

BAB I

PENGANTAR

A. LATAR BELAKANG

Selama hampir dua abad, penyakit *dengue haemorrhagic fever* (DHF) digolongkan sejajar dengan penyakit demam, pilek, diare yaitu sebagai penyakit penyesuaian diri seseorang terhadap iklim tropis. Namun sejak timbulnya wabah DHF di Manila pada tahun 1953-1954 (Quintos, *et al.*, 1954) yang disertai shock dan perdarahan gastrointestinal yang berakhir dengan kematian penderita, pandangan ini berubah. Kenyataan sekarang ialah bahwa virus dengue menempati urutan ke-8 sebagai penyebab kesakitan di negara-negara kawasan Asia Tenggara dan Pasifik Barat (Halstead, 1980) dan juga merupakan salah satu dari sepuluh penyakit yang menyebabkan kematian pada anak (WHO, 1975). Penyakit ini disebabkan oleh infeksi virus dengue tipe 1, 2, 3, dan 4. Infeksi dengue untuk pertama kali pada seseorang penderita disebut sebagai DHF infeksi primer (DHF primer), sedangkan infeksi dengue yang berulang setelah infeksi dengue yang pertama kali disebut DHF infeksi sekunder (DHF sekunder) (Sumarmo *et al.*, 1978).

Shock pada DHF (*Dengue Shock Syndrome*, DSS) adalah shock hipovolemik dengan manifestasi yang lazim. Di Bangkok sangat sering (99 %) terjadi DSS pada anak yang telah memiliki antibodi dalam darah sebelum menderita DHF, tetapi di bagian dunia lain, bahkan juga di Thailand, infeksi sekunder dengue banyak (98 %) yang asimtomatik atau menimbulkan sakit yang lebih ringan

daripada DSS (Halstead, 1989). Shock dapat terjadi antara hari ke-1 sampai ke-7, dengan frekuensi tertinggi pada hari ke-4 sampai ke-7. Pada 94 % kasus yang akan mengalami shock beberapa jam atau hari sebelumnya, kesadaran penderita menurun, gelisah, kurang tanggap seperti sebelumnya dan berkoma-koma tanpa arti (*muttering nonsens*). Nyeri perut, trombositopenia $< 30.000/mm^3$ perdarahan dan efusi pleura mengisyaratkan akan terjadinya pra-shock (Wong *et al.*, 1973). Trombositopenia cenderung lebih awal pada kasus dengan shock dibanding kasus non-shock (Sunarto dan Sunaryo, 1990). Mengingat tingginya mortalitas shock maka penderita DHF benar-benar perlu mendapat pengawasan yang baik selama sakitnya.

Gejala utama penyakit DHF adalah demam dan perdarahan. Salah satu komplikasi pada penderita DHF yang sulit diatasi adalah perdarahan. (Kho LK, Wulur H, Himawan T, 1979). Perdarahan pada DHF merupakan proses yang kompleks yang menyangkut setidaknya 4 sistem pertahanan tubuh yang diaktifkan bersamaan dalam keadaan sakit yaitu (1) sistem pembekuan, yang merupakan kerjasama dari faktor jaringan, pembuluh darah, trombosit dan faktor pembekuan darah (2) sistem fibrinolisis, yang melisiskan benang-benang fibrin dan juga zat-zat di sekitar darah, seperti fibrinogen, faktor V, faktor VIII, protrombin, dan faktor XII, jadi berfungsi untuk melisiskan bekuan darah (3) sistem kinin, yang menyebabkan vasodilatasi yang sangat hebat dan juga meningkatkan permeabilitas kapiler sehingga memegang peranan dalam mengatur aliran darah dalam daerah yang meradang (4) sistem komplemen, terdiri atas protein serum yang aktivitas keseluruhannya berperan dalam proses inflamasi

(Gatot, 1983). Trombositopenia hebat dan gangguan fungsi trombosit dianggap sebagai penyebab utama terjadinya perdarahan pada penderita DHF (Rampengan, 1985).

Trombositopenia berarti terdapatnya trombosit dalam jumlah yang sangat sedikit dalam sistem sirkulasi. Orang dengan trombositopenia mempunyai kecenderungan mengalami perdarahan. Perdarahan pada DHF berasal dari banyak kapiler kecil sehingga akibatnya terjadi perdarahan kecil diseluruh jaringan tubuh. Kulit penderita menunjukkan banyak bercak-bercak merah keunguan yang dinamakan purpura trombositopenik (Guyton, 1991).

Trombositopenia pada DHF disebabkan oleh gangguan produksi maupun kenaikan destruksi di sirkulasi melalui kompleks imun, agresi maupun DIC (*Disseminated Intravascular Coagulation*) (Nelson, 1964). Trombopoiesis berlangsung dibawah kontrol *thrombopoetin* yang diproduksi oleh hati dan ginjal (Foreman, 1989). Hati merupakan organ target infeksi virus dengue. Pada dengue yang lebih berat, gangguan hati juga menjadi lebih berat sehingga trombositopenia juga menjadi lebih berat. Masalah *thrombopoetin* ini belum jelas pada DHF. Gangguan maturasi trombosit mungkin juga terdapat pada DHF (Srichaikul, 1989).

Telah disebutkan bahwa agregasi trombosit akan berakibat hancurnya trombosit dan timbulnya trombositopenia. Penempelan trombosit pada endotel yang rusak, kompleks imun dan munculnya antibodi spesifik antitrombosit merupakan faktor-faktor yang mengakibatkan trombositopenia (Srichaikul, 1989).

Eunahara *et al.* (1987) menyatakan bahwa (1) antigen virus dengue melekat pada

trombosit tanpa *immune-mediated reaction* (2) trombositopenia terjadi lebih mungkin karena pengikatan antibodi antidengue pada antigen virus dengue yang berkaitan dengan trombosit dibanding reaksi melalui kompleks antigen-antibodi (3) modulasi sel endotel oleh infeksi virus dengue diduga merupakan salah satu penyebab trombositopenia. Gangguan trombopoiesis pada awal sakit berperan sebagai mekanisme trombositopenia, sedangkan kenaikan aktivitas megakariosit di sumsum tulang sesudahnya dan umur trombosit yang berkurang pada masa akut DHF merupakan bukti bahwa destruksi trombosit di perifer bertanggung jawab atas terjadinya trombositopenia dan destruksi trombosit di hati dan lien (Mitrakul, 1987). Kerusakan endotel pembuluh darah pada dengue menyebabkan agregasi trombosit dan selanjutnya terjadi trombositopenia. Pada trombosit terjadi pula perubahan fungsi yang dapat ditunjukkan secara *in vitro*. Kho *et al.* (1972) melaporkan adanya trombosit besar-besar yang secara metabolik lebih aktif dan menunjukkan agregasi optimal. Selama fase akut DHF terjadi kenaikan fase akut *beta-tromboglobulin plasma* (BTG) dan *platelet factor 4* (PF4) sejajar dengan hipoagregasi trombosit. Hipoagregasi ini menunjukkan fungsi trombosit yang tersisa (Srichaikul, 1989). Mengingat trombositopenia terjadi karena destruksi, maka transfusi tidak akan memperbaiki trombositopenia karena trombosit yang ditransfusikan segera akan dihancurkan juga (Silvergleid, 1982, Sugiarto & Samsi, 1990).

Penurunan jumlah trombosit (angka trombosit) pada infeksi dengue sekunder (secara serologis akan terdeteksi sebagai respon sekunder disebut DHF) melibatkan mekanisme yang lebih kompleks dibandingkan dengan primer (*dengue*

fever, DF). Kenaikan permeabilitas vaskular yang selanjutnya menimbulkan kebocoran plasma, protein plasma, hemokonsentrasi, efusi pleura dan shock merupakan manifestasi DHF yang membedakannya dari demam dengue (WHO, 1986). Pemeriksaan biopsi penderita dengue pada awal demam memperlihatkan sumsum tulang yang hiposeluler, menunjukkan penurunan sel trombosit perifer akibat defek supresi sumsum tulang (Halstead, 1988). Sel trombosit jumlahnya berangsur-angsur meningkat menjadi normal dalam waktu cepat pada DF, berbeda dengan DHF yang menurun bertahap menurut lama demam. Penelitian DHF klinik penderita dewasa di rumah sakit Kuala Lumpur, Malaysia pada demam hari ke-4 angka trombosit rata-rata 67.000/mmk dan menurun terus menjadi 61.000/mmk pada perawatan hari ke-6 (Ibrah & Cheong, 1995). Soebagyo Loehoeri & Sudiana (1995) melaporkan nilai rata-rata angka trombosit yang lebih rendah pada demam hari ke-6 yaitu 49.000/mmk. Kompleksitas penyebab trombositopenia pada DHF diperlihatkan dengan meningkatnya titer Ig G anti dengue sebagai fenomena *antibody dependen enhancement of infection* (ADE) pada kadar subnetral oleh infeksi dengue berupa serotipe yang berbeda/*sequential heterolog infection* (Pang, 1987).

Dalam laporan Sunarto dan Sutaryo (1990) tercatat tidak ada trombositopenia pada hari ke-1 dan ke-2 sakit, meskipun telah ada penurunan trombosit normal (kurang dari 250.000/mmk). Trombositopenia di bawah 100.000/mmk biasanya ditemukan diantara hari ke-3 sampai hari ke-7 sakit, baik pada penderita DHF yang disertai shock maupun tidak. Dengan demikian maka manifestasi trombositopenia hanya akan teriaring maksimal bila pemeriksaan trombosit

dilakukan setiap hari dan pentingnya menghitung jumlah trombosit sebagai patokan untuk memperkuat diagnosis pada penderita yang tersangka DHF (Sumarmo, 1990).

Trombositopenia (100.000/mmk atau kurang) merupakan patokan pemeriksaan laboratorium penting, yang digariskan WHO (1975) untuk membuat diagnosis DHF, disamping itu pemeriksaan itu penting dalam membuat diagnosis banding antara DHF dan demam dengue. Sebagian besar penderita DHF mempunyai jumlah trombosit lebih rendah dari 100.000/mmk. Namun, penelitian terhadap 142 orang anak yang menderita DHF yang diagnosisanya ditegakkan dengan isolasi virus selama waktu 1975-1983 membuktikan bahwa jumlah trombosit kurang dari 100.000/mmk hanya ditemukan diantara 83.1 % penderita. Patokan WHO itu tidak ditemukan diantara 21 % penderita DHF tanpa shock, dan 13 % penderita DSS dalam penelitian itu mempunyai jumlah trombosit lebih dari 100.000/mmk. Hasil pengamatan ini sekali lagi menekankan pentingnya pemeriksaan berkala trombosit disamping hemoglobin dan hematokrit pada semua penderita tersangka DHF yang dirawat. Pemeriksaan ini dapat menghindarkan teradinya kematian penderita yang tidak diharapkan (Sumarmo, 1992)

B. TINJAUAN PUSTAKA

1. Pendahuluan

Demam berdarah dengue (*dengue haemorrhagic fever*, selanjutnya disingkat DHF), ialah penyakit yang terutama terdapat pada anak dengan gejala utama demam, nyeri otot dan sendi, yang memburuk setelah 2 hari pertama. Uji *Tuorniquet* akan positif dengan/tanpa ruam disertai beberapa atau semua gejala perdarahan seperti petekia spontan yang timbul serentak, purpura, ekimosis, epistaksis, hematemesis, melena, trombositopenia, masa perdarahan dan masa protrombin memanjang, hematokrit meningkat dan gangguan maturasi megakariosit (Soeparman, 1987).

Gejala klinis DHF ditandai oleh adanya (1) demam tinggi yang mendadak dan terus menerus selama 2-7 hari (2) manifestasi perdarahan, termasuk setidaknya tidaknya uji *Tourniquet* positif dan salah satu bentuk lain seperti petekia, purpura, ekimosis, epistaksis dan perdarahan gusi juga ada hematemesis dan melena (3) pembesaran hati (4) kegagalan sirkulasi (shock). Dua dari gejala klinis tersebut di atas ditambah dengan trombositopenia dan hemokonsentrasi, sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DHF (WHO, 1975)

Menurut klasifikasi WHO (1975), penyakit DHF digolongkan dalam 4 derajat, derajat III dan IV disebut sebagai *Dengue Shock Syndrome* (DSS). Derajat I ditandai dengan demam dan uji *Tourniquet* positif. Derajat II ditandai dengan demam dan perdarahan di bawah kulit dengan atau tanpa perdarahan lain. Derajat III adalah derajat II disertai kegagalan sirkulasi yang ditandai dengan nadi cepat dan lemah, tekanan darah diastole kurang dari 20 mmHg, atau hipotensi dengan

gejala ekstremitas dingin dan gelisah. Derajat IV adalah derajat III disertai shock yang ditandai dengan tekanan darah dan nadi yang tidak teratur. DSS terjadi biasanya pada saat atau setelah demam menurun, yaitu diantara hari ke-3 dan ke-7 sakit.

2. Etiologi

DHF adalah penyakit infeksi virus akut yang disebabkan oleh virus dengue tipe 1, 2, 3, dan 4 yang termasuk golongan *Arthropod-borne* (Arbo) virus grup B (WHO, 1975, Sumarmo, 1975). Penyakit DHF penularannya disebarluaskan oleh banyak spesies nyamuk *Aedes* antara lain *Aedes aegypti* dan *albopictus* (WHO, 1975). Nyamuk tersebut, yang betina, senang bertelur di atas permukaan air yang jernih dan terlindung dari cahaya matahari langsung, sehingga kasus DHF cenderung meningkat selama musim hujan (Soeroto A, 1972).

Virus dengue berhasil diisolasi pada tahun 1928, serotipe dengue 1, 2, 3, dan 4 didapatkan setelah tahun 1950. Virus berukuran panjang 17-25 milimikron, virus dengue termasuk virus *Kosahedral* yang mempunyai pembungkus luar (*envelope kosahedral virus*) dari grup virus RNA (Johnson, 1985).

Sampai sekarang belum diketahui mengapa pada epidemi dengue dengan serotipe yang sama di satu daerah menimbulkan sakit berat sedangkan di daerah lain menimbulkan sakit ringan misalnya pada infeksi virus dengue serotipe-1 menjadi penyebab utama pada epidemi di pantai Pacific, Meksiko, sedangkan infeksi virus dengue serotipe-3 dan serotipe-4 menjadi penyebab utama letusan epidemi di Manila, Philipina (Sumarmo, 1995)

Menurut penelitian virulensi virus dikatakan bahwa virulen tidaknya virus dengue apabila mengandung *epitope* dengan sifat *antigenic determinant* yang kuat yang dapat menghancurkan sel-sel target. Virus mempunyai *epitope* pada *virian*, artinya daya lekat (*viral attachment*) antara virus dengan permukaan membran sel target bergantung pada kecocokan *epitope* pada membran sel. Semakin cocok, semakin kuat sifat *antigenic determinant* suatu *epitope* virus. Semakin kuat *antigenic determinantnya* maka semakin mudah terjadi pelekatan, sehingga semakin banyak virus yang melekat pada reseptor membran sel. Hal itu yang mengakibatkan virus dengue menjadi lebih virulen (Guzman *et al.*, 1990). Jadi keempat serotipe virus dengue mempunyai potensi patogen yang sama sebagai akibat serotipe virus dengue yang paling virulen (Sumarmo, 1995).

Mekanisme kerusakan sel hospes pada infeksi virus berawal dari masuknya virus ke dalam sel, kemudian mengalami replikasi. Satu alasan yang mendasari tropisme virus atau kecendrungan infeksi virus hanya melibatkan sel tertentu saja dari organ tubuh namun tidak pada sel lain, adalah ada tidaknya reseptor antigen pada sel hospes sebagai tempat terikatnya virus. Kemampuan virus bereplikasi sangat mempengaruhi tropisme virus (Samuelson & Lichtenberg, 1994).

3. Epidemiologi

Epidemi dengue dilaporkan pertama kali di Batavia oleh David Bylon pada tahun 1779, sedangkan DHF mula-mula dikemukakan oleh Quintos dan kawan-kawan di Manila pada tahun 1954. Penyakit dengue merupakan penyakit endemis

di Indonesia, dalam jarak 5 sampai 20 tahun dapat timbul letusan epidemi (Hendarwanto, 1994).

Daerah yang terjangkit DHF adalah wilayah yang padat penduduknya, karena (1) antar rumah jaraknya berdekatan, yang memungkinkan penularan, karena jarak terbang *A. aegypti* 40-100 meter. (2) *A. aegypti* betina mempunyai kebiasaan menggigit berulang (*multiple biters*), yaitu menggigit beberapa orang secara bergantian dalam waktu singkat (Hendarwanto, 1994).

Secara keseluruhan tidak terdapat perbedaan jenis kelamin penderita, tetapi kematian ditemukan lebih banyak pada anak perempuan daripada anak laki-laki (Sumarmo, 1995).

Pada awal terjadinya wabah di sebuah negara, distribusi umur memperlihatkan terdapatnya penderita terbanyak dari golongan anak berumur kurang dari 15 tahun (86-95%). Namun pada wabah-wabah selanjutnya, jumlah penderita yang digolongkan dalam golongan usia dewasa muda meningkat. Di Indonesia pengaruh musim terhadap DHF tidak begitu jelas, tetapi dalam garis besar dapat dikemukakan bahwa jumlah penderita meningkat antara bulan September sampai Februari yang mencapai puncaknya pada bulan Januari (Sumarmo, 1995).

4. Patogenesis

Pada mulanya DHF dipandang sebagai manifestasi yang berbeda dari demam dengue, meskipun keduanya disebabkan oleh virus yang sama. Makin lama makin terungkap adanya berbagai kesamaan sehingga beberapa kriteria DHF mengalami kritik maupun reevaluasi misalnya tentang trombositopenia interpretasi

hemagglutination inhibition test (uji HI) dan gejala perdarahan. Hipotesis yang muncul untuk menerangkan masalah-masalah tersebut adalah :

4.1. Hipotesis Infeksi Sekunder yang Berurutan

Teori infeksi sekunder pertama kali dikemukakan oleh Sabin (1952) yang kemudian dikembangkan oleh Halstead *et al.* (1969). Dasar teori ini menyatakan bahwa manifestasi klinik dari infeksi kedua yang terjadi setelah beberapa waktu, berbeda dengan manifestasi pada infeksi primer. Teori infeksi primer menyatakan bahwa DHF akan manifes bila seseorang setelah terinfeksi virus dengue untuk pertama kali, kemudian mendapat infeksi kedua dengan virus dengue tipe lain dalam jarak waktu 6 bulan sampai 5 tahun. Di Bangkok, 90 % dari pasien DHF anak telah memiliki antibodi terhadap dengue sebelumnya (Halstead, 1989). Di Thailand dibuktikan faktor resiko yang penting adalah infeksi berurutan virus Dengue-1 dengan virus Dengue-2. Antibodi terhadap dengue sebelum infeksi yang kedua merupakan faktor penting patogenesis dengue (Sangkhawibha *et al.*, 1984).

4.2. *Antibody dependent enhancement of infection* (ADE) dan Netralisasi

Peningkatan pembiakan virus karena sudah ada antibodi sebelumnya disebut *antibody dependent enhancement of infection* (ADE). Apabila ADE muncul, antibodi antivirus yang terbentuk harus tidak menetralsasi virus sebab antibodi ini yang dibentuk pada infeksi primer akan menyebabkan terbentuknya kompleks imun pada infeksi sekunder dengan akibat memacu replikasi virus. Sedangkan antibodi spesifik pada kadar netralisasi tidak

disertai daya memacu replikasi virus (Sumarmo, 1995). Selama viremia pada infeksi dengue sekunder, hilangnya virus terjadi secara cepat, hal ini diduga karena pembentukan antibodi netralisasi yang awal dan cepat (Halstead, 1989).

4.3. Peran Sel Makrofag

Halstead (1989), Sucharit & Kazatchkine (1990) menyimpulkan bahwa sel monosit (yang merupakan 5-8 % dari jumlah leukosit dalam darah) merupakan sel target awal dari infeksi dengue. Pembanyakan virus terjadi di dalam sel ini (monosit mengalami maturasi di dalam sumsum tulang, beredar sebentar kemudian masuk ke dalam jaringan dan menjadi makrofag), semakin banyak makrofag yang diinfeksi virus maka makin berat penyakit yang timbul. Berat ringannya penyakit dapat diduga dipengaruhi secara genetis, yaitu dengan cara membantu atau menghambat pertumbuhan virus dalam monosit (Halstead, 1989). Diduga selama infeksi sekunder, antibodi subnetralisasi virus serotipe lain pada kadar rendah bersama dengan virus yang baru akan membentuk kompleks imun yang akan melekat pada reseptor Fc sel fagosit mononuklear (terutama makrofag) sehingga akan memudahkan virus masuk ke sel target untuk bermultiplikasi (Sucharit, 1990).

4.4. Teori Virulensi Virus

Teori virulensi virus menyatakan bahwa yang menyebabkan hebatnya manifestasi sakit adalah virulensi virus. Teori ini menyatakan bahwa untuk

timbulnya DHF tidak perlu 2 kali infeksi, 1 kali saja cukup bila virusnya virulen. Didukung oleh kenyataan bahwa di Thailand dan di beberapa bagian dunia yang lain, anak dengan infeksi virus dengue yang telah menunjukkan antibodi sebelumnya, sebagian besar tidak memperlihatkan manifestasi DHF, dan adanya bayi dengan infeksi virus dengue yang dibuktikan dengan isolasi virus yang positif, menunjukkan perdarahan dan shock (Rosen, 1976). Pada tahun 1985 di kepulauan Niue, Oceania, dilaporkan adanya wabah dengue tipe 3 oleh Tukuitonga & Maguire (1988) tanpa ditemukan kasus *dengue shock syndrome* (DHF atau DSS), padahal sebagian besar populasi sudah menunjukkan antibodi terhadap virus dengue tipe 2. Penelitian di kepulauan Niue, Oceania, menyimpulkan bahwa komplikasi yang serius tidak selalu akibat dari epidemi yang berurutan oleh tipe virus yang berbeda.

4.5. Teori Trombosit Endotel

Sucharit & Kazatchkine (1990) menyimpulkan bahwa DHF ataupun DSS adalah mekanisme perjalanan klinik penyakit yang akut, dengan keterlibatan sel target yang sifatnya selektif. Trombosit sebagai sel target yang selektif bertanggung jawab terhadap kejadian perdarahan ataupun shock sebagai keadaan dari trombositopenia. Handin (1994) menyimpulkan bahwa sel endotel yang bertanggung jawab terhadap kebocoran plasma pembuluh darah melalui peran trombosit-endotel sebagai hemostasis primer.

Trombosit dapat mengeluarkan bermacam-macam mediator, sedangkan sel endotel mempunyai bermacam-macam reseptor (misalnya untuk Histamin

adalah Interleukin-1), yang dapat melepaskan bahan-bahan vasodilator yang kuat misalnya prostasiklin, dan dapat mensintesis dan mengeluarkan bahan lain, misalnya *platelet activating factor* (PAF), *plasminogen factor*, Interleukin-1 (Tyngkara *et al.*, 1995). Pada keadaan normal trombosit tidak menempel pada endotel, adanya gangguan pada endotel akan menimbulkan agregasi trombosit, aktivasi koagulasi dan sistem fibrinolisis (Rabinovitch & Turner-Gomez, 1989). Penderita DHF dapat timbul *disseminated intravascular coagulation* (DIC) tipe akut, karena pada keadaan ini koagulasi dan sistem fibrinolisis diaktivasi dalam waktu yang bersamaan dengan munculnya trombositopenia (Srichaikul, 1989). Kenaikkan agregasi trombosit juga terjadi pada DHF. Agregasi trombosit akan mengeluarkan granula yang mengandung *histamin like substance* dan *5-hydroxy tryptamine* yang mungkin akan menyebabkan kenaikan permeabilitas vaskular yang akan menyebabkan shock (Foreman, 1989). Korelasi antara agregasi trombosit dengan berat ringannya kenaikan permeabilitas vaskular belum diketahui, karena kesulitan teknis dalam mengukur agregasi trombosit selama trombositopenia, juga karena kesulitan membagi derajat permeabilitas vaskular (Sutaryo, 1991).

4.6. Vaskulopati

Kebocoran plasma ditunjukkan oleh kenaikan hematokrit, hipoproteinemia, penurunan tekanan sentral venosa, efusi pleura, asites, efusi perikardial dan edema di kelopak mata atau tungkai (Sutaryo, 1991). Perubahan kapiler ditunjukkan dari hasil gambaran histopatologi nekrosis dan ekimosis. Endotel

rusak dan di situ trombosit melekat. Shapong *et al.* (1980) melaporkan, pemeriksaan mikroskop elektron mendapatkan endotel membengkak dan terisi gelembung gelembung. Di dalam gelembung terdapat ribose dan vakuole. Sunarto & Sutaryo (1992) melaporkan, perdarahan yang terjadi berhubungan dengan diapedesis eritrosit.

4.7. Koagulopati

Handin (1994) menyimpulkan bahwa koagulopati merupakan hemostasis sekunder dan berperan dalam patogenesis DHF. Terjadi penurunan faktor pembekuan dalam berbagai tingkat. Beberapa studi menunjukkan bahwa faktor-faktor yang berkurang adalah fibrinogen, faktor II, V, VII, VIII, dan X. Gangguan hepar mungkin akan mempengaruhi faktor koagulasi. Fibrinogen pada umumnya turun. Derajat penurunan fibrinogen berkorelasi dengan berat penyakit (Mitrakul, 1987). Perpanjangan *partial thromboplastin time* (PTT) yang nyata terjadi pada hari ke-4 sakit. PTT dapat memanjang dan konsumsi koagulasi yang ringan muncul sebelum dan pada awal shock (Isarangkura *et al.*, 1987). DIC ditandai dengan munculnya perdarahan, penurunan kadar fibrinogen, kenaikan kadar *fibrin degradation product* (FDP), trombositopenia, PTT memanjang dan *thrombine time* (TT) memanjang.

5. Mekanisme Trombositopenia pada DHF

Trombositopenia merupakan skrining yang sangat sensitif untuk diagnosis

DHF walaupun spesifitasnya belum diketahui. Trombositopenia pada DHF

kadang dapat pulih dalam waktu singkat dengan terjadinya peningkatan jumlah melebihi 20-25 % nilai normal masa konvalesen serupa pada infeksi dengue primer, hal ini diduga berkaitan dengan meningkatnya aktivitas faktor stimulasi trombopoiesis (Halstead, 1990).

Analisa beberapa studi Halstead (1990) menyimpulkan bahwa mekanisme trombositopenia pada DHF meliputi tertekannya fungsi sel megakariosit dan meningkatnya destruksi trombosit yang telah matur.

Mitrakul *et al.* (1987) dalam melakukan pemeriksaan kinetik sel trombosit pada penderita DHF ataupun DSS, usia hidupnya menurun. Namun pada pengamatan 20 hari berikutnya usia sel trombosit kembali normal, dan beberapa faktor trombosit seperti *platelet adhesives factor 3* (PF3), faktor agregasi, kolagen maupun trombin normal. Pada penelitian lain didapatkan hasil yang tidak konsisten dimana pada DHF terjadi penurunan faktor PF3 sedangkan pada penderita lain meningkat pada jumlah trombosit yang sama.

Menurut Sutaryo (1991) trombositopenia pada infeksi dengue disebabkan oleh mekanisme berlainan pada saat bersamaan. Asumsi ini berdasarkan pada analisis beberapa penelitian bahwa depresi sumsum tulang menyebabkan trombositopenia pada demam hari ke-4, sumsum tulang hiposeluler dan jumlah megakariosit berkurang. Pada hari ke-7 sampai hari ke-9, sumsum tulang hiperseluler. Dalam keadaan normal, 1 megakariosit memproduksi 3.000 - 4.000 trombosit. Produksi trombosit dikontrol secara humoral oleh *thrombopoeitin* yang diproduksi oleh ginjal dan hati (Foreman, 1980)

Hati pada infeksi dengue merupakan target organ. Pada penyakit dengue yang lebih berat, gangguan hati dan trombositopenia semakin lebih berat. Hubungan trombositopenia dan kekurangan *thrombopoetin* belum diteliti sampai saat ini.

Faktor lain yang mungkin mempengaruhi trombositopenia adalah destruksi perifer atau gangguan maturasi. Trombosit menempel pada endotel yang rusak, kompleks imun ataupun antibodi spesifik terhadap trombosit merupakan faktor-faktor yang akan menimbulkan trombositopenia (Srichaikul, 1989). Pada fase DHF akut usia trombosit berkurang (usia trombosit di sirkulasi adalah 8-14 hari) (Foreman, 1987). Kerusakan sel endotel vaskular oleh dengue akan menaikkan agregasi trombosit yang berakhir dengan trombositopenia. Selama fase akut DHF, terjadi kenaikan *plasma beta tromboglobulin* (BTG) dan *platelet factor-4* (PF4) sejajar dengan hipoagregasi trombosit yang menunjukkan fungsi trombosit yang tersisa (Srichaikul, 1989).

Malasit *et al.* (1990) melaporkan hubungan antara trombosit dengan komplemen C3. Fragmen dari C3 terdapat pada permukaan membran trombosit. Semakin banyak fragmen C3 yang melekat semakin berat penyakitnya. Diduga kejadian tersebut mengakibatkan penurunan fungsi dan jumlah trombosit.

Konfirmasi dari replikasi virus terhadap beratnya gejala klinis yang ditimbulkan pada infeksi berurutan dengue heterolog (*sequential heterologous infection*) dan ADE telah dilakukan oleh Mady *et al.* (1993) yang menyatakan bahwa pada ADE terjadi pembentukan kompleks virus-antibodi dari suatu infeksi virus dengue dengan antibodi pada kadar subnetralisasi. Melalui suatu ikatan pada persis *Ec Ia* dari kompleks virus antibodi dengan reseptor *Ec gamma* pada sel

target, seperti sel monosit atau makrofag, akan mengakibatkan peningkatan jumlah sel yang terinfeksi. Fenomena ADE memberikan akibat perdarahan dan atau shock.

Peran reseptor *Fc gamma R II* telah diketahui berhubungan dengan kejadian trombositopenia. Reseptor pada permukaan sel trombosit akan berikatan dengan porsi Fc tangan Ig G. Thein *et al.* (1993) membandingkan Ig G anti dengue dan komplemen fase akut antara infeksi DF, DHF dan DSS. Didapatkan perbedaan bermakna dan rata-rata lebih tinggi titer Ig G₁, komplemen C3a, komplemen C5a pada DHF di banding DF. Untuk Ig G golongan lain seperti Ig G₃, Ig G₄ tak ada perbedaan antara DF, DHF, DSS.

6. Hubungan Angka Trombosit dan Perdarahan

Handin (1994) membedakan manifestasi klinik perdarahan secara umum sebagai akibat dari defek sel trombosit yang jumlahnya menurun sebagai mekanisme hemostasis primer. Sel trombosit yang menurun jumlahnya memberikan spesifikasi laboratoris waktu perdarahan yang normal, kecuali jika jumlahnya sangat rendah.

Penurunan angka trombosit (AT) memberikan manifestasi perdarahan yang sifatnya superfisial pada kulit ataupun mukosa dalam bentuk perdarahan spontan dan tak spontan. Perdarahan kulit tak spontan dapat terdeteksi bila dilakukan provokasi dengan uji *Tourniquet*. Perdarahan kulit spontan oleh suatu mekanisme tertentu seperti infeksi virus dapat dibedakan menurut ukuran dan bentuk pada

kulit berupa purpura, petekia, ekimosis. Pada mukosa dapat berupa perdarahan gusi, epistaksis, melena, hematuria.

7. Hubungan Angka Trombosit dan Perdarahan pada DHF

Diagnosis DHF menurut kriteria WHO (1986) dapat membedakan perdarahan klinik menurut beratnya penyakit. Pada DHF derajat I, perdarahan superfisial pada kulit hanya bermanifestasi bila dilakukan uji *Tourniquet*, derajat II bila perdarahan dapat muncul spontan sebagai petekia, ekimosis, epistaksis, hematemesis, melena, hematuria.

WHO (1975) memberikan nilai angka trombosit $< 100.000/\text{mmk}$ pada penderita DHF berkaitan dengan gradien perdarahan. Hubungan jumlah trombosit dengan perdarahan pada kondisi tertentu masih kontroversi. Beutler (1993) melakukan penelitian terhadap hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya sebagai berikut : Freireich pada tahun 1966 mendapatkan nilai batas angka trombosit 20.000 - 50.000/ mmk sebagai risiko terhadap kejadian perdarahan pada 16 % kasus. Jumlah trombosit $< 10.000/\text{mmk}$ memberikan kejadian perdarahan pada 92 % kasus. Hicky *et al* tahun 1974 mendapatkan kejadian perdarahan pada