

## BAB II

### KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

#### 2.1 Demam Berdarah Dengue

##### 2.1.1 Definisi

Demam Berdarah Dengue adalah penyakit virus akut yang disebabkan oleh virus RNA dari famili *Flaviviridae* dan disebarkan oleh vektor berupa nyamuk *Aedes*.<sup>12</sup> Virus ini termasuk dalam group B *Arthropod Borne Viruses (Arbovirusis)* kelompok *Flavivirus* dari famili *Flaviviridae* yang terdiri dari empat serotipe yaitu virus dengue-1 (DEN1), virus dengue-2 (DEN2), virus dengue-3 (DEN3), virus dengue-4 (DEN4). Keempat jenis virus ini masing-masing saling berkaitan sifat antigennya dan dapat menyebabkan sakit pada manusia. Keempat tipe virus ini telah ditemukan di berbagai daerah di Indonesia. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dengue-3 merupakan serotipe virus yang dominan menyebabkan gejala klinis berat dan penderita banyak yang meninggal.<sup>13</sup>

Manifestasi klinis yang muncul dapat berkisar dari demam tanpa gejala hingga komplikasi seperti pendarahan dan syok. Kondisi demam tinggi, nyeri otot sendi, mialgia, ruam kulit, episode hemoragik, dan syok hipovolemik adalah gejala yang umum ditemui. Meskipun infeksi virus dengue biasanya sembuh sendiri, infeksi dengue menjadi permasalahan

kesehatan masyarakat di negara tropis dan subtropis yang berujung pada kondisi demam berdarah berat.<sup>13</sup>

### 2.1.2 Epidemiologi

Virus dengue dapat ditemukan diseluruh dunia, terutama di daerah subtropik dan tropis, yang mana sebagian besar tempat tersebut merupakan endemik vektor Aedes yang merupakan vektor utama virus dengue. Jenis nyamuk Aedes cenderung hidup di dalam ruangan dan aktif pada siang hari. Beberapa studi telah melaporkan bentuk transmisi melalui perinatal, transfusi darah, ASI dan transplantasi organ.

Terdapat beberapa serotipe virus dengue, termasuk DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4 yang menyebabkan wabah penyakit dengan derajat keparahan dan luaran klinis yang bervariasi dari waktu ke waktu.<sup>14</sup>

Penyakit DBD masih merupakan salah satu masalah kesehatan global dan masyarakat yang utama di dunia, termasuk di negara dengan pendapatan rendah hingga menengah, seperti di Indonesia. Penyakit DBD dapat muncul sepanjang tahun dan dapat menyerang seluruh kelompok umur. Penyakit ini berkaitan dengan kondisi lingkungan dan perilaku masyarakat.<sup>15</sup>

Jumlah penderita dan luas daerah penyebaran infeksi dengue semakin bertambah seiring dengan peningkatan mobilitas dan kepadatan penduduk, sehingga pemerintah dan *stakeholder* terkait terus

mengembangkan upaya pencegahan. Di Indonesia, DBD pertama kali ditemukan di kota Surabaya pada tahun 1968, yang mana terdapat sebanyak 58 orang terinfeksi dan 24 orang meninggal (41,3%). Berdasarkan data nasional, terjadi peningkatan kasus DBD di beberapa daerah di Indonesia, seperti Kabupaten Kuala Kapuas Provinsi Kalimantan Tengah, Kabupaten Manggarai Barat Provinsi NTT, Sulawesi Utara, dan daerah lain. Berdasarkan data dari Direktorat Jendral Pencegahan dan Pengendalian Penyakit, Kementerian Kesehatan (Kemenkes) RI, dilaporkan bahwa distribusi penyakit pada pasien dengan suspek DBD tertinggi sejak tahun 2016 hingga tahun 2019 terdapat di Jawa Timur dengan jumlah pasien suspek DBD adalah 700 orang, diikuti Jawa Tengah 512 orang, dan Jawa Barat 401 orang.<sup>16</sup> Berdasarkan temuan data epidemiologi nasional dan studi terkait di Indonesia, kasus DBD pada tahun 2018 berjumlah 65.602 kasus dengan jumlah kematian sebanyak 467 orang. Jumlah tersebut menurun dari tahun sebelumnya, yaitu 68.407 kasus dan jumlah kematian sebanyak 493 orang. Angka kesakitan DBD tahun 2018 juga mengalami penurunan dibandingkan tahun 2017, yaitu dari 26,10 menjadi 24,75 per 100.000 penduduk. Penurunan *Case Fatality Rate* (CFR) dari tahun sebelumnya tidak terlalu tinggi, yaitu 0,72% pada tahun 2017 menjadi 0,71% pada tahun 2018. Data dari seluruh dunia menunjukkan bahwa Asia menempati urutan pertama dalam jumlah penderita DBD setiap tahunnya. Sementara itu, terhitung sejak tahun 1968 hingga tahun 2009,

World Health Organization (WHO) mencatat negara Indonesia sebagai negara dengan kasus DBD tertinggi di Asia Tenggara.<sup>17</sup>

### 2.1.3 Faktor Risiko

Faktor risiko yang hingga saat ini telah dilaporkan berkorelasi dengan DBD, meliputi tingkat virulensi virus, status imunitas, badai sitokin (*cytokine storm*), disregulasi profil lipid, respons autoimun, faktor genetik, dan bakteremia yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus*. Terlebih lagi, penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa perubahan status imunitas yang dilaporkan melalui penelitian terhadap vaksin dengue tetravalen rekombinan (CYD-TDV) di Asia dan Amerika Latin menunjukkan bahwa mem-vaksinasi anak-anak tanpa infeksi sebelumnya (*seronegative*) dapat meniru fase infeksi awal yang menyebabkan ketergantungan terhadap antibodi atau *antibody-dependent enhancement* (ADE).<sup>13</sup>

### 2.1.4 Derajat Keparahan dan Mortalitas

Menurut WHO, terdapat empat derajat keparahan DBD, yaitu derajat keparahan I, II, III, IV. *Plasma leakage* atau kebocoran plasma yang ditandai dengan hemokonsentrasi dan trombositopenia  $<100.000/\mu\text{L}$  merupakan penanda yang mampu membedakan antara DBD derajat I, II dengan demam dengue, sedangkan DBD derajat I dan II dibedakan dengan adanya perdarahan spontan atau tidak. DBD derajat III dan IV biasanya sering disebut sebagai *dengue shock syndrome* (DSS)

yang mencerminkan bahwa pada derajat ini telah terjadi gangguan sirkulasi sekaligus yang membedakannya dengan derajat I dan II. Semakin tinggi klasifikasi derajat keparahan DBD, maka risiko mortalitas pada pasien juga akan meningkat. Di bawah ini adalah tabel klasifikasi derajat penyakit DBD menurut WHO tahun 2011.<sup>17</sup> (Tabel 2.1)

**Tabel 2. 1 Derajat Demam Berdarah Dengue<sup>18</sup>**

<b>DB/DBD</b>	<b>Derajat</b>	<b>Tanda dan Gejala</b>
DB		Demam disertai dua atau lebih gejala berikut: - Nyeri kepala. - Nyeri retro-orbital. - Mialgia. - Atralgia. - Ruam kulit. - Manifestasi perdarahan. - Tidak ada tanda kebocoran plasma
DBD	I	Demam dan tanda perdarahan (tes tourniquet positif) dan bukti kebocoran plasma.
DBD	II	Gejala seperti derajat I, disertai dengan perdarahan spontan dalam bentuk perdarahan kulit.
DBD*	III	Gejala seperti derajat I dan II, terjadi kegagalan sirkulasi ditandai dengan nadi yang cepat dan terjadi penyempitan tekanan nadi (<20 mm/Hg), hipotensi dan nampak gelisah.
DBD*	IV	Sama seperti derajat III disertai syok dan tekanan darah serta nadi yang tidak terdeteksi.

\*: DBD III dan IV adalah DSS

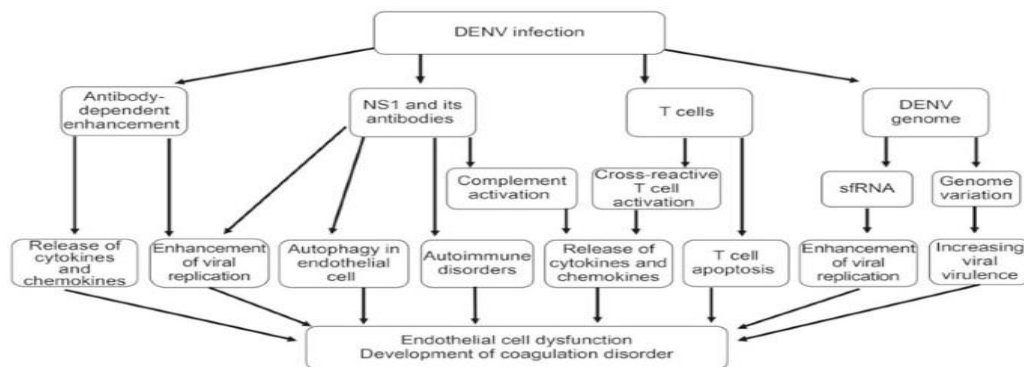
### **2.1.5 Patogenesis dan Patofisiologi**

Demam dengue merupakan infeksi serupa flu parah yang melibatkan individu dari semua kelompok umur (bayi, anak-anak,

remaja, dan orang dewasa). Penularan antar manusia terjadi oleh nyamuk *Aedes aegypti*, khususnya terjadi pada musim hujan. Beberapa etiologi yang diusulkan sebagai etiopatogenesis dari infeksi virus dengue<sup>19</sup>, yaitu:

1. Replikasi virus yang terjadi pada sel makrofag
2. Infeksi jaringan kulit secara langsung oleh virus
3. Mekanisme imunologis dan kimiawi spesifik yang diinduksi oleh interaksi antara tubuh dengan virus (*host-virus*).

Patogenesis DBD ditandai dengan *viral load* yang tinggi dan aktivasi sel T yang menyebabkan badai sitokin (*cytokine storm*) dan aktivasi mediator inflamasi lain (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-13, IL-18, TGF-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , dan IFN  $-\gamma$ ), yang mengarah pada peningkatan karakteristik kebocoran plasma.<sup>18</sup> Virus dengue masuk ke dalam organisme inang melalui kulit paska gigitan nyamuk yang telah terinfeksi sebelumnya. Respons imun humoral, selular, dan bawaan umumnya terlibat dalam perkembangan penyakit dan tanda-tanda klinis yang lebih parah dapat terjadi paska pembersihan virus cepat (*rapid clearance*) oleh tubuh inang. Oleh karena itu, manifestasi klinis yang paling parah selama perjalanan infeksi umumnya tidak berkorelasi dengan jumlah *viral load* yang tinggi (Gambar 2.1).<sup>20</sup>



**Gambar 2. 1 Patofisiologi Demam Berdarah Dengue<sup>20</sup>**

Perubahan permeabilitas endotel mikrovaskular dan mekanisme tromboregulasi pada infeksi dengue dapat menyebabkan peningkatan laju kehilangan protein dan plasma yang berujung pada kondisi perdarahan yang disebabkan oleh adanya kebocoran protein plasma, termasuk trombosit dalam jumlah masif menuju ruang ekstrasvaskular jaringan. Salah satu mekanisme selular yang terlibat dapat berupa aktivasi sel endotel oleh aktivasi monosit, sel T, sistem komplemen, dan berbagai sitokin proinflamasi yang memediasi kebocoran plasma. Trombositopenia juga mungkin berhubungan dengan disregulasi hemodinamik, serupa megakariositopoiesis, yang dimanifestasikan oleh infeksi sel hematopoietik manusia dan gangguan pertumbuhan sel progenitor. Hal ini dapat menyebabkan disfungsi, kerusakan, atau penipisan trombosit, yang menyebabkan perdarahan yang signifikan.<sup>21</sup>

## 2.2 Trombosit

### 2.2.1 Definisi

Trombosit adalah sel darah yang menjaga keutuhan pembuluh darah dengan memulai perbaikan dinding pembuluh darah. Trombosit dengan cepat menempel pada permukaan pembuluh darah yang rusak membentuk agregat dengan trombosit lain untuk menyumbat pembuluh darah, mengeluarkan protein dan molekul kecil yang memicu thrombosis.<sup>22</sup>

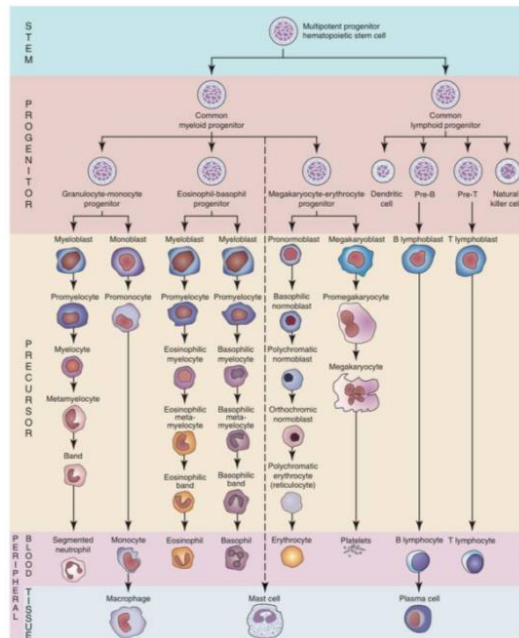
### 2.2.2 Trombopoiesis

Prosesnya dimulai dengan *stem cell* hematopoietik pluripotensial (progenitor multipoten), yang mampu berproliferasi, bereplikasi, dan berdiferensiasi. *Stem cell* hemapoietik pluripotensial berdiferensiasi menjadi mieloid umum atau progenitor limfoid umum yang di pengaruhi oleh sitokin. Progenitor myeloid berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi garis keturunan granulosit, monosit, eritrosit, dan megakariosit. Megakariosit progenitor akan berdiferensiasi menjadi megakarioblas selanjutnya menjadi promegakariosit dan menjadi megakariosit lalu terjadi pembentukan trombosit dengan total waktu pembentukannya adalah 8 – 9 hari (gambar 2.2).<sup>23</sup>

Produksi trombosit dikendalikan oleh faktor pertumbuhan yang disebut trombopoietin. Lama hidup trombosit adalah 10-14 hari. Baik jumlah maupun fungsi trombosit penting untuk mempertahankan hemostasis, memperbaiki dinding pembuluh darah, dan mempertahankan



sejauh mana pemuluh darah tersumbat atau tidak tersumbat. Jumlah trombosit normal dalam darah adalah  $150.000\text{--}450.000/\mu\text{L}$ .<sup>23</sup>



**Gambar 2.2 Trombopoiesis**<sup>23</sup>

### 2.2.3 Trombositopenia

Trombositopenia merupakan suatu kondisi ketika terjadi penurunan jumlah trombosit  $<150.000/\mu\text{L}$ . Trombositopenia sering ditemui dalam keadaan insidental (sewaktu-waktu, tidak secara rutin) atau pasien dengan perdarahan yang fatal.<sup>24</sup>

#### 2.2.3.1 Penyebab Trombositopenia

Penyebab adalah hal yang secara langsung menyebabkan terjadinya suatu penyakit. Sementara itu, faktor risiko adalah hal-hal yang dapat meningkatkan risiko mengalami suatu penyakit. Trombositopenia dapat diwariskan dari anggota

keluarga atau diperoleh akibat faktor-faktor tertentu. Penyebab trombositopenia terkadang tidak diketahui. Adapun beberapa penyebab trombositopenia adalah sebagai berikut.<sup>23</sup>

1. Faktor lingkungan berupa paparan bahan kimia beracun seperti pestisida, arsenik, dan benzena.
2. Gaya hidup seperti mengonsumsi minuman beralkohol. Hal ini lebih sering terjadi pada pasien yang memiliki kadar vitamin B12 atau asam folat yang rendah.
3. Anemia aplastik atau kelainan darah langka dan serius yang berkembang ketika sumsum tulang berhenti membuat sel darah baru dalam jumlah adekuat.
4. Penyakit autoimun seperti *immune thrombocytopenia* (ITP), lupus, dan rheumatoid arthritis yang dapat menyebabkan sistem imunitas tubuh menyerang dan menghancurkan trombosit.
5. Kanker seperti leukemia atau limfoma dapat merusak sumsum tulang dan menghancurkan sel darah. Penatalaksanaan kanker seperti radiasi dan kemoterapi juga mampu menghancurkan sel-sel darah.
6. Kondisi yang menyebabkan pembekuan darah seperti *thrombotic thrombocytopenic purpura* (TTP) dan koagulasi intravaskular diseminata.

7. Infeksi dari protozoa, bakteri, dan virus. Umumnya demam berdarah, malaria dan infeksi riketsia lainnya, meningokokus, leptospira dan infeksi virus tertentu muncul sebagai demam dengan trombositopenia.
8. Limpa yang lebih besar dari biasanya dapat mengeluarkan atau menyimpan terlalu banyak trombosit.
9. Kehamilan, beberapa wanita hamil mengalami trombositopenia ringan saat mendekati persalinan. Penyebabnya karena volume cairan yang bertambah menyebabkan trombositopenia ringan.
10. Pembedahan, trombosit dapat dihancurkan ketika melewati katup jantung buatan, cangkok pembuluh darah, atau mesin dan selang yang digunakan untuk transfusi darah atau operasi *bypass*.

#### **2.2.3.2 Patogenesis dan Patofisiologi Trombositopenia**

Trombositopenia dapat disebabkan oleh peningkatan penghancuran (termasuk peningkatan penyimpanan) trombosit atau penurunan produksi trombosit (Gambar 2.3). Kondisi yang menyebabkan peningkatan penghancuran trombosit termasuk *respons* autoimun terhadap antibodi, ITP, dan hipersplenisme. Hipersplenisme ditandai dengan splenomegali dan trombositopenia.<sup>24</sup> Patogenesis trombositopenia dikaitkan dengan proses autoantibodi dan infeksi virus. Adapun

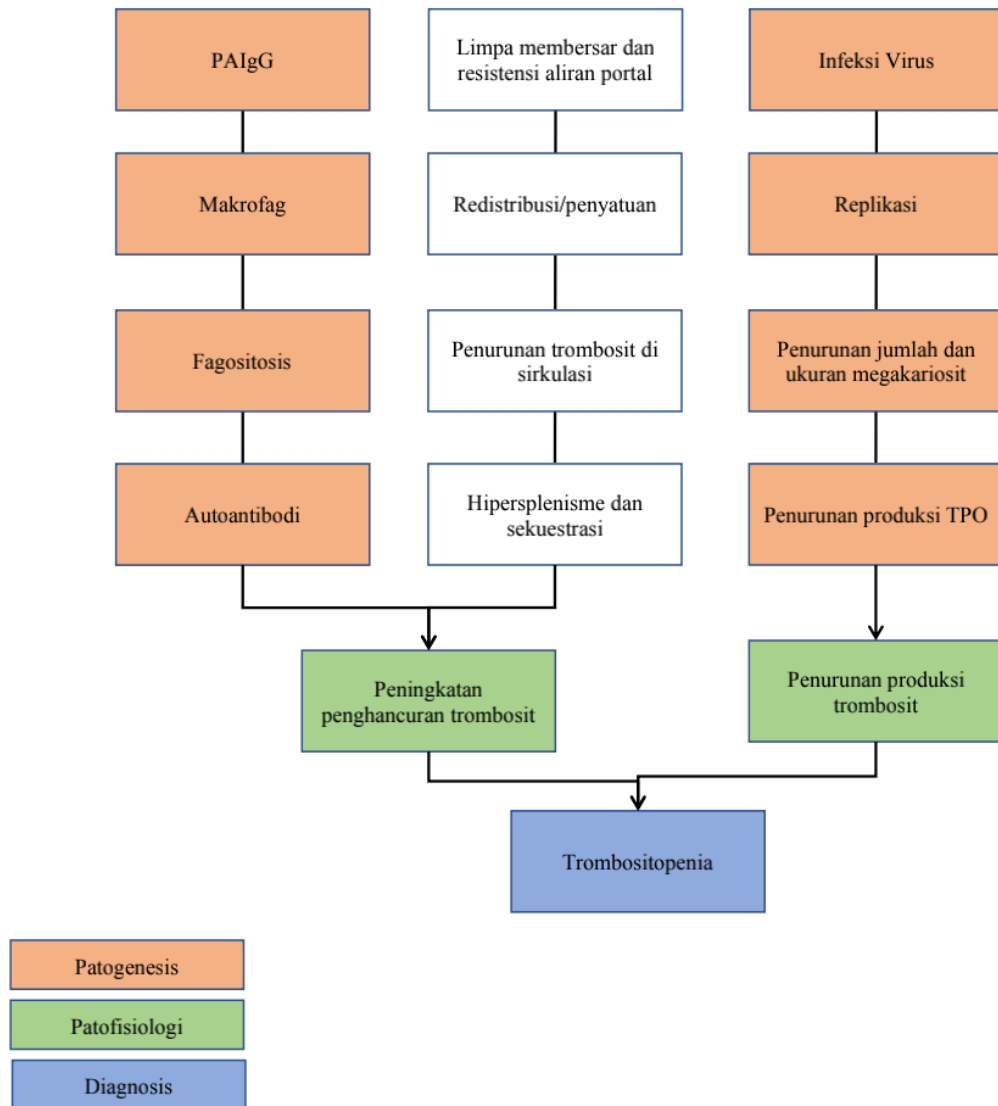
patofisiologi trombositopenia secara umum adalah sebagai berikut:<sup>25</sup>

1. Penurunan produksi trombosit

Peristiwa ini dapat terjadi akibat anemia aplastik, paparan obat-obatan tertentu seperti asam valproat, *daptomycin*, agen kemoterapi tertentu, dan iradiasi, penyalahgunaan alkohol, infeksi virus, defisiensi nutrisi, dan sepsis.

2. Peningkatan penghancuran trombosit

Trombosit dalam proses normal akan dikeluarkan oleh monosit/makrofag dari sistem retikuloendotelial. Autoantibodi *anti-platelet* berikatan dengan trombosit dan megakariosit pada trombositopenia yang dimediasi imun sehingga menghasilkan peningkatan penghancuran trombosit oleh sistem retikuloendotelial dan penurunan produksi trombosit.



**Gambar 2. 3 Patofisiologi dan Patogenesis Trombositopenia<sup>23</sup>**

Patofisiologi trombositopenia pada infeksi demam berdarah dengue tidak diketahui dengan pasti, khususnya pada pasien anak. Dua peristiwa yang diyakini memiliki peran

penting adalah penurunan produksi sumsum tulang dan/atau peningkatan penghancuran perifer dan pembersihan trombosit terutama mekanisme terkait antibodi. Reaktivitas silang antibodi yang ditujukan terhadap antigen NS-1 dan trombosit menunjukkan peran antibodi *antiplatelet* dalam patogenesis trombositopenia. Selain itu, penghancuran trombosit yang diperantarai komplemen memainkan peran penting selama infeksi terjadi.<sup>26</sup>

Tingkat sirkulasi protein C, S, dan antitrombin yang rendah mungkin terkait dengan kebocoran protein melalui endotel vaskular dan berkorelasi dengan tingkat keparahan syok. Antibodi anti-platelet akan terlibat dalam penghancuran trombosit perifer karena trombosit berinteraksi dengan sel endotel, sel imun, dan/atau virus dengue. Antibodi reaktif silang anti-NS1, prM, dan protein virus E terhadap trombosit, sel endotel, atau molekul koagulasi dapat menyebabkan disfungsi trombosit, kerusakan sel endotel, defek koagulasi, dan aktivasi makrofag. Gangguan fungsi trombosit dapat meningkatkan risiko kerusakan pembuluh darah sehingga menyebabkan perdarahan dan berkontribusi terhadap kebocoran plasma pada demam berdarah dengue atau DSS.<sup>27</sup>

### 2.2.3.3 Pengaruh Trombositopenia pada Pasien DBD

Kondisi trombositopenia merupakan kondisi yang paling sering ditemukan pada pasien DBD yang menjadi kriteria dalam menegakkan diagnosis DBD disertai dengan peningkatan persentase hematokrit dan kebocoran plasma lainnya.<sup>28</sup> Perdarahan yang terjadi pada pasien DBD merupakan akibat dari trombositopenia dan terkait dengan gangguan trombosit, vaskulopati, dan koagulopati yang dapat berakibat pada kematian.<sup>29</sup> Hasil analisis bivariat pada studi sebelumnya melaporkan bahwa salah satu faktor yang berpengaruh terhadap kejadian DSS pada pasien DBD adalah trombositopenia ( $<50.000/\mu\text{L}$ ) dengan peningkatan risiko sekitar 11 kali lebih tinggi pada pasien dengan trombositopenia.<sup>30</sup>

Penelitian lainnya menunjukkan bahwa jumlah trombosit memiliki hubungan yang signifikan dengan lamanya durasi rawat inap pada pasien DBD anak. Pasien DBD anak dengan jumlah trombosit yang lebih rendah  $<50.000/\mu\text{L}$  memiliki durasi rawat inap yang lebih lama ( $>4$  hari) dibandingkan dengan pasien DBD anak dengan jumlah trombosit  $>50.000/\mu\text{L}$ .<sup>31</sup> Hal tersebut juga didukung oleh penelitian lainnya yang menunjukkan bahwa pasien dengan jumlah trombosit yang  $\leq 100.000/\mu\text{L}$  memiliki durasi rawat inap  $>4$  hari.<sup>32</sup> Studi lainnya oleh Tirtadevi *et al.* (2021) juga

menyebutkan hal yang serupa di mana ditemukan adanya korelasi yang signifikan ke arah negatif antara jumlah trombosit dengan tingkat keparahan pasien DBD.<sup>33</sup>

Berdasarkan studi meta-analisis yang dilakukan sebelumnya juga menunjukkan bahwa kondisi trombositopenia memiliki hubungan dan merupakan faktor risiko keparahan penyakit DBD pada pasien. Kondisi trombositopenia pada pasien disebutkan sebagai penanda dalam keparahan penyakit DBD.<sup>34</sup> Penelitian lainnya juga menyebutkan bahwa kondisi trombositopenia meningkatkan risiko hingga sekitar empat kali lipat untuk berkembang menjadi *dengue shock syndrome*.<sup>29</sup>

### 2.3 Kerangka Pikiran

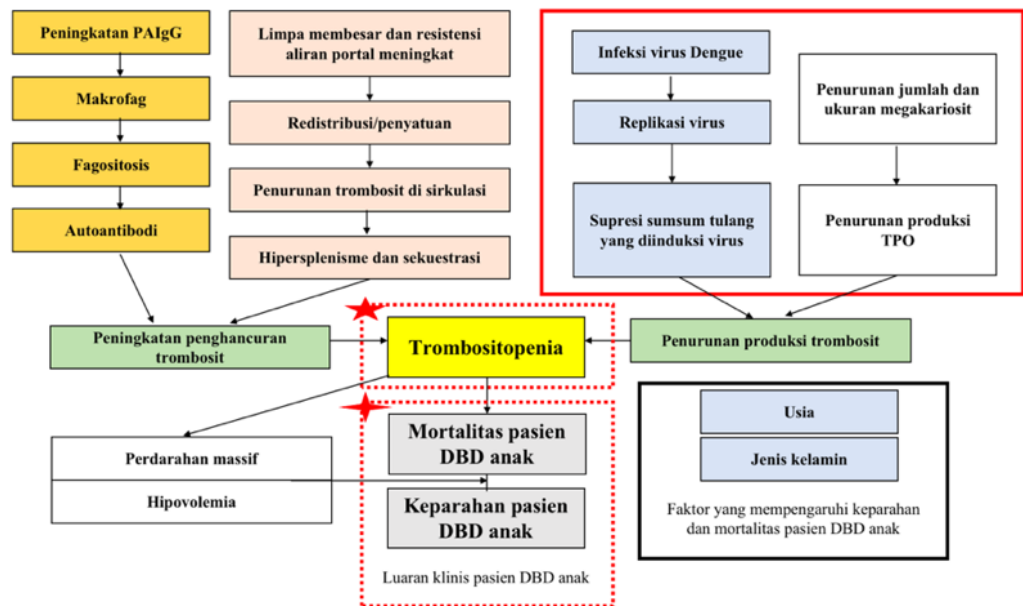
Trombositopenia merupakan kondisi yang ditandai dengan penurunan jumlah trombosit  $<150.000/\mu\text{L}$ . Trombositopenia sering ditemui pada infeksi virus dengue oleh vektor nyamuk *Aedes*.<sup>10</sup> Penurunan jumlah trombosit di dalam tubuh dapat disebabkan oleh dua hal, yaitu peningkatan penghancuran trombosit atau penurunan produksi trombosit.

Pada pasien dengan infeksi dengue, khususnya pada DBD, trombositopenia terjadi karena peningkatan penghancuran trombosit, termasuk *respons* autoimun terhadap antibodi atau *idiopatik trombositopenia purpura* (ITP) akibat infeksi virus dengue melalui reaktivitas silang antibodi yang ditujukan terhadap antigen NS-1 dan trombosit menunjukkan peran antibodi antiplatelet.<sup>13,15</sup>



Patogenesis trombositopenia pada DBD dikaitkan dengan proses autoantibodi dan infeksi virus dengue itu sendiri.<sup>14</sup> Selain itu, mekanisme replikasi virus dengue menyebabkan supresi sumsum tulang yang mengganggu produksi megakariosit dan *thrombopoietin*.<sup>14</sup>

Trombositopenia menjadi penanda DBD, biasanya ditandai dengan penurunan trombosit hingga  $< 100.000 /\mu\text{L}$ . Menurut WHO, trombositopenia paling sering ditemukan pada pasien DBD dan menjadi kriteria dalam menegakkan diagnosis dan severitas klinis DBD disertai dengan peningkatan persentase hematokrit dan kebocoran plasma lainnya.<sup>17</sup> Perdarahan yang terjadi pada pasien DBD merupakan akibat dari trombositopenia dan terkait dengan gangguan trombosit, vaskulopati, dan koagulopati yang dapat berakibat pada kematian.<sup>18</sup> Semakin rendah nilai trombosit, maka dapat meningkatkan derajat keparahan DBD hingga pada stadium DSS, sehingga berpotensi meningkatkan risiko kondisi pasien yang tidak stabil (Gambar 2.4). Oleh karena itu, penting untuk dapat mengenali peran dan hubungan nilai trombosit atau jumlah trombositopenia yang terjadi pada pasien DBD anak pada awal diagnosis dan observasi berikutnya, sehingga dapat memprediksi korelasi nilai trombositopenia tersebut terhadap derajat keparahan dan risiko mortalitas pada pasien. Kondisi tersebut dapat membantu dalam administrasi tatalaksana yang adekuat sejak dini.



**Gambar 2. 4 Kerangka Pikiran**

## 2.4 Hipotesis

Adapun hipotesis dalam penelitian ini, yaitu sebagai berikut.

1. H0: Tidak terdapat pengaruh antara trombositopenia terhadap tingkat keparahan pasien DBD anak di RSUD Cibabat Kota Cimahi.

H1: Terdapat pengaruh antara trombositopenia terhadap tingkat keparahan pasien DBD anak di RSUD Cibabat Kota Cimahi
2. H0: Tidak terdapat pengaruh antara trombositopenia terhadap mortalitas pasien DBD anak di RSUD Cibabat Kota Cimahi

H1: Terdapat pengaruh antara trombositopenia terhadap mortalitas pasien DBD anak di RSUD Cibabat Kota Cimahi.