

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Infeksi Virus Dengue

2.1.1 Definisi infeksi virus dengue

Infeksi dengue merupakan penyakit infeksi akut yang disebabkan oleh virus Dengue yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*.²¹ Infeksi dengue menyebabkan derajat keparahan penyakit berbeda, mulai dari asimtomatik, *flulike syndrome* pada DD dan dapat mengalami perdarahan serta kebocoran plasma yang merupakan bentuk dari DBD, bahkan DBD dapat disertai syok yang termasuk dalam *Dengue Shock Syndrom (DSS)*.^{22,23}

2.1.2 Etiologi infeksi virus dengue

Demam dengue dan DBD disebabkan oleh virus dengue yang merupakan anggota genus *Flavivirus* dari famili *Flaviviridae*.^{24,25} Terdapat 4 virus dengue yang terdiri dari DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4.²⁶ Manusia yang terinfeksi oleh salah satu jenis serotipe akan menghasilkan kekebalan seumur hidup. Serotipe DEN-3 merupakan serotipe yang dominan sering terjadi.²⁷

2.1.3 Epidemiologi infeksi virus dengue

Endemisitas infeksi dengue terdapat pada banyak negara di Asia Tenggara serta Pasifik Barat.²⁸ Indonesia merupakan negara dengan jumlah penduduk yang padat, hampir 60% penduduk tinggal di Pulau Jawa terjadi KLB infeksi dengue.²⁹ Penyebaran infeksi dengue sudah menyebar dari perkotaan bahkan pedesaan oleh karena kepadatan serta perpindahan penduduk tinggi.

Faktor yang berhubungan dengan terjadinya kasus demam dengue, yaitu :

1. Agent

Infeksi dengue disebabkan oleh 4 serotipe virus yang berbeda. Apabila manusia terinfeksi lagi oleh serotipe virus dengue yang berbeda dari sebelumnya akan menghasilkan derajat penyakit yang lebih parah dari sebelumnya.³⁰

2. Lingkungan

Kepadatan penduduk disertai dengan sanitasi yang buruk dapat meningkatkan kejadian demam dengue.³¹ Kondisi perumahan yang padat lebih memudahkan vektor nyamuk untuk menularkan virus dengue ke manusia lain oleh karena jarak terbangnya hanya mampu sejauh 50-100m. ³² Curah hujan, perubahan suhu serta kelembapan akan meningkatkan kasus demam dengue disebabkan nyamuk akan lebih sering bertelur sehingga vektor nyamuk akan meningkat.³³

3. Penjamu

- Umur

Umur merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kepekaan terhadap infeksi virus dengue. Proporsi terbanyak pada kasus dengue banyak menyerang anak-anak sebesar 1,6 kali lebih besar daripada dewasa.³⁴ Perbedaan umur tidak signifikan terdapat beratnya infeksi dengue pada penelitian sebelumnya.³⁵

- Status gizi

Teori nutrisi mempengaruhi derajat berat ringan penyakit dan berhubungan dengan teori imunologi bahwa pada gizi yang baik mempengaruhi peningkatan antibodi sehingga reaksi antigen-antibodi terbentuk cukup baik sehingga terjadi infeksi dengue yang lebih berat.

- Jenis kelamin

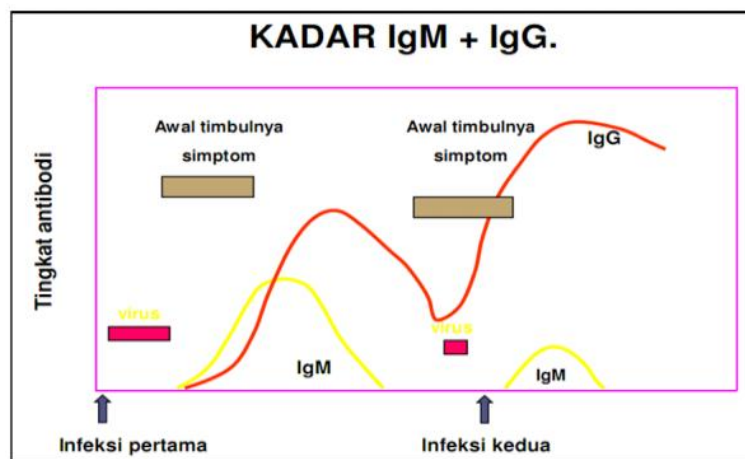
Kasus infeksi dengue tidak memiliki perbedaan bermakna pada wanita maupun pria.³⁶ Penelitian sebelumnya menunjukkan perempuan lebih beresiko 3,333 kali lebih besar menderita DBD daripada laki-laki.³⁷

2.1.4 Patogenesis dan patofisiologi infeksi virus dengue

Manifestasi klinis DD timbul akibat reaksi tubuh terhadap masuknya virus yang berkembang di dalam peredaran darah dan ditangkap oleh makrofag. Sebelum timbul gejala akan terjadi viremia yang berlangsung selama 2 hari dan berakhir setelah lima hari timbul gejala panas. Makrofag akan menjadi *antigen presenting cell* (APC) dan mengaktifasi sel T-Helper dan menarik makrofag lain untuk memfagosit lebih banyak virus. T-helper mengaktifasi sel T-sitotoksik yang bertugas untuk melisis makrofag yang sudah memfagosit virus serta mengaktifkan sel B yang akan melepas antibodi. Proses tersebut akan menyebabkan terlepasnya mediator-mediator yang merangsang terjadinya gejala sistemik seperti demam, nyeri sendi, otot, malaise dan gejala lainnya.³⁸

Virus yang masuk ke dalam tubuh manusia akan berkembang biak dalam sel retikuloendotelial yang selanjutnya diikuti dengan viremia yang berlangsung selama 5-7 hari. Infeksi tersebut akan menyebabkan munculnya respon tubuh berupa humoral maupun selular, yaitu antibodi netralisasi, antibodi hemaglutinin dan antibodi komplemen. Antibodi yang muncul pada umumnya adalah immunoglobulin G (IgG) dan immunoglobulin M (IgM), pada infeksi primer antibodi tersebut mulai terbentuk sedangkan pada infeksi sekunder antibodi yang telah ada akan meningkat.³⁸

Antibodi terhadap virus dengue dapat ditemukan dalam darah sekitar demam hari ke-5, meningkat pada minggu pertama sampai ketiga dan menghilang setelah 60-90 hari. Infeksi primer IgG meningkat sekitar demam hari ke-14 sedangkan pada infeksi sekunder IgG meningkat pada hari kedua. Oleh karena itu, diagnosa dini infeksi primer hanya dapat ditegakkan setelah mendeteksi IgM setelah hari ke-5, diagnosis dini infeksi sekunder dapat ditegakkan dengan peningkatan IgM dan IgG yang cepat (Gambar 1).³⁹



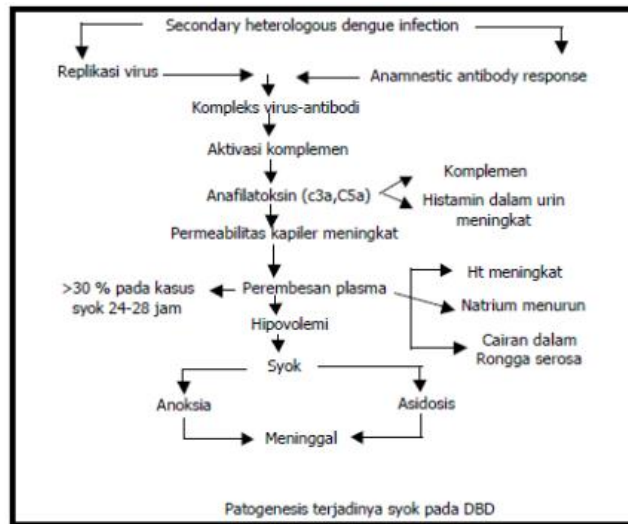
Gambar 1. Respon Primer dan Sekunder Infeksi Virus Dengue
 Dikutip dari Patogenesis dan Perubahan Patofisiologi Infeksi Virus
 Dengue, Buletin Ilmu Kesehatan Anak Universitas Airlangga³⁸

Patofisiologi utama membedakan dengue klasik dan DBD adalah tingginya permeabilitas dinding pembuluh darah, menurunnya volume plasma, terjadinya hipotensi, trombositopenia dan diatesis hemoragik.

2.1.4.1 Teori imunopatologi

2.1.4.1.1 Hipotesis infeksi virus dengue sekunder heterolog

Patogenesis serta patofisiologi DBD hingga kini belum diketahui secara pasti, namun sebagian besar menganut "*the secondary heterologous infection hypothesis*" bahwa seseorang mendapatkan infeksi sekunder oleh satu serotipe virus dengue yang sama dengan infeksi primer akan terjadi proses kekebalan terhadap infeksi serotipe virus dengue tersebut untuk jangka waktu yang lama. Infeksi sekunder oleh serotipe virus *dengue* lainnya akan menyebabkan infeksi yang berat. Proses tersebut terjadi akibat antibodi heterolog yang terbentuk pada infeksi primer akan membentuk kompleks dengan serotipe virus baru yang berbeda yang tidak dapat dinetralisasi dan cenderung membentuk kompleks yang infeksius dan bersifat opsonisasi netralisasi, selanjutnya akan teraktifasi dan memproduksi interleukin-1, interleukin-6, *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) dan *platelet activating factor* (PAF) menyebabkan peningkatan infeksi virus dengue.³⁸ *Tumor necrosis factor alpha* akan menyebabkan kebocoran dinding pembuluh darah, merembesnya plasma ke jaringan tubuh yang disebabkan kerusakan endotel pembuluh darah yang mekanisme terjadinya sampai saat ini belum jelas.⁴⁰



Gambar 2. Patogenesis Syok pada DBD

Dikutip dari Demam Berdarah Dengue, Medula⁴¹

Suvatte menjelaskan patogenesis terjadi renjatan (gambar 2) bahwa kompleks imun yang terbentuk akan merangsang terbentuknya sistem komplemen. Pelepasan C3a dan C5a menyebabkan peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah dan merembesnya cairan melalui endotel pembuluh darah. Penderita dengan renjatan berat, volume plasma dapat berkurang sampai lebih dari pada 30% dan berlangsung selama 24-48 jam. Renjatan yang tidak ditanggulangi secara adekuat akan menimbulkan anoksia jaringan, asidosis metabolik dan kematian.⁴¹

2.5.1.2 Hipotesis *antibody dependent enhancement* (ADE)

Teori infeksi sekunder dengan serotipe lain dapat diterangkan dengan peran ADE. *Antibody dependent enhancement* adalah semua replikasi virus karena pengaruh keberadaan antibodi sebelumnya. Antibodi antiviral yang terbentuk pada ADE harus tidak menetralsasi virus. Antibodi spesifik pada kadar subnetralisasi mempertinggi pengembangbiakan virus.⁴²

Mekanisme yang terjadi dalam infeksi primer adalah antibodi mula-mula meninggi kemudian selang beberapa waktu menurun sampai mencapai kadar subnetralisasi. Antigen virus dan antibodi subnetralisasi membentuk ikatan mirip kompleks imun pada infeksi sekunder. Virus akan mudah masuk melalui reseptor *fragment crystallizable* (Fc) makrofag. Semakin banyak virus yang masuk semakin banyak jumlah yang bereplikasi di dalam makrofag.

2.1.4.2 Teori hematopatologi

Teori hematopatologi muncul disebabkan oleh pada DBD muncul kebocoran plasma melalui permeabilitas kapiler yang meninggi, trombositopenia secara bersama-sama dan perdarahan. Teori klasik hematologi yang digunakan dalam bentuk angiopati, trombopati dan koagulopati.⁴³

2.1.4.2.1 Angiopati

1. Sel endotelial

Sel endotel mempunyai sifat khusus yaitu tidak dapat ditemplei trombosit dalam keadaan normal. Trombosit akan muncul ketika terdapat kerusakan jaringan subendotel.

Demam dengue pada umumnya tidak menyebabkan kerusakan struktural kecuali DBD selalu terdapat kerusakan pembuluh darah. Gangguan fungsional ini adalah permeabilitas kapiler meningkat sehingga terdapat kebocoran plasma. Kerusakan endotel akan memacu terjadinya mekanisme alamiah dalam endotel supaya mencegah pembentukan fibrin tidak berlebihan.⁴³

Fungsi endotel antara lain sebagai membran semi permeabel yang mengatur transfer molekul kecil dan besar untuk dapat melalui dinding kapiler dan venula, memelihara keadaan thrombosis, mengatur tonus vaskuler dan metabolisme hormon.⁴³ Sel endotel juga mempunyai fungsi mengatur reaksi imunologik dan inflamasi melalui pengaturan kapan leukosit harus ke daerah radang.⁴⁴

2. Disfungsi endotel

Disfungsi endotel adalah berubahnya beberapa status fungsional sel endotel sementara sebagai respon terhadap rangsangan lingkungan. Rangsang yang dapat menyebabkan aktivasi endotel adalah sitokin (interleukin-1, TNF- α) dan produk bakteri, stress hemodinamik dan produk lipid yang teroksidasi, hipoksia dan virus.

Plasminogen activator inhibitor (PAI-1) yang meningkat di dalam sirkulasi menunjukkan adanya disfungsi endotel dan merupakan pertanda dini dari disfungsi endotel yang telah lama diketahui. *Plasminogen activator inhibitor* merupakan penghambat *tissue plasminogen activator* (tPA) dan *urokinase plasminogen activator* (uPA) berperan di dalam proses penyembuhan luka, fibrinolisis, angiogenesis dan degradasi matriks ekstraseluler. Interaksi antara ketiga faktor ini belum diketahui pasti, tetapi diketahui bahwa ketiga kompleks tadi dengan cepat diinternalisasi dan degradasi.

2.1.4.2.2 Trombopati dan trombositopeni

Faktor-faktor penyebab trombositopenia pada infeksi dengue adalah insufisiensi sumsum tulang, gangguan trombosit di sirkulasi misalnya *disseminated intravascular coagulation* (DIC), kompleks imun, destruksi perifer, agregasi dan menempel pada endotel yang rusak.⁴³

Lama hidup trombosit berkurang dan trombosit akan dirusak lien dan hepar terjadi pada fase akut DBD. Trombosit yang besar pernah

dilaporkan.⁴⁵ Trombosit yang besar secara metabolik lebih aktif dan kenaikan besarnya trombosit ditunjukkan secara in vitro.

Depresi sumsum tulang menyebabkan trombositopenia. Hari keempat demam terjadi sumsum tulang hiposeluler dan jumlah megakariosit berkurang. Hari ketujuh akan terjadi sumsum tulang hiperseluler.⁴⁵ Satu megakariosit memproduksi 3.000 sampai 4.000 trombosit dalam keadaan normal. Produksi trombosit dikontrol secara humoral oleh thrombopoietin yang diproduksi oleh ginjal dan hati.⁴⁶ Hati merupakan target organ virus dengue sehingga penyakit dengue yang berat menyebabkan gangguan hati dan trombositopenia semakin berat.

Penelitian menemukan hubungan antara trombosit dan komplemen C3. Jumlah fragmen C3 yang semakin banyak melekat pada permukaan trombosit menunjukkan semakin berat penyakit. Kejadian tersebut diduga berakibat pada penurunan fungsi dan jumlah trombosit.⁴⁷ Penurunan fungsi trombosit tersebut yang menyebabkan perdarahan meskipun jumlah trombosit normal.

2.1.4.2.3 Koagulopati

Mekanisme koagulasi melalui beberapa tahap, yaitu :

a. Tahap pertama

Faktor intrinsik dan ekstrinsik akan membentuk trombin. Trombin akan mempengaruhi fibrinogen menjadi fibrin. Infeksi dengue dapat mengaktivasi faktor ekstrinsik yaitu aktivasi makrofag atau kerusakan endotel.

b. Tahap kedua

Perubahan fibrin monomer menjadi fibrin *crosslink* yang lebih kuat akan terjadi pada tahap kedua.

c. Tahap ketiga

Mekanisme fibrinolisis dilakukan supaya tidak terjadi koagulasi yang berlebihan. Plasmin bertugas untuk melisiskan fibrin. Plasminogen dan protein virus dengue memiliki kesamaan. Protein virus dengue yang sama adalah protein E. Kesamaan tersebut sebesar 20 asam amino.⁴⁸

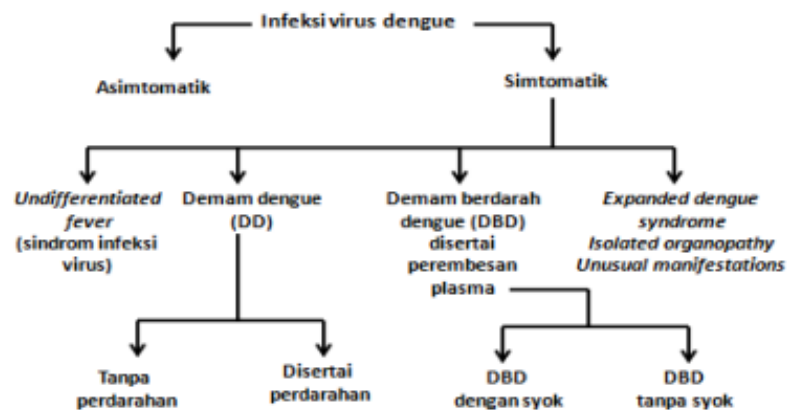
Virus dengue masuk dalam tubuh menyebabkan tubuh membentuk antibodi terhadap protein E. Antibodi yang dibentuk diduga akan mengikat plasminogen dalam waktu sementara. Antibodi menurun pada waktu awal stadium rekoalesen.⁴³

Penurunan plasminogen menyebabkan tidak terbentuk plasmin yang cukup sehingga menyebabkan pembentukan tumpukan fibrin yang tidak terkontrol.⁴³

Proses koagulasi tahap pertama, kedua dan ketiga terjadi dalam infeksi dengue tergantung stadium penyakit dan berat ringan keparahan penyakit. Kasus berat DBD terjadi penurunan faktor pembekuan termasuk faktor II, V, VII, VIII, X dan fibrinogen. Proses fibrinolisis akan menghasilkan D-Dimer. Kelainan fibrinolisis pada DBD dibuktikan dengan penurunan aktifitas *alpha-2 plasmin inhibitor* dan penurunan aktivitas plasminogen.⁴³

2.1.5 Manifestasi klinis infeksi virus dengue

Klasifikasi infeksi dengue menurut WHO 2011 dibagi menjadi *undifferentiated fever*, DD, DBD dan *expanded dengue syndrome* terdiri dari *organopathy* dan *unusual manifestation* (Gambar 3).⁴⁹



Gambar 4. Klasifikasi Diagnosis Dengue Menurut WHO 2011

Dikutip dari Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever, WHO⁴⁹

Demam dengue menimbulkan beberapa gejala berupa demam, mialgia, dan gejala konstitusional lain yang tidak spesifik seperti rasa lemah dan anoreksia. Demam pada umumnya timbul tinggi (39°C - 40°C), mendadak, terus menerus (pola demam kurva kontinu), bifasik dan berlangsung selama 2-7 hari. Penderita akan mengalami penurunan suhu tubuh pada hari ketiga sakit yang masih dalam batas normal, lalu suhu kembali tinggi, pola ini disebut pola demam bifasik. Demam disertai dengan mialgia, arthralgia, muntah, nyeri retroorbital pada saat mata digerakkan atau ditekan. Gejala lain yang dapat ditemukan ialah gangguan pencernaan, nyeri perut, sakit tenggorok dan depresi.⁵⁰

Hari ketiga atau keempat sakit ditemukan adanya ruam makulopapular, ruam tersebut segera berkurang sehingga sering luput dari perhatian. Ruam makulopapular serta petekie diselingi bercak-bercak putih di kaki dan tangan akan muncul pada masa penyembuhan, dapat disertai rasa gatal yang disebut ruam konvalesens. Manifestasi perdarahan pada umumnya ringan berupa uji torniket positif (≥ 10 petekie dalam area $2,8 \times 2,8$ cm) atau beberapa petekie spontan.⁵⁰

Karakteristik DBD juga terdapat adanya demam umumnya 2-7 hari dengan tanda serta gejala non spesifik. Diagnosis banding harus disertakan measles, rubella, influenza, *typhoid*, leptospirosis, malaria dan penyakit lain yang mungkin terdapat pada fase akut sebagai sindrom virus nonspesifik.⁵¹

Fase kritis DBD terjadi 24 sebelum sampai 24 jam sesudah demam menurun. Selama fase tersebut, manifestasi perdarahan terjadi, utamanya terjadi gagal sirkulasi. Pemeriksaan darah rutin ditemukan adanya trombositopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) dan terjadi perembesan plasma.

Manifestasi perdarahan yang umumnya terjadi ialah petekie, lesi purpura, dan ekimosis. Epistaksis, perdarahan gastrointestinal dan hematuria jarang terjadi. Tes torniket ialah alat diagnostik yang menentukan kerapuhan kapiler dengan memompa tekanan darah diantara tekanan sistolik dan diastolik selama 5 menit lalu kemudian melepaskan tekanan tersebut . Pasien dengan peningkatan kerapuhan kapiler terdapat petekie dibawah manset. Manusia yang tidak terinfeksi mungkin memiliki tes torniket positif, oleh sebab itu tidak semua uji torniket positif menandakan penyakit DBD melainkan adanya peningkatan kerapuhan kapiler.

Para klinis dan epidemiologist membagi DBD menjadi empat derajat penyakit berdasarkan tingkat keparahannya (Tabel 2).⁵² Pada DBD derajat III dan IV diklasifikasikan sebagai bentuk penyakit yang lebih parah yaitu DSS.

Tabel 2. World Health Organization Classification of Dengue Hemorrhagic

Fever ⁵²

Grade	Manifestasi klinis
I	Demam disertai gejala non spesifik, uji torniket positif sebagai satu-satunya manifestasi perdarahan
II	Sperti grade I, tetapi manifestasi perdarahan terjadi spontan
III	Syok ringan dengan sirkulasi gagal ditandai adanya nadi melemah dan cepat serta hipotensi
IV	<i>Profound shock</i> disertai nadi dan tekanan darah tidak terdeteksi

Kasus infeksi dengue dengan *unusual manifestation* tidak jarang terjadi pada anak. Manifestasi yang tidak lazim pada umumnya berhubungan dengan keterlibatan beberapa organ seperti ginjal, hati, jantung dan gangguan neurologis (Tabel 3). Kasus ini dapat pula terjadi pada DBD tanpa disertai perembesan plasma.⁵³

Tabel 3. *Expanded Dengue Syndrome*⁵³

Sistem Organ	<i>Unusual manifestation</i>
Neurologi	Kejang demam pada anak
	Ensefalopati
	Ensefalitis / meningitis septik
	Perdarahan intrakranial/thrombosis
	Efusi subdural

Tabel 3. *Expanded Dengue Syndrome* (lanjutan)

Sistem Organ	<i>Unusual manifestation</i>
Gastrointestinal/hepatik	Hepatitis Pankreatitis akut Hiperplasia plaque payeri Parotitis akut
Ginjal	Gagal ginjal akut <i>Hemolytic urethic syndrome</i>
Jantung	Miokarditis Perikarditis
Respirasi	Sindrom distress respirasi akut Perdarahan paru
Limforetikuler	<i>Lymph node infarction</i>
Mata	<i>Macular haemorrhage</i> Gangguan ketajaman penglihatan Neuritis optik
Lain-lain	Depresi Halusinasi

Pada umumnya *unusual manifestation* berhubungan dengan komplikasi syok, ko-infeksi atau ko-morbiditas yang berkepanjangan disertai kegagalan organ. Ensefalopati dengue dapat disebabkan oleh perdarahan pembuluh darah dengan gejala penurunan kesadaran dan *transient paresis*. Infeksi dengue dapat disebabkan oleh kondisi ko-morbid pasien seperti obesitas, lansia, usia bayi, ulkus peptikum, penyakit jantung bawaan, penyakit kronis seperti diabetes mellitus (DM), hipertensi, asma, gagal ginjal kronik, penyakit hemolitik atau *non steroid anti inflammatory drugs* (NSAID).⁶

2.1.6 Diagnosis infeksi virus dengue

Kriteria diagnosis infeksi dengue dibagi mejadi kriteria diagnosis klinis dan kriteria diagnosis laboratoris.⁵⁰

2.1.6.1 Kriteria diagnosis klinis

1. Demam Dengue
 - a. Demam 2-7 hari yang timbul mendadak, tinggi, terus-menerus, bifasik

- b. Manifestasi perdarahan baik spontan seperti petekie, purpura, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis, dan atau melena; maupun berupa uji torniket positif
- c. Nyeri kepala, *myalgia*, *arthralgia*, nyeri retroorbital
- d. Dijumpai kasus DBD baik di lingkungan sekolah, rumah atau di sekitar rumah
- e. Leukopenia $<4.000/\text{mm}^3$
- f. Trombositopenia $<100.000/\text{mm}^3$

2. Demam Berdarah Dengue

- a. Demam 2-7 hari yang timbul mendadak, tinggi, terus-menerus (kontinyu)
- b. Manifestasi perdarahan baik spontan seperti petekie, purpura, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis dan atau melena; maupun uji torniket positif
- c. Nyeri kepala, *myalgia*, *atralgia*, nyeri retroorbital
- d. Dijumpai kasus DBD baik di lingkungan sekolah, rumah atau di sekitar rumah
- e. Hepatomegali
- f. Terdapat kebocoran plasma yang ditandai dengan salah satu tanda/gejala:
 - Peningkatan nilai hematokrit $>20\%$ dari pemeriksaan awal atau dari data populasi menurut umur
 - Hipoalbuminemia, hipoproteinemia

- Ditemukan adanya efusi pleura, asites

g. Trombositopenia $<100.000/\text{mm}^3$

Demam disertai dengan dua atau lebih manifestasi klinis, ditambah bukti perembesan plasma dan trombositopenia cukup untuk menegakkan diagnosis DBD.

3. Demam Berdarah Dengue dengan Syok (DSS)

a. Memenuhi kriteria DBD

b. Ditemukan tanda dan gejala syok hipovolemik baik terkompensasi maupun dekompensasi

- Syok Terkompensasi

- Takikardi
- Takipnea
- Tekanan nadi (perbedaan antara sistolik dan diastolik) $<20\text{mmHg}$
- Waktu pengisian kapiler >2 detik
- Kulit dingin, gelisah

- Syok Dekompensasi

- Takikardi
- Hipotensi
- Nadi cepat dan kecil
- Pernapasan Kusmaull
- Sianosis

- Kulit lembab dan dingin
- *Profound shock*: Nadi tidak teraba dan tekanan darah tidak terukur

2.1.6.2 Kriteria diagnosis laboratoris

Kriteria diagnosis laboratoris terdiri atas

1. Probable dengue

Diagnosis klinis diperkuat oleh hasil pemeriksaan serologis anti dengue.

2. Confirmed dengue

Diagnosis klinis diperkuat dengan deteksi genome virus dengue dengan pemeriksaan *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR), antigen dengue pada pemeriksaan NS1, atau apabila didapatkan serokonversi pemeriksaan IgG dan IgM (dari negatif menjadi positif) pada pemeriksaan serologi berpasangan.

2.2 Trombosit pada Infeksi Virus Dengue

2.2.1 Definisi trombosit

Trombosit atau keping darah merupakan bagian darah berbentuk cakram bulat, oval, bikonveks, berdiameter 1-4 mikrometer dan volume 7-8 fl. Jumlah normal trombosit pada tubuh ialah 150.000-400.000/ μ l dan bertahan hidup selama 10 hari.⁵⁴ Trombosit dibentuk dari fragmentasi

sitoplasma megakariosit matang dalam sumsum tulang pada orang dewasa. Produksi trombosit diatur oleh hormon trombopoietin yang diproduksi oleh hepar dan ginjal.⁵⁵

Trombosit dapat dibagi menjadi 3 zona yaitu zona daerah tepi yang berperan dalam adhesi dan agregasi, zona “sol gel” yang menunjang struktur dan mekanisme interaksi trombosit serta zona organel yang berperan dalam pengeluaran isi trombosit. Aktivitas trombosit berperan penting dalam proses awal pembekuan darah yang akan berakhir dengan pembentukan sumbat trombosit (*platelet plug*).⁵⁶ Sekitar 30-40% terkonsentrasi didalam limpa dan sisanya berada dalam darah.

Trombosit berperan dalam sistem pembekuan darah dengan melekat pada permukaan pembuluh darah yang rusak oleh respon kolagen yang terpajan di lapisan subendotel. Trombosit mengeluarkan beberapa zat (serotonin dan histamin) yang menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah. Fungsi lain trombosit ialah mengubah bentuk dan kualitas yang akan menggumpal dan lengket menambal daerah yang luka.⁵⁷

2.2.2 Jumlah trombosit pada infeksi virus dengue

Penurunan jumlah trombosit atau trombositopenia $\leq 100.000/\mu\text{l}$ merupakan kelainan yang sering ditemukan pada infeksi dengue pada hari ke 3-7 sakit.⁸ Keadaan trombositopenia menimbulkan manifestasi perdarahan. Manifestasi perdarahan infeksi dengue dapat dilihat dengan

adanya uji torniket positif.⁵⁸ Jumlah trombosit yang turun terjadi akibat adanya kompleks virus antibodi yang merangsang terjadinya agregasi trombosit. Agregat tersebut melewati sel retikuloendotelial sehingga dihancurkan.⁴³

2.2.3 Patofisiologi trombositopenia pada DBD

Patofisiologi trombositopenia pada pasien DBD masih menjadi bahan perdebatan, diantaranya yaitu :

1. Penurunan produksi trombosit akibat supresi sumsum tulang

Penelitian sumsum tulang pada pasien DBD sewaktu demam akut menunjukkan terjadi depresi sumsum tulang yaitu tahap hiposeluler pada hari ke 3,4 demam dan perubahan sistem megakariosit, eritroblast dan prekursor mieloid. Infeksi virus ditemukan juga bekerja langsung pada sel hematopoietik progenitor.^{59,60} Hal ini sesuai dengan keadaan klinis pasien DBD dimana jumlah trombosit mulai menurun pada hari ke 3 demam, dan mengalami trombositopenia pada hari ke 4-5 demam.⁶¹

2. Meningkatnya destruksi trombosit

Antibodi yang diproduksi infeksi dengue menunjukkan adanya reaksi silang terutama anti-nonstruktural 1 (Anti-NS1) dengan sel dari endotel dan trombosit yang dapat dijadikan dasar terjadinya trombositopenia. Antibodi anti-NS1 yang bereaksi silang dengan sel endotel dapat merangsang sel ini untuk

menghasilkan nitrit oksida (NO). Nitrit oksida berfungsi untuk menghambat replikasi virus dengue, namun jika diproduksi dalam jumlah berlebihan akan menyebabkan kerusakan sel.²²

Antibodi anti-NS1 juga menunjukkan adanya reaksi silang dengan trombosit dan menyebabkan trombositopenia.⁶² Hal tersebut terjadi pada fase akut pasien DBD, diduga trombosit mengekspresikan permukaan spesifik yang dikenali oleh autoantibodi seperti anti-NS1 tersebut.⁶³ Pengaruh dari reaksi silang antara antibodi dengan trombosit adalah terjadi lisis dari trombosit dan inhibisi agregasi trombosit. Trombosit yang bereaksi silang dengan antibodi anti-NS1 akan mengaktivasi komplemen yang akhirnya akan mengakibatkan bertambah banyaknya lisis dari trombosit. Proses tersebut menjelaskan mekanisme terjadinya trombositopenia pada fase akut infeksi virus dengue.^{22,64} Antibodi anti-NS1 yang paling banyak berperan dalam reaksi silang dengan trombosit adalah IgM.⁶³

3. Pemakaian jumlah trombosit berlebih

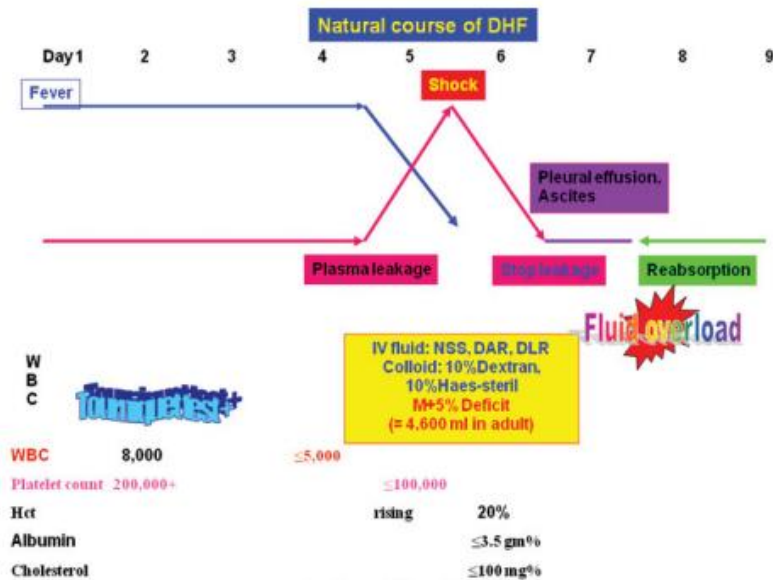
Kerusakan vaskular yang akan menimbulkan kebocoran plasma merupakan ciri pada pasien DBD. Fungsi hemostasis trombosit diperlukan untuk memperbaiki keadaan ini. Peningkatan pemakaian trombosit akan memperburuk keadaan trombositopenia pada pasien DBD.

Parameter koagulasi seperti jumlah trombosit dan *activated partial thromboplastin time* (aPTT) atau parameter fibrinolisis dari tPA dan PAI-1 juga mengalami perubahan disamping terjadi peningkatan pemakaian trombosit pada fase akut infeksi virus dengue. *Activated partial thromboplastin time* memanjang sementara tPA juga meningkat. Proses tersebut yang menyebabkan aktivasi koagulasi dan fibrinolisis terjadi bersamaan.⁶⁴ Keadaan ini akan mengakibatkan terjadi DIC apabila terus berlangsung pada pasien DBD. *Disseminated intravascular coagulation* menggambarkan keadaan kecepatan konsumsi faktor koagulan atau trombosit melebihi kemampuan tubuh untuk mensintesis faktor tersebut.^{59,64}

2.2.4 Pola trombositopenia pada infeksi virus dengue

Penurunan jumlah trombosit masih dalam batas normal pada fase awal demam. Trombositopenia mulai terjadi pada hari ke 4 demam dan mencapai titik terendah pada hari ke 6 demam. Jumlah Trombosit akan meningkat pada hari ke 7 dan mencapai normal pada hari ke 9 atau 10.²²

Pemeriksaan laboratorium mengenai jumlah trombosit hendaknya dilakukan mulai hari ke 3-4 demam (gambar 5). Nilai jumlah trombosit yang masih dalam batas normal sebelum hari ke 3 demam tidak dapat digunakan untuk menyingkirkan kemungkinan penyakit DBD.^{22,65}



Gambar 4. Perjalanan kadar trombosit pada DBD

Dikutip dari Blood group AB is associated with increased risk for severe dengue disease in secondary infections, Journal of Infectious Disease⁶⁵

Hitung jumlah trombosit yang rendah tidak selalu disertai perdarahan. Hal ini menunjukkan bahwa ada faktor lain penyebab perdarahan pada pasien DBD selain trombositopenia. Penyebab perdarahan yang lain pada DBD adalah vaskulopati, trombopati, dan koagulopati. Pada pasien DBD terjadi kerusakan kapiler, penurunan berbagai faktor koagulasi, disfungsi trombosit dan koagulasi intravaskular menyeluruh.²² Indikator koagulasi intravaskular menyeluruh adalah terjadinya penurunan kadar fibrinogen dan plasmin, peningkatan fibrinolisis, peningkatan kadar *fibrin degradation products* (FDP).⁶⁶

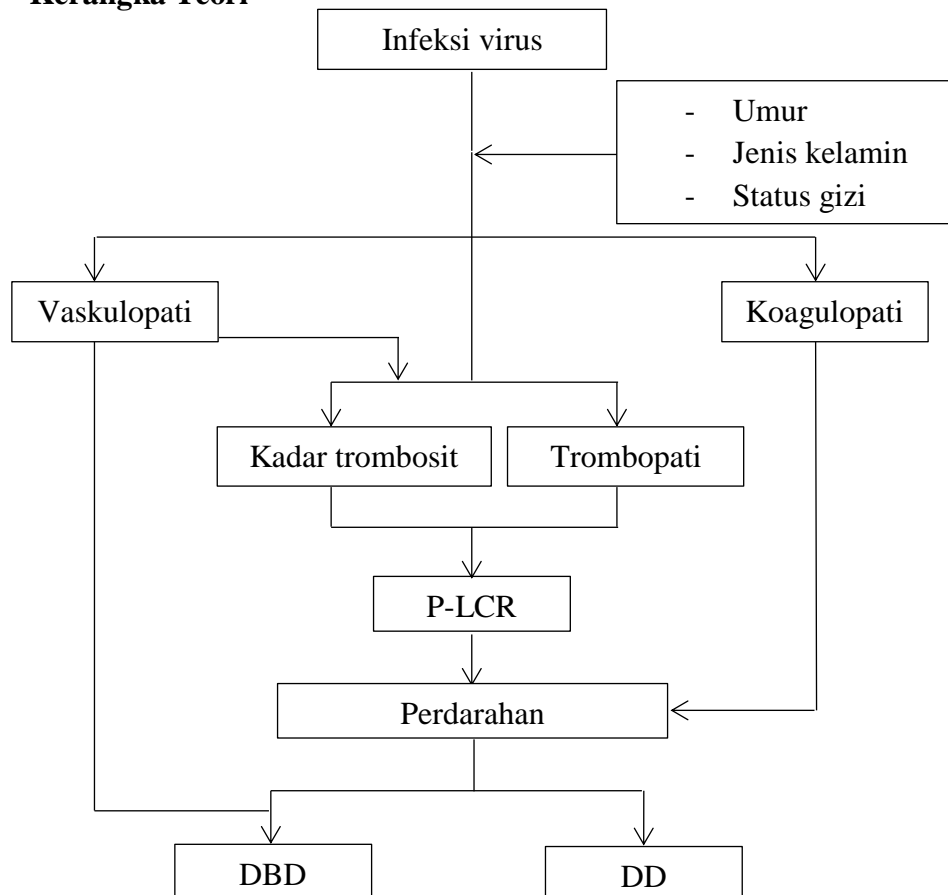
2.3 *Platelet Large Cell Ratio* pada Infeksi Virus Dengue

Platelet large cell ratio merupakan salah satu penanda terjadinya aktivasi trombosit. *Platelet large cell ratio* merupakan proporsi jumlah trombosit yang berukuran lebih dari 12fl (normal P-LCR adalah <30% dari jumlah keseluruhan trombosit).¹⁹ Ukuran trombosit tergantung pada tingkat pergantian trombosit.⁶⁷ Aktivitas sitokin (terutama IL-3 dan IL-6) pada proses perkembangan yang diawali megakariosit berperan penting dalam produksi trombosit yang lebih besar.^{68,69,70}

Platelet large cell ratio menandakan bahwa sumsum tulang aktif dan melepaskan trombosit imatur yang tinggi daripada biasanya.⁷¹ Trombosit imatur atau sering disebut *reticulated platelet* (retPLTs) atau *immature platelet fraction* (IPF) merupakan trombosit yang baru saja dilepas oleh megakariosit dan masih mengandung *ribonucleic acid* (RNA).⁷² Trombosit tersebut memiliki ukuran yang lebih besar dan bersifat lebih reaktif dibandingkan dengan trombosit matur.⁷³ Trombosit imatur disebut *reticulated platelet* disebabkan karena analog dengan retikulosit sel darah merah.⁷⁴ *Reticulated platelet* memiliki usia hidup yang lebih pendek (<1hari) dibandingkan trombosit matur yang bertahan hidup 7-10 hari sehingga dapat dijadikan penanda aktivitas megakariopoiesis.^{75,76} *Reticulated platelet* dapat digunakan untuk membedakan kerusakan sumsum tulang dari destruksi perifer dalam trombositopenia.⁷⁷ Penelitian sebelumnya didapatkan bahwa dapat digunakan sebagai prediktor awal kesembuhan sumsum tulang setelah kemoterapi dan transplantasi.⁷⁸

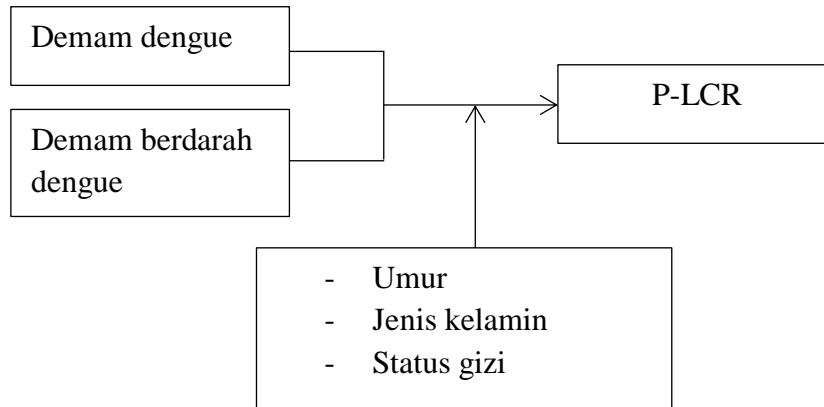
Pasien dengan infeksi dengue pada titik tertentu akan menyebabkan IPF meningkat meskipun jumlah trombosit menurun. Hal ini disebabkan oleh mekanisme kombinasi patogenesis, yaitu destruksi trombosit perifer akan menurunkan jumlah trombosit sehingga menstimulasi sumsum tulang untuk memproduksi trombosit lebih banyak sehingga menghasilkan IPF.⁷⁹ Peningkatan P-LCR terjadi pada keadaan trombositopenia, salah satunya yang dialami oleh infeksi dengue.

2.4 Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka Teori

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis

Platelet large cell ratio pada anak penderita DBD lebih tinggi dibanding anak penderita DD