



Infeksi dan Vaksinasi Dengue

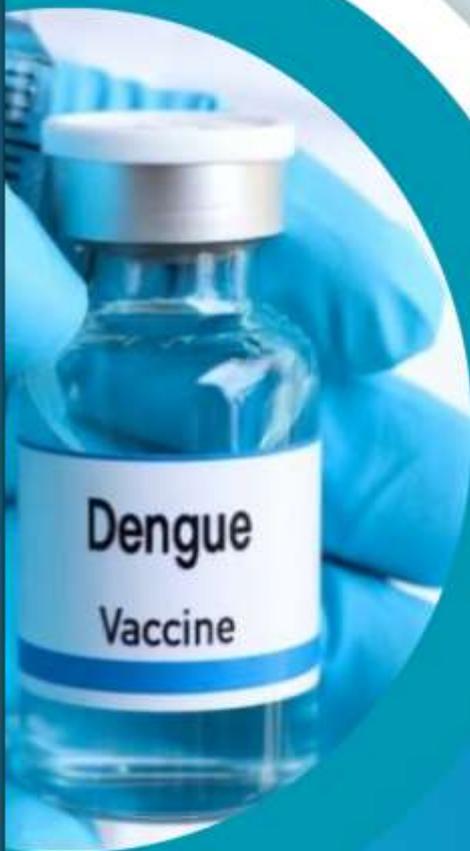
Penulis

Tonang Dwi Ardyanto
Nurhasan Agung Prabowo

Desy Puspa Putri

Laily Shofiyah

Risalina Myrtha



Editor :
Nurhasan Agung Prabowo
2023

INFEKSI DAN VAKSINASI DENGUE

Tonang Dwi Ardyanto
Nurhasan Agung Prabowo
Desy Puspa Putri
Laily Shofiyah
Risalina Myrtha



TAHTA MEDIA GROUP

UU No 28 tahun 2014 tentang Hak Cipta

Fungsi dan sifat hak cipta Pasal 4

Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf a merupakan hak eksklusif yang terdiri atas hak moral dan hak ekonomi.

Pembatasan Pelindungan Pasal 26

Ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23, Pasal 24, dan Pasal 25 tidak berlaku terhadap:

- i. penggunaan kutipan singkat Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait untuk pelaporan peristiwa aktual yang ditujukan hanya untuk keperluan penyediaan informasi aktual;
- ii. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk kepentingan penelitian ilmu pengetahuan;
- iii. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk keperluan pengajaran, kecuali pertunjukan dan Fonogram yang telah dilakukan Pengumuman sebagai bahan ajar; dan
- iv. penggunaan untuk kepentingan pendidikan dan pengembangan ilmu pengetahuan yang memungkinkan suatu Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait dapat digunakan tanpa izin Pelaku Pertunjukan, Produser Fonogram, atau Lembaga Penyiaran.

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

INFEKSI DAN VAKSINASI DENGUE

Penulis:

Tonang Dwi Ardyanto
Nurhasan Agung Prabowo
Desy Puspa Putri
Laily Shofiyah
Risalina Myrtha

Desain Cover:

Tahta Media

Editor:

Nurhasan Agung Prabowo

Proofreader:

Tahta Media

Ukuran:

vi,60, Uk: 15,5 x 23 cm

ISBN: 978-623-147-260-1

Cetakan Pertama:

Desember 2023

Hak Cipta 2023, Pada Penulis

Isi diluar tanggung jawab percetakan

Copyright © 2023 by Tahta Media Group

All Right Reserved

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau
memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini
tanpa izin tertulis dari Penerbit.

PENERBIT TAHTA MEDIA GROUP
(Grup Penerbitan CV TAHTA MEDIA GROUP)
Anggota IKAPI (216/JTE/2021)

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb. Puji syukur kami panjatkan kehadiran Allah SWT sehingga dapat terbit buku referensi Infeksi dan Vaksinasi Dengue. Buku ini memuat konsep dasar tentang penyakit dengue, virus dengue, jenis vaksin yang tersedia, dan rekomendasi pemberian vaksin dengue. Buku ini disusun berdasarkan hasil penelitian kuantitatif dan kualitatif berdasarkan literatur empiris. Buku ini digunakan sebagai pedoman dalam melakukan berbagai macam informasi yang dapat meningkatkan efektifitas pelaksanaan manajemen diabetes.

Buku ini berisi konsep dasar mengenai infeksi virus dengue, epidemiologi virus dengue khususnya di Indonesia, spektrum perjalanan klinis penyakit dengue, jenis-jenis vaksin dengue, dan rekomendasi pemberian vaksin, mulai dari dosis dan interval pemberian vaksin dengue pada dewasa, dengan mempertimbangkan penyakit penyerta atau kondisi khusus pada pasien.

Buku ini merupakan dokumen yang perlu dievaluasi secara berkala mengikuti perkembangan ilmu terkait masalah infeksi virus dengue. Semoga buku ini bisa bermanfaat bagi penanggulangan infeksi dengue di Indonesia. Wassalamualaikum Wr Wb

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR.....	vi
BAB I TENTANG DEMAM BERDARAH DENGUE	1
A. Definisi	1
B. Epidemiologi	1
C. Spektrum Infeksi Dengue	2
BAB II VIRUS DENGUE.....	10
A. Struktur dan klasifikasi.....	10
B. Patogenesis infeksi dengue.....	11
BAB III PENGENDALIAN INFEKSI DENGUE	17
A. Pengendalian Vektor.....	17
B. Vaksinasi.....	19
BAB IV VAKSIN DENGUE.....	21
BAB V REKOMENDASI VAKSIN DENGUE	38
A. Vaksinasi Dewasa	38
B. Vaksinasi Anak	38
C. Vaksinasi Pada Populasi Khusus	39
BAB VI TANTANGAN DALAM PENGEMBANGAN VAKSIN DENGUE MENGATASI HAMBATAN MENUJU KEBERHASILAN PEMBERANTASAN PENYAKIT MENULAR	41
BAB VII PERAN VARIAN VIRUS DENGUE DALAM KEBERHASILAN VAKSIN PENDAHULUAN	44
BAB VIII PENINGKATAN EFEKTIVITAS MELALUI KOMBINASI VAKSIN DENGUE: STRATEGI INOVATIF DALAM PENCEGAHAN PENYAKIT.....	47
BAB IX KEBERLANJUTAN PROGRAM VAKSIN DENGUE DALAM KOMPETISI DENGAN VAKSIN LAIN: TANTANGAN DAN STRATEGI	50
BAB X AKSESIBILITAS VAKSIN DALAM MASYARAKAT DAN TANTANGANNYA: MENUJU PEMERATAAN PERLINDUNGAN KESEHATAN	53
KEPUSTAKAAN.....	56
PROFIL PENULIS	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Manifestasi klinis infeksi virus dengue	3
Gambar 2. Perjalanan penyakit dengue	6
Gambar 3. Klasifikasi infeksi dengue.....	9
Gambar 4. Profil genom virus dengue (DENV) dan struktur virion DENV imatur dan matur.....	10
Gambar 5. Immunopatogenesis demam berdarah dengue	13
Gambar 6. Mediator sistem imun pada infeksi dengue	14
Gambar 7. Respon imun adaptif pada infeksi dengue	14
Gambar 8. Mekanisme Antibody-Dependent Enhancement (ADE) pada Dengue.....	15
Gambar 9. Hipotesis sekunder heterologous infection	16
Gambar 10. Capaian standar baku angka bebas jentik beberapa periode	18
Gambar 11. Hasil pengamatan resistensi vektor dengue terhadap insektisida menggunakan konsentrasi dasar (baseline study) tahun 2015	19
Gambar 12. Kandidat vaksin dengue yang sedang dikembangkan	22
Gambar 13. Struktur Vaksin: (a) CYD-TDV (Dengvaxia); (b) TAK-003; © TV 003/ TV005	24
Gambar 14. Potensi hasil vaksin Dengvaxia pada infeksi Dengue	28
Gambar 15. Struktur genetik dan desain Tetravalent Dengue Vaccine.....	31
Gambar 16. GMT antibodi penetralisi terhadap 4 serotipe virus dengue pada semua kelompok usia dan serostatus dengan vaksinasi TAK003. Didapatkan titer antibodi yang persisten sampai dengan 36 bulan setelah pemberian dosis kedua vaksin TAK-003	33
Gambar 17. Titik akhir primer dan sekunder TAK-003.....	33
Gambar 18. Upaya pengendalian infeksi dengue dengan melibatkan berbagai sektor.....	40

BAB I

TENTANG DEMAM BERDARAH DENGUE

A. DEFINISI

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan suatu penyakit yang dapat disebabkan adanya virus, virus ini digolongkan sebagai Arbovirus (artho padborn virus) dan virus dapat melakukan penyebaran bisa melalui gigitan nyamuk yaitu nyamuk *Aedes Aegypti*, dan dapat menyerang pada segala usia, bisa pada anakanak, remaja, maupun dewasa yang nanti akan ditandai dengan adanya penyakit penyerta yaitu demam tinggi, nyeri otot, sendi dan ruam yang ada di kulit. DBD dapat terjadi dikarenakan adanya perembesan plasma yang akan ditandai oleh hemokonsentrasi (meningkatnya hematokrit) atau adanya penumpukan cairan yang ada di rongga tubuh manusia.

Di Indonesia, istilah DBD lebih dikenal oleh sebagian besar masyarakat umum untuk mendeskripsikan penyakit yang disebabkan infeksi virus dengue. Infeksi dengue adalah penyakit infeksi virus akut yang disebabkan oleh virus dengue yang ditandai demam 2–7 hari disertai dengan manifestasi perdarahan, penurunan trombosit (trombositopenia), adanya hemokonsentrasi yang ditandai kebocoran plasma (peningkatan hematokrit, asites, efusi pleura, hipoalbuminemia). Infeksi dengue dapat disertai gejala-gejala tidak khas seperti nyeri kepala, nyeri otot dan tulang, ruam kulit atau nyeri belakang bola mata.

B. EPIDEMIOLOGI

Saat ini sekitar 2,5 milyar atau lebih kurang 40% penduduk dunia tinggal di wilayah yang memiliki risiko penularan infeksi dengue. Badan Kesehatan Dunia atau WHO memperkirakan sekitar 50 sampai 100 juta kejadian infeksi dengue setiap tahunnya.

Insiden demam berdarah meningkat di seluruh dunia dalam beberapa dekade terakhir, dengan kasus yang dilaporkan ke WHO meningkat dari 505.430 kasus pada tahun 2000 menjadi 5,2 juta pada tahun 2019. Banyak kasus juga salah didiagnosis sebagai penyakit demam lainnya. Berbagai etiologi mikrobiologi penyakit demam di Indonesia, termasuk enam patogen dengan prevalensi sangat tinggi: virus Dengue (47%), *Salmonella Typhi/Paratyphi* (10%), *Rickettsia typhi* (10%), virus influenza (7%), *Leptospira spp.* (5%), dan virus Chikungunya (4%). Penyakit ini sekarang endemik di lebih dari 100 negara di Wilayah WHO di Afrika, Amerika,

Mediterania Timur, Asia Tenggara, dan Pasifik Barat. Wilayah Amerika, Asia Tenggara, dan Pasifik Barat terkena dampak paling serius, dengan Asia mewakili sekitar 70% dari beban penyakit global.

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

Penyakit demam berdarah dengue menjadi masalah kesehatan masyarakat Indonesia dikarenakan Indonesia termasuk daerah endemis. Prevalensi DBD di Indonesia menyerang pada laki laki sebesar 53,11% dan perempuan sebesar 46,89% . Penyakit DBD akan mengakibatkan Kejadian Luar Biasa (KLB) di beberapa daerah endemis yang terjadi pada musim penghujan hampir pada setiap tahunnya. Sejak tahun 1952 terinfeksi virus dengue akan menimbulkan manifestasi klinik berat yang ditemukan di Filipina, Manila, lalu menyebar ke Vietnam, Thailand, Malaysia dan Indonesia, Pada tahun 1968 penyakit DBD dilaporkan pertama kali di Jakarta dan Surabaya ditemukan sebanyak 58 kasus, dengan angka kematian tinggi sebanyak 24 orang meninggal, dan pada tahun 1993 Demam Berdarah Dengue telah menyebar ke seluruh provinsi di Indonesia.

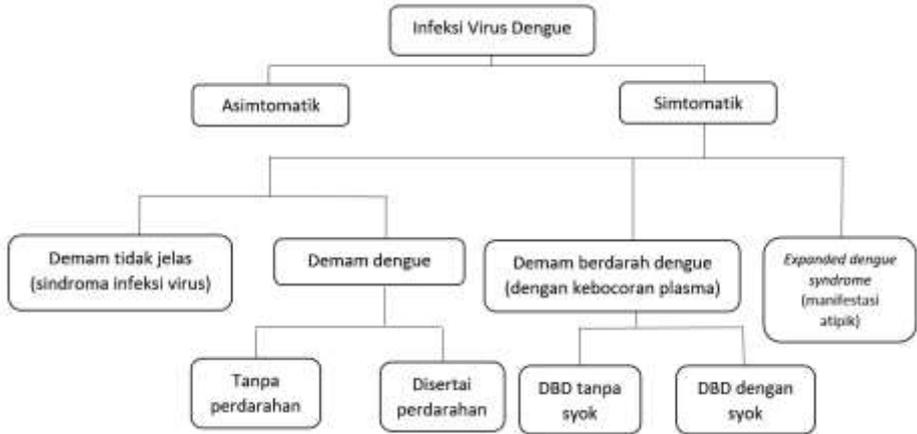
Demam berdarah dengue terjadi pada anak usia kurang dari 15 tahun, pada 50% penderita Demam Berdarah Dengue berusia 10-15 tahun merupakan usia yang tersering mengalami Demam Berdarah Dengue dibandingkan dengan bayi dan orang dewasa. Nyamuk *Aedes Aegypti* menggigit pada pagi hari dan sore hari pada pukul 08.00-12.00 dan 15.00-17.00. Kasus rata-rata mortalitas DBD pada tahun 2017-2022 sebesar 98 kasus dan kasus rata-rata morbiditas DBD pada tahun 2017- 2022 sebesar 41,3%. Infeksi virus dengue akan dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu kepadatan vector nyamuk, imunitas penjamu, transisi virus dengue, kondisi geografis setempat.

C. SPEKTRUM INFEKSI DENGUE

Manifestasi klinis infeksi virus dengue dapat bersifat asimtomatik dan simtomatik. Manifestasi infeksi dengue yang simtomatik dapat berupa demam yang tidak jelas (sindroma infeksi virus), demam dengue, infeksi dengue hingga sindroma syok dengue. Infeksi dengan salah satu serotipe virus dengue dapat memberikan kekebalan seumur hidup terhadap serotipe virus yang sama

tetapi hanya dapat memberikan perlindungan silang jangka pendek yaitu 2-3 bulan terhadap infeksi serotipe yang lain.

Gejala dan tanda klinis infeksi dengue dapat berupa flu-like syndrome, demam mendadak tinggi, mialgia, artralgia, nyeri retro-orbital, terdapat ruam, mimisan, gusi berdarah, limfadenopati, trombositopenia, leukopenia, peningkatan hematokrit, hipoalbuminemia, diatesis hemoragik, hingga syok dan kematian. Berdasarkan kriteria WHO tahun 2011 infeksi dengue dibagi menjadi seperti gambar berikut ini.



Gambar 1. Manifestasi klinis infeksi virus dengue

Pada gambar tersebut, dapat kita lihat infeksi virus dengue meliputi:

a. Demam yang tidak berdiferensiasi (demam tidak jelas)

Demam pada kategori ini sebagian besar terlihat pada infeksi dengue primer namun walaupun demikian keadaan ini masih mungkin terjadi pada infeksi sekunder fase awal. Secara klinis, demam pada keadaan ini sulit dibedakan dengan demam yang disebabkan oleh infeksi virus lainnya dan seringkali tidak terdiagnosis. Ruam makulopapular dapat menyertai demam atau dapat juga muncul selama fase defervescence. Gejala gangguan pernafasan atas dan gastrointestinal juga sering terjadi.

b. Demam dengue

Demam dengue (DD) paling sering terjadi pada anak dengan usia yang lebih tua, remaja, dan orang dewasa. Demam yang terjadi biasanya berupa demam akut, terkadang dapat juga berupa demam bifasik, disertai gejala sakit kepala berat, mialgia, artralgia, ruam, leukopenia dan trombositopenia. Ruam kulit umumnya asimtomatik dan hanya pada 16-27% kasus disertai dengan pruritus. Perdarahan jarang terlihat pada DD,

namun epistaksis dan perdarahan gingiva, hipermenore, petekie atau purpura, dan perdarahan saluran gastrointestinal dapat juga terjadi. Di daerah endemik dengue, wabah DD jarang terjadi di kalangan masyarakat setempat. Wabah infeksi DEN-1 di Taiwan menunjukkan bahwa perdarahan gastrointestinal yang berat dapat terjadi pada orang-orang yang sebelumnya sudah ada penyakit ulkus peptikum. Perdarahan yang berat dapat menyebabkan kematian. Angka mortalitas kasus DD kurang dari 1%. Penting untuk membedakan kasus DD dengan perdarahan dengan kasus DBD. Pada DBD terjadi hemokonsentrasi yang timbul akibat adanya peningkatan permeabilitas vaskular, sedangkan pada DD tidak.

c. Demam berdarah dengue

Di daerah hiperendemik infeksi dengue, DBD lebih sering terjadi pada anak di bawah 15 tahun. Hal tersebut sering dihubungkan dengan infeksi dengue berulang. DBD paling sering ditemukan pada infeksi dengue sekunder. Angka kejadian DBD pada orang dewasa belakangan ini meningkat. DBD ditandai dengan demam mendadak tinggi disertai dengan tanda dan gejala yang mirip dengan DD fase akut. Manifestasi perdarahan juga dapat terjadi. Manifestasi perdarahan tersebut dapat berupa uji bending atau tourniquet test positif (terdapat ≥ 10 petekie / inci persegi), petekie, mudah memar, dan atau pada kasus berat terjadi perdarahan gastrointestinal. Manifestasi perdarahan pada DBD disebabkan oleh beberapa faktor seperti vaskulopati, defisiensi dan disfungsi trombosit, dan defek pada jalur pembekuan darah. Trombositopenia dan meningkatnya hematokrit (hemokonsentrasi), merupakan temuan yang sering didapat pada DBD dan umumnya terjadi sewaktu demam mulai turun (fase defervesens). Penurunan produksi trombosit dan peningkatan destruksi trombosit dapat menyebabkan trombositopenia pada DBD. Jumlah dan fungsi trombosit yang menurun dapat memperburuk manifestasi perdarahan.

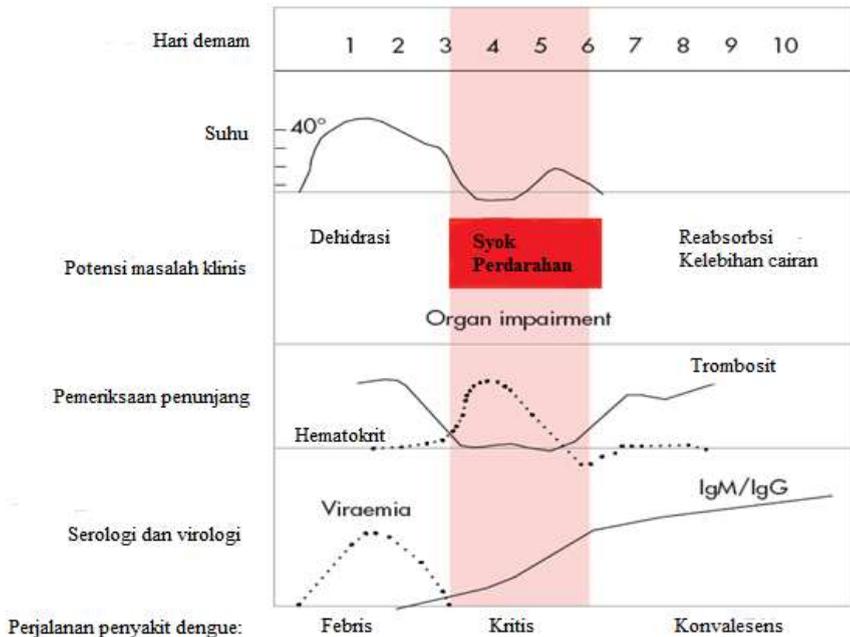
Timbulnya syok hipovolemik (sindroma syok dengue) akibat kebocoran plasma pada umumnya terjadi pada fase kritis. Adanya tanda peringatan (warning signs) dini seperti muntah terus-menerus dan tidak dapat minum, nyeri perut hebat, letargi dan atau gelisah, perdarahan, pusing atau lemas, akral pucat, dingin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

d. Expanded Dengue Syndrome

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

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

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



Gambar 2. Perjalanan Penyakit Dengue

Fase tersebut dapat dijabarkan sebagai berikut:

1) Fase demam

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

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

sering terjadi saat penderita masih dalam fase demam (pendarahan gastrointestinal dapat dimulai pada tahap itu).

2) Fase kritis

Awal fase kritis umumnya ditandai dengan penurunan suhu tubuh hingga 37,5-38 0C atau kurang dan tetap di bawah level ini (penurunan suhu yang drastis ini disebut juga sebagai masa defervesens), dan umumnya terjadi pada hari 3-7 perjalanan penyakit. Walaupun fase ini disebut fase kritis, itu bukan berarti bahwa keadaan penderita pasti kritis. Disebut fase kritis karena pada fase inilah biasanya terjadi kebocoran plasma (biasanya berlangsung selama 24- 48 jam). Saat demam turun atau mereda, penderita memasuki periode dengan risiko tertinggi terjadinya manifestasi berat akibat kebocoran plasma. Pada periode ini penting sekali memantau timbulnya perdarahan dan kebocoran plasma ke rongga pleura dan abdomen, menerapkan terapi yang tepat, dan menstabilkan volume cairan dalam tubuh. Jika tidak ditangani dengan baik, keadaan tersebut dapat menyebabkan depleksi volume intravaskular dan dekompensasi kardis. Tanda-tanda kebocoran plasma meliputi terjadinya hemokonsentrasi (peningkatan hematokrit mendadak $\geq 20\%$ dari awal), adanya asites, efusi pleura, albumin serum atau protein yang rendah (sesuai dengan usia dan jenis kelamin).

Pada penderita dengan kebocoran plasma parameter hemodinamik yang berhubungan dengan syok terkompensasi seperti peningkatan denyut jantung sesuai dengan usia (terutama bila tidak ada demam), denyut nadi cepat dan lemah, akral dingin, tekanan nadi yang sempit (sistolik dikurangi diastolik < 20 mmHg), masa pengisian kapiler (capillary refill time/CRT) > 3 detik, dan penurunan diuresis (oliguria) harus dipantau dengan ketat. Penderita yang menunjukkan tanda-tanda kekurangan volume intravaskular yang terus meningkat, impending shock, atau manifestasi perdarahan yang berat harus dirawat di unit perawatan intensif (ICU) untuk pemantauan berkala dan penggantian volume intravaskular. Jika penderita menunjukkan tanda-tanda syok ringan, maka penderita tersebut dikategorikan sebagai DSS. Syok berkepanjangan merupakan faktor utama yang erat hubungannya dengan komplikasi yang dapat menyebabkan kematian termasuk perdarahan gastrointestinal.

3) Fase konvalesens

Fase ketiga ini dimulai saat fase kritis berakhir yang ditandai dengan berhentinya kebocoran plasma dan dimulainya reabsorpsi cairan. Selama fase ini, cairan yang bocor dari ruang intravaskular (cairan plasma dan cairan intravena) selama fase kritis diserap kembali. Indikator

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

Pada tahun 2011 WHO membuat klasifikasi infeksi dengue menjadi demam tidak terdiferensiasi, DD, dan DBD. DBD sendiri dibagi lagi menjadi derajat I-IV. Untuk menentukan penatalaksanaan penderita infeksi virus dengue, perlu diketahui klasifikasi derajat penyakit seperti tertera pada gambar 3.

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

Gambar 3. Klasifikasi Infeksi Dengue

KEPUSTAKAAN

- Kemenkes RI. PROFIL KESEHATAN INDONESIA TAHUN 2020. 2021.
- Tsheten T, Clements ACA, Gray DJ, Adhikary RK, Furuya-Kanamori L, Wangdi K. Clinical predictors of severe dengue: a systematic review and meta-analysis. Vol. 10, *Infectious Diseases of Poverty*. BioMed Central Ltd; 2021.
- Gasem MH, Kosasih H, Tjitra E, Alisjahbana B, Karyana M, Lokida D, et al. An observational prospective cohort study of the epidemiology of hospitalized patients with acute febrile illness in Indonesia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Jan 2;14(1):1–17.
- J. E Cogan. dengue and sever dengue. In: WHO [Internet]. who; 2023 [cited 2023 Jul 11]. Available from: J. E Cogan,2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severedengue>.
- Guo C, Zhou Z, Wen Z, Liu Y, Zeng C, Xiao D, et al. Global epidemiology of dengue outbreaks in 1990–2015: A systematic review and meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Jul 12;7(JUL).
- Hertanto YJ, Novita BD. Efficacy of Live Attenuated Dengue Vaccines: CYD-TDV; TDV (TAK-003) and TV003/TV005. *Folia Medica Indonesiana*. 2021 Dec 7;57(4):365.
- KEMENKES RI. Strategi Nasional penanggulangan Dengue 2021-2025. 2021.
- Torres-Flores JM, Reyes-Sandoval A, Salazar MI. Dengue Vaccines: An Update. *BioDrugs*. 2022 May 1;36(3):325–36.
- Da Silveira LTC, Tura B, Santos M. Systematic review of dengue vaccine efficacy. Vol. 19, *BMC Infectious Diseases*. BioMed Central Ltd.; 2019.
- Deng SQ, Yang X, Wei Y, Chen JT, Wang XJ, Peng HJ. A review on dengue vaccine development. Vol. 8, *Vaccines*. MDPI AG; 2020.
- Foucambert P, Esbrand FD, Zafar S, Panthangi V, Cyril Kurupp AR, Raju A, et al. Efficacy of Dengue Vaccines in the Prevention of Severe Dengue in Children: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Sep 8.
- Park J, Kim J, Jang YS. Current status and perspectives on vaccine development against dengue virus infection. Vol. 60, *Journal of Microbiology*. The Korean Society for Microbiology / The Korean Society of Virology; 2022. p. 247–54.
- Schaefer TJ, Panda PK, Wolford RW. Dengue Fever - StatPearls - NCBI Bookshelf. InStatPearls. 2022 Nov 14.

- Wilken L, Rimmelzwaan GF. Adaptive immunity to dengue virus: Slippery slope or solid ground for rational vaccine design? Vol. 9, Pathogens. MDPI AG; 2020. p. 1–48.
- Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, Lopez P, Borja-Tabora C, Kosalaraksa P, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2019 Nov 21;381(21):2009–19.
- Halstead SB. Which dengue vaccine approach is the most promising, and should we be concerned about enhanced disease after vaccination?: There is only one true winner. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018 Jun 1;10(6).
- Suhendro, Leonard, Khie Chen, Herdiman T Pohan. Demam berdarah dengue. In: *Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid I*. 1st ed. Jakarta: InternaPublishing; 2014. p. 539–43.
- Kularatne SA, Dalugama C. Dengue infection: Global importance, immunopathology and management. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. 2022 Jan 1;22(1):9–13.
- Wang WH, Urbina AN, Chang MR, Assavalapsakul W, Lu PL, Chen YH, et al. Dengue hemorrhagic fever – A systemic literature review of current perspectives on pathogenesis, prevention and control. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020 Dec 1;53(6):963–78.
- Massey FK, Yulia R. REVIEW ARTICLE: DEVELOPEMENT AND USING DENGUE VACCINE FOR DENGUE INFECTION VIRUS. *Medical and Health Science Journal*. 2019 Aug 30;3(2):8.
- Pinheiro-Michelsen JR, Souza R da SO, Santana IVR, da Silva P de S, Mendez EC, Luiz WB, et al. Anti-dengue Vaccines: From Development to Clinical Trials. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
- Promptchara E, Ketloy C, Thomas SJ, Ruxrungtham K. Dengue vaccine: Global development update. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(3):178–85.
- Osorio JE, Partidos CD, Wallace D, Stinchcomb DT. Development of a recombinant, chimeric tetravalent dengue vaccine candidate. *Vaccine*. 2015 Dec 10;33(50):7112–20. 43.
- Sirivichayakul C, Barranco-Santana EA, Rivera IE, Kilbury J, Raanan M, Borkowski A, et al. Long-term Safety and Immunogenicity of a Tetravalent Dengue Vaccine Candidate in Children and Adults: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Study. *Journal of Infectious Diseases*. 2022 May 1;225(9):1513–20.

- Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, Velásquez H, Theresa Alera M, Sierra V, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1423–33.
- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(2):137–49.
- States M, Advi- WHOS, Grade T, Sage T. Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire. WHO [Internet]. 2016; Available from: <http://www.who.int/wer> 29. Srisawat N, Gubler DJ, Pangestu T, Thisyakorn U, Ismail Z, Goh D, et al. Proceedings of the 5th Asia Dengue Summit. *Trop Med Infect Dis*. 2023 Apr 1;8(4).

PROFIL PENULIS



Tonang Dwi Ardyanto, dr., Sp.PK., Ph.D lulus Profesi Dokter pada tahun 1999 dari Universitas Sebelas Maret. Beliau kemudian mendapatkan gelar Ph.D tahun 2006 dari Tottori University Japan, dan menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik pada tahun 2011 dari Universitas Sebelas Maret. Beliau aktif menulis berbagai jurnal dan sebagai pembicara dalam berbagai topik kedokteran secara nasional maupun internasional.



Nurhasan Agung Prabowo, dr., Sp.PD., M.Kes. adalah seorang dosen dan dokter spesialis penyakit dalam yang intens menekuni bagian Reumatology dan Imunologi. Nurhasan adalah dosen di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. Seharian bekerja di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret. Beliau menyelesaikan Pendidikan Sarjana Kedokteran di FK UNS tahun 2007, Profesi Dokter di FK UNS tahun 2009, Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit dalam di FK UNS tahun 2016 dan Pendidikan Master di Magister Kesehatan di FK UNS tahun 2016.



Desy Puspa Putri, dr., Sp.PD. lulus dari S1 Kedokteran Universitas Gadjah Mada tahun 2012 dan menyelesaikan Profesi Dokter tahun 2014 di FK UGM. Desy melanjutkan pendidikan dokter spesialis dan lulus dari program studi PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam FK UNS tahun 2021. Saat ini beliau mengajar di program studi Profesi Dokter FK UNS dan praktek di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret.



Dr. Laily Shofiyah, dr., Sp.PK. lulus Sp 1 Patologi Klinik pada tahun 2015. Beliau saat ini aktif mengajar di Program Studi Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. Hingga saat ini, telah banyak karya beliau yang dipublikasikan baik dalam bentuk jurnal maupun buku.



Risalina Myrtha, dr., Sp.JP, FIHA merupakan staf pengajar bagian Kardiologi Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret. Beliau menyelesaikan Pendidikan Kedokteran pada tahun 2008, dan Program Pendidikan Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah pada tahun 2021. Beliau aktif melakukan penelitian dan mempublikasikan karyanya dalam bentuk buku dan jurnal. Selain itu, beliau juga berperan aktif sebagai pembicara dalam berbagai pertemuan ilmiah.

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh virus Dengue dan ditularkan melalui vektor nyamuk dari spesies *Aedes aegypti* atau *Aedes albopictus*. Insiden demam berdarah meningkat di seluruh dunia dalam beberapa dekade terakhir, dengan kasus yang dilaporkan ke WHO meningkat dari 505.430 kasus pada tahun 2000 menjadi 5,2 juta pada tahun 2019.

Vaksinasi adalah salah satu perkembangan dibidang kesehatan pada beberapa abad terakhir dan telah sangat menurunkan beban dari banyak infeksi menular. Kejadian infeksi dengue telah meningkat 30 kali lipat dalam 50 tahun terakhir. Saat ini, terdapat 2,5 miliar orang tinggal di daerah endemik, dan diperkirakan 50 hingga 100 juta infeksi dengue terjadi di seluruh dunia sehingga mengakibatkan 25.000 kematian.

Kejadian DBD di Indonesia menurut kelompok umur proporsi kasus DBD tertinggi ditemukan pada usia produktif, yaitu usia 15-44 tahun. Vaksinasi merupakan salah satu pilar strategi global penanggulangan dengue. Selama dua dekade terakhir, upaya untuk mengembangkan vaksin yang aman dan efektif telah dilakukan untuk mencegah infeksi virus dengue (DENV). Buku ini mengulas tentang virus dengue, manifestasi infeksi, dan vaksin yang telah dikembangkan sebagai bentuk upaya penanggulangan infeksi DBD.



CV. Tahta Media Group
Surakarta, Jawa Tengah
Web : www.tahtamedia.com
Ig : tahtamedia group
Telp/WA : +62 896-5427-3996

