dalam botol steril yang tertutup rapat. Botol diberi etiket yang tertulis nama penderita, tanggal pengambilan darah dan nomor kode. Sebelum pengiriman spesimen ke laboratorium dapat dilaksanakan serum tersebut disimpan di dalam lemari es.

Di samping cara yang telah diuraikan di atas, pada beberapa penderita penggumpalan darah dilakukan juga dengan cara kertas saring ("filter papaer disc method"). Kertas saring itu, dengan merk dagang Schleicher & Schuell, Inc. Keene, New Hampshire, 03431, USA No.740, berdiameter 12,7 mm dan mempunyai tebal dan daya hisap tertentu.

Kertas saring tersebut di atas dioleskan dengan darah dari tusukan pada jari atau semprit hingga jenuh bolak balik seluruhnya, kemudian dikeringkan pada suhu udara selama 2-3 jam. Kertas saring yang telah kering dimasukkan dalam kantong plastik/kertas yang telah tertulis nama, tanggal pengambilan darah, spesimen yang beberapa dan diletakkan ke dalam kertas formulir khusus yang disediakan untuk kemudian dikirim ke laboratorium.

Di laboratorium, pelarutan kertas saring yang sudah berisi darah dilakukan sebagai berikut :

- a. Rendam kertas saring satu malam dalam 12,5% kaolin borat saline dengan pH 9,0 sebanyak 1 cc dalam tabung reaksi berukuran 12x75 mm.
- b. Paginya, letakkan tabung reaksi pada suhu kamar selama 20 menit dan diaduk secara teratur.
- c. Putar dengan pemusing pada kecepatan 2000 rpm selama 30 menit.
- d. Tanpa membuang kaolin, tambahkan 0,05 cc 50% sel darah merah angsa ke dalam tabung, diaduk merata kemudian dibiarkan pada suhu 37^o C selama 30 menit.

e. Tambahkan 1cc borat-saline dengan pH 9,0 ke dalam tabung kemudian di putar pada kecepatan 2.000 rpm selama 10 menit. Dengan demikian "decant supernatant" (lapisan cair yang di atas) ini kira-kira sama dengan pengenceran 1:30.

Pemeriksaan HI dilakukan dengan metode Clarke dan Casals (1958) yang disesuaikan dengan alat mikrotiter. Serum diekstrak dengan kaolin atau tiga kali ekstraksi dengan aseton untuk menghilangkan inhibitor non-spesifik, kemudian diabsorpsi dengan eritrosit angsa untuk menghilangkan aglutinin non-spesifik.

Serum ganda (akut dan konvalesen) dari semua kasus yang diduga DBD secara klinis diuji, mula-mula dengan menggunakan antigen tunggal (dengue 1 atau dengue 2). Bila serum ganda tidak mengandung antibodi atau tidak menunjukkan kenaikan antibodi yang berarti, kedua spesimen tersebut diuji lagi terhadap keempat tipe virus dengue. Selanjutnya, interpretasi hasil pemeriksaan dilakukan berdasarkan kriteria WHO (1975).

3.8 Isolasi Virus

Usaha isolasi virus dengue dilakukan di laboratorium Penyakit Menular Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan dan laboratorium The United States Naval Medical Research Unit No.2 (Namru - 2), Jakarta Detachment dengan inokulasi serum penderita secara intratoraks pada Ae.aegypti jantan atau betina (lihat halaman 43)

Pada kelompok I upaya isolasi virus dilakukan terhadap :

(1) penderita dengan serum ganda, (akut dan konvalesen) dengan pemeriksaan HI telah memperlihatkan kenaikan titer 4X atau lebih,

(2) penderita yang meninggal.

Pemeriksaan isolasi virus tidak dilakukan terhadap penderita yang menunjukkan hasil pemeriksaan serologis HI dengan interpretasi " presumptive diagnosis (interpretasi hasil pemeriksaan HI yang didasarkan atas dasar kriteria WHO, 1975). Pada kelompok II selama tahun 1985 upaya isolasi virus dilakukan terhadap semua penderita baik yang pemeriksaannya serologis HI-nya memperlihatkan kenaikan titer 4X atau lebih maupun penderita yang menunjukkan hasil pemeriksaan serologis HI dengan interpretasi "presumptive diagnosis" dan juga penderita yang meninggal. Namun pada tahun 1986, karena keterbatasan dana upaya isolasi virus dilakukan terhadap penderita sesuai dengan kelompok I.

Pada kelompok I upaya isolasi virus dilakukan dengan " mosquito inoculation technique " menurut Rosen dan Gubler (1974), sedangkan pada kelompok II upaya isolasi virus pada tahun 1985 dilakukan dengan "mosquito inoculation technique" dan biakan jaringan yaitu TRA-284 (T. Amboinensis), AP-61 (Ae. Psuedoscutellaris), VERO (Cercophithecus Aethiops Sabeus Kidney) atau LIC-MK2 (Macaca Mulatta Kidney), dan pada tahun 1986 sesuai dengan kelompok I.

Dalam penelitian ini, digunakan beberapa pengertian klinis sebagai berikut :

1. Pembagian derajat penyakit DBD dalam empat derajat ditetapkan berdasarkan patokan WHO (1975), lihat halaman 38.
2. DBD disertai ensefalopati ialah DBD yang disertai demam tinggi, muntah, disertai atau tanpa disertai kejang, dan menurunnya kesadaran berupa sopor atau koma, sedangkan hasil pemeriksaan likour serobrospinal normal.

3.9 Pengolahan Data.

Data yang terkumpul pada penelitian ini diolah secara manual di Laboratorium Analisa Data, Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Ilmu Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia (Kepala Bagian Prof. Widodo Talogo, MPH).

Pengujian statistik dilakukan menurut jenis data yang terkumpul dengan menggunakan uji statistik yang sesuai. Uji statistik yang digunakan dalam analisis data penelitian ini ialah sebagai berikut :

- (a) Uji Chi square (Armitage, 1977). Uji statistik ini digunakan pada pengujian data yang bersifat kualitatif setelah disusun dalam kelas masing-masing.
- (b) Uji deviasi relatif (Armitage, 1977). Uji statistik ini digunakan pada pengujian 2 nilai proporsi atau nilai rata-rata dengan jumlah sampel besar.

(c) Uji Z dua sampel (Bourke dkk, 1985). Uji statistik dengan distribusi Z dipergunakan apabila data pengamatan yang tersedia dianggap mengikuti distribusi normal, dan jumlah pengamatan besar.

Mengingat dalam penelitian ini digunakan beberapa buah sampel yang masing - masing berbeda besarnya, maka penilaian kemaknaan diambil batas yang berbeda. Pada kelompok dengan sampel lebih besar dari 100, batas kemaknaan ditetapkan sebagai berikut :

Sangat bermakna	$p \leq 0,001$
Bermakna	$0,001 < p \leq 0,01$
Tidak bermakna	$p > 0,01$

Pada kelompok dengan sampel kurang dari 100, batas kemaknaan dinyatakan sebagai berikut :

Sangat bermakna	$p \leq 0,01$
Bermakna	$0,01 < p \leq 0,05$
Tidak bermakna	$p > 0,05$

BAB IV

HASIL

Kelompok I (September 1975 - Mei 1978)

Pengamatan klinis dilaksanakan terhadap 358 orang penderita DBD.

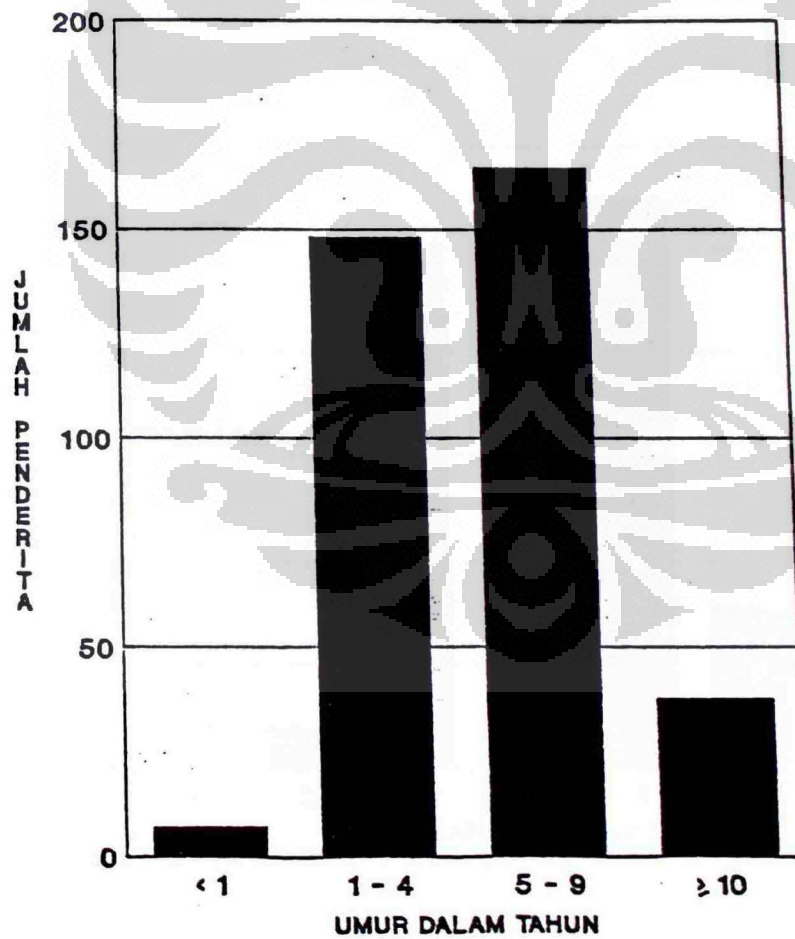
Umur dan jenis kelamin

Umur penderita pada saat dirawat, pertama kali berkisar antara 8 bulan - 13 tahun, terdiri dari 205 orang anak perempuan (57,3%) dan 153 orang anak laki-laki (42,7%), yaitu dalam perbandingan 1,34 : 1.

Apabila distribusi umur penderita digolongkan dalam golongan umur kurang dari 1 tahun, golongan 1-4 tahun, golongan 5-9 tahun dan golongan 10 tahun ke atas, maka akan nampak bahwa 7 orang anak (1,9%) terdapat dalam golongan umur kurang dari 1 tahun, 148 orang anak (41,4%) dalam golongan umur 1-4 tahun, 165 orang anak (46,1%) dalam golongan umur 5-9 tahun dan golongan umur 10 tahun ke atas terdapat 38 orang anak (10,6%). Dengan demikian terlihat bahwa golongan umur penderita di atas 5 tahun lebih banyak dari pada penderita yang berumur di bawah 5 tahun dengan perbandingan 1 : 0,76 (lihat tabel 3 dan gambar 5).

Tabel 3 Jumlah penderita DBD menurut golongan umur,
RSCM 1975 - 1978

Umur (tahun)	Jumlah	Persentase
< 1	7	1,9
1 - 4	148	41,4
5 - 9	165	46,1
≥ 10	38	10,6
Jumlah	358	100,0

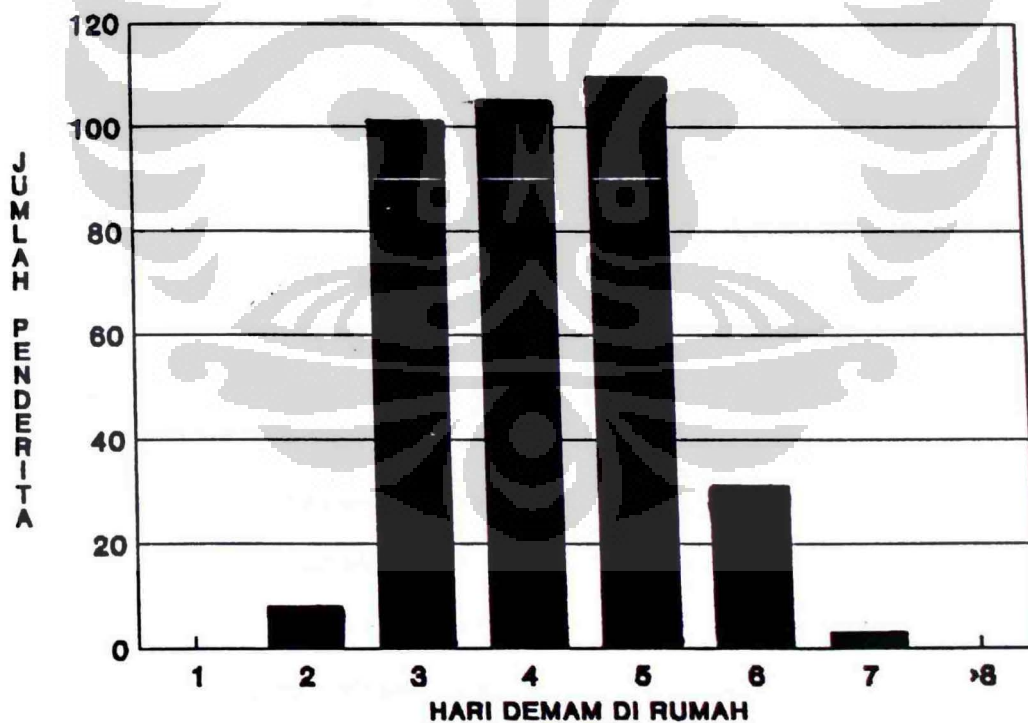


Gambar 5. Distribusi umur penderita kelompok I

Perjalanan penyakit

Demam

Demam sebagai gejala utama terdapat pada semua penderita. Lama demam di rumah sebelum dirawat berkisar antara 2-7 hari (lihat gambar 6).



Gambar 6. Lama demam di rumah pada waktu penderita DBD dirawat, RSCM 1975-1978

Perdarahan

Manifestasi perdarahan yang paling sering ditemukan adalah perdarahan kulit berupa petekia, yaitu 79,1%. Bentuk perdarahan lain yang ditemukan ialah ekimosis (7,8%), epistaksis (17%), perdarahan gusi (4,2%), dan hematuri (1,1%). Uji tourniquet sebagai pemeriksaan untuk menentukan kemungkinan akan terjadinya perdarahan dini ditemukan positif pada 54,5% penderita.

Hematemesis (18,7%) dan melena (17,9%) ternyata biasanya timbul bersamaan dengan renjatan atau lebih sering terjadi apabila renjatan klinis telah diatasi.

Pembesaran hati

Hepatomegali merupakan salah satu patokan diagnosis DBD seperti digariskan oleh WHO (1975). Pada penelitian ini pembesaran hati ditemukan pada 52,8% di antara 358 orang penderita yang diselidiki.

Renjatan

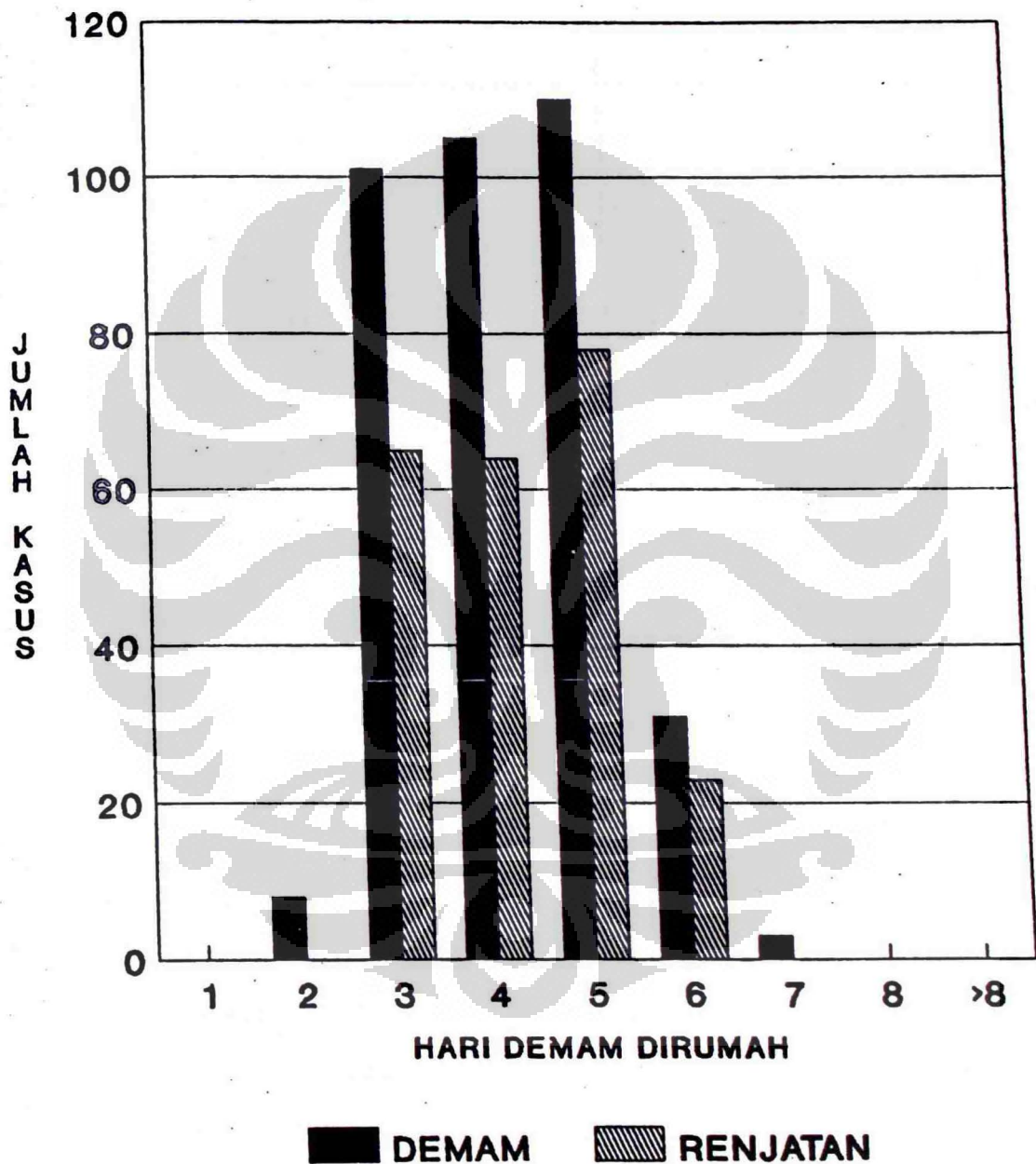
Renjatan ditemukan pada 230 orang penderita (64,3%). Pada 65 orang anak (28,3%) renjatan terjadi setelah menderita demam selama 3 hari, 64 orang anak (27,8%) selama 4 hari, 78 orang penderita (33,9%) selama 5 hari, dan 23 orang penderita (10%) jatuh dalam renjatan pada hari ke-6 demam (lihat tabel 4 dan gambar 7).

Tabel 4 Distribusi lama demam di rumah pada saat terjadinya renjatan pada penderita DBD, RSCM 1975-1978

Lama demam di rumah ketika terjadinya renjatan	Jumlah	%
3	65	28,3
4	64	27,8
5	78	33,9
6	23	10
Jumlah	230	100,0

Gejala klinis lain

Gejala klinis lain dapat dilihat pada tabel 5. Gejala yang sangat menonjol ialah nyeri abdomen terutama di daerah epigastrium (37,4%).



Gambar 7. Lama demam di rumah pada waktu dirawat dan pada saat renjatan penderita DBD kelompok I

Tabel 5 Gejala klinis lain pada penderita DBD,
RSCM 1975 - 1978

Gejala klinis	Jumlah	Persentase
Nyeri abdomen	134	37,4
Muntah	97	27,1
Obstipasi	39	10,9
Kesadaran menurun	33	9,2
Kejang	28	7,8
Nyeri kepala	24	6,7
Batuk	24	6,7
Konjungtivitis	18	5
Diare	16	4,5
Nyeri sendi	14	3,9
Nyeri punggung	12	3,4
Rinitis	10	2,8
Faringitis	8	2,2
Nyeri otot	8	2,2
Pembesaran kelenjar limfa	4	1,1
Splenomegali	4	1,1
Tetraparesis spastis	3	0,8
Hemiparesis	1	0,03

Gejala klinis berupa kejang ditemukan pada 7,8% dan kesadaran menurun pada 9,2% penderita. Gejala nyeri kepala, sendi, punggung dan otot biasanya merupakan keluhan anak besar. Nyeri otot bersifat ringan, nyeri punggung biasanya diderita di daerah lumbal tanpa dapat menetapkan lokasinya secara tepat. Nyeri sendi biasanya terdapat di pergelangan tangan, pergelangan kaki, dan lutut tanpa disertai gejala radang maupun gangguan pergerakan sendi-sendi itu. Pembesaran limpa hanya ditemukan pada 1,1% penderita yang diamati.

Gambaran hematologis

Trombosit

Trombositopeni (jumlah trombosit 100.000/ul atau kurang) yang digariskan oleh WHO sebagai salah satu patokan klinis DBD, ditemukan pada 289 di antara 358 orang penderita (80,7%). Nilai trombosit sama atau lebih rendah dari 100.000 /ul ditemukan pada 102 di antara 128 orang penderita DBD tanpa renjatan (79,7%) dan 187 di antara 230 orang penderita DSS (81,3%). Jumlah trombosit sama atau di bawah 100.000/ul terutama terjadi pada hari ke-3 sampai dengan hari ke-5 demam baik pada penderita DBD tanpa renjatan (lihat tabel 6), maupun pada saat terjadinya renjatan pada kasus-kasus DSS (lihat tabel 7).

Tabel 6 Distribusi lama demam di rumah dan jumlah trombosit pada 128 orang penderita DBD tanpa renjatan, RSCM 1975-1978

Lama demam di rumah (hari)	Jumlah kasus dengan trombosit (per ul)			Jumlah
	<50.000	50.000 - 100.000	>100.000	
2	-	6	2	8
3	2	28	6	36
4	4	23	14	41
5	5	24	3	32
6	-	8	-	8
7	-	3	-	3
Jumlah	11	91	26	128

Tabel 7 Distribusi lama demam di rumah dan jumlah trombosit pada 230 orang penderita DSS, RSCM 1975-1978

Lama demam di rumah (hari)	Jumlah kasus dengan trombosit (per ul)			Jumlah
	<50.000	50.000 - 100.000	>100.000	
3	20	38	7	65
4	17	44	3	64
5	13	45	20	78
6	5	5	13	23
Jumlah	55	132	43	230

Hematokrit

Patokan WHO untuk mencurigai seorang anak menderita DBD (WHO, 1975) ialah hemokonsentrasi yang dibuktikan dengan kenaikan nilai hematokrit dalam stadium akut sebanyak 20% atau lebih dibandingkan dengan nilai hematokrit dalam stadium konvalesen. Pada penelitian ini, 88% penderita yang diamati dalam kurun waktu 1975-1978 memperlihatkan kenaikan hematokrit 20% atau lebih.

Ensefalopati dengue

Patokan untuk membuat diagnosis ensefalopati ialah demam tinggi, muntah, disertai atau tanpa disertai kejang dan menurunnya kesadaran berupa somnolen, sopor, atau koma sedangkan hasil pemeriksaan likour serebrospinal ialah normal. Di antara 358 orang penderita DBD ternyata 33 orang anak (9,2%) memperlihatkan gejala ensefalopati yang diperlihatkan pada tabel 8.

Tabel 8 Gambaran klinis ensefalopati pada 33 orang penderita DBD, RSCM 1975 - 1978

Gejala klinis	Jumlah	%
Demam	33	100
Kesadaran menurun	33	100
Muntah	23	69,7
Nyeri kepala	10	30,3
Kejang	28	84,8
Kelainan neurologis		
hemiparesis	1	3
tetraparesis spastis	3	9,1

Ensefalopati dengue

Patokan untuk membuat diagnosis ensefalopati ialah demam tinggi, muntah, disertai atau tanpa disertai kejang dan menurunnya kesadaran berupa somnolen, sopor, atau koma sedangkan hasil pemeriksaan likour serebrospinal ialah normal. Di antara 358 orang penderita DBD ternyata 33 orang anak (9,2%) memperlihatkan gejala ensefalopati yang diperlihatkan pada tabel 8.

Tabel 8 Gambaran klinis ensefalopati pada 33 orang penderita DBD, RSCM 1975 - 1978

Gejala klinis	Jumlah	%
Demam	33	100
Kesadaran menurun	33	100
Muntah	23	69,7
Nyeri kepala	10	30,3
Kejang	28	84,8
Kelainan neurologis		
hemiparesis	1	3
tetraparesis spastis	3	9,1

Gambaran klinis penderita yang meninggal

Penyebab utama kematian penderita DBD adalah renjatan dan perdarahan. Dalam penelitian ini sejumlah 25 di antara 358 penderita (7%) meninggal. Penyebab utama kematian penderita DBD pada penelitian ini adalah renjatan dan perdarahan.

Hasil pemeriksaan virologis

Dalam kurun waktu September 1975 sampai dengan Mei 1978 (2 tahun 9 bulan), virus dengue berhasil diisolasi dari 62 di antara 266 pemeriksaan yang dilakukan (23,3%). Serotipe virus dengue yang berhasil diisolasi ialah berturut-turut Den-1 (6), Den-2 (16), Den-3 (37), dan Den-4 (3), sebagaimana terlihat pada tabel 9. Pada tabel tersebut terlihat bahwa dominasi Den-3 berkaitan erat dengan berat penyakit yaitu perdarahan gastro-intestinal (61), ensefalopati (77%), renjatan (65%) dan yang meninggal (82,3%).

MILIK PERPUSTAKAAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
U.I.

Tabel 9 Distribusi serotipe virus dengue yang berhasil diisolasi pada kejadian perdarahan saluran cerna, ensefalopati, renjatan dan kematian yang terdapat pada penderita DBD, RSCM 1975-1978

Manifestasi klinis	Serotipe virus				Jumlah (62)	%
	Den-1 (6)	Den-2 (16)	Den-3 (37)	Den-4 (3)		
Hematemesis dan/ atau melena	2	2	11	1	18/62	29
		(11/18=61%)				
Ensefalopati	-	3	10	-	13/62	20,9
		(10/13=77%)				
Renjatan	4	9	26	1	40/62	64,5
		(26/40=65%)				
Meninggal	-	3	14	-	17/62	27,4
		(14/17=82,3%)				

Kelompok II (Januari 1985 - Desember 1986)

Pengamatan klinis dilaksanakan terhadap 744 orang penderita DBD.

Umur dan jenis kelamin

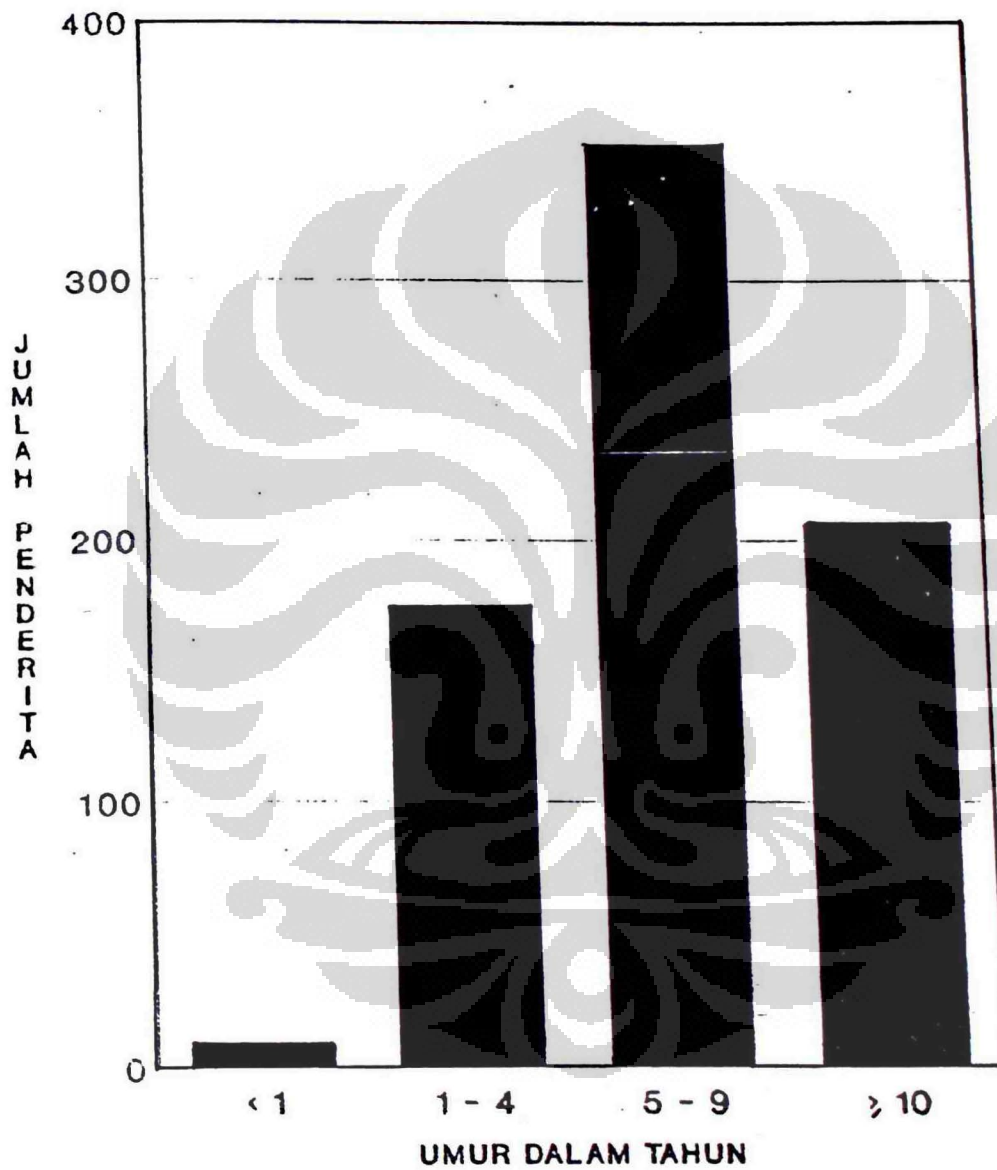
Umur penderita pada waktu dirawat pertama kali berkisar antara 6 bulan - 16 tahun, terdiri dari 398 orang anak perempuan (53,5%) dan 346 orang anak laki-laki (46,5%), yaitu dengan perbandingan antara perempuan dan laki-laki

1,15 : 1. Dari distribusi umur penderita dapat dilihat bahwa golongan umur penderita dbd di atas 5 tahun lebih banyak daripada penderita yang berumur di bawah 5 tahun (lihat tabel 10 dan gambar 7).

Tabel 10 Jumlah penderita DBD menurut golongan umur,

RSCM 1985 - 1986

Umur (tahun)	Jumlah	Persentase
< 1	9	1,2
1 - 4	175	23,5
5 - 9	353	47,5
> 10	207	27,8
Jumlah	744	100,0



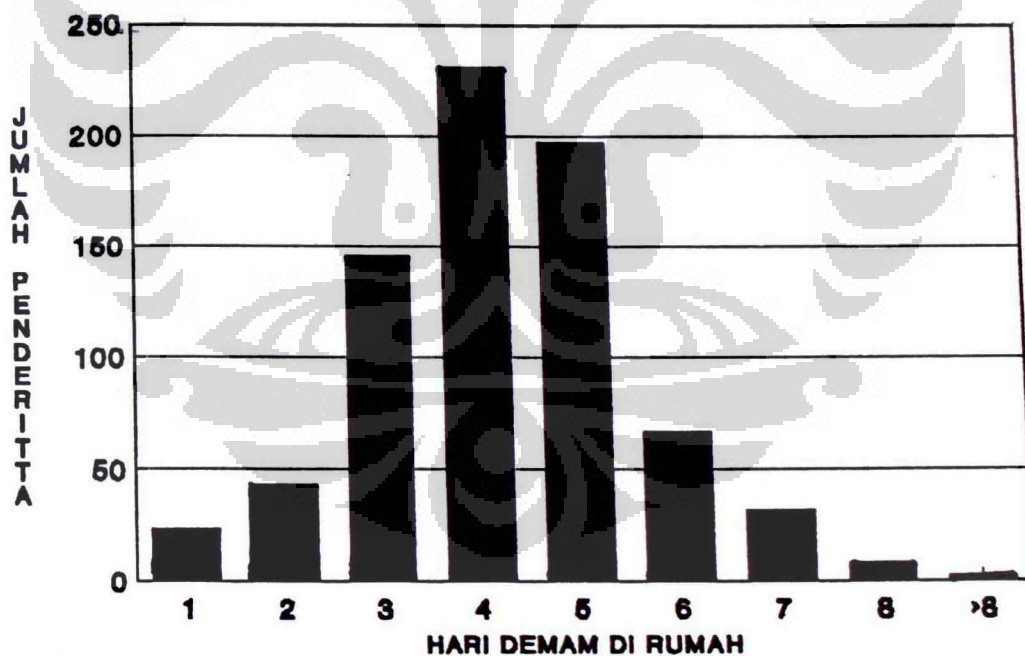
Gambar 8 Distribusi golongan umur penderita DBD (kelompok II)

Perjalanan penyakit

Pada kelompok II, penyakit mulai secara mendadak dengan adanya demam disertai muntah dan rasa nyeri perut.

Demam

Lama demam di rumah sebelumnya dirawat berkisar antara 1-8 hari (lihat gambar 9).



Gambar 9 Lama demam di rumah pada waktu penderita DBD dirawat, RSCM 1985-1986

Dari gambar 9 terlihat bahwa 23 orang anak (3,1%) pada waktu dirawat sudah menderita demam selama 1 hari, 43 orang anak (5,8%) selama 2 hari, 146 orang anak (19,6%) selama 3 hari, 231 orang anak (31,0%) selama 4 hari, 197 orang anak (26,5%) selama 5 hari, 67 orang anak (9,0%) selama 6 hari, 31 orang anak (4,2%) selama 6 hari, 3 orang anak (0,4%) menderita selama 8 hari demam dan akhirnya 2 orang anak (0,3%) sudah menderita demam lebih dari 8 hari pada waktu dirawat.

Manifestasi perdarahan

Uji tourniquet sebagai usaha untuk mengetahui kemungkinan akan terjadinya perdarahan dini, ditemukan positif pada 52,9% di antara 744 penderita DBD yang diselidiki. Petekia ditemukan pada 369 orang anak (49,6%), ekimosis pada 52 orang anak (7,0%), epitaksis 20,9%, perdarahan gusi pada 83 orang anak (11,2%), hematemesis pada 70 orang anak (9,4%), melena pada 122 orang anak (16,4%).

Pembesaran hati

Pembesaran hati ditemukan pada 477 orang anak atau 64,1% di antara 744 orang penderita yang diselidiki.

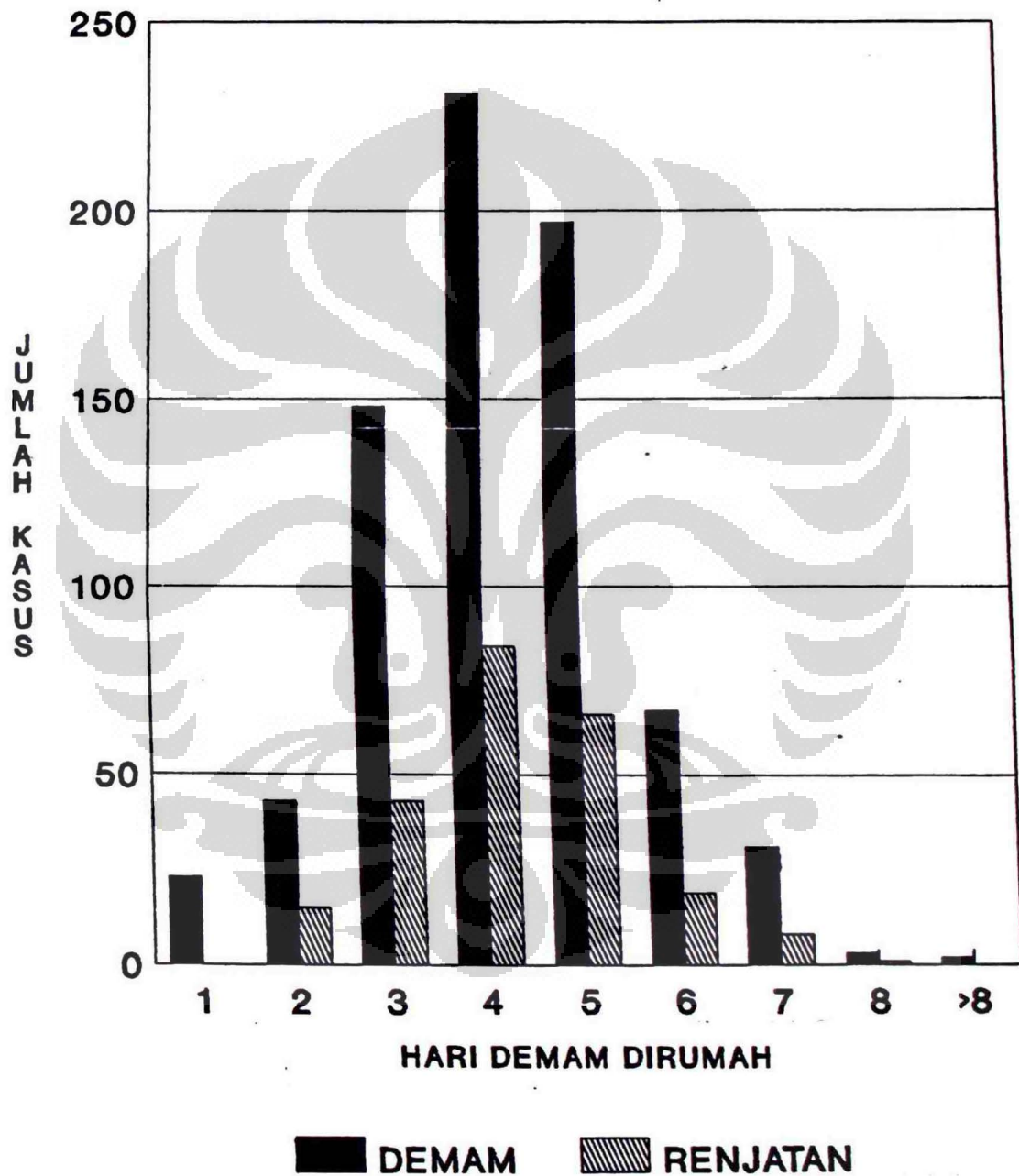
Renjatan

Renjatan ditemukan pada 236 orang penderita (31,7%) yang umumnya terjadi setelah 4 sampai 5 hari demam di rumah. Distribusi angka kejadian lama demam di rumah dan terjadinya

renjatan adalah sebagai berikut; 15 orang anak (6,4%) telah menderita demam selama 2 hari, 45 orang penderita (19,1%) selama 3 hari, 79 orang penderita (33,5%) selama 4 hari, 67 orang anak (28,4%) selama 5 hari, 20 penderita (8,5%) pada 6 hari, 6 orang anak (2,5%) pada 7 hari dan 4 orang penderita (1,6%) jatuh dalam renjatan pada hari ke-8 atau lebih (lihat tabel 11 dan gambar 10). Perlu diperhatikan bahwa renjatan dapat pula terjadi setelah hari ke-7 demam.

Tabel 11 Distribusi lama demam di rumah pada saat renjatan pada penderita DBD, RSCM 1985-1986

Lama demam di rumah ketika renjatan terjadi (hari)	Jumlah	Persentase
2	15	6,4
3	45	19,1
4	79	33,5
5	67	28,4
6	20	8,5
7	6	2,5
8	2	0,8
>8	2	0,8
J u m l a h	236	100,0



Gambar 10. Lama demam di rumah (dalam %) pada saat dirawat dan pada saat renjatan penderita DBD (kelompok II)

Gejala klinis lain

Gejala klinis lain dapat dilihat dalam tabel 12. Gejala yang sangat menonjol adalah muntah dan nyeri di daerah abdomen, terutama di daerah epigastrium yaitu masing-masing 56,7% dan 61,8%.

Tabel 12 Gejala klinis lain pada 744 orang penderita DBD, RSCM 1985 - 1986

Gejala klinis	Jumlah	Persentase
Muntah	422	56,7
Nyeri perut	460	61,8
Nyeri kepala	273	36,2
Batuk	288	38,7
Mual	251	33,3
Kesadaran menurun	134	18,0
Radang tenggorok	231	31,0
Kejang	34	4,6
Tetraparesis spastis	2	0,3
Atropi pupil	2	0,3

Gambaran hematologis

Trombosit

Trombositopeni (jumlah trombosit 100.000/ul atau kurang)

ditemukan pada 477 di antara 744 orang penderita (64,1%). Nilai trombosit lebih rendah dari 100.000/ul, ditemukan pada 279 di antara 508 orang penderita DBD tanpa renjatan (54,9%) dan 198 di antara 236 orang penderita DSS (83,9%). Distribusi lama demam di rumah dan jumlah trombosit pada penderita DBD (tanpa / dengan renjatan) dapat dilihat pada tabel 13 dan 14. Trombositopeni terutama terjadi pada hari ke-3 sampai dengan hari ke-5 demam. Begitu pula pada penderita DSS, trombositopeni terutama terjadi pada saat renjatan yaitu pada hari ke-3 sampai dengan hari ke-5 demam.

Tabel 13 Distribusi lama demam di rumah dan jumlah trombosit pada 508 orang penderita DBD tanpa renjatan, RSCM 1985 -1986

Lama demam di rumah (hari)	Jumlah kasus dengan trombosit/ul			Jumlah
	<50.000	50.000 - 100.000	>100.000	
1	1	8	8	17
2	2	10	22	34
3	4	38	60	102
4	7	78	61	146
5	6	76	51	133
6	3	30	16	49
7	2	11	11	24
>> 8	0	3	0	3
Jumlah	25	254	229	508

Tabel 14 Distribusi lama di rumah dan jumlah trombosit pada
236 orang penderita DSS, RSCM 1985-1986

Lama demam di rumah (hari)	Jumlah kasus dengan trombosit/ul			Jumlah
	<50.000	50.000 - 100.000	>100.000	
2	6	7	2	15
3	13	26	6	45
4	16	50	13	79
5	15	45	7	67
6	5	9	6	20
7	1	3	2	6
>> 8	1	1	2	4
Jumlah	53	145	38	236

Hematokrit

Pada kelompok II 66,6% penderita yang diamati dalam kurun waktu tahun 1985-1986 memperlihatkan kenaikan hematokrit 20% atau lebih.

Ensefalopati dengue

Di antara 744 orang penderita DBD ditemukan 21 orang anak yang memperlihatkan gejala ensefalopati yaitu pada semua penderita didapati demam tinggi, kesadaran menurun dan likour normal. Selain itu, muntah terjadi pada 15 orang penderita ensefalopati (71,4%), kejang pada 11 orang

penderita (52,4%), nyeri kepala pada 3 orang anak (14,3%), tetraparese spastik dan atrofi pupil pada masing-masing 2 orang anak (9,5%) sebagaimana terlihat pada tabel 15.

Tabel 15 Gambaran klinis ensefalopati pada 21 orang penderita DBD, RSCM 1985-1986

Gejala klinis	Jumlah	Persentase
Demam	21	100
Kesadaran menurun	21	100
Muntah	15	71,4
Nyeri kepala	3	14,3
Kejang	11	52,4
Kelainan neurologis		
Tetraparesis spastis	2	9,5
Atrofi pupil	2	9,5

Gambaran klinis penderita yang meninggal

Enam belas di antara 744 orang penderita (2,2%) pada kelompok II meninggal. Penyebab utama kematian penderita DBD pada kelompok ini adalah renjatan dengan perdarahan.

Hasil pemeriksaan virologis

Dalam kurun waktu Pebruari 1985 sampai dengan Desember 1986 (24 bulan) virus dengue berhasil diisolasi dari 79 orang penderita. Serotipe virus dengue yang berhasil

diisolasi ialah berturut-turut Den-1 (11), Den-2 (40), Den-3 (23) dan Den-4 (5). Tabel 16 memperlihatkan distribusi virus dengue yang berhasil diisolasi pada kejadian perdarahan saluran cerna, ensefalopati, renjatan dan kematian penderita.

Dari tabel ini ternyata Den-2 yang berdominasi hanya berkaitan erat dengan perdarahan gastro-intestinal (68,9%) tetapi tidak terlalu berkaitan dengan renjatan, ensefalopati dan yang meninggal. Sebaliknya Den-3 lebih erat kaitannya dengan ensefalopati (77,4%), renjatan (53,3%) dan yang meninggal (66,7%) dari pada dengan perdarahan gastro-intestinal.

Tabel 16 Distribusi virus dengue yang berhasil diisolasi pada kejadian perdarahan saluran cerna, ensefalopati, renjatan dan kematian pada penderita DBD, RSCM 1985-1986.

Manifestasi klinis	Serotipe virus				Jumlah (79)	%
	Den-1 (11)	Den-2 (40)	Den-3 (23)	Den-4 (5)		
Hematemesis dan/ atau melena	4	20 (20/29=68,9%)	5	-	29/79	36,7
Ensefalopati	-	2	5 (5/7=77,4%)	-	7/79	8,9
Renjatan	4	3	8 (8/15=53,3%)	-	15/79	18,9
Meninggal	-	1	2 (2/3=66,7%)	-	3/79	3,8

BAB V

PEMBAHASAN

Telah diteliti kembali 744 orang penderita demam berdarah dengue (DBD) yang diagnosisanya disokong hasil serologis dan/atau virologis dan dirawat di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSCM Jakarta selama periode 2 tahun yaitu dari tanggal 1 Januari 1985 sampai dengan 31 Desember 1986. Hasil tersebut kemudian dibandingkan dengan hasil penelitian terhadap penderita-penderita yang mengalami sakit yang sama dalam kurun waktu 2 tahun 8 bulan, yaitu dari bulan September 1975 sampai dengan Mei 1978. Dengan demikian dapatlah diketahui apakah terdapat suatu perubahan dalam gambaran klinis penderita DBD selama kurun waktu 10 tahun terakhir ini.

Umur

Pada kelompok I maupun kelompok II, umur penderita DBD yang dirawat terbanyak terdapat pada umur antara 1-9 tahun (lihat tabel 17 dan gambar 8). Hal yang serupa telah dilaporkan dari negara-negara Asia Tenggara lainnya (Chan, 1987; Songco dkk., 1987; Nimmannitya, 1987). Akan tetapi apabila ditinjau dari golongan umur 1-4 tahun dan 5-9 tahun, maka akan terlihat bahwa pada kelompok I perbandingan antara kedua golongan umur itu hampir seimbang, yaitu masing-masing 41,4% dan 46,1% (lihat tabel 3 dan gambar 4 serta tabel 17 dan gambar 10).

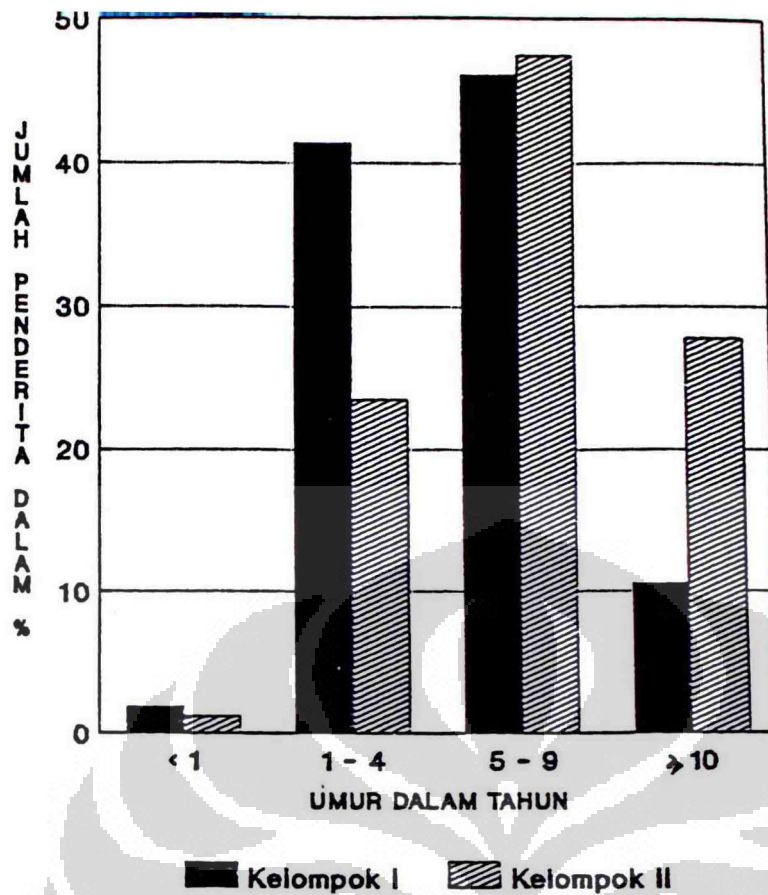
Namun pada kelompok II nampak sekali suatu perbedaan yang mencolok antara golongan umur 1-4 tahun dengan 5-9 tahun, yaitu masing-masing 23,52% dan 47,45% (lihat tabel 10 dan 17 serta gambar 6 dan 10). Gambaran tersebut di atas akan terlihat lebih jelas apabila membandingkan masing-masing golongan umur dalam persen pada kedua kelompok (lihat gambar 10). Pada gambar ini terlihat bahwa pada perbandingan kelompok I dan kelompok II menurut golongan umur masing-masing adalah 1,9% dan 1,2% pada umur di bawah 1 tahun, 41,4% dan 23,5% pada umur antara 1-4 tahun, 46,1% dan 47,5% pada umur antara 5-9 tahun serta 10,6% dan 27,8% pada umur di atas 10 tahun.

Tabel 17 Hubungan antara jumlah penderita DBD kelompok I dan kelompok II menurut golongan umur, di RSCM.

Umur (Tahun)	Kelompok I		Kelompok II	
	Jumlah	%	Jumlah	%
< 1	7	1,9	9	1,2
1 - 4	148	41,4	175	23,5
5 - 9	165	46,1	353	47,5
> 10	38	10,6	207	27,8
Jumlah	358	100,0	744	100,0

Menurut pengujian statistik uji Z dua sampel :

$$Z = 6,2539 ; p < 0,01$$



Gambar 11 Jumlah penderita DBD (dalam %) menurut golongan umur kelompok I dan kelompok II

Dengan demikian terlihat bahwa pada penderita DBD yang dirawat pada tahun 1985-1986 cenderung berumur lebih tua. Hal yang serupa telah dilaporkan dari Malaysia (George, 1987) dan Thailand, yaitu 69,4% di antara penderita DBD yang dirawat pada tahun 1985 ialah kelompok penderita berumur 5-9 tahun (Nimmannitya, 1987).

Sebab kecenderungan penderita berumur lebih tua belumlah jelas, tetapi mungkin hal tersebut sebagian dapat diterangkan oleh hipotesis "the secondary heterologous infection". Pada hipotesis ini dinyatakan bahwa manifestasi DBD akan terlihat apabila terdapat infeksi ulang oleh virus dengue yang berlainan serta adanya suatu tenggang waktu tertentu (6 bulan - 5 tahun) antara kedua infeksi tersebut.

Selain itu, karena kota Jakarta termasuk daerah endemis (Dep. Kes. RI, 1981) serta selalu terdapat dua atau lebih serotipe virus dengue secara endemis sejak tahun 1975 (Suharyono, 1986), maka lebih besar kemungkinan secara progresif akan terlihat suatu kecenderungan untuk terjadi manifestasi DBD pada golongan umur yang meningkat dengan bertambahnya waktu.

Gambaran hal tersebut di atas terlihat pada survei, yang dilakukan di Malaysia pada tahun 1984 (George, 1987). Ternyata dengan bertambahnya umur, persentase seropositif untuk keempat tipe dengue meningkat. Pada anak di bawah umur 6 tahun, jumlah seropositif untuk keempat tipe dengue adalah 14,9%. Di atas umur 6 tahun jumlah ini menjadi 41% dan meningkat lagi menjadi 81,6% pada umur 11 tahun. Persentase ini berkurang sedikit pada umur antara 12-14 tahun (kecuali untuk Den-4, yaitu 8-10 tahun), namun mencapai 92,1% pada umur 15 tahun. pada umur 17 tahun persentase menjadi 98,4% dan pada umur 18 tahun menjadi 100%.

Demam

Apabila ditinjau dari lama demam di rumah waktu penderita DBD dirawat, terlihat bahwa tidak ada penderita pada kelompok I yang datang sebelum hari kedua demam, tetapi baru 8 penderita (2,2%) dirawat pada hari kedua demam di rumah, sedangkan pada kelompok II sudah terdapat 23 penderita (3,1%) yang datang pada hari pertama demam (lihat gambar 9).

Hiperpireksia, kejang dan kekhawatiran orang tua umumnya merupakan alasan mengapa pada kelompok II, 23 orang penderita dengan demam satu hari dibawa berobat ke rumah sakit (lihat gambar 7). Dengan demikian perbedaan antara kelompok I dan kelompok II dalam perihal datangnya penderita DBD lebih awal, disebabkan di samping kekhawatiran orang tua juga karena kewaspadaan serta ketajaman klinis para dokter dalam hal menegakkan diagnosis dini telah kian meningkat, di samping itu masyarakat lebih waspada akan penyakit ini setelah mendapat penerangan melalui usaha penyuluhan kesehatan masyarakat selama tahun-tahun terakhir ini. Di samping itu masyarakat lebih waspada akan penyakit ini setelah mendapat penerangan melalui usaha penyuluhan kesehatan masyarakat selama tahun-tahun terakhir ini.

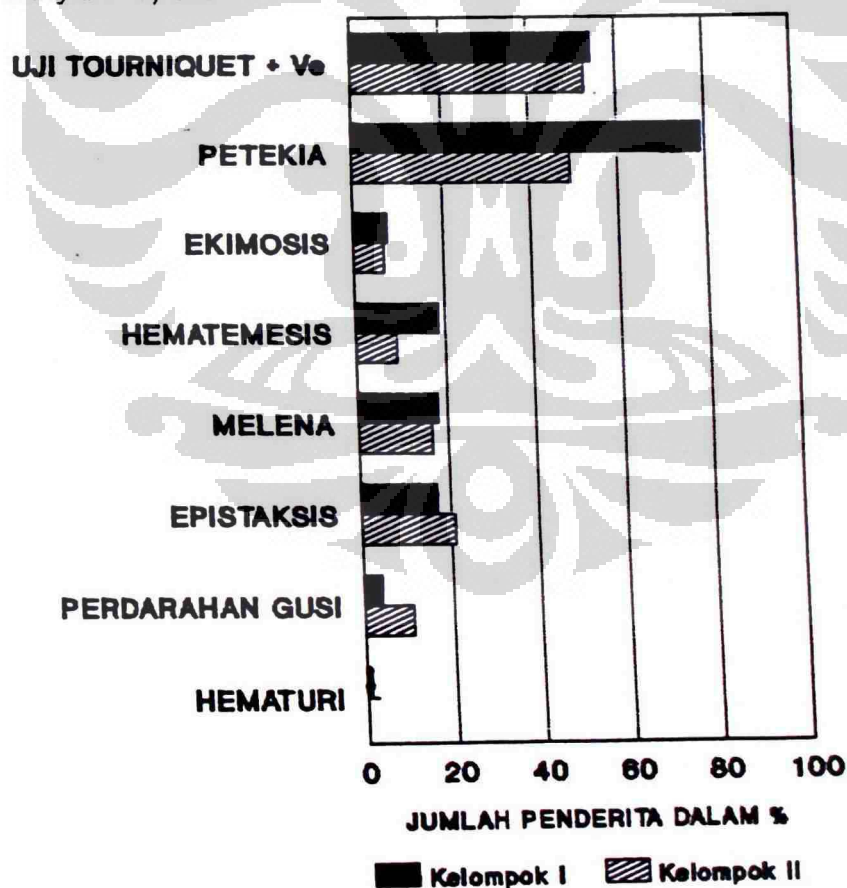
Perlu diperhatikan bahwa pada kelompok II masih terdapat penderita DBD yang datang setelah demam 7 hari di rumah, yaitu sebanyak 10 orang penderita (1,3%). Namun, pada kelompok I tidak terdapat penderita DBD yang datang setelah hari ke-6 demam. Sebab terjadi hal tersebut tidak diketahui oleh penulis, namun adanya penderita DBD yang datang setelah 7 hari demam perlu diwaspadai.

Manifestasi perdarahan

Manifestasi perdarahan berupa melena pada kedua kelompok tidak memperlihatkan perbedaan yang nyata (masing-masing 17,9% pada kelompok I dan 16,4% pada kelompok II). Hasil pemeriksaan uji tourniquet yang positif sebagai suatu tanda awal akan kemungkinan terjadinya suatu perdarahan dini

juga tidak memperlihatkan perbedaan yang nyata antara kedua kelompok, masing-masing 54,5% pada kelompok I dan 52,9% pada kelompok II. Perbedaan yang nyata adalah kejadian petekia dan hematemesis. Pada kejadian perdarahan petekia perbedaannya adalah masing - masing 79,1% pada kelompok I dan 49,6% pada kelompok II. Pada kejadian perdarahan saluran cerna hematemesis terdapat masing-masing 18,7% pada kelompok I dan 9,4 pada kelompok II (lihat gambar 12).

Manifestasi perdarahan lainnya adalah epistaksis 17% dan 20,9% kemudian, ekimosis 7,8% dan 8,0% serta perdarahan gusi 4,2% dan 11,2% pada masing-masing kelompok I dan kelompok II. Sedangkan hematuri hanya terdapat pada kelompok I sebanyak 1,1%.



Gambar 12 Perbandingan manifestasi perdarahan (dalam %) pada kelompok I dan kelompok II

Gangguan hemostasis pada DBD/DSS disebabkan oleh berbagai mekanisme (vaskulopati, trombositopeni, disfungsi trombosit, dll) namun menurut Funahara dkk. (1983), trombositopeni merupakan faktor utama gangguan hemostasis pada infeksi dengue. Pada penelitian ini (tabel 17), terlihat bahwa perdarahan gastro-intestinal berhubungan secara sangat bermakna dengan trombositopeni ($p < 0,001$). Hal yang serupa juga telah ditemukan oleh Israngkura dkk. (1987), namun nilai trombosit yang rendah tidak selalu menyebabkan perdarahan yang lebih hebat dibandingkan dengan nilai trombosit tinggi. Hal itu dapat dilihat pada tabel yang sama.

Tabel 17 Hubungan antara trombositopeni dengan perdarahan gastro-intestinal pada penderita DBD/DSS kelompok II

Perdarahan gastro-intestinal	Trombositopeni (trombosit $< 100.000/u1$)		Jumlah
	Ada	Tidak ada	
Ada	186	64	250
Tidak ada	291	203	494
Jumlah	477	267	744

$$\chi^2 = 17,3176 ; df = 1 ; p < 0,001$$

Pembesaran hati

Pembesaran hati pada dua kelompok adalah kurang lebih sama, yaitu 52,8% di antara 358 orang penderita (kelompok I) dan 64,1% di antara 744 orang penderita (kelompok II). Persentase ini hampir sama dengan yang ditemukan oleh Abdul Rivai dkk. (1972) di Bandung, tetapi berbeda dengan apa yang ditemukan oleh Kho dkk. (1972), yaitu 78% maupun oleh Sumarmo dkk. (1973) yaitu 81% di Jakarta serta Moeljono dkk. (1972), 36,6% di Semarang. Dengan demikian terlihat bahwa pembesaran hati tidak merupakan gejala klinis yang secara konsisten ditemukan pada penderita DBD. Pada penelitian ini, keempat serotipe virus dengue ditemukan dengan dominasi dengue tipe 3 pada kelompok I serta virus dengue tipe 2 pada kelompok II. Dengan demikian belum dapat ditentukan apakah gejala pembesaran hati sangat berkaitan dengan strain serotipe virus dengue penyebab sebagaimana diduga oleh Eram dkk. (1979). Namun, penelitian gejala klinis ini perlu terus dilakukan terutama pada waktu terjadi wabah di suatu daerah/negara untuk membuktikan kebenaran dugaan tersebut di atas.

Renjatan

Secara keseluruhan pada kedua kelompok renjatan terjadi terutama pada hari ketiga sampai dengan hari kelima demam (90% pada kelompok I dan 80,9% pada kelompok II). Sangat menarik bahwa pada kelompok II, di antara 236 orang penderita dengan renjatan, 15 (6,4%) menderita demam selama

2 hari, sedangkan pada kelompok I renjatan paling awal terjadi pada hari ketiga demam (lihat tabel 4, 15 dan gambar 7 serta 10). Tiga koma delapan persen di antara 236 orang penderita dengan renjatan pada kelompok II menderita demam selama 7 hari atau lebih (lihat tabel 15 dan gambar 10). Hal yang serupa telah ditemukan oleh Sumarmo dkk. pada tahun 1973, tetapi hanya pada 0,5% di antara 180 orang penderita DBD dengan konfirmasi sero-virologis. Sebab dari hal ini belum diketahui tetapi penulis menduga ada kaitannya dengan dominasi virus penyebab (lihat tabel 15), namun sebab yang sebenarnya perlu pengamatan dan penelitian lebih lanjut terutama pada waktu terjadi satu letusan wabah.

Oleh karena pada penderita DBD renjatan dapat terjadi pada hari-hari yang lebih awal maupun yang lebih lanjut ini memerlukan peningkatan kewaspadaan.

Gejala klinis lain

Gejala klinis lain dapat dilihat pada tabel 5 dan tabel 14. Gejala yang sangat mencolok ialah tingginya persentase nyeri perut baik pada kelompok I (37,4%), maupun pada kelompok II (61,8%). Hampir semua negara di kawasan Asia Tenggara melaporkan gejala-gejala ini dalam frekuensi yang tinggi, yaitu Vu-Thi-Thoa di Saigon sebesar 12,5% (1966), Goldsmith dkk. di Singapura 26% (1966), Kho dkk. di Jakarta (1972a) dan Sumarmo dkk. (1975) pada tahun 1973 menemukan

setinggi 4%, Moeljono dkk. di Semarang 43,3% (1975), serta Eram dkk. di Yogyakarta 42,1% (1979).

Pada penelitian ini terlihat bahwa pada kelompok II, nyeri perut tidak berhubungan bermakna ($p > 0,01$) dengan kejadian hepatomegali, sebagaimana terlihat pada tabel 19 dan 20, maupun dengan perdarahan gastro-intestinal ($p > 0,01$) sebagaimana terlihat pada tabel 21 dan 22. Hal tersebut berbeda dengan apa yang telah diketemukan oleh Fabie (1966) dan Sumarmo (1983) maupun yang ditemukan oleh George (1987) di Malaysia.

Menurut Fabie (1966), gejala ini apabila hebat sering sekali mendahului terjadinya perdarahan dalam saluran cerna. Lim dkk. (1966) menganggap gejala ini sebagai pertanda adanya perdarahan gastro-intestinal dan perlu diteliti sampai terdapat bukti tidak adanya perdarahan gastro-intestinal.

Pada kelompok I terdapat hubungan yang sangat bermakna antara nyeri perut dengan perdarahan gastro-intestinal ($p < 0,001$) pada penderita DSS (lihat tabel 23). Namun, pada kelompok II tidak ditemukan hubungan antara nyeri perut dengan perdarahan gastro-intestinal ($p > 0,01$) baik pada DBD tanpa renjatan maupun pada DSS. Selain itu pada penelitian ini dengan uji deviasi relatif untuk proporsi, dapat diperlihatkan bahwa ada perbedaan bermakna dalam angka kejadian nyeri perut di antara kelompok I dan kelompok II. Dengan demikian dapat dikatakan walaupun angka kejadian

nyeri perut lebih besar pada kelompok II namun tidak menunjukkan hubungan yang bermakna dengan DBD pada tahun-tahun terakhir ini. Sebab terjadi hal tersebut di atas tidak diketahui oleh penulis, namun mungkin berkaitan dengan dominasi virus yang beredar atau oleh karena adanya "strain" virus yang lain. Dugaan ini perlu dibuktikan lebih lanjut terutama pada saat terjadinya letusan DBD.

Walaupun gejala nyeri perut tidak merupakan patokan klinis WHO (1975) untuk mencurigai seseorang menderita DBD, namun tingginya persentase gejala nyeri perut ini di Jakarta perlu mendapat perhatian.

Tabel 19 Hubungan antara gejala nyeri perut dengan hepatomegali pada penderita DBD tanpa renjatan
(kelompok II)

Nyeri perut	Hepatomegali		Jumlah
	Ada	Tidak Ada	
Ada	165	131	296
Tidak ada	138	74	212
Jumlah	303	205	508

$$x^2 = 4.1076 \quad ; \quad df = 1 \quad ; \quad p > 0.01$$

Tabel 20 Hubungan antara gejala nyeri perut dengan hepatomegali pada penderita DSS (kelompok II)

Nyeri perut	Hepatomegali		Jumlah
	Ada	Tidak ada	
Ada	122	42	164
Tidak ada	52	19	71
Jumlah	174	61	235

$$x^2 = 0,0005 \quad ; \quad df = 1 \quad ; \quad p > 0,01$$

Tabel 21 Hubungan antara gejala nyeri perut dengan perdarahan gastro-intestinal pada penderita DBD (kelompok II)

Nyeri perut	Perdarahan gastro-intestinal		Jumlah
	Ada	Tidak ada	
Ada	106	354	460
Tidak ada	74	210	284
Jumlah	180	564	744

$$\chi^2 = 0,7126 ; df = 1 ; p > 0.01$$

Tabel 22 Hubungan antara gejala nyeri perut dengan perdarahan gastro-intestinal pada penderita DBD tanpa renjatan (kelompok II)

Nyeri perut	Perdarahan gastro-intestinal		Jumlah
	Ada	Tidak ada	
Ada	51	245	296
Tidak ada	46	166	212
Jumlah	97	411	508

$$\chi^2 = 1,3204 ; df = 1 ; p > 0.01$$

MILIK PERPUSTAKAAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
U.I.

Tabel 23 Hubungan antara gejala nyeri perut dengan perdarahan gastro-intestinal pada penderita DSS (kelompok I).

Nyeri perut	Perdarahan gastro-intestinal		Jumlah
	Ada	Tidak ada	
Ada	34	57	91
Tidak ada	0	139	139
Jumlah	34	196	230

$$\chi^2 = 58,0312 ; df = 1 ; p < 0,001$$

Manifestasi lain yang perlu mendapat perhatian ialah trombositopeni, radang tenggorok, batuk serta gejala yang menunjukkan suatu ensefalopati dengue (akan dibahas tersendiri).

Trombositopeni

Trombositopeni (jumlah trombosit lebih rendah dari 100.000/ul) yang digariskan oleh WHO (1975) sebagai salah satu patokan klinis DBD, ditemukan pada 80,7% penderita DBD pada kelompok I, dan pada 64,1% penderita DBD kelompok II.

Pada kelompok I tidak terdapat kasus DSS pada demam hari ke-2, akan tetapi pada kelompok II sudah terjadi renjatan disertai trombositopeni pada ¹⁵13 dari 236 penderita DSS (^{6.4}5,51%). Renjatan yang terjadi antara hari ke-3 sampai dengan hari ke-5 demam disertai trombositopeni terdapat pada 197 dari 230 kasus DSS (85,7%) pada kelompok I sedangkan pada

kelompok II hal tersebut terjadi pada 165 dari 236 kasus DSS (69,9%), lihat tabel 14. Pada hari ke-6 demam renjatan disertai trombositopeni terdapat pada 10 dari 230 kasus DSS (4,4%) pada kelompok I. Selanjutnya pada kelompok I tidak terjadi renjatan setelah hari ke-7 demam, sebaliknya pada kelompok II kasus DSS yang disertai dengan trombositopeni terdapat pada 6 dari 236 kasus (2,5%) dengan renjatan. Dengan demikian terlihat bahwa trombositopeni terbanyak terdapat pada hari ke-3 sampai hari ke-5 demam di rumah, seiring dengan waktu terjadinya renjatan pada kedua kelompok (lihat tabel 14 dan 24).

Tabel 24 Hubungan antara hari demam di rumah trombositopeni dan terjadinya renjatan (kelompok I dan II).

Trombositopeni (trombosit \leq 100.000/ul)				
Hari demam	Kelompok I (n = 230)		Kelompok II (n = 236)	
	%	Jumlah	%	Jumlah
2	-	-	5,5	13
3	25,2	58	16,5	39
4	26,5	61	28,0	66
5	25,2	58	25,4	60
6	4,4	10	5,9	14
7	-	-	1,7	4
8	-	-	-	0
> 8	-	-	0,85	2
Jumlah	81,3	187	83,9	198

Perbandingan antara jumlah trombosit dengan perdarahan yang terjadi pada kedua kelompok dapat dilihat pada tabel 25. Disini terlihat bahwa trombositopeni sebanding dengan perdarahan klinis yang terjadi kecuali pada perdarahan gusi.

Tabel 25 Perbandingan antara trombositopeni dengan perdarahan (Kelompok I dan Kelompok II).

Trombositopeni (trombosit \ll 100.000/u1)				
Manifestasi klinis *)	Kelompok I		Kelompok II	
	(n=289, 289/358=80,7%)		(n=477, 477/744=64,1%)	
	Jumlah	%	Jumlah	%
Perdarahan:				
- Petekia	383	79,1	236	31,7
- Uji tourniquet	195	54,5	258	34,7
- Ekimosis	28	7,8	44	5,9
- Epistaksis	61	17,0	103	13,8
- Perdarahan gusi	15	4,2	81	10,8
- Hematemesis	67	18,7	70	9,4
- Melena	64	17,9	122	16,4
- Hematuri	1	0,3	0	0,0

*) Pada seorang penderita dapat terjadi lebih daripada satu manifestasi perdarahan

Batuk dan radang tenggorok

Pada penelitian ini radang tenggorok terdapat 2,2% di antara kelompok I dan 31,0% di antara kelompok II. Batuk ditemukan berturut-turut pada 6,7% penderita kelompok I, dan 38,7% penderita kelompok II.

Gejala infeksi saluran nafas atas (ISNA) merupakan gejala yang sering ditemui pada penderita DBD dalam kekerapan antara 25-69,3% (Kho dkk., 1972a; Palenkahu dkk., 1972; Abdul Rivai dkk., 1972; Ismangun dkk., 1972). Moeljono dkk. (1975) menemukannya pada 36,6% kasus yang serologis positif dengan dominasi virus dengue tipe 2. Namun demikian, menurut Palenkahu dkk (1972), sangat sulit untuk menentukan apakah gejala ISNA itu merupakan bagian dari gejala-gejala yang disebabkan oleh infeksi arbovirus atau merupakan gejala dari penyakit menular lain yang terdapat secara kebetulan pada saat terjadinya infeksi arbovirus.

Pada penelitian ini ternyata perbedaan mencolok dalam angka kejadian gejala ISNA antara kelompok I dan kelompok II dengan pengujian deviasi untuk proporsi, berbeda bermakna ($p < 0,01$). Sebab terjadinya perbedaan tersebut belum diketahui oleh penulis sehingga perlu penelitian yang lebih lanjut untuk menjelaskan hal-hal tersebut di atas.

Apabila masing-masing patokan klinis diterapkan pada 358 orang penderita DBD kelompok I dan 744 orang penderita kelompok II, dengan menggunakan uji deviasi relatif untuk

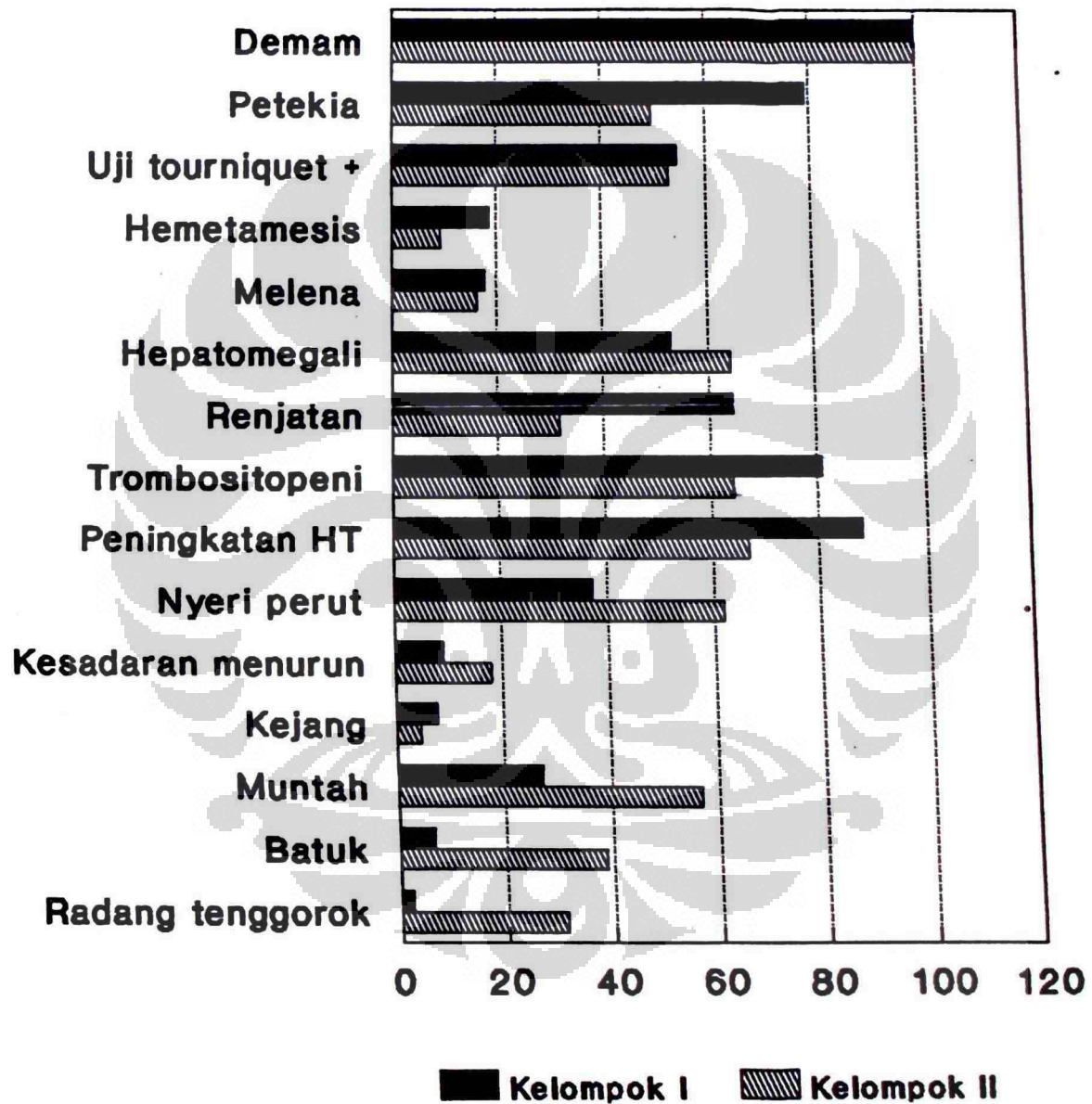
proporsi masing-masing patokan klinis, maka ternyata perbedaan tidak bermakna ditemukan pada melena dan uji tourniquet positif (lihat tabel 26 dan gambar 13).

Tabel 26 Uji deviasi relatif dalam persen untuk proporsi patokan klinis untuk 358 orang penderita DBD kelompok I dan 744 orang penderita DBD kelompok II, RSCM

Patokan klinis	I	II	Z	p
1. Petekia	79,1	49,6	9,3159	< 0,01
2. Uji tourniquet positif	54,5	52,9	0,426	> 0,01
3. Hematemesis	18,7	9,4	4,3678	< 0,01
4. Melena	17,9	16,4	0,6139	> 0,01
5. Hepatomegali	52,8	64,1	3,5989	< 0,01
6. Renjatan	64,3	31,7	10,2019	< 0,01
7. Trombositopeni	80,7	64,1	5,6104	< 0,01
8. Hemokonsentrasi	88,0	66,6	7,5196	< 0,01
9. Nyeri perut	37,4	61,8	7,6591	< 0,01
10. Kesadaran menurun	9,2	18,0	4,4895	< 0,01
11. Kejang	7,8	4,6	10,8012	< 0,01
12. Muntah	27,1	56,7	9,2271	< 0,01
13. Batuk	6,7	38,7	11,0448	< 0,01
14. Radang tenggorok	2,2	31,0	10,8696	< 0,01

Pada tabel 26 di atas terlihat bahwa ada perubahan bermakna dalam kekerapan terjadinya beberapa gejala klinis pada penderita DBD selama tahun-tahun terakhir ini. Perdarahan gastro-intestinal menurut beberapa peneliti berkaitan dengan nyeri perut sebagaimana terlihat pada penelitian ini, namun gejala terakhir ini meningkat dan lebih menonjol daripada perdarahan gastro-intestinal yang terjadi. Sebaliknya penurunan kekerapan trombositopeni juga diikuti dengan penurunan dalam angka kejadian renjatan namun dengan proporsi yang berbeda. Gejala-gejala yang terdapat pada ensefalopati kecuali kejang, juga meningkat secara bermakna, begitu pula dengan tanda-tanda infeksi saluran nafas atas.

Dengan demikian dapat dikatakan secara keseluruhan bahwa dibandingkan dengan 11 tahun yang lalu terdapat suatu perubahan dalam pola gambaran klinis pada penderita DBD yang dirawat di Bagian IKA RSCM. Hal ini mungkin dapat dikaitkan dengan perubahan "strain" serotipe dengue yang beredar di Jakarta pada tahun-tahun terakhir ini. Namun hal ini perlu pengamatan dan penelitian sero-virologis yang lebih lanjut dan mendalam untuk membuktikan kebenaran dugaan ini.



Gambar 13 Perbandingan hasil pemeriksaan klinis dan laboratorium penderita DBD kelompok I dan kelompok II, RSCM

Ensefalopati dengue

DBD disertai ensefalopati telah dapat dibuktikan oleh Tin U dkk. pada tahun 1976 di Burma, serta oleh Sanguansemsri dkk. (1976) di Chiang Mai, Thailand dan oleh Kho dkk. di Jakarta pada tahun 1981. Gejala ensefalopati tersebut berupa demam tinggi, dengan atau tanpa kejang, tremor, muntah dan gangguan kesadaran (disorientasi, delirium, koma) sedangkan hasil pungsi lumbal memperlihatkan nilai normal.

Pada penelitian ini ensefalopati ditemukan pada 33 orang anak di antara 358 orang penderita DBD (9,2%) pada kelompok I, dan 21 orang anak di antara 744 penderita DBD (2,8%) pada kelompok II.

Gejala-gejala ensefalopati yang ditemukan pada penelitian ini (lihat tabel 8 dan tabel 15) ialah kesadaran menurun pada semua penderita ensefalopati dengue dalam kelompok I dan kelompok II, kejang 84,8% kelompok I dan 52,4% pada kelompok II. Muntah ditemukan pada 69,7% (kelompok I), dan 71,4% (kelompok II). Hasil-hasil ini lebih tinggi dari yang ditemukan oleh Kho dkk. (1978). Dalam penelitian tahun 1975-1977 di Jakarta pada 3 rumah sakit umum 41 orang penderita dengue ensefalopati, ternyata di antaranya 21% mengalami kejang, 42% terdapat koma/semikoma serta 45% dengan muntah. Pada penelitian yang sama Kho dkk. menemukan 42,7% di antara penderita tersebut mengalami renjatan. Persentase yang serupa telah ditemukan pada penderita

kelompok II dari penelitian ini yaitu 47,3% . Tin U dkk. (1975) juga melaporkan adanya kasus-kasus DSS yang disertai ensefalopati.

Berdasarkan data di atas ditambah dengan hasil otopsi yang dilakukan oleh Sanguansermsri di Chang Mai, Thailand tahun 1976 serta pembagian ensefalopati oleh Moffet (1977), kemungkinan patogenesis dari ensefalopati dengue menurut Sumarmo (1983) ialah : (1) edema otak sebagai akibat meningginya permeabilitas dinding pembuluh darah otak, (2) renjatan dan mekanisme regulasinya yang menyebabkan anoksi otak dan penimbunan produk metabolisme seperti asam laktat, asam amino, asam lemak, dan (3) perdarahan mikrokapiler dalam jaringan otak. Kho dkk (1981) menyatakan bahwa di samping hal-hal tersebut di atas virus itu sendiri dapat merusak sistem jaringan otak, sehingga menimbulkan ensefalopati.

Diagnosis banding ensefalopati dengue ialah Japanese ensefalitis akan tetapi baik pada kelompok I maupun kelompok II virus Japanese ensephalitis tidak dapat diisolasi. Selain dari itu keadaan ekologi tempat tinggal penderita di daerah perkotaan Jakarta, tidak sesuai untuk Japanese ensephalitis. Namun hal tersebut tidak dapat menyingkirkan kemungkinan penderita pernah bepergian ke suatu daerah yang keadaan ekologinya sesuai untuk Japanese ensefalitis.

Pada penelitian ini ternyata serotipe virus dengue yang

ensefalopati dengue ialah Den-3 sebagaimana terlihat pada tabel 29.

Dalam tabel 29 terlihat 8 di antara 11 virus yang berhasil diisolasi dari penderita-penderita ensefalopati. Hasil yang serupa telah ditemukan oleh Kho dkk. (1981) dimana terlihat bahwa serotipe virus dengue yang mendominasi penderita ensefalopati dengue ialah Den-3, yaitu 45,7% di antara 140 orang penderita ensefalopati (lihat tabel 28).

Tabel 27 Konfirmasi serologis dan virologis penderita ensefalopati dengue pada penderita DBD kelompok I dan kelompok II, RSCM

Konfirmasi		Kelompok I	Kelompok II
		Jumlah	Jumlah
Serologis		22	16
Virologis	Den-1	-	-
	Den-2	3	-
	Den-3	8	3
	Den-4	-	-
Jumlah		33	19

Tabel 28 Serotipe virus dengue di antara 140 orang penderita ensefalopati dengue yang dikonfirmasi virologis di Jakarta, 1975-1977

Serotipe dengue	Jumlah kasus	Persentase
Den-1	25	17,9
Den-2	42	30,0
Den-3	64	45,7
Den-4	9	6,4
Jumlah	140	100,0

Sumber: Kho dkk., 1981

Penelitian virologis

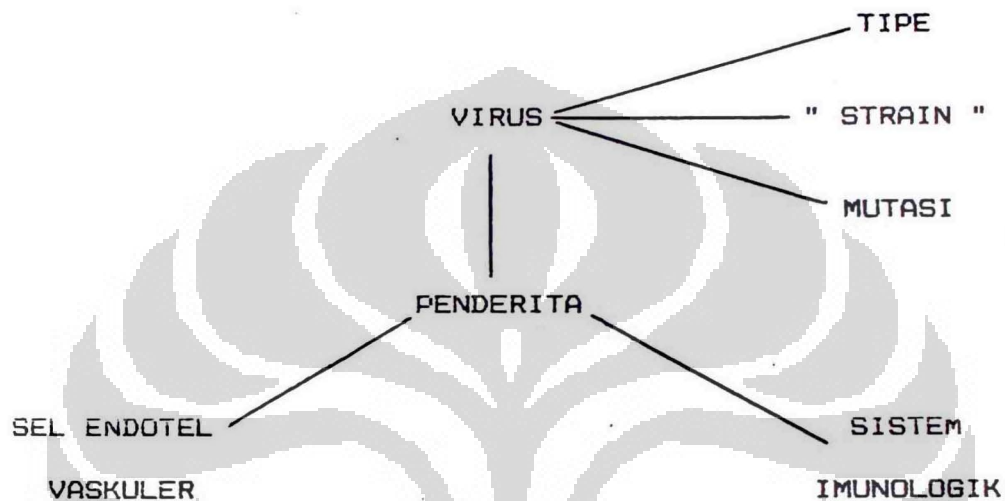
Selama periode 1975-1978 (kelompok I) telah berhasil diisolasi virus dengue dari 62 orang penderita. Serotipe yang berhasil diisolasi ialah berturut-turut Den-1 (6), Den-2 (16), Den-3 (37) dan Den-4 (3). Pada kelompok II (periode 1985-1986) juga telah berhasil diisolasi keempat serotipe virus dengue dengan perincian Den-1 (11), Den-2(40), Den-3 (23) dan Den-4 (5).

Dari segi manifestasi klinis masing-masing serotipe virus dengue yang ditemukan pada kelompok I ternyata tidak serupa dengan gambaran klinis pada kelompok II. Hal ini terlihat pada tabel 10 dan 15. Selama periode 1975/1978

virus dengue serotipe 3 - yang terbanyak diisolasi - memperlihatkan kaitannya dengan gejala klinis yang berat dan penderita yang meninggal. Seluruhnya pada 11 di antara 18 orang penderita dengan perdarahan saluran cerna (61%), 10 di antara 13 orang penderita dengan ensefalopati (77%), 26 di antara 40 penderita dengan renjatan (65%) dan 14 di antara 17 orang penderita yang meninggal (82,3%) telah berhasil diisolasi virus Den-3. Namun selama kurun waktu 1985-1986 (kelompok II) terdapat kecenderungan dominasi serotipe virus Den-2, namun tidak ditemukan hubungan antara serotipe virus dengue tersebut dengan derajat penyakit. Hal itu terlihat dari kenyataan bahwa di antara 40 orang penderita dengan infeksi serotipe virus Den-2 hanya 20 (68,9%) menderita perdarahan saluran cerna dibandingkan dengan 5 di antara 29 orang penderita (17,2%) yang terinfeksi serotipe virus Den-3. Sebaliknya 22,6% antara penderita yang terinfeksi serotipe virus Den-2 menderita gejala ensefalopati dibandingkan dengan 77,4% yang terinfeksi serotipe virus Den-3.

Sebab dari perubahan manifestasi klinis dari penyakit dengue menurut Hammon (1973) dan Wong (1986) ialah akibat beberapa faktor yaitu faktor yang berhubungan dengan virus penyebab dan hostnya. Faktor virus penyebab DBD tergantung pada serotipe "strain" serta mutasi atau seleksi dari virus dengue itu. Sedangkan faktor pada hostnya (penderita) tergantung pada genetik sel vaskulo-endotel dan sistem imunnya (lihat gambar 14).

FAKTOR - FAKTOR YANG MENENTUKAN BERATNYTA PENYAKIT



Gambar 14 Manifestasi dan berat penyakit akibat interaksi sifat-sifat virus dengan konstitusi genetik penderita dalam kaitan dengan sel vaskulo-endotel dan sistem imunologiknya

Sumber : Wong, 1986.

Menurut Hammon (1973) faktor host nampaknya tidak banyak berperan terhadap perubahan gambaran klinis kecuali apabila sebelumnya sudah terjadi sensitasi host melalui infeksi dengan arbovirus group B lainnya. Ia berpendapat virus dengue mempunyai peran yang lebih besar dalam hal perubahan tersebut di atas karena akibat mutasi dan instabilitas genetik keempat serotipe virus dengue terdapat

berbagai strain imunologik yang berbeda. Selain itu diperkirakan kemungkinan terjadinya suatu rekombinasi atau percampuran fenotipe ("pheno-type mixing") dari dua arbovirus yang berlainan dalam sel penderita, atau nyamuk sehingga terbentuk suatu virus dengan sifat yang baru. Apabila hal itu terjadi, maka suatu populasi yang terinfeksi oleh suatu virus baru yang virulen atau infeksi ganda dengan dua atau lebih virus yang berbeda akan lebih sering menyerang penduduk asli atau pada golongan umur yang kemungkinan kecil tersensitisasi sebelumnya oleh dua atau lebih virus dengue. Dengan demikian, dengan beberapa perkecualian, anak-anak penduduk asli akan mengalami bentuk penyakit yang berat.

Mengingat di Jakarta terdapat keempat serotipe virus dengue serta Jakarta merupakan daerah yang endemis tinggi sepanjang tahun di samping merupakan suatu jalur lintas internasional, maka besar kemungkinan suatu serotipe virus dengan strain yang baru atau dengan virulensi lain terbentuk. Tidak dapat dikesampingkan kemungkinan peranan faktor dominasi serotipe dengue yang beredar (semula Den-3 kini Den-2), namun yang jelas terdapat suatu perubahan dalam hal virus yang beredar serta perubahan-perubahan ini mempunyai pengaruh terhadap gambaran klinis yang terlihat. Untuk ini diperlukan pemantauan dan pengamatan yang lebih lanjut baik secara sero-virologis maupun terhadap gambaran klinis penyakit ini.

BAB VI

RINGKASAN DAN KESIMPULAN

Telah dikemukakan pengamatan klinis penderita DBD yang dirawat di Unit Perawatan Fungsional ((UPF) Kesehatan Anak RSCM Jakarta selama kurun waktu September 1975 - Mei 1978 (kelompok I) dan bulan Januari 1985 sampai dengan Desember 1986 (kelompok II). Diagnosis pasti dari penderita tersebut ditegakkan dengan pemeriksaan serologis dan/atau dengan isolasi virus.

Dari penelitian ini ditemukan :

1. Terdapat suatu peningkatan yang tajam dalam jumlah penderita DBD yang dirawat di UPF IKA FKUI/RSCM beberapa tahun terakhir ini. Namun, manifestasi klinis nampaknya kurang berat dan angka kematian lebih rendah.
2. Terdapat suatu pergeseran dalam angka kejadian gejala klinis penderita DBD selama 10 tahun terakhir ini, yaitu:
 - i. Umur penderita DBD kelompok II secara bermakna lebih tua dibandingkan dengan penderita DBD kelompok I. Dengan pengujian perbedaan proporsi ternyata bahwa penderita yang berumur di atas 5 tahun pada kelompok II lebih banyak dibandingkan dengan kelompok I.
 - ii. Secara keseluruhan sebagian besar penderita DBD jatuh dalam renjatan di antara hari ketiga dan kelima demam (90% pada kelompok I dan 80,1% pada kelompok II). Didapatkannya penderita DBD yang jatuh dalam

renjatan setelah menderita demam tujuh hari atau lebih (3,8% pada kelompok II) perlu mendapatkan perhatian.

- iii. Dengan pengujian deviasi relatif dalam persen untuk proporsi, maka secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok dalam uji tourniquet positif dan melena. Gejala klinis petekia, hematemesis, kejang, renjatan dan trombositopeni (trombosit kurang dari 100.000/ul) statistis ditemukan lebih banyak pada kelompok I, sedangkan gejala batuk, radang tenggorok, nyeri perut, muntah dan kesadaran menurun lebih banyak ditemukan pada kelompok II.
3. Ketepatan patokan WHO (1975) untuk mencurigai seorang menderita DBD di RSCM cukup tinggi, namun di Indonesia gejala nyeri perut merupakan suatu hal yang harus diperhatikan.
 4. Pada penelitian ini ternyata gejala nyeri perut tidak merupakan suatu hal yang erat hubungannya dengan perdarahan saluran cerna serta hepatomegali.
 5. Pemantauan isolasi virus dengue pada kelompok I menggambarkan dominasi serotipe virus Den-3 dan berkaitan dengan tingginya persentase perdarahan saluran cerna, ensefalopati, renjatan dan penderita yang meninggal. Pada kelompok II terlihat kecenderungan dominasi serotipe virus Den-2 yang berhasil diisolasi, namun hubungan

antara serotipe virus Den-2 hanya berkaitan dengan perdarahan gastro-intestinal.

Kemungkinan pergeseran dalam distribusi angka kejadian beberapa gejala klinis pada penderita DBD selama jangka waktu 11 tahun ini ialah akibat perbedaan "strain" serotipe yang beredar. Namun, diperlukan pengamatan klinis serta pemantauan dan penelitian lebih lanjut terutama virus dengue yang berada di Jakarta untuk membuktikan kebenarannya.

Dengan mengetahui pola gambaran klinis DBD di Jakarta selama ini, maka untuk menegakkan diagnosis perkiraan seorang anak menderita DBD selain patokan WHO (1975), gejala nyeri perut perlu diperhatikan.

KEPUSTAKAAN

1. Abdul Rivai; Suroto Hamzah E.; Ostar Rahman; Soeprapti Thaib: Dengue and dengue haemorrhagic fever in Bandung. *Pediatr. Indon.* 12: 40 (1972).
2. Armitage, P.: *Statistical methods in medical research* (John Wiley and Sons, New York 1977).
3. Bang, Y.H.; Shah, N.K.: Regional review of dengue haemorrhagic fever situation and control of *Aedes aegypti* in Southeast Asia. *Dengue Newsletter.* 12 : 1 (1986).
4. Berk, J.L.; Hogen, J.; Bayer, W.H.; Niazman, R.: The effect of epinephrine on arteriovenous shunts in the pathogenesis of shock. *Surgery Gynec. Obstet.* 124: 327 (1967).
5. Bourke, G. J. M.; Daly, L. E.; McGilvary, J.: *Interpretation and uses of medical statistics*; 3 ed., pp.110 (Blackwell Scientific Publication, Oxford 1985).
6. Bhamarapravati, N.; Tuchinda, P.; Boonyapaknavic, V.: Pathology of Thailand haemorrhagic fever: a study of 100 autopsy cases. *Ann. trop. Med. Parasit.* 61: 500 (1967).
7. Bhamarapravati, N.: Pathology and immunopathological findings. Abstract. Conference on dengue haemorrhagic fever current knowledge - 1976, pp. IMM/DHF/76-78 (Bangkok, Thailand 18-20 October 1976).
8. Bhamarapravati, N.: Pathology and pathogenesis of dengue haemorrhagic fever. Proc. 1 ICMR Seminar. Dengue hemorrhagic fever, Kobe 1980, pp. 207 (International Center for Medical Research Kobe University School of Medicine, Kobe 1981).
9. Boonpucknavig, S.; Bhamarapravati, N.; Nimmannitya, S.; Phalavadhana, A.; Siripont, J.: Immunofluorescent staining of the surface of lymphocytes in suspension from patients with dengue haemorrhagic fever. *Am. J. Path.* 85: 37 (1979).
10. Chan, Y.C.; Lim, K.A.; Ho, B.C.: Recent epidemics of haemorrhagic fever in Singapore. *Jap. J. med. Sci. Biol.* 20: suppl.: 81 (1967).
11. Chan, V.F.: Virological and epidemiological studies of dengue haemorrhagic fever in the Philippines. *Southeast Asian J. trop. Med. Pub. Hlth.* 18: 275 (1987).

12. Chiewslip, P.; Scott, R. M.; Bhamarapravati, N.: Histocompatibility and dengue haemorrhagic fever. *Am. J. trop. Med. Hyg.* 30: 1100 (1981).
13. Clarke, D. H.; Casals, J.: Techniques for haemagglutination and haemagglutination - inhibition with arthropodborne viruses. *Am. J. trop. Med. Hyg.* 7: 561 (1958).
14. Cornain, S.; Ikeuchi, H.; Sumarmo; Matsuo, T.; Hotta, S.: Further studies on immunological aspects of dengue haemorrhagic fever. *ICMR Annals.* 1: 65 (1981).
15. Departemen Kesehatan R. I.; Direktorat Jenderal P3M : Pedoman pelaksanaan program pembrantasan demam berdarah, hlm. 3 (1981).
16. Departemen Kesehatan R. I.: Bulletin Epidemiologi R. I.: Kwartal I, hlm. 2 (1985).
17. Departemen Kesehatan R. I.: Dit. Jen. P2M & PLP, 1987 (tidak dipublikasi).
18. Dit. Jen. P3M., Dep. Kes. R. I.; Proyek Pembrantasan Penyakit yang Ditularkan Binatang; Sub Proyek Arbovirus: Penyakit demam berdarah di Indonesia dan pembrantasannya. Bahan penataran pelaksanaan pemberantasan demam berdarah tingkat propinsi se-Indonesia, (Jakarta 8-15 April 1976).
19. Eram, S.; Setyabudi, Y.; Sadono, T. I.; Sutrisno, D. S.; Gubler, D. J.; Sulianti Saroso, J.: Epidemic dengue hemorrhagic fever in rural Indonesia. II. Clinical Studies. *Am. J. trop. Med. Hyg.* 28: 711 (1979).
20. Esparza, J.; Torrigiani, G.; Asaad Fakhry: The dengue component of the WHO programme for vaccine development. *Dengue Newsletter.* 12: 81 (1986).
21. Fabie, A. E.: Clinical aspects of Philippine haemorrhagic fever. *Bull. Wld Hlth Org.* 35: 38 (1966).
22. Fang, R.; Lo, E.; Lim, T. W.: The 1982 dengue epidemic in Malaysia: epidemiological, serological and virological aspects. *Southeast Asian J. trop. Med. Pub. Hlth.* 15: 51 (1984).
23. Funahara, Y.; Sumarmo; Wirawan, R.; Shirahata, A.; Meguro, T.; Dharma, R.; Fujita, N.; Okamoto, S.; Ikeuchi, H.; Yamada, K.; Latu, J.; Hotta, S.; Okamoto, S.: An acute type of disseminated intravascular coagulation characterized by decrease of alpha-2 plasmin inhibitor in dengue haemorrhagic fever. *ICMR Annals.* 1: 31 (1981).

24. Funahara, Y.; Sumarmo; Wirawan, R.: Features of DIC in dengue haemorrhagic fever; Dalam: Disseminated intravascular coagulation; eds. Abe, T. and Yamanaka, M., pp 20 (University of Tokyo Press, Tokyo 1983).
25. Funahara, Y.: Risk factors of bleeding in DHF; Dalam: Simposium demam berdarah dengue. Jakarta 26 Juli 1986, hlm. 18 (1986).
26. Gelfand, H.M. ; Bose, P.N. ; Sehgal, P.N. ; Mukherjee, R.N. ; Ramakrishnan, S.P. : Epidemiological observations on the outbreak of acute haemorrhagic fever in Calcutta in 1963. Bull. Wld Hlth Org. 35: 86 (1966)
27. George, R. : Dengue haemorrhagic fever in Malaysia. Southeast Asian J.trop.Med.Pub.Hlth. 18: 278 (1987).
28. Goldsmith, R.S. ; Wong, H.B. ; Paul, F.M. ; Chan, K.Y. ; Loh, T.F. ; Chan, Y.C. : Haemorrhagic fever in Singapore. Bull.Wld Hlth Org. 35: 39 (1966).
29. Halstead, S.B. : Dengue and hemorrhagic fevers of South-East Asia. Yale J.Biol.Med. 37: 434 (1965).
30. Halstead, S.B. : Mosquito - borne haemorrhagic fevers of South and South-East Asia. Bull.Wld Hlth Org. 35: 3 (1966).
31. Halstead, S.B. ; Nimmannitya, S. ; Margiotta, M.R. : Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962 - 1964. II.Observations on disease in outpatients. Am.J.trop.Med.Hyg. 18: 972 (1969).
32. Halstead, S.B. ; Shotwell, H. ; Casals, J. : Studies on the pathogenesis of dengue infection in monkeys. II.Clinical laboratory responses to heterologous infection. J.infect.Dis. 128: 15 (1973).
33. Halstead, S.B. : Different dengue syndromes - The prespective from a pathogenetic point of view. Asian J.infect.Dis. 2: 59 (1978a).
34. Halstead, S.B. ; Marchette, N.J. ; O'Rourke, E. : Immunologically enhanced dengue virus infection of mononuclear phagocytes. A mechanism which may regulate disease severity. Asian J.inf. Dis. 2: 85 (1978b).
35. Halstead, S.B. : Dengue haemorrhagic fever - a public health problem and a field for research. Bull.Wld Hlth Org. 58: 1 (1980).

36. Halstead, S.B.: Immune enhancement of dengue infection - Research Questions. Proc. I ICMR Seminar. Dengue Hemorrhagic Fever, Kobe 1980, pp.115 (International Center for Medical Research Kobe University School of Medicine, Kobe 1981).
37. Hammon, W.McD.; Tigertt, W.D.; Sather, G.E.; Berge, T.O.; Meiklejohn, G.: Epidemiologic studies of concurrent "virgin" epidemics of Japanese B encephalitis and of mumps on Guam, 1947-1948, with subsequent observations including dengue, through 1957. *Am. J. trop. Med. Hyg.* 7: 441 (1958).
38. Hammon, W.McD.: Dengue haemorrhagic fever - do we know its cause? *Am. J. trop. Hyg.* 22(1) : 82 (1973).
39. Hammon, W.McD.; Rudnick, A.; Sather, G.E.; Rogers, K.D.; Morse, L.J.: New hemorrhagic fevers of children in the Philippines and Thailand. *Trans. Ass. Am. Physns.* 73: 140 (1960a).
40. Hammon, W.McD.; Rudnick, A.; Sather, G.E.: Viruses associated with epidemic hemorrhagic fevers of the Philippines and Thailand. *Science.* 131: 1102 (1960 b).
41. Hunter III, G.W.; Frye, W.W.; Swartweldel, T.C.: A manual of tropical medicine; 4th ed., pp.14. (W.B. Saunders Co., Philadelphia & London 1967).
42. Igarashi, A.: Isolation of Singh's, *Ae. albopictus* cell clone sensitive to dengue and chikungunya virus. *J. gen. Virol.* 40: 531 (1978).
43. Ikeuchi, H.; Matsuo, T.; Cornain Santoso; Sumarmo; Funahara, A.; Agus; Sujudi; Hotta, S.: Immunopathological analysis of serum and lymphocytes of DHF patients. *ICMR Annals.* 1: 53 (1981).
44. Ikeuchi, H.; Matsuo, T.; Cornain, S.; Sumarmo; Funahara, Y.; Igarashi, A.; Shirahata, A.; Agus, S.W.; Wirawan, P.; Suyudi; Hott, S.: Analysis of lymphocytes of dengue/DHF patients observed at Jakarta, Indonesia in 1982. Proceeding International Conference on Dengue/DHF, Kuala Lumpur, Malaysia, 1-3 September 1983. Dalam : Demam berdarah dengue. Sepuluh tahun penelitian pada anak di Jakarta. eds. Arjatmo, T. dan Sumarmo, hlm. 257 (FKUI, Jakarta 1985).
45. Ismangun; A. Samik Wahab; Rachmat Sutrisno; Achmad Surjono : Dengue haemorrhagic fever in Yogyakarta, Central Jawa. *Pediat. Indon.* 12: 49 (1972).

46. Isarangkura, P. B.; Pongpanich, B.; Pintadit, P.; Phanichyakam; Valyasevi, A.: Haemostatic derangement in dengue haemorrhagic fever. *Southeast Asian J.trop.Med.Pub.Hlth.* 18: 339 (1987).
47. Jumali; Sunarto; Gubler, D. J.; Nalim, S.; Eram, S.; Sulianti, S. J.: Epidemic dengue hemorrhagic fever in rural Indonesia. III. Entomological studies. *Am. J. trop. Med. Hyg.* 28: 717 (1979).
48. Kho, L. K.; Hansa Wulur; Agung Karsono; Soeprapti Thaib: Dengue haemorrhagic fever in Djakarta. *Maj. Kedok. Indon.* 19: 417 (1969).
49. Kho, L. K.; Hansa Wulur; Himawan, T.; Soeprapti Thaib: Dengue haemorrhagic fever in Jakarta (follow up study) *Pediat. Indon.* 12: 1 (1972a).
50. Kho, L. K.; Hansa Wulur; Himawan, T.: Blood and bone marrow changes in dengue haemorrhagic fever. *Pediat. Indon.* 12: 31 (1972b).
51. Kho, L. K.; Hansa Wulur; Melani Sotiwawan: Pengobatan dengue haemorrhagic fever (Abstrak). Kongres Nasional Ilmu Kesehatan Anak ke-4, hlm. 146 (Jogyakarta, 21-25 Mei 1978).
52. Kho, L. K.; Sumarmo; Wulur, H.; Elly C. Jahya; Gubler, D. J.: Dengue haemorrhagic fever accompanied by encephalopathy in Jakarta. *Southeast Asian J. trop. Med. Pub. Hlth.* 12: 83 (1981).
53. Lim, L. E.; Tan, F. C.; Del Mundo, G.: Danger signals of Philippine haemorrhagic fever. *Bull. Wld Hlth Org.* 35: 38 (1966).
54. Levinsky, R. J.; Barrott, T. M.: IgA immune complexes in Henoch-Schonlien Purpura. *Lancet* ii: 1180 (1979).
55. Lolekha, S.; Cherenpipop, D.; Suphakarn, W.: Cell - mediated immunity in dengue haemorrhagic fever. Dalam: *Proc. 15th Seameo-Tropmed Seminar*, ed. Reynolds, D. C. dkk., Seameo-tropmed Project, Thailand, hlm. 70 (Bangkok, 1976).
56. Lubis, I.: Ensefalitis karena dengue. Dalam: *Simposium demam berdarah dengue*, hlm. 56 (Jakarta, 26 Juli 1986).
57. Malik, M. S.: Pembrantasan penyakit demam berdarah dengue di DKI Jakarta (Evaluasi sementara akhir tahun 1985/1986). Dalam: *Simposium demam berdarah dengue*, hlm. 3 (Jakarta, 26 Juli 1986).
58. Marchette, N. J.; Halstead, S. B.; Falkler, W. A. Jr.; Stenhouse, A. S.; Nash, D. R.: Studies on the pathogenesis of dengue infection in monkeys. III. Sequential distribution of virus in primary and heterologous infections. *J. infect. Dis.* 128: 23 (1973).

59. Markum, A.H.: Krisis aplastik pada anak; tesis (PT. Penerbitan Universitas, Jakarta 1963).
60. Mertens (1931) dikutip oleh Sumarmo, dalam: Demam berdarah (dengue) pada anak. hlm 34 (Penerbit Universitas, Jakarta 1983).
61. Moeljono S. Transtotenojo; Soejono; Anggoro; Ag. Soemantri; Soeprapti Thaib: A report on dengue hemorrhagic fever patients with viral isolation. Paediat. Indon. 15: 169 (1975).
62. Moffet, H.L.: Pediatric infectious diseases. A problem-oriented approach, pp. 167 (J.B. Lippincott Company, Philadelphia, Toronto 1977).
63. Monath, T.: Viral febrile illnesses: Dengue (and other haemorrhagic fever), in Hunter's Tropical Medicine; 6 ed., ed. Strickland, G.T., pp. 143 (W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo 1984).
64. Nelson, E. R.; Tuchinda, S.; Bierman, H. R.; Chulajata, R.: Haematology of Thai haemorrhagic fever (dengue). Paper presented on mosquito - borne haemorrhagic fever in Southeast Asian Western Pacific Region, Bangkok (1964).
65. Nimmanitya, S.; Halstead, S. B.; Cohen, S. N.; Margiotta, M. R.: Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964. I. Observations on hospitalized patients with hemorrhagic fever. Am. J. trop. Med. Hyg. 18: 954 (1969).
66. Nimmanitya, S.: Dengue hemorrhagic fever in Thailand. Southeast Asian J. trop. Med. Pub. Hlth. 18: 291 (1987).
67. Nisalak, A.; Halstead, S. B.; Singharaj, P.; Udomsakdi, S.; Nye, S. W.; Vinijchaikul, K.: Observations related to the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. III. Virologic studies of fatal disease. Yale. J. Biol. Med. 42: 293 (1970).
68. Partana, L.; Partana, J. S.; Tharir, S.: Hemorrhagic fever syndrome in Surabaya, Indonesia. Kobe J. med. Sci. 16: 189 (1970).
69. Pelenkahu, T. B. S.; Pudjiadi, S. H.; Samsudin; Matondang Siahaan, C.; Poedjo Moeljono, S.; Soelianti Saroso, J.; Boedi Purnama; Soeprapti Thaib: Dengue haemorrhagic fever (literature review and report of 14 cases). Pediat. Indon. 12: 21 (1972).
70. Poey Seng Hin: Kwashiorkor di Djakarta dan sekitarnya (gambaran klinik); tesis (P.T. Penerbitan Universitas, Jakarta 1957).

71. Punjabi, N.H. ; Paleologo, F.P. ; Sumarmo ; Harun, S.R. ; Bartz, C.R. ; Edman, D.C. ; Basri, H. ; Sukri, N. ; Sukri, T. ; Wuryadi, S. ; Laughlin, L.N. : Pengamatan penderita demam berdarah (DHF/DSS) di Bagian IKA, FKUI / RSCM (Abstrak). Dalam: Kongres Nasional Ilmu Kesehatan Anak ke-VII, hlm.562 (Jakarta 11-15 September 1987).
72. Quintos, F.N. ; Lim, L. ; Juliano, L. ; Reyes, A. ; Lacson, P. : Hemorrhagic fever observed among children in the Philippines. *Philipp. J. Pediat.* 3: 1 (1954).
73. Rosen, L. ; Gubler, D.J. : The use of mosquitoes to detect and propagate dengue viruses. *Am. J. trop. Med. Hyg.* 23: 1153 (1974).
74. Rosen, L. : Shock syndrome in primary dengue infection. Proc. Conference on dengue haemorrhagic fever, hlm. IMM/DHF/76.7 (Bangkok, 11-20 October 1976).
75. Rosen, L. : The emperor's new clothes revisited, or reflections on the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Am. J. trop. Med. Hyg.* 26: 337 (1977).
76. Rosen, L. ; Shroyer, D.A. ; Tesh, R.B. et al. : The transovarial transmission of dengue viruses by mosquitoes: *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*. *Am. J. trop. Med. Hyg.* 32: 1108 (1983).
77. Sabin, A.B. : Research on dengue during world war II. *Am. J. trop. Med. Hyg.* 1: 30 (1952).
78. Sather, G.E. dikutip oleh Hammon, W. McD. : Dengue haemorrhagic fever-do we know its cause? *Am. J. trop. Med. Hyg.* 22: 82 (1973).
79. Sanguansermsri, T. ; Poneprasert, B. ; Phornphutkul, C. ; Kulapongs, P. ; Tantachamrun, T. : Acute encephalopathy associated with dengue infection. (Abstract), Conference on dengue haemorrhagic fever current knowledge - 1976, pp.12 (Bangkok, Thailand 18-20 October 1976).
80. Scott, R.M. ; Nimmannitya, S. ; Bancroft, W.H. ; Mansuwan, P. : Shock syndrome in primary dengue infections. *Am. J. trop. Med. Hyg.* 25: 866 (1976).
81. Singh, K.R.P. : Cell cultures derived from larvae of *Ae. albopictus* (Skuse) and *Ae. aegypti* (L.). *Curr. Science* 36: 506 (1967).
82. Soenarto, Y. ; Teluk Sebodo ; Utomo ; Ismangoen : Pengelolaan dengue haemorrhagic fever dan dengue shock syndrome pada anak. Dalam diskusi panel dengue haemorrhagic fever di D.I. Yogyakarta tahun 1976, hlm. 57 (Yogyakarta, 16 April 1977).

83. Songco, R. S. ; Hayes, C. G. ; Leus, C. D. ; Manaloto, C. O. R. : Dengue fever/dengue haemorrhagic fever in Filipino children: clinical experience during the 1983-1984 epidemic. *Southeast Asian J. trop. Med. Pub. Hlth.* 18: 284 (1987).
84. Suharyono, W. : Aspek virologi dan penyakit dengue haemorrhagic fever. Dalam: Seminar demam berdarah dan penanggulangannya di masyarakat. eds. Syarif, A. ; Djairas, Z. ; Umar A. I. ; Herawaty, B., hlm. 25 (IDI Jak. Tim., Jakarta 1983).
85. Suharyono, W. : Sepuluh tahun pengamatan virus dengue di Indonesia. Dalam: Simposium demam berdarah dengue, hlm. 66 (Jakarta, 26 Juli 1986).
86. Sumarmo; Marliane S. Widya: Dengue hemorrhagic fever. Klinik, diagnosis dan pengobatan. *Bull. IDAI Cabang Jakarta* 1: 72 (1973).
87. Sumarmo; Widya, M. S. ; Leksono Puranto : Observation on hospitalized patients with dengue hemorrhagic fever. *Pediat. Indon.* 15: 125 (1975).
88. Sumarmo; Wulur, H. ; Jahja, E. ; Gubler, D. J. ; Sutomenggolo, T. S. ; Suliarti Saroso, J. : Encephalopathy associated with dengue infection. *Lancet* i: 449 (1978).
89. Sumarmo: Dengue haemorrhagic fever. *Pediat. Indon.* 13: 202 (1979).
90. Sumarmo: Demam berdarah (dengue) pada anak. hlm. 17 (Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta 1983).
91. Sumarmo; Paleologo, F. ; Punjabi, N. ; Harun, S. R. ; Bartz, C. ; Edman, D. ; Rickman, L. ; Suharyono, W. ; Hassan, R. ; Laughlin, L. ; Nathin, M. A. : Dengue haemorrhagic fever in pediatric patients in Jakarta Indonesia. Dalam: Simposium demam berdarah dengue, (Jakarta, 26 Juli 1986).
92. Sumarmo: Komunikasi pribadi (1987).
93. Sunoto; Van Peenen, P. F. D. ; Sumarmo; Sarno Sinto; Joseph, P. L. : Studies on dengue in children at the Dr. Cipto Mangunkusumo general hospital, Jakarta (May 1973 - January 1974). *Pediat. Indon.* 15: 143 (1975).
94. Suvatte, V. : Dengue haemorrhagic fever. Hematological abnormalities and pathogenesis; Dalam: Ghai, O. P., New developments in pediatric research. vol. 1, pp. 447 (Interprint, New Dehli 1977).

95. Suwanik, R.; Tuchinda, P.; Tuchinda, S.; Suwathi, V.; Pleehachinda, R.; Sookarajna, S.; Panchet, P.; Mahasantana, C.; Tuchinda, M.: Plasma volume and other fluid space studies in Thai haemorrhagic fever. *J.med.Ass. Thailand*. 50: 48 (1967).
96. Tin, U.; Myo Aye; Than Nu Shwee; Mi Mi Khin; Rosen, L.: Dengue hemorrhagic fever with encephalitic symptoms. *Suppl. (Abstract). Conference on dengue hemorrhagic fever current knowledge -1976 (Bangkok, Thailand 18-20 October 1976)*.
97. U Thuang; Ming, C.K.; Thein, M.: Dengue haemorrhagic fever in Burma. *Southeast Asian J.trop.Med.Pub.Hlth*. 6: 580 (1975).
98. Van Rooyen, C.E.; Rhodes, A.J. : *Virus diseases of man. Dengue fever*, pp.437 (Thomas Nelson & Sons, New York 1948).
99. Venzon, E.L.; Rudnick, A; Marchette, N.J.; Fabie, A.E.; Dukellis, E.: The greater Manila dengue hemorrhagic fever epidemic of 1966. *Phillip.J.Sci*. 48: 297 (1972).
100. Vu-Thi-Thoa: Clinical observations on mosquito borne haemorrhagic fever at the Saigon Children's Hospital *Bull.Wld Hlth Org*. 35: 40 (1966).
101. Wong, H.B.: Dengue haemorrhagic fever in Singapore - the future. *J.Singapore Pediat.Soc*. 28: 210 (1986).
102. World Health Organization: Memoranda: Mosquito-borne haemorrhagic fevers of South - East Asia and the Western Pacific. *Bull.Wld Hlth Org*. 35: 17 (1966).
103. World Health Organization: Memoranda: Pathogenetic mechanisms in dengue hemorrhagic fever. Technical advisory committee dengue haemorrhagic fever for the South-East Asian and Western Pacific Regions (1973).
104. World Health Organization: Technical guides for diagnosis treatment, surveillance, prevention and control on dengue haemorrhagic fever. Technical advisory committee dengue haemorrhagic fever for the South - East Asian and Western Pacific regions (1975).
105. World Health Organization: Guide for diagnosis, treatment and control of dengue haemorrhagic fever (second edition). Technical advisory committee on dengue haemorrhagic fever for the South-East Asian and Western Pacific Regions (1980).

106. World Health Organization Technical Report Series 721. Viral haemorrhagic fevers report of a WHO Expert Committee. World Health Organization, Geneva (1985).
107. World Health Organization: Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment and control. World Health Organization, Geneva (1986).

