

PENALAKSANAAN SINDROMA RENJATAN DENGUE DENGAN EDEMA PARU

Agus somia, Tuti Parwati

Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah

Email: agus_somia@yahoo.co.id

ABSTRACT

Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) is a systemic disease caused by one of the four types Dengue Viruses. DHF transmitted by a mosquito called *Aedes aegyptii*. Clinical spectrums of dengue infection widely vary from asymptomatic, undifferentiated fever, dengue fever, dengue hemorrhagic fever, and dengue shock syndrome grade III and IV. Dengue infections remain on the top list of infectious disease found in our country and several South-East Asia Nations. Pathognomonic clue differing dengue hemorrhagic fever with dengue fever is the presence of plasma leakage due to the increasing of vascular permeability. Dengue shock syndrome is a medical emergency needing direct and correct fluid resuscitation to deal with hemodynamic disturbance and plasma leakages without causing fluid overload or further complication. We report an 18 years old male with chief complain of fever for 6 days and newly lung edema after 12 hours of admission. Patient diagnosed with 3rd grade of dengue hemorrhagic fever with lung edema. Patient then undergone fluid resuscitation with crystalloid and colloid fluid and given furosemide as diuretic agent simultaneously. Finally getting better after five days of treatment in hospital.

Keywords: dengue hemorrhagic fever, lung edema

PENDAHULUAN

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan penyakit infeksi sistemik akut yang disebabkan oleh salah satu dari 4 jenis serotipe Virus Dengue. Penyakit ini ditransmisikan oleh nyamuk *Aedes aegyptii*. Spektrum klinis infeksi dengue sangat bervariasi dari asimtomatik, *undifferentiated fever*, demam dengue, demam berdarah dengue dan sindroma renjatan dengue (DBD derajat III dan IV). Tanda patognomonis yang membedakan demam dengue dengan demam berdarah dengue adalah peningkatan permeabilitas vaskular yang mengakibatkan perembesan plasma dari intravaskular ke ruang ekstrasvaskular. Pada kasus yang berat terjadi hipovolumik yang ditunjukkan dengan tanda-tanda gangguan sirkulasi dan dapat berkembang menjadi syok yang dalam.¹⁻⁴

Sindroma syok dengue merupakan kegawat-daruratan medis yang memerlukan penatalaksanaan resusitasi cairan yang cepat dan tepat untuk memperbaiki hemodinamik tanpa mencetuskan *overload* cairan dengan segala komplikasinya.²

Berikut dilaporkan sebuah kasus DBD derajat III disertai dengan edema paru yang menunjukkan perbaikan dengan pemakaian kombinasi cairan kristaloid dan koloid.

KASUS

Laki-laki, 18 tahun, datang ke RS Sanglah dengan keluhan riwayat panas badan. Panas badan dirasakan sejak 6 hari sebelum masuk ke rumah sakit (MRS) selama 3 hari. Panas mendadak tinggi, disertai nyeri kepala, nyeri otot dan persendian, dan mual-mual.

Panas menurun bila penderita minum parasetamol. Tidak ada keluhan pada saluran nafas. Tidak ada riwayat perdarahan. Buang air kecil dan buang air besar dalam batas normal. Tidak ada riwayat penyakit tertentu sebelumnya. Penderita sempat ke dokter keluarga pada demam hari ke lima dan periksa laboratorium darah lengkap. Tidak ada riwayat alergi obat-obatan. Pada lingkungan disekitar tetangga penderita ada yang menderita DBD.

Pada pemeriksaan saat MRS, keadaan umum baik, status gizi gemuk, kesadaran komposmentis, tekanan darah 130/90 mmHg, suhu aksila 36,8° C, denyut nadi 80 kali permenit, pernafasan 20 kali permenit. Berat badan 80 kg. Pada pemeriksaan mata konjungtiva tidak tampak anemis dan sklera tidak ikterus, THT kesan normal, jantung didapatkan dengan suara jantung 1 dan 2 terdengar tunggal, reguler, tidak terdengar murmur. Pemeriksaan paru dengan suara nafas vesikuler, tidak terdengar ronki dan wheezing. Pada abdomen didapatkan bising usus normal, hepar dan lien tidak teraba, tidak ada asites, pada ekstremitas teraba hangat. Tes rumple leed dengan hasil positif.

Tabel 1. Pemeriksaan laboratorium saat MRS

	16/4/2009	17/4/2009 (jam 11.57)	MRS 17/4/2009 (jam 19.58)
WBC (K/ul)	4,89	3,11	2,7
Hb (g/dl)	14,5	15,3	15,8
HCT (%)	43,9	45,6	46,0
PLT (K/ul)	141	37	18

Pada Saat MRS diagnosis kerja adalah suspek DBD derajat 1 hari ke 6. Penderita diberikan terapi infus Ringer Laktat (RL) 20 tetes permenit. Monitor dilakukan pada keluhan, tanda vital, dan pemeriksaan darah lengkap.

Dua belas jam kemudian penderita berkeringat dingin, merasa sesak, nyeri pada ulu hati dan mual. Pada pemeriksaan fisik dijumpai penderita tampak lemah, tekanan darah 115/100 mmHg, tekanan nadi 15 mmHg, denyut nadi 110 kali permenit kecil dan

halus, pernafasan 24 kali permenit, suhu aksila 36,5°C. Pemeriksaan abdomen dengan distensi, asites, hati dan lien sulit dievaluasi. Diagnosis ditegakkan sebagai DBD derajat III. Terapi yang diberikan kemudian adalah *loading* cairan ringer laktat 700 cc. Satu jam kemudian tekanan darah menjadi 120/80 mmHg, denyut nadi 100 kali per menit dan lemah, pernafasan 24 kali permenit. Selanjutnya diberikan cairan infus ringer laktat 30 tetes per menit dan *hydroxyethyl starch* (HAES) 6 % 12 tetes permenit.

Pada hari kedua perawatan (19/4/2002) penderita masih merasa sesak dengan pernafasan 35 kali permenit, pada auskultasi paru suara nafas bronkovesikuler lemah, terdengar ronki pada basal paru, tidak terdengar wheezing. Dilakukan pemeriksaan foto dada dengan kesimpulan paru-paru tertutup perselubungan, sinus pleura kanan dan kiri tertutup perselubungan, diafragma kanan dan kiri tertutup perselubungan, hemithoraks kanan dan kiri tertutup perselubungan. Penderita kemudian didiagnosis dengan DBD derajat 3 disertai dengan edema paru dan efusi pleura. Selanjutnya diberikan O₂ 4 liter permenit, posisi setengah duduk, infus dengan HAES 6 % 8 tetes permenit, furosemid 20 mg bolus.

Pada hari ketiga perawatan, sesak berkurang, dengan pernafasan 28 kali permenit tekanan darah 110/70 mmHg, denyut nadi 60 kali permenit. Terapi tetap dilanjutkan.

Pada hari keempat, sesak berkurang, pernafasan 24 kali permenit. Infus HAES 6% dihentikan digantikan dengan cairan ringer laktat dengan 8 tetes permenit.

Hari kelima perawatan, penderita tidak sesak lagi. Pernafasan 20 kali permenit, suara nafas pokok terdengar jelas dan tidak terdengar ronki. Selanjutnya infus dan furosemid dihentikan. Penderita kemudian diijinkan pulang.

Beberapa hasil pemeriksaan laboratorium yang mendukung antara lain albumin serum (Alb) awal: 2,4 g/dl, BUN: 8,8 mg/dl, kreatinin serum: 0,91 mg/dl, Na: 130,2 mmol/l, K: 3,08 mmol/l. Hasil pemeriksaan serologi IgM anti dengue positif dan IgG anti dengue

positif. Perkembangan hasil pemeriksaan penunjang laboratorium dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Pemeriksaan Laboratorium selama perawatan

Hari sakit	7 (18/4/2009)		8 (19/4/2009)		9 (20/4/2009)	
	08.34	06.01	06.01	18.00	06.21	16.00
WBC	4,30	5,30	6,17	7,81	9,17	8,77
HB	19,1	19,6	18,1	16,6	15,5	15,0
HCT	56,2	56,8	48,0	46,0	42,1	40,9
PLT	7,73	6,21	4	6	13	10
Alb	2,4	-	-	-	-	-

Tabel 2. Pemeriksaan Laboratorium selama perawatan (lanjutan)

Hari sakit	10 (21/4/2009)		11 (22/4/2009)		12 (23/4/2009)	
	07.30	21.00	07.30	07.30	07.30	07.30
WBC	9,68	10,4	8,71		8,6	
HB	12,1	11,9	12,7		12,6	
HCT	35,5	34,3	36,7		36,8	
PLT	28,2	53	115		270	
Alb	3,1	-	-		-	

DISKUSI

Diagnosis DBD pada kasus ini ditegakan berdasarkan riwayat demam selama 3 hari, tes rumple leed positif, trombositopenia, hemokonsentrasi, hipoalbuminemia, efusi pleura dan asites. Pada pemeriksaan serologis IgM dan IgG anti dengue positif. Hal tersebut sesuai dengan kriteria diagnosis DBD menurut WHO³ (1997) yaitu:

- Panas atau riwayat panas akut selama 2 – 7 hari, kadang-kadang bersifat bifasik.
- Kecenderungan perdarahan, disertai dengan satu atau lebih manifestasi klinis sebagai berikut
 - uji bendung positif
 - petechie, ekimosis, atau purpura
 - perdarahan mukosa (epistaksis atau perdarahan gusi) atau perdarahan dari tempat lain
 - hematemesis atau melena

- Trombositopenia (kadar trombosit < 100 k/ul)
- Ditemukan bukti kebocoran plasma akibat peningkatan permeabilitas kapiler yang ditandai oleh satu atau lebih gejala sebagai berikut:
 - Peningkatan hematokrit > 20% dibandingkan standar sesuai dengan umur dan jenis kelamin
 - Penurunan hematokrit > 20% setelah mendapatkan cairan, dibandingkan dengan nilai hematokrit sebelumnya
 - Tanda kebocoran plasma seperti: efusi pleura, asites, hipoproteinemia dan hipovolemia.

Tabel 3. Klasifikasi derajat DBD²

Derajat	Klinis	Laboratorium
I	<ul style="list-style-type: none"> • Demam 2 – 7 hari, disertai 2 atau lebih gejala nyeri kepala, nyeri retro-orbital, mialgia, atalgia • Ditambah uji bendung positif 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombositopenia (< 100 k/ul) • bukti kebocoran plasma
II	<ul style="list-style-type: none"> • Gejala diatas ditambah kebocoran plasma 	<ul style="list-style-type: none"> • seperti diatas
III	<ul style="list-style-type: none"> • Gejala diatas ditambah kegagalan sirkulasi (kulit dingin, lembab, tekanan nadi ≤ 20 mmHg, hipotensi) 	<ul style="list-style-type: none"> • seperti diatas
IV	<ul style="list-style-type: none"> • Syok berat disertai tekanan darah tidak terukur dan nadi tidak teraba 	<ul style="list-style-type: none"> • seperti diatas

Masa inkubasi infeksi dengue adalah 4 – 7 hari (rentang 3 – 14 hari). Umumnya penyakit mulai secara tiba-tiba dan memiliki 3 fase, yaitu fase febril, kritis, dan penyembuhan. Pada fase febril, terjadi peningkatan suhu tubuh secara tiba-tiba disertai dengan *flushing*, kemerahan pada kulit, nyeri kepala dan nyeri otot. Pada umumnya tampak manifestasi perdarahan. Hepatomegali yang terasa nyeri sering dijumpai.^{2,3}

Fase kritis, biasanya terjadi 24 – 48 jam, selama terjadi perembesan plasma, bersama-sama atau setelah *defervescence* (afebris). Berbagai variasi derajat

gangguan sirkulasi dapat terjadi pada fase ini. dan memerlukan pemantauan yang sangat ketat. Pada DBD yang berat, penyakit berkembang sangat cepat menuju ke kondisi syok. Onset syok adalah akut, umumnya terjadi pada saat *defervescence*, yaitu pada atau setelah hari ketiga sakit (durasi terpendek demam adalah 2 hari). Pada awal syok pasien sering mengeluh nyeri akut pada perut sebelah kanan, merasa lemah, suhu tubuh dibawah normal, berkeringat dan ekstremitas teraba dingin. Denyut nadi cepat, waktu pengisian kapiler memanjang (lebih dari 2 detik) dan tekanan nadi sempit (≤ 20 mmHg) yang ditandai oleh tekanan diastolik yang tinggi (seperti 100/90, 110/90). Hipotensi terjadi pada syok yang lanjut. Meskipun terjadi syok, kesadaran umumnya masih baik kecuali pada pasien dengan kondisi terminal. Syok berlangsung singkat tetapi mengancam jiwa. Syok yang dalam bisa terjadi jika tidak mendapat terapi yang adekuat yang ditandai oleh denyut nadi yang tidak teraba dan tekanan darah yang tidak terukur. Syok yang berkepanjangan sering disertai dengan komplikasi asidosis metabolik dan/atau *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) dan perdarahan masif.^{2,3}

Masa konvalesen biasanya berlangsung singkat. Diuresis yang terjadi menunjukkan perbaikan dari syok.^{2,3}

Patofisiologi utama yang terjadi pada demam berdarah dengue adalah adanya perembesan plasma akibat peningkatan permeabilitas vaskular.¹⁻⁴ Beberapa hipotesis tentang patogenesis terjadinya DBD/DSS meliputi *antibody dependent enhancement*, *cytokine storm phenomenon*, *individual's genetic background*, perbedaan strain virus, jumlah virus yang terdapat dalam sirkulasi selama fase akut dan status nutrisi individu yang terinfeksi.⁵⁻⁸ Apapun yang melatarbelakangi patogenesis, yang terpenting secara klinis adalah berbagai konsekuensi dari perembesan plasma yaitu syok hipovolumik dan akumulasi cairan yang terjadi pada ruang interstitial.

Sindroma syok dengue memerlukan penatalaksanaan terapi penggantian volume cairan

yang cepat, tepat dan menghindari kelebihan cairan yang dapat menyebabkan edema paru selama masa peningkatan permeabilitas vaskular. Data tentang regimen cairan yang optimal untuk SSD saat ini masih sangat sedikit, dan pemilihan regimen cairan masih secara empiris.⁹ Sampai sekarang pemakaian larutan kristaloid atau koloid pada tatalaksana gawat darurat syok hipovolumik masih kontroversi.

Dung, *et al.*¹¹ melaporkan koloid (dextran 70 atau *digest gelafundin protein 35.000*) memperbaiki indeks kardiak, tekanan darah dan menormalisasi hematokrit lebih cepat dibandingkan kristaloid (ringer laktat atau 0,9% normal salin). Nhan, *et al.*¹² melaporkan bahwa tidak jelas kelebihan pemakaian salah satu dari 4 jenis cairan (dextran, gelatin, ringer laktat dan normal salin) untuk penatalaksanaan SSD, hanya perbaikan yang lebih lama terjadi pada kelompok ringer laktat. Perbedaan yang bermakna tampak pada anak-anak dengan tekanan nadi ≤ 10 mmHg, dimana pada kelompok koloid waktu perbaikan tekanan nadi terjadi lebih cepat. Sedangkan volume yang dibutuhkan oleh kristaloid adalah sebesar 2 kali volume dextran. WHO sampai sekarang masih merekomendasikan regimen untuk penggantian volume cairan awal adalah larutan kristaloid kemudian diikuti oleh larutan koloid.³

Koloid dan kristaloid memiliki sifat fisikokimia yang berbeda yang dapat mempengaruhi pola distribusi dan eliminasinya. Cairan kristaloid secara umum aman dan efektif. Tersedia secara luas dengan harga terjangkau, risiko anafilaksis yang rendah dan hanya menimbulkan efek dilusional pada koagulasi. Beberapa kelemahan pemakaian cairan kristaloid adalah hanya bertahan dalam jangka waktu relatif pendek di dalam kompartemen intravaskular sebelum akhirnya didistribusikan ke kompartemen ekstrasvaskular dengan perbandingan 1 berbanding 3, ini berarti dalam 1 jam setelah pemberian larutan 20 cc RL, hanya 5 cc RL yang masih berada dalam intravaskular. Hal tersebut dapat memberikan konsekuensi edema dan instabilitas hemodinamik dan hemokonsentrasi pada sindroma syok dengue.^{9,10}

Secara teoritis cairan koloid memiliki beberapa keunggulan selama resusitasi emergensi dibandingkan cairan kristaloid. Pertama, distribusi yang cepat ke dalam kompartemen intravaskular yang dibatasi oleh permeabilitas dari barier endotel. Kedua, molekul koloid meningkatkan tekanan plasma onkotik yang akan mempengaruhi keseimbangan aliran cairan yang melewati endotelium dan menarik kembali cairan dari ruang interstitium ke intravaskular.^{9,10}

Semua koloid sintesis adalah *polydisperse*, dengan rentang berat molekul yang berbeda dalam satu larutan. Besarnya efek tekanan plasma onkotik ditentukan oleh rata-rata berat molekul dari molekul koloid. Pada konsentrasi yang sama, molekul yang kecil memiliki efek osmotik yang relatif lebih besar dari molekul yang lebih besar. Tetapi koloid yang memiliki molekul yang lebih kecil berada dalam sirkulasi lebih pendek dibandingkan yang memiliki molekul yang lebih besar, oleh karena diekskresikan lebih cepat melalui ginjal atau keluar dari sirkulasi merembes melewati endotel. Sebagai contoh 6% dextran 70 (rentang berat molekul adalah 70.000 Dalton) dan HAES 6% (berat molekul 200.000 Dalton) memberikan ekspansi volume sekitar 6 – 8 jam. Sedangkan 4% larutan gelatin mengandung molekul-molekul yang memiliki berat molekul lebih kecil (35.000 Dalton) tetap efektif selama 2 – 3 jam. Kalayanarooj¹³ melaporkan 10% HAES steril (BM 200.000 Dalton) dan 10% Dextran 40 (BM 40.000 Dalton) sama-sama efektif pada kasus dengan perembesan plasma yang berat.

Disamping itu hal yang penting dari cairan koloid adalah konsentrasi larutan. Larutan hipertonik memiliki kemampuan yang lebih besar menarik kembali cairan ke dalam intravaskular daripada isotonik dengan berat molekul yang sama. Namun kelemahan larutan yang hipertonik adalah risiko terjadinya gagal ginjal akut terutama pada pasien dengan hipovolemik.

Hal yang perlu diperhatikan pada pasien dengan peningkatan permeabilitas vaskular adalah molekul-molekul koloid mungkin bisa merembes ke dalam ruang interstitium dan menimbulkan efek osmotik

terbalik, sehingga menarik cairan intravaskular keluar dan memperburuk situasi.⁹⁻¹⁰ Kelemahan lain pada pemakaian koloid adalah potensial menyebabkan reaksi alergi dan efek samping pada koagulasi darah.^{9,10} Pohan, *et al.* melaporkan pemakaian koloid polygeline adalah aman untuk terapi cairan awal dan dapat digunakan untuk memelihara adekuasi cairan pada DBD dewasa derajat I dan II.¹³

Pada kasus ini masa kritis terjadi mulai pada hari ketujuh sakit yaitu penderita mengalami DBD derajat III. Awalnya diberikan larutan kristaloid sebesar 10 cc/kgBB secepatnya. Setelah hemodinamik stabil dilanjutkan dengan pemberian kombinasi kristaloid 2880 cc/24 jam dan HAES steril 6% 1000 cc/24 jam. Pada hari ke 8, tanda vital membaik, laboratorium yang menunjukkan perembesan plasma membaik, namun penderita merasa sesak. Penyebab sesak disebabkan oleh adanya efusi pleura akibat perembesan plasma yang sebelumnya terjadi dan edema paru kemungkinan oleh karena *overload*. Disamping itu penderita berada pada fase menuju perbaikan dimana akan terjadi reabsorpsi cairan ekstrasvaskular ke intravaskular. Pada kondisi tersebut perlu resusitasi untuk tetap menjaga status hemodinamik dan oksigenasi jaringan yang adekuat, namun dengan membatasi volume cairan agar tidak menambah terjadinya *overload*. Pemberian HAES 6% 500 cc per hari cukup mengisi volume intravaskular serta dapat menarik cairan interstitium. Sedangkan pemberian furosemid ditujukan sebagai diuretik sehingga dapat mengurangi edema paru. Kasus ini kemudian membaik pada hari ketiga perawatan.

RINGKASAN

Telah dilaporkan laki-laki, 18 tahun, datang ke RS Sanglah dengan DBD derajat I hari keenam. Dua belas jam kemudian menjadi DBD derajat III (SSD). Setelah diberikan cairan ringer laktat 10 cc/KgBB secepatnya dan cairan rumatan selama 24 jam, terjadi edema paru. Kemudian diberikan HAES 6% 500 cc/24 jam dan Furosemid. Tiga puluh enam jam kemudian terjadi perbaikan.

DAFTAR RUJUKAN

1. Shu PY, Huang JH. Current advances in dengue diagnosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:642-50.
2. World Health Organization. Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd ed. Geneva: WHO; 1997.
3. Direktorat Jendral Pelayanan Medik Depkes. Pedoman tatalaksana klinis infeksi dengue di sarana pelayanan kesehatan. Jakarta: Depkes RI; 2005.
4. Hendarwanto. Dengue. In: Noer S, editor. Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam. 3rd ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 1996.p.417-27.
5. Noisakran S, Perng GC. Mini review: alternate hypothesis in the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever (DHF)/dengue shock syndrome (DSS) in dengue virus infection. *Exp Biol Med* 2008;233:401-8.
6. Clyde K, Kyle JL, Harris E. Mini review: recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. *Journal of Virology* 2006;80:1418-31.
7. Pang T, Cardoso MJ, Guzman MG. Of cascades and perfect storms: the immune pathogenesis of dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Immunol Cell Biol* 2007;85:43-5.
8. Kurane I. Dengue hemorrhagic fever with special emphasis on immune pathogenesis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2007;30:329-40.
9. Wills B. Volume replacement in dengue shock syndrome. *Dengue Bulletin* 2001;25:50-5.
10. Khie Chen. Role of colloid in dengue hemorrhagic fever. Proceedings of the 10th Jakarta antimicrobial update; 2009 Oct 6-9, Jakarta, Indonesia.
11. Dung NM, Day NPJ, Tam DTH, Loan HT, Chau HTT, Minh LN, et al. Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *CID* 1999;29:787-93.
12. Nhan NT, Phuong CXT, Kneen R, Wills B, My NV, Phuong NTQ, et al. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *CID* 2001;32:204-13.
13. Kalayanarooj S. Choice of colloidal solutions in dengue hemorrhagic fever patients. *J Med Assoc Thai* 2008;91:S97-103.