

MANIFESTASI KLINIS DEMAM BERDARAH DENGUE (DBD)

Enny Nugraheni^{1*}, Debie Rizqoh¹, Mulya Sundari²

¹Microbiology Departement Medical Faculty and Health Science Universitas Bengkulu

²M Yunus General Government Hospital Bengkulu

corresponding email: ennynugraheni@unib.ac.id +62 815 380 7621

Received 1 Juni 2023; accepted 24 July 2023; published 1 September 2023

Abstrak

Demam Berdarah Dengue ada penyakit infeksi yang disebabkan virus dengue. Manusia akan terinfeksi setelah diinfeksi oleh nyamuk *Aedes Aegypti* yang membawa virus DENV. Virus dengue terdiri dari 4 serotipe yaitu DENV-1, 2, 3 dan 4. Virus dengue dapat menyebabkan dua tipe infeksi yaitu infeksi primer dan infeksi sekunder. Infeksi primer dapat muncul sebagai demam akut atau disebut demam dengue yang akan dinetralisir dalam tujuh hari oleh respon imun. Sedangkan infeksi sekunder cenderung akan lebih berat dan akan mengakibatkan demam berdarah dengue (DBD) atau sindrom renjatan dengue (SRD). Manifestasi klinis DBD dapat diklasifikasikan berdasarkan kondisi klinis pasien dan hasil pemeriksaan penunjang. Kasus simptomatik dapat dibedakan menjadi beberapa klasifikasi diantaranya adalah *undifferentiated febrile illness (UF)*, Demam Dengue (DD), Demam Berdarah Dengue (DBD), sindrom renjatan dengue (SRD) dan *unusual dengue (UD)*. Manifestasi klinis dapat berdampak pada organ dan sistem yang ada di seluruh tubuh. Manifestasi klinis dengue bervariasi dari yang ringan sampai dengan berat. Manifestasi utama berupa adanya plasma leakage yang digambarkan pada fase awal adanya pendarahan ringan sampai berat. Tanda *plasma leakage* juga dapat ditemukan pada multiple organ. Klasifikasi DBD dapat dilakukan berdasarkan WHO 1997 dan WHO 2009. Manifestasi klinis ini penting diketahui dan dipahami untuk menegakkan diagnosis yang cepat sehingga dapat melakukan penatalaksanaan DBD dengan baik sehingga mengurangi angka morbiditas dan mortalitas.

Kata kunci: Syok, Infeksi, Gejala

Abstract

Dengue Hemorrhagic Fever is an infectious disease caused by the dengue virus. Humans will become infected after being infected by the *Aedes Aegypti* mosquito that carries the DENV virus. Dengue virus consists of 4 serotypes namely DENV-1, 2, 3 and 4. Dengue virus can cause two types of infection, namely primary infection and secondary infection. Primary infection may appear as acute fever or called dengue fever which will be neutralized within seven days by the immune response. While secondary infections tend to be more severe and will result in dengue hemorrhagic fever (DHF) or dengue shock syndrome (SRD). The clinical manifestations of DHF can be classified based on the patient's clinical condition and the results of investigations. Symptomatic cases can be divided into several classifications including undifferentiated febrile illness (UF), Dengue Fever (DD), Dengue Hemorrhagic Fever (DHF), Dengue shock syndrome (SRD) and unusual dengue (UD). Clinical manifestations can impact organs and systems throughout the body. Dengue clinical manifestations vary from mild to severe. The main manifestation is the presence of plasma leakage which is described in the initial phase of light to heavy bleeding. Plasma leakage signs can also be found in multiple organs. Classification of DHF can be done based on WHO 1997 and WHO 2009. . It is important to know and understand these clinical manifestations in order to make a quick diagnosis so that DHF can be managed properly, thereby reducing morbidity and mortality.

Keywords: Shock, infection, symptom

1. Pendahuluan

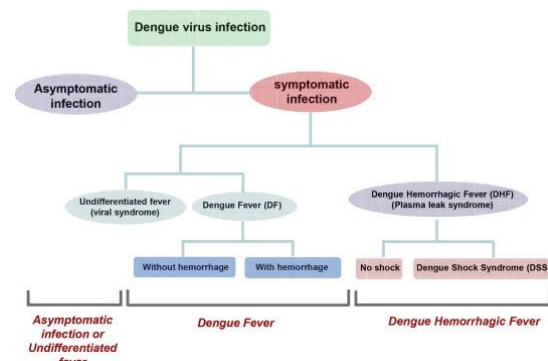
Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh Virus Dengue (DENV) serotipe 1-4 yang ditransmisikan oleh nyamuk *Aedes aegypti*.¹ Dengue adalah penyakit infeksi yang sangat mempengaruhi kehidupan manusia, sekitar 3-6 milyar orang hidup di daerah yang merupakan daerah endemik dengue sehingga diperkirakan terdapat 390 juta kejadian infeksi dan 96 juta kasus infeksi dengue terjadi terus menerus.^{1, 2} Virus ini memiliki 4 serotipe yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3 dan DENV-4. Manusia akan terinfeksi setelah diinfeksi oleh nyamuk *Aedes Aegypti* yang membawa virus DENV.³

Virus dengue dapat menyebabkan dua tipe infeksi yaitu infeksi primer dan infeksi sekunder. Infeksi primer dapat muncul sebagai demam akut atau disebut demam dengue yang akan dinetralisir dalam tujuh hari oleh respon imun. Sedangkan infeksi sekunder cenderung akan lebih berat dan akan mengakibatkan demam berdarah dengue (DBD) atau sindrom renjatan dengue (SRD).⁴ DBD dan SRD sebagian besar banyak terjadi pada anak-anak. Di Kuba terutama anak usia 3-14 tahun dengan infeksi DENV-2 sekunder mempunyai kemungkinan yang signifikan untuk dapat bermanifestasi menjadi renjatan dan meningkatkan angka kematian pada remaja-dewasa usia 15-39 tahun.⁵

2. Pembahasan

Manifestasi klinis infeksi dengue bervariasi mulai dari asimtomatik hingga manifestasi berat yang menyebabkan kematian. Kasus simptomatik dapat dibedakan menjadi beberapa klasifikasi diantaranya adalah *undifferentiated febrile illness (UF)*, Demam Dengue (DD), Demam Berdarah Dengue (DBD), sindrom renjatan dengue (SRD) dan *unusual dengue (UD)*.⁶ Sebagian besar kasus adalah *undifferentiated febrile illness* dan Demam Dengue. DBD dan SRD adalah 10% dari sebagian besar kasus simptomatik berdasarkan

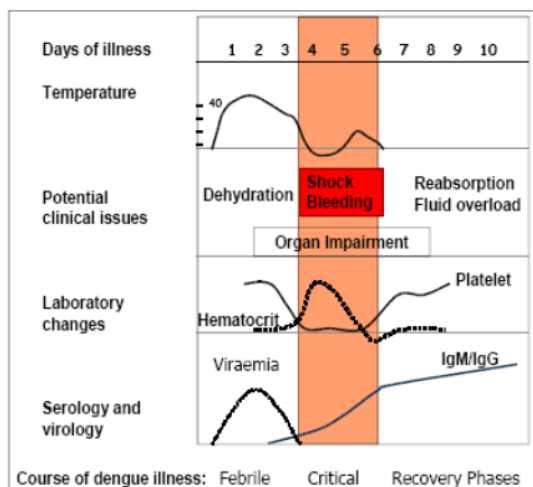
protocol dengue yang dikeluarkan oleh WHO tahun 1997.^{3, 7} (Gambar 1)



Gambar 1. *Flowchart* dari klasifikasi infeksi DENV dan presentasi klinis.⁸

Pada hari pertama infeksi dengue, sebagian besar pasien menunjukkan fase akut demam yang tidak spesifik seperti sakit kepala, lemas, mual, muntah, nyeri abdomen dan kadang-kadang muncul kemerahan kulit (rash). Nyeri *retroorbital*, *myalgia* dan *atralgia* juga sebagian besar ditemukan pada sebagian besar kasus demam dengue, tetapi beberapa kasus DBD/SRD juga dapat ditemukan gejala tersebut. manifestasi pendarahan yang umum terjadi pada kasus infeksi dengue adalah petekie kemudian beberapa gejala lainnya seperti epistaksis, pendarahan gusi, *hematemesis*, *melena*, *hypermenorhea*, hemoglobinuria yang dapat membantu klinisi untuk mengidentifikasi sebagian pasien suspek infeksi dengue pada fasilitas kesehatan primer. Tes tourniquet adalah pemeriksaan sederhana yang dapat mendiagnosis dini dan cepat pada infeksi DENV.⁴

Pada saat periode terinfeksi merupakan periode inkubasi, pada saat ini keluhan mulai dirasakan oleh pasien kemudian semakin lama semakin berat. Berdasarkan tahapan patofisiologi dan keluhan dibagi menjadi 3 fase yaitu fase febris, fase kritis dan fase pemulihan (Gambar 2). Manifestasi klinis yang terjadi bersifat dinamis, sehingga keparahan penyakit terlihat setelah fase febris pada saat memasuki fase awal kritis kritis.⁹



Gambar 2. Gambaran Klinis Infeksi DENV

Fase febris merupakan fasa awal masa inkubasi. Pada fase ini terjadi demam tinggi pada awal infeksi. Fase akut demam biasanya terjadi pada 2-7 hari dan juga sering disertai dengan muka merah, *erythema*, myalgia, arthralgia, nyeri retroorbital, fotofobia dan juga cephalgia.¹⁰ Beberapa pasien juga mengeluh adanya injeksi faring dan injeksi konjunktiva. Anoreksia, mual dan vomitus adalah keluhan yang sering dijumpai.⁹ Kesulitan membedakan secara klinis antara demam yang disebabkan oleh dengue ataupun yang disebabkan oleh infeksi lain. Pemeriksaan tourniquet positif merupakan indikasi adanya infeksi yang disebabkan oleh DENV.⁴ Namun gambaran klinis terkadang tidak dapat memprediksi tingkat keparahan penyakit. Sehingga pemantauan tanda dan parameter klinis penting untuk memantau pada fase kritis.⁹

Manifestasi pendarahan ringan seperti petekie dan pendarahan mukosa (gusi dan hidung) biasanya muncul pada fase ini. Pendarahan vagina dan pendarahan gastrointestinal jarang terjadi pada infeksi DENV.¹¹ Hati mengalami pembesaran hingga beberapa hari setelah demam. Pada pemeriksaan hematologi didapatkan terdapat penurunan leukosit yang merupakan sinyal bagi klinisi tentang adanya tanda infeksi DENV.⁷

Fase kritis merupakan lanjutan masa transisi antara fase febris ke fase afebris, pasien tanpa peningkatan permeabilitas kapiler akan membaik tanpa melalui fase kritis. Namun

pasien dengan reda dari demam tinggi juga dapat menunjukkan peningkatan permeabilitas kapiler dan bermanifestasi menjadi tanda kegawatan, yang diakibatkan kebocoran plasma. Tanda kegawatan dimulai saat fase kritis. Pasien akan berubah menjadi keadaan waspada selama fase pemulihan pada saat demam turun menjadi 37,5°C-38°C atau dibawah ini biasanya terjadi pada hari ke 3-8 demam. Leukopenia berat dapat diikuti penurunan trombosit terjadi pada kondisi adanya *plasma leakage*. Peningkatan hematokrit diatas nilai normal juga menunjukkan adanya tanda kegawatan pada fase awal. Periode yang signifikan untuk melihat adanya *plasma leakage* biasanya terlihat dalam 24-48 jam. Derajat *plasma leakage* diketahui bervariasi. Peningkatan hematokrit juga diikuti perubahan tekanan darah dan volume denyut nadi.⁹

Pasien yang telah melewati fase kritis setelah 24-48 jam akan masuk ke fase pemulihan, reabsorpsi cairan ekstravaskular terjadi dalam 48-72 jam berikutnya. Pada fase ini akan terjadi perbaikan keadaan umum, perbaikan nafsu makan, keluhan gastrointestinal berkurang, hemodinamik stabil dan terjadi perbaikan hemokonsentrasi. Beberapa pasien memiliki eritem dan petekie konfluen pada kulit normal. Beberapa pasien merasakan adanya pruritus di seluruh tubuh pada fase ini. Bradikardi dan hasil EKG berubah selama fase ini. Nilai hematokrit stabil dan menurunkan kembali karena adanya efek dilusi dan reabsorpsi cairan. Leukosit biasanya akan mulai meningkat pada fase pemulihan namun pemulihan perbaikan trombosit agak terlambat setelah leukosit. Adanya kelainan respirasi, efusi pleura dan ascites, oedem pulmonal dan gagal jantung akan muncul setelah melewati fase kritis dan atau fase pemulihan terjadi jika pemberian cairan intravena secara berlebihan.⁹

Tabel 1. Komplikasi klinis pada fase febris, fase kritis dan fase pemulihan akibat infeksi DENV

Fase Febris	Dehidrasi : Demam tinggi menyebabkan kelainan neurologis dan kejang pada anak
Fase Kritis	Syok dengan adanya plasma leakage : hemoragie berat dan kegagalan organ
Fase Pemulihan	Hipervolemia (terjadi jika terapi intravena berlebihan) dan oedem akut pulmonal

Fase terberat secara klinis dari manifestasi klinis adalah fase *severe*. *severe dengue* adalah kegawatan yang terjadi pada infeksi DENV yang diikuti dengan satu atau beberapa gejala dibawah ini : adanya *plasma leakage* yang akan menuju syok dan akumulasi cairan dengan atau tanpa *respiratory distress* dan atau pendarahan hebat, dan atau kegagalan organ berat. Selama vaskular permeabilitas meningkat, hipovolemia semakin memburuk dan menjadikan pasien syok, Ini biasanya terjadi pada hari ke-4 atau 5 dari mulai gejala dan terlihat sebagai tanda yang terjadinya kegawatan. Selama tahap awal syok mekanisme kompensasi untuk mempertahankan tekanan darah sistolik yang normal sehingga akan memunculkan takikardi dan adanya vasokonstriksi perifer dengan penurunan perfusi pada kulit, akral dingin dan penurunan *capillary refill time*. Yang berbeda adalah tekanan darah diastolik nilainya naik menuju tekanan sistolik dan menyempit seiring meningkatnya resistensi daerah perifer. Pasien syok yang diakibatkan infeksi DENV sering tetap sadar. Dokter bisa mengira hal tersebut normal dan salah menilai kondisi kritis pasien. Ketika terjadi kompensasi maka kedua tekanan sistole dan diastole akan menghilang secara tiba-tiba. Syok hipotensi dan adanya hipoksia yang lama akan menyebabkan kegagalan multi-organ dan menyebabkan tatalaksana yang cukup sulit.⁹

Pasien dengan demam berdarah yang berat kemungkinan memiliki kelainan koagulasi namun ini biasanya tidak menyebabkan pendarahan yang hebat. Pendarahan hebat biasanya berkaitan dengan kombinasi dari beberapa hal seperti trombositopenia, hipoksia, dan asidosis yang menyebabkan kegagalan

organ multiple dan koagulasi intravascular diseminata.

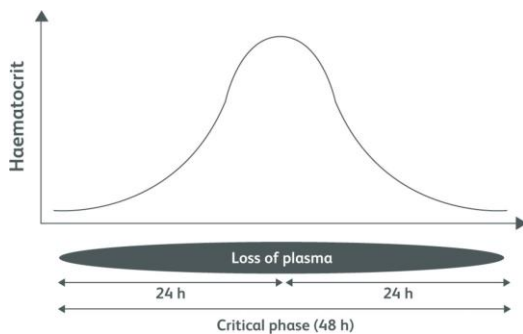
Klasifikasi Dengue berkembang di forum forum para ahli di dunia. Klasifikasi yang paling banyak digunakan adalah klasifikasi WHO 1997. Manifestasi klinis terbagi atas Demam Dengue, DBD Grade I, DBD Grade II dan DSS.

Demam Dengue adalah diagnosis paling ringan dari infeksi DENV. Manifestasi klinis Demam dengue tergantung dengan usia dari pasien. Infant dan anak mempunyai *undifferentiated febrile illness* terkadang dengan *rush macopapular*. Remaja dan dewasa mempunyai keluhan demam ringan dan pola klasik intermittent dengan demam tinggi, terkadang terjadi dengan 2 puncak, disertai *cephalgia*, nyeri retroorbita, *atralgia*, *myalgia*, mual muntah dan kemerahan (rash). Mengingat variasi manifestasi klinis yang tinggi pada infeksi dengue, maka tidak tepat mengadopsi definisi klinis demam berdarah. Kebutuhan pemeriksaan penunjang terutama laboratorium sangat diperlukan dalam menegakkan diagnosis.⁸

Manifestasi lanjut dari Demam Dengue adalah Demam Berdarah Dengue mempunyai manifestasi utama diantaranya adalah demam tinggi, pendarahan, kadang disertai kelainan hematologi dan pada kasus berat ditemukan kegagalan sirkulasi.¹² Beberapa pasien yang terinfeksi dapat berkembang menjadi syok hipovolemik dan menghasilkan *plasma leakage*.

Beberapa kriteria yang diklasifikasikan pada derajat demam berdarah dengue adalah adanya demam, atau riwayat demam selama 2-7 hari dengan pola *biphasic*. Kemudian adanya tanda pendarahan minimal satu dari dibawah ini : tes torniquet positif, adanya petekie, ekimosis atau purpura; adanya pendarahan mukosa, saluran gastrointestinal, tempat suntikan dan lokasi lain serta hematemesis dan Melena serta muncul trombositopenia (100.000 sel/mm^3), adanya tanda plasma leakage yang menunjukkan adanya perubahan permeabilitas vascular, yang manifestasinya ditunjukkan dengan beberapa hal dibawah ini yaitu : peningkatan hematokrit 20% diatas rata2 sesuai usia, jenis kelamin dan

populasi dan adanya tanda *plasma leakage* seperti efusi pleura, ascites dan hipoproteinemia



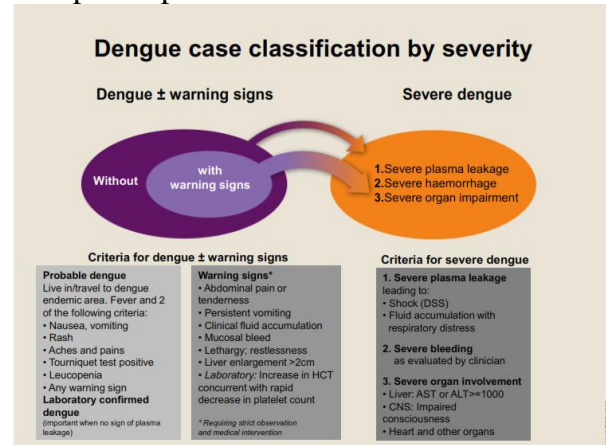
Gambar 3. Diagram representasi plasma leakage selama terjadinya fase kritis pada demam berdarah dengue¹³

Manifestasi klinis terberat dari infeksi DENV adalah Sindroma Renjatan Dengue. Kasus diklasifikasikan SRD harus memenuhi kriteria DHF dengan adanya gejala kegagalan sirkulasi yang ditandai adanya hal berikut : nadi cepat dan lemah, jarak antara sistole dan diastole pendek (<20 mmHg), hipotensi serta akral dingin. Demam Berdarah Dengue diklasifikasikan menjadi empat derajat keparahan, dimana derajat III dan IV adalah DSS. Adanya trombositopenia dan adanya hemokonsentrasi menunjukkan kasus masuk dalam klasifikasi DBD grade I dan II dibandingkan dengan Demam Dengue.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh J Vijay dkk tahun 2022 bahwa gejala klinis DBD yang paling banyak dirasakan pasien adalah demam, myalgia, sakit kepala dan nyeri otot. Gejala seperti syok, pendarahan dan hepatomegali jarang ditemukan pada kasus DBD. Kejadian *plasma leakage* juga banyak terjadi sebagian besar ada efusi pleura, kemudian diikuti ascites, pedal edema dan syok.¹⁴

Klasifikasi lain dari infeksi dengue adalah berdasarkan Klasifikasi WHO 2009. Berdasarkan klasifikasi WHO 2009 terdapat perubahan epidemiologi dengue terutama adanya peningkatan jumlah kasus orang dewasa (dengan dan tanpa penyakit penyerta) serta penyebaran dengue ke wilayah lain di dunia menyebabkan adanya perubahan klasifikasi WHO yang ada. Protokol ini menggunakan

kategori klinis berdasarkan keluhan dan gejala klinis dan hasil pemeriksaan penunjang yang ditampilkan pada tabel berikut.



Gambar 4. Klasifikasi Dengue tahun 2009 berdasarkan tingkat keparahan

WHO telah beberapa kali menerbitkan beberapa pedoman klasifikasi. Skema klasifikasi WHO tahun 1974, kemudian direvisi tahun 1997. Skema klasifikasi 1997 didasarkan pada adanya prasyarat klinis atau tanda biologis untuk mengklasifikasikan derajat keparahan sesuai penyakit.⁸ Namun Santamaria dkk menyatakan karena tingkat kasus demam berdarah meningkat dan menyebar luas di Asia dan Amerika maka banyak klinisi yang dihadapkan pada spektrum yang cukup luas tentang infeksi DENV sehingga kesulitan dalam menggunakan klasifikasi WHO tahun 1997 dalam triase dan manajemen klinis.¹⁵ Prospektif Klinis yang diperbaharui bertujuan untuk pengembangan manajemen kasus infeksi DENV dan WHO merelease protokol klasifikasi WHO tahun 2009 yang bertujuan untuk memperpendek proses klasifikasi untuk menetapkan kriteria kegawatan demam berdarah.

Berdasarkan studi yang dilakukan pada tahun 2020 yang membandingkan klasifikasi WHO tahun 1997 dan 2009 menunjukkan bahwa klasifikasi WHO tahun 2009 lebih sensitif dalam mendeteksi dan melaporkan kasus infeksi DENV ini. Klasifikasi ini memungkinkan untuk mengklasifikasikan lebih banyak kasus infeksi DENV yang berkontribusi untuk manajemen infeksi DENV yang lebih baik dan lebih tepat

sehingga mengurangi angka kematian. Perbaikan dalam melakukan diagnosis dini sebagai prediksi resiko keparahan diperlukan dalam upaya penelitian dan pencegahan.¹⁶

Umakanth M dkk menyatakan dalam artikelnya bahwa manifestasi lain berdampak ke beberapa organ dan sistem organ. Komplikasi dapat terjadi neurologis, gastrointestinal, ginjal, respirasi, jantung dan hematologi¹⁷. Komplikasi neurologis pernah dilaporkan pada kasus demam dengue. Diagnosis berupa ensefalopaty, encephalitis, *acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)*, *neuromyelitis-optice (NMO)*, neuritis optic, myelitis, encephalopaty, sindrom guillain-barre (GBS) hingga menuju kearah stroke. Patogenesis neurologis mengindikasikan berhubungan dengan invasi langsung pada system saraf pusat oleh DENV, reaksi autoimmune dan perubahan metabolik.¹⁸ Manifestasi neurologis jarang terjadi pada kasus infeksi DENV, diantara yang sedikit kasus encephalitis dan ensefalopati adalah yang paling sering terjadi pada infeksi DENV. Ensefalopati adalah fenomena klinis yang menurunkan kesadaran pada pasien namun analisis spinal ditemukan dalam batas normal.¹⁹ Selain itu, menurut Kumar Y dkk pendarahan internal adalah salah satu yang jarang terjadi namun memungkinkan terjadi dan secara klinis dipresentasikan sebagai *dengue-associated stroke*.²⁰

Manifestasi gastrointestinal terlihat dengan adanya peningkatan transaminase hati lebih tinggi pada pasien DBD dibandingkan pasien Demam Dengue, kadar Aspartat transaminase (AST) lebih tinggi dari kadar alanine aminotransferase (ALT). Asumsi menunjukkan bahwa mungkin yang terakhir ada myositis²¹ Meskipun hati sering terinfeksi DENV, namun akbitnya cukup ringan sampai sedang. Namun terdapat beberapa laporan acute hepatic failure dapat juga dengan komplikasi ensefalopati, sindrom hepatorenal, pendarahan berat dan asidosis metabolic. Ini juga dilaporkan terdapat *acute hepatic failure* yang muncul pada pasien terinfeksi DENV tanpa adanya *plasma leakage*.²²

Umakanth M dkk menyatakan bahwa patogenesis keterlibatan hati masih belum jelas. Hipotesis menunjukkan bahwa DENV dapat menginfeksi sel hepatosit dan sel Kupffer secara langsung, meskipun juga dipengaruhi oleh sistem imunitas. Kolesistitis akalkulus adalah temuan klinis dan ultrasonografi yang biasanya dilaporkan pada pasien dengue. Mekanisme yang tepat belum bisa dijelaskan. Namun pada kasus DBD adanya invasi virus secara langsung yang berhubungan dengan plasma leakage menyebabkan adanya penebalan kandung empedu. Selain itu patogenesis pankreatitis akut pada kasus DBD belum dapat dijelaskan pada kasus DBD.¹⁷

Manifestasi klinis pada sistem ginjal juga bisa terjadi akibat infeksi DENV. Menurut Lizarraga dkk Infeksi DENV telah dihubungkan dengan berbagai kelainan ginjal. Hal ini termasuk ketidak seimbangan elektrolit, *acute kidney injury (AKI)*, proteinuria, glomerulonephritis, alanine aminotransferase (IgA) nefropati, sindrom hemolysis uremic dan acute tubular necrosis.²³ Insiden manifestasi pada ginjal bervariasi 17% sampai dengan 62%. Hiponatremia adalah kelainan utama yang ditemukan pada demam dengue. Mekanisme terjadinya AKI diketahui multifaktorial penyebabnya termasuk invasi langsung DENV ke jaringan ginjal, adanya hipoperfusi dan rhabdomyolisis.¹³

Manifestasi klinis pada jantung akibat DENV telah dilaporkan. Berbagai derajat manifestasi dilaporkan mulai dari aritmia hingga depresi mikokard, pericarditis dan miokarditis.²⁴ Prevalensi miokarditis pada DD berkisar antara 9% sampai dengan 15%. Berbagai kelainan ritme jantung dilaporkan pada demam dengue yang berkisar sinus takikardi, *heart block* dan atrial fibrilasi.²⁵

Manifestasi pada organ respirasi dapat terjadi pada kasus DD diantaranya adalah efusi pleura, pneumonitis, edema pulmo hingga hemoptysis.²⁶ Pada DD efusi pleura sering terlihat dengan adanya dyspnoe, biasanya bilateral dan terlihat seperti sindrom plasma leakage.²⁷ Namun, efusi pleura minimal juga tidak bisa dikategorikan sebagai efusi pleura

yang merupakan tanda adanya plasma leakage. yang sebagian besar ditemukan pada pasien dengan *non-dengue febrile illness*²⁷ dan bukan karena DD. kelainan parenkim paru jarang terjadi, yang sering terlihat adalah adanya konsolidasi, *interlobular septal thickening* and *pulmonary hemorrhage*

Manifestasi hematologi merupakan salah satu kelainan yang sering muncul secara hematologi adalah pada nilai hematokrit, limfositosis, basofilia, monositosis, trombositopenia dan limfositosis atypical. *Disseminated intravascular coagulaopathy* (DIC), *hemophagocytic lymphohistiocytosis* (HLH), sitopenia, limadenopati, hepatomegali dan splenomegali telah dilaporkan terjadi pada kasus demam dengue.²⁸ Idiopatik Trombositopenia Purpura (ITP) dan Pancytopenia, dengan biopsi sumsum tulang anemia telah digambarkan terjadi demam dengue.²⁹

3. Kesimpulan

Manifestasi klinis dengue bervariasi dari yang ringan sampai dengan berat. Manifestasi utama berupa adanya plasma leakage yang digambarkan pada fase awal adanya pendarahan ringan sampai berat. Tanda *plasma leakage* juga dapat ditemukan pada multiple organ. Klasifikasi derajat kegawatan dapat menggunakan klasifikasi WHO tahun 1997 dan WHO tahun 2009.

Daftar Pustaka

- Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet*. 2015;385(9966):453-65.
- Katzelnick LC, Coloma J, Harris E. Dengue: knowledge gaps, unmet needs, and research priorities. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(3):e88-e100.
- Wang W-H, Urbina AN, Chang MR, Assavalapsakul W, Lu P-L, Chen Y-H, et al. Dengue hemorrhagic fever – A systemic literature review of current perspectives on pathogenesis, prevention and control. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020;53(6):963-78.
- Kalayanarooj S. Clinical Manifestations and Management of Dengue/DHF/DSS. *Trop Med Health*. 2011;39(4 Suppl):83-7.
- Sharma V, Mandavdhare H. Differentiating primary and secondary dengue infections: Why and how? *Medical Journal of Dr DY Patil University*. 2016;9(5).
- SEARO W. Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue Haemorrhagic Fever Revised and Expanded. 2011.
- Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *Journal of Infectious Diseases*. 1997;176(2):313-21.
- WHO. Dengue Guideline. 1997.
- WHO. Handbook for Clinical Management of Dengue. 2012.
- Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet*. 1998;352(9132):971-7.
- Balmaseda A, Hammond Sn, Pérez Ma, Cuadra R, Solano S, Rocha J, Et Al. Assessment Of The World Health Organization Scheme For Classification Of Dengue Severity In Nicaragua. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene Am J Trop Med Hyg*. 2005;73(6):1059-62.
- Kuo H-J, Lee K, Liu J-W. Analyses of clinical and laboratory characteristics of dengue adults at their hospital presentations based on the World Health Organization clinical-phase framework: Emphasizing risk of severe dengue in the elderly. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2018;51(6):740-8.
- Kularatne SA, Pathirage MM, Kumarasiri PV, Gunasena S, Mahindawanse SI. Cardiac complications of a dengue fever outbreak in Sri Lanka, 2005. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101(8):804-8.

14. Vijay J, Anuradha N, Anbalagan VP. Clinical Presentation and Platelet Profile of Dengue Fever: A Retrospective Study. *Cureus*. 2022;14(8):e28626.
15. Santamaria R, Martinez E, Kratochwill S, Soria C, Tan LH, Nuñez A, et al. Comparison and critical appraisal of dengue clinical guidelines and their use in Asia and Latin America. *International Health*. 2009;1(2):133-40.
16. Cavalcanti LP, Mota LA, Lustosa GP, Fortes MC, Mota DA, Lima AA, et al. Evaluation of the WHO classification of dengue disease severity during an epidemic in 2011 in the state of Ceara, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014;109(1):93-8.
17. Umakanth M, Suganthan N. Unusual Manifestations of Dengue Fever: A Review on Expanded Dengue Syndrome. *Cureus*. 2020;12(9):e10678.
18. Solomon T, Dung NM, Vaughn DW, Kneen R, Thao LT, Raengsakulrach B, et al. Neurological manifestations of dengue infection. *Lancet*. 2000;355(9209):1053-9.
19. Murthy J. Neurological complications of dengue infection. *Neurology India*. 2010;58(4):581.
20. Kumar J, Kumar A, Gupta S, Jain D. Dengue haemorrhagic fever: An unusual cause of intracranial haemorrhage. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007;78(3):253-.
21. Jagadishkumar K, Jain P, Manjunath VG, Umesh L. Hepatic involvement in dengue Fever in children. *Iran J Pediatr*. 2012;22(2):231-6.
22. Suganthan N, Sakthilingham G, Kumanan T. Dengue fever complicated with acute liver failure: A case report of expanded dengue syndrome and literature review. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020;8:2050313x20913428.
23. Lizarraga KJ, Nayer A. Dengue-associated kidney disease. *J Nephropathol*. 2014;3(2):57-62.
24. Wichmann D, Kularatne S, Ehrhardt S, Wijesinghe S, Brattig NW, Abel W, et al. Cardiac involvement in dengue virus infections during the 2004/2005 dengue fever season in Sri Lanka. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2009;40(4):727-30.
25. Serufo JC, Nobre V, Rayes A, Marcial TM, Lambertucci JR. [Dengue: a new approach]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000;33(5):465-76.
26. Rodrigues RS, Brum ALG, Paes MV, Póvoa TF, Basilio-de-Oliveira CA, Marchiori E, et al. Lung in Dengue: Computed Tomography Findings. *PLOS ONE*. 2014;9(5):e96313.
27. Srikiatkachorn A, Krautrachue A, Ratanaprakarn W, Wongtapradit L, Nithipanya N, Kalayanaroj S, et al. Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever: a serial ultrasonographic study. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(4):283-90; discussion 91-2.
28. Janka G, zur Stadt U. Familial and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Hematology*. 2005;2005(1):82-8.
29. Thadchanamoorthy V, Dayasiri K. Dengue hemorrhagic fever as a rare cause of chronic immune thrombocytopenic purpura—a pediatric case report. *Tropical Medicine and Health*. 2020;48(1):59.