

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Teori**

##### **1. Demam Berdarah Dengue (DBD)**

DBD merupakan penyakit yang dikarenakan oleh virus dengue. Virus ini menyebar melalui gigitan nyamuk betina, *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. DBD juga merupakan penyakit akut yang dapat menyebabkan syok atau kematian. Penyakit ini biasanya disertai dengan demam tinggi tanpa henti selama dua hingga tujuh hari, disertai dengan sakit kepala, nyeri otot atau tulang, dan penurunan jumlah trombosit (trombositopenia) hingga  $\leq 100.000$  sel/ $\mu$ L (Rizani dkk., 2024).

###### **a. Epidemiologi**

Nyamuk *Aedes aegypti* yang telah terinfeksi DENV merupakan vektor utama dari penyakit DBD. Infeksi ini ditandai dengan gejala klinis utama seperti demam tinggi, perdarahan, sering disertai pembesaran hati (hepatomegali), dan pada kasus yang parah dapat terjadi gangguan sirkulasi. Penyakit ini tersebar di hampir seluruh dunia, terutama di negara-negara tropis dan subtropis, baik sebagai penyakit endemik maupun epidemi (Taamu dkk., 2018).

DBD merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus dengue, yang dapat menimbulkan berbagai tingkat keparahan, mulai dari demam dengue (DD) yang ringan, DBD, hingga *dengue shock system* (DSS) yang disertai shock. Penyakit ini disebarluaskan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* yang terpapar. Manusia merupakan host alami untuk DBD, sedangkan agen penyebabnya adalah virus dengue yang termasuk ke dalam famili Flaviridae dan genus Flaviridae. Virus ini memiliki empat serotipe, yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4 (Candra, 2010). Keempat tipe virus tersebut telah ditemukan di Indonesia dengan tipe 2 dan tipe 3 yang paling banyak ditemukan (Zebua dkk., 2023).

Menurut WHO (2020), diperkirakan sebanyak 3,9 miliar orang berisiko tertular virus dengue, dengan risiko infeksi tersebar di 129 negara. Dari jumlah tersebut, 70% kasus berisiko tertinggi terdapat di wilayah Asia. Dari tahun 2000-2019, kasus demam berdarah diperkirakan meningkat delapan kali lebih banyak, dengan puncaknya terjadi pada tahun 2010, dan mencapai 4,2 juta kasus pada akhir tahun 2019. Pada tahun 2023, WHO melaporkan peningkatan signifikan kasus demam berdarah di beberapa negara kawasan Asia, di antaranya Bangladesh dengan 321.000 kasus, Malaysia 111.400 kasus, Thailand 150.000 kasus, dan Vietnam 369.000 kasus (WHO, 2024).

b. Patofisiologi

Nyamuk *Aedes* Sp yang telah terinfeksi virus dengue, nantinya akan tetap infektif sepanjang hidupnya dan terus menerus menularkan kepada individu yang rentan. Setelah menginfeksi tubuh, DENV akan menyerang organ target seperti sel kupffer di hati, endotel pembuluh darah, nodus limpaticus, sumsum tulang, dan paru-paru. Studi mengungkapkan bahwa sel monosit dan makrofag juga berperan dalam infeksi ini, diawali dengan proses adhesi dan masuknya materi genetik virus ke dalam sel. Proses ini melibatkan organel sel yang kemudian membantu pembentukan komponen perantara dan struktur virus. Setelah struktur virus berhasil dirakit, virus akan dilepaskan dari dalam sel. Respons imun yang terbentuk akibat infeksi ini hanya efektif melawan serotipe virus yang menginfeksi, dan tidak melindungi serotipe virus dengue lainnya (Candra, 2010).

Gambaran klinis demam berdarah muncul akibat respons tubuh terhadap keberadaan virus dalam aliran darah yang kemudian didigesti oleh makrofag. Selama 2 hari pertama gejala, terjadi peningkatan jumlah virus dalam darah (viremia) yang biasanya mencapai puncaknya dan mulai mereda setelah lima hari sejak munculnya demam. Setelah dicerna oleh makrofag, makrofag secara otomatis sebagai *antigen presenting cell* (APC) yang kemudian mengaktifkan sel *T-helper*. Setelah mengaktifkan *T-helper*, sel

makrofag lain akan datang dan memfagosit lebih banyak virus dengue. Lebih lanjut, sel *T-helper* akan mengaktifkan sel T-sitotoksik yang bertugas melisikan makrofag yang telah memfagositosis virus. Proses ini juga akan merangsang aktivasi sel B, yang kemudian menghasilkan dan melepaskan antibodi untuk melawan infeksi. Seluruh mekanisme ini memicu pelepasan berbagai mediator inflamasi yang mengakibatkan munculnya gejala sistemik seperti demam, nyeri sendi, nyeri otot, malaise, serta trombositopenia akibat adanya proses agregasi trombosit (Indriyani & Gustawan, 2020).

c. Mekanisme Imunologi Infeksi Virus Dengue

1) Imunopatogenesis

Patogenesis infeksi virus dengue secara umum disebabkan karena adanya interaksi kompleks antara beragam elemen sistem imun dan reaksi inflamasi yang bekerja secara sistematis. Sel dendritik, monosit/makrofag, sel endotel, dan trombosit merupakan sel imun utama yang berperan dalam interaksi dengan virus dengue. Interaksi ini memicu pelepasan berbagai mediator, seperti sitokin, yang meningkatkan aktifitas sistem komplemen, dan meningkatkan aktivasi limfosit T. Aktivasi sel imun yang tak terkendali dapat menyebabkan produksi sitokin dalam jumlah besar, terutama sitokin proinflamasi, kemokin, dan berbagai mediator inflamasi lainnya. Sitokin yang berperan dominan adalah sitokin proinflamasi dan sitokin lainnya adalah kemokin (Hadinegoro dkk., 2014).

2) Respon Imun Humoral

Respons imun terhadap virus dengue melibatkan limfosit B yang terlibat dalam produksi antibodi spesifik untuk melawan virus tersebut. Antibodi spesifik terhadap satu serotipe virus dengue dapat berinteraksi secara silang dengan serotipe yang berbeda dalam kurun waktu 6 bulan. Antibodi yang terbentuk mampu memberikan perlindungan terhadap penyakit, namun mereka juga

dapat memicu infeksi serius melalui fenomena *antibody-dependent enhancement* (ADE) (Hadinegoro dkk., 2014).

Antibodi anti-dengue yang dihasilkan biasanya berbentuk IgG, dengan peran yang bervariasi sesuai dengan serotipe virus dan kondisi sistem imun. Antibodi terhadap protein E berperan dalam netralisasi virus sekaligus dapat terlibat pada mekanisme ADE. Antibodi terhadap protein NS1 memiliki peran dalam melisikkan sel yang terjangkit melalui mekanisme *complement-dependent lysis*. Antibodi terhadap protein prM pada virion imatur diketahui memiliki peran pada proses *antibody-dependent enhancement* (ADE) (Hadinegoro dkk., 2014).

Apabila timbul infeksi akibat serotipe virus dengue yang lain, akan terbentuk antibodi heterotipik yang memiliki sifat non-neutralisasi atau subneutralisasi. Antibodi akan menempel pada virus atau partikel virus dari serotipe lain dan menghasilkan kompleks antigen-antibodi. Kompleks antigen-antibodi akan mengikat reseptor Fc $\gamma$  yang terletak di permukaan monosit dan makrofag, sehingga virus akan dengan mudah menjangkiti sel-sel tersebut. Virus kemudian bereplikasi di dalam sel, kemudian dilepaskan ke dalam sirkulasi darah, mengakibatkan terjadinya viremia (Hadinegoro dkk., 2014).

Kompleks imun juga mampu menghasilkan C3a dan C5a dan merangsang pengaktifan sistem komplemen, yang secara langsung meningkatkan permeabilitas vaskular (Hadinegoro dkk., 2014).

### 3) Respon Imun Seluler

Respons imun seluler melibatkan limfosit T yang mampu memberikan perlindungan terhadap infeksi DENV, dengan demikian tidak memicu terjadinya infeksi atau hanya menyebabkan infeksi minor. Respons ini juga dapat merugikan host dalam situasi tertentu. Sel T spesifik DENV bisa mendeteksi sel yang terjangkit virus DENV dan memicu berbagai reaksi, termasuk proliferasi sel T, lisis sel yang terjangkit, dan sekresi sejumlah sitokin. Sel T CD4

lebih dominan berperan dalam menghasilkan sitokin dibandingkan menargetkan dan menghancurkan sel yang terjangkit virus dengue. Di sisi lain, sel T CD8 lebih unggul dalam melisiskan sel target daripada memproduksi sitokin (Hadinegoro dkk., 2014).

Dalam infeksi sekunder dengan serotype DENV lainnya, sel T memori cenderung memiliki aviditas yang lebih tinggi pada serotype sebelumnya. Hal tersebut dikenal sebagai *original antigenic sin*. Akibatnya kemampuan penghancuran virus yang baru menjadi tidak efektif, sementara aktivasi sitokin meningkat signifikan. Sitokin ini akan memicu reaksi peradangan dan peningkatan permeabilitas sel endotel vaskuler (Hadinegoro dkk., 2014).

#### 4) Mekanisme Autoimun

NS1, prM, dan protein E merupakan beberapa komponen virus dengue yang memiliki peran dalam proses sintesis antibodi spesifik. NS1 adalah salah satu protein yang berperan penting pada proses autoimun pada perkembangan infeksi DENV. Antibodi protein NS1 memperlihatkan interaksi antara sel endotel dan trombosit, yang menyebabkan disfungsi akibatnya memicu respons inflamasi. Aktivasi sel endotel oleh antibodi terhadap protein NS1 dengue memicu ekspresi sitokin, kemokin, dan molekul adhesi (Hadinegoro dkk., 2014).

Antibodi terhadap prM juga berpotensi memicu reaksi autoimun. Auto antibodi terhadap protein prM dapat berinteraksi silang dengan sel endotel. Proses ini diyakini terjadi akibat kemiripan struktural antara protein NS1 dan prM dengan komponen spesifik pada sel endotel dan trombosit, yang dikenal dengan *molecular mimicry*. Akibatnya, trombosit mengalami penghancuran yang mengakibatkan turunnya jumlah trombosit, sementara sel endotel mengalami peningkatan permeabilitas yang berujung pada kebocoran plasma (Hadinegoro dkk., 2014).

### 5) Sitokin

Sitokin adalah suatu molekul protein yang memiliki berbagai fungsi dan memegang peranan yang krusial dalam respons imun tubuh terhadap infeksi. Pada infeksi virus dengue yang berat, terdapat peningkatan baik jenis dan jumlah sitokin yang dikenal sebagai *cytokin storm* atau *cytokine tsunami*. Menurut berbagai studi sitokin yang perannya paling dominan ialah IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ . Selanjutnya IFN- $\gamma$  ini memicu kemokin reseptor CXCL-9, CXCL-10, CXCL-11 (Hadinegoro dkk., 2014)

### 6) Sistem komplemen

Diketahui bahwa sistem komplemen memiliki peranan dalam perkembangan infeksi virus DENV. Pada penderita DBD atau DSS, adanya penyusutan konsentrasi komplemen yang mengindikasikan bahwa pengaktifan sistem komplemen berperan dalam perkembangan penyakit yang serius. Kompleks antigen-antibodi yang terbentuk antara virus DENV dan antibodi pada infeksi sekunder dapat langsung mengaktifkan sistem komplemen secara langsung lewat jalur alternatif. Jika aktivasi sistem komplemen berlangsung secara berlebihan, hal ini dapat mengakibatkan peningkatan permeabilitas kapiler (Hadinegoro dkk., 2014).

Aktivasi sistem komplemen pada infeksi virus DENV juga bisa terjadi lewat mekanisme *mannose-binding lectin*. Aktivasi komplemen ini akan menciptakan peptida seperti C3a dan C5a yang berfungsi sebagai anafilatoksin dan mendukung proses inflamasi. Komplemen C5a merangsang produksi sitokin proinflamasi seperti TNF-  $\alpha$ , IL-1, IL-6 dan kemokin IL-8, selanjutnya akan meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada neutrofil dan sel endotel (Hadinegoro dkk., 2014).

## d. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis pada pasien DBD dapat dipengaruhi karena berbagai faktor. Manifestasinya bisa berupa dengan gejala maupun tanpa gejala, pasien biasanya akan merasakan demam dalam rentang

waktu 2-7 hari dengan fase kritis yang berlangsung selama 2-3 hari. Waktu inkubasi virus dalam tubuh manusia dapat berlangsung selama 4-6 hari dan dapat menunjukkan tanda-tanda yang tidak spesifik, seperti nyeri kepala, nyeri pada tulang belakang dan perasaan lelah (Suhendro dkk., 2014). Berdasarkan kemenkes pada tahun 2017, gejala dan tanda yang muncul pada penderita DBD antara lain:

1) Demam

Demam ekstrem dengan suhu  $40^{\circ}\text{C}$  dapat muncul secara mendadak dan berlanjut selama 2 hingga 7 hari. Hari ke-3 hingga ke-6 dianggap sebagai fase kritis dimana risiko syok sangat tinggi. Ketika pasien memperlihatkan perbaikan dan mulai sembuh, diperlukan kehati-hatian dalam pemantauan untuk mencegah komplikasi. Penurunan trombosit hingga tingkat sangat rendah ( $<20.00 \text{ sel/mm}^3$ ) dan perdarahan adalah kemungkinan yang perlu diantisipasi selama fase ini.

2) Hepatomegali

Hepatomegali sering ditemukan pada tahap awal penyakit. Proses pembesaran hati dimulai dari tidak teraba menjadi teraba. Kondisi ini bisa membantu memprediksi perkembangan penyakit, tetapi tingkat pembesaran hati tidak senantiasa mencerminkan tingkat keparahan penyakit.

3) Manifestasi Perdarahan

Turunnya jumlah trombosit, vaskulopati dan gangguan fungsi trombosit, dan koagulasi intravaskuler merupakan beberapa hal yang dapat menyebabkan terjadinya perdarahan. Jenis perdarahan yang sering muncul pada kulit antara lain, uji tourniquet positif, petekie, purpura, ekimosis dan perdarahan konjungtiva. Epistaksis, perdarahan gusi, melena, dan hematemesis juga merupakan perdarahan yang mungkin saja dapat terjadi.

4) Syok

Syok merupakan indikator kondisi kritis yang memerlukan penanganan serius sebab dapat berujung pada kematian jika tidak lekas diatasi. Penderita akan mencapai fase kritis dengan renjatan berat dimana nadi dan tekanan darah menjadi tidak terhitung. Renjatan dapat berlangsung cepat dan pulih setelah diberikan penggantian cairan yang tepat, namun pada beberapa kasus, syok dapat berakhir fatal dalam waktu 12-24 jam.

e. Diagnosa Laboratorium

1) Tes serologi

Pemeriksaan serologi dilakukan berdasarkan timbulnya antibodi yang timbul pada penderita infeksi virus dengue (Menteri Kesehatan RI, 2020).

a) Pemeriksaan antigen NS1

NS1 merupakan protein non-struktural dari virus DENV yang berperan penting dalam proses replikasi virus. Kadar NS1 yang tinggi dalam serum menjadikan pemeriksaan ini sebagai opsi utama untuk mengidentifikasi virus DENV, khususnya pada fase akut infeksi. Identifikasi antigen NS1 dapat dilakukan dengan menggunakan metode ELISA dan imunokromatografi (Menteri Kesehatan RI, 2020).

b) Uji serologi IgM/IgG

Uji ini dikerjakan menggunakan plasma atau serum fase konvalesen. IgM meningkat dengan cepat pada infeksi primer, sementara itu kadar IgG mulai menunjukkan peningkatan setelah infeksi hari ke-10. Pada infeksi sekunder, kadar IgG meningkat dengan cepat disertai dengan peningkatan IgM, namun dalam kadar yang lebih rendah dibandingkan infeksi primer (Menteri Kesehatan RI, 2020).

c) Tes Inhibisi Hemagglutinasi

Uji ini didasarkan pada prinsip antibodi terhadap virus dengue melekat pada virus, sehingga mengurangi kapasitas

virus untuk mengaglutinasi sel darah merah (Menteri Kesehatan RI, 2020).

d) Uji Penghambatan

Uji didasarkan pada prinsip menghitung keberadaan antibodi yang mampu membatasi potensi virus untuk menjangkiti sel. Uji ini juga dapat digunakan untuk menentukan serotipe virus dengue yang menginfeksi. Saat infeksi primer, uji ini bisa secara akurat mendeteksi tipe virus yang menyerang tubuh. Saat infeksi sekunder, penentuan serotipe menjadi sukar karena terjadi kenaikan kadar antibodi neutralisasi terhadap 2-4 serotipe virus dengue yang pernah menginfeksi sebelumnya (Menteri Kesehatan RI, 2020).

2) Hematologi

a) Leukosit

Leukosit pada penderita DBD umumnya berada dalam rentang normal, tetapi sering mengalami penurunan dengan dominasi sel neutrofil. Naiknya jumlah sel limfosit atipikal, yang juga dikenal limfosit plasma biru (LPB) lebih dari 4% pada darah tepi biasanya ditemukan di hari ketiga hingga hari ke-7 masa sakit (Kemenkes, 2017).

b) Trombosit

Jumlah trombosit  $\leq 100.000$  sd/ $\mu$ l biasanya ditemukan pada fase awal demam dan mengalami penurunan ringan setelah fase awal. Pemeriksaan trombosit perlu dilakukan secara berulang dalam rentang waktu 4-6 jam hingga konsentrasi trombosit terbukti kembali dalam rentang normal atau kondisi klinis pasien menunjukkan perbaikan (Kemenkes, 2017).

c) Hematokrit

Meningkatnya nilai hematokrit merupakan tanda adanya kebocoran pada pembuluh darah. Secara umum penurunan jumlah trombosit terjadi lebih dahulu sebelum hematokrit meningkat. Hemokonsentrasi dengan meningkatnya hematokrit

sebesar  $\geq 20\%$ , merupakan pertanda meningkatnya permeabilitas kapiler dan perembesan plasma yang signifikan (Menteri Kesehatan RI, 2020).

### 3) Radiologi

Pada rontgen dada dengan letak “*Right Lateral Decubitus*” efusi pleura ringan pada paru kanan dapat terlihat, sedangkan ultrasonografi (USG) digunakan untuk mendeteksi asites, penebalan dinding kandung empedu, dan efusi pleura (Menteri Kesehatan RI, 2020).

## 2. Trombosit

### a. Definisi

Trombosit (platelet) merupakan fragmen sitoplasmik kecil tanpa inti dengan diameter 2-4  $\mu\text{m}$  yang dihasilkan oleh megakariosit. Pada kondisi normal banyaknya trombosit pada apus darah tepi berada dalam rentang 150.000-450.000 sel/ $\mu\text{L}$ . Pematangan trombosit terjadi dalam waktu 7-10 hari di sumsum tulang (Halim & Rifal, 2024). Produksi trombosit oleh sumsum tulang terjadi melalui diferensiasi sel punca menjadi megakariosit. Megakariosit mengalami replikasi inti secara endomitotik, sehingga inti bertambah besar seiring dengan peningkatan jumlah lobus, kemudian volume sitoplasma juga membesar dan menjadi granula, hingga akhirnya trombosit dikeluarkan dalam wujud keping darah. Sintesis trombosit diatur oleh enzim utama, trombopoietin, yang diproduksi di ginjal dan hati. Trombopoietin bekerja melalui reseptor C-MPL dan reseptor lain seperti IL-11. Trombosit memiliki peran krusial dalam hemopoiesis dan koagulasi darah melalui pembentukan sumbat hemostatik pada area cedera pembuluh darah (Sherwood, 2011)

Kelainan perdarahan ditandai oleh rentannya tubuh terhadap perdarahan, hal tersebut dapat disebabkan oleh kelainan pada pembuluh darah atau pada komponen lain darah itu sendiri, seperti trombosit atau faktor pembekuan darah. Saat kondisi normal, darah berada di dalam pembuluh darah (vena, arteri, dan kapiler). Ketika

pendarahan berlangsung, darah akan mengalir keluar dari jaringan pembuluh darah, baik ke dalam maupun ke luar tubuh. Tubuh memiliki mekanisme untuk menghambat atau mengontrol pendarahan dengan melewati beberapa proses. Homeostasis merupakan mekanisme tubuh untuk menghentikan pendarahan pada pembuluh darah yang terluka akibat trauma (Sherwood, 2011).

Proses ini mencakup tiga langkah primer (Hoffbrand, 2005):

1. Konstriksi: penyempitan pembuluh darah guna mengurangi aliran darah ke area yang cedera.
2. Aktivitas trombosit: trombosit, partikel kecil berbentuk tidak teratur dalam darah, berperan dalam pembentukan sumbat sementara di tempat cedera.
3. Aktivitas faktor koagulasi: protein plasma yang terlarut berperan membentuk fibrin, memperkuat sumbat trombosit.

Kelainan pada salah satu atau lebih dari mekanisme di atas dapat memicu perdarahan maupun pembekuan yang ekstrem, dan keduanya dapat berujung pada kematian. Pada penderita DBD terjadi trombositopenia (penurunan jumlah trombosit) yang disebabkan oleh pembentukan antibodi terhadap trombosit. Hal ini dipicu oleh kompleks antigen-antibodi yang terbentuk, yang kemudian merusak atau menghancurkan trombosit, sehingga meningkatkan perdarahan (Taufik dkk., 2007).

b. Penurunan Kadar Trombosit pada DBD

Turunnya jumlah trombosit di bawah 150.000  $\mu\text{l}/\text{dL}$  dikelompokkan sebagai trombositopenia yang merupakan salah satu tanda awal diagnosis untuk suspek DBD. Trombositopenia juga digunakan sebagai indikator untuk memantau terapi pengobatan. Trombositopenia biasanya mulai muncul pada hari ketiga demam dan mencapai puncaknya pada hari keempat dan kelima demam (Aliviameita & Puspitasari, 2019). Menurunnya jumlah trombosit pada infeksi dengue terjadi akibat mekanisme supresi sumsum tulang, destruksi dan pemendekan masa hidup trombosit. Salah satu aspek

utama yang menyebabkan turunnya jumlah trombosit pada pasien DBD yaitu munculnya kompleks imun yang memicu agregasi platelet. Agregat tersebut melintasi sistem retikuloendotelial (RES) dan kemudian dimusnahkan khususnya oleh organ limpa dan hati. Peningkatan destruksi trombosit di perifer juga menjadi faktor yang menyebabkan terjadinya penurunan jumlah trombosit pada pasien DBD (Rena dkk., 2009).

Salah satu indikator penting dalam diagnosis DBD adalah terjadinya penurunan jumlah trombosit di bawah 100.000 sel/ $\mu$ L. menurunnya jumlah trombosit mulai terjadi selama fase demam dan puncaknya pada fase syok. Penurunan jumlah trombosit sering diiringi dengan kenaikan jumlah megakariosit immature dalam bone marrow serta pemendekan masa hidup trombosit, yang diperkirakan disebabkan oleh peningkatan laju destruksi trombosit (Dewi, 2018). Destruksi trombosit terbentuk melalui proses perlekatan antara fragmen C3g, antibodi virus dengue (VD), koagulopati konsumtif dan sekuestrasi trombosit di perifer. Pada infeksi DENV-2, trombosit teraktivasi ditandai dengan meningkatnya ekspresi P-selectin (CD62P) mencakup area pelekatan filopodia, dan dilatasi sistem (Cahyani dkk., 2020).

Infeksi yang disebabkan oleh virus dengue mengakibatkan terjadinya ekspresi protein permukaan sel oleh sel endotel, modifikasi aktivitas transkripsi dan produksi protein. Perubahan ini mencakup protein yang terlibat pada mekanisme inflamasi, apoptosis, dan koagulasi. Sel endotel yang terpapar menghasilkan dan mengeluarkan mediator peradangan seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, *platelet activating factor* (PAF), IL-8, dan RANTES (kemokin tipe cc), yang bekerja secara sinergis dengan limfokin, histamin, C3a dan C5a guna menciptakan endotel vaskular transien yang memicu kebocoran plasma. Di samping itu, sel dendritik yang terjangkit juga menyebabkan peningkatan permeabilitas melalui down-regulasi molekul adhesi sel endotel platelet-1 (PECAM-1), pengurangan ekspresi VE-cadherin, serta re-

organisasi F-actin. Infeksi DENV pada sel endotel juga meningkatkan regulasi *matrix metalloproteinase-2* (MMP-20) yang memperparah permeabilitas vaskular dan mengakibatkan kebocoran plasma yang khas pada DBD (Cahyani dkk., 2020).

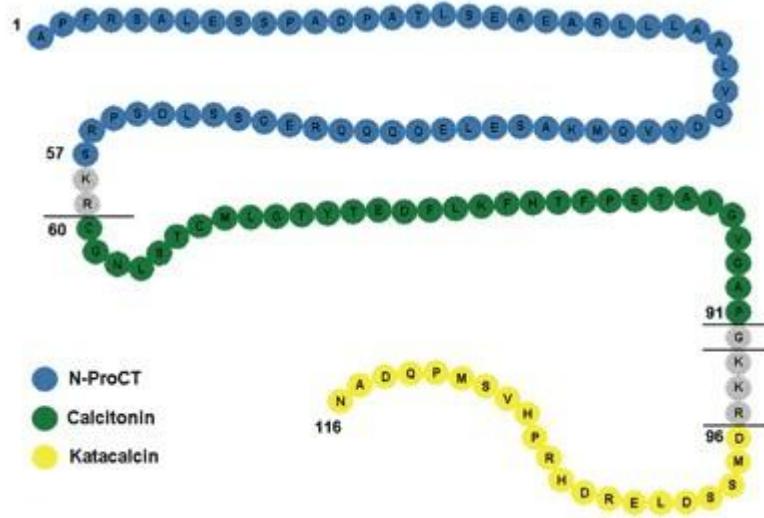
### 3. Procalcitonin

#### a. Definisi

Procalcitonin merupakan suatu prekursor hormon calcitonin yang berperan dalam mengatur kadar kalsium darah. PCT tersusun dari 116 asam amino dan memiliki massa sekitar 13kDa (Purwitasari dkk., 2017). Procalcitonin disintesis di dalam sel C kelenjar tiroid menjadi pro hormon calcitonin yang memiliki fungsi khusus dan mengatur kadarnya dengan sangat tepat. Pada kondisi tubuh yang normal, kadar PCT menjadi sangat rendah, yaitu kurang dari 0,1 ng/ml (Wardhani, 2020). Kadar procalcitonin akan meningkat dalam 6-12 jam dan akan memperoleh puncaknya dalam 8- 24 jam setelah infeksi dan akan bertahan sepanjang peradangan masih berlangsung. Kadar procalcitonin akan cepat turun hingga separuhnya setelah infeksi terkontrol oleh sistem imun atau dengan terapi antibiotik (Dewi, 2018).

#### b. Struktur

*Procalcitonin* adalah prekursor hormon *calcitonin* yang dihasilkan oleh gen CALC-1 yang berada di kromosom 11. Molekul ini terdiri dari 116 asam amino yang memiliki berat molekul sekitar 13kDa. *Procalcitonin* dihasilkan dari sel-sel neuroendokrin yang berada di pankreas, paru-paru dan kelenjar tiroid. *Procalcitonin* terdiri atas tiga jenis molekul yaitu *calcitonin* (31 amino acids), *katacalcin* (21 amino acids) dan *amino-procalcitonin* (57 amino acids) (Wardhani, 2020).



Sumber: Procalcitonin and other biomarkers, 2020

Gambar 2. 1 Struktur procalcitonin

Procalcitonin secara normal diproduksi oleh sel C di kelenjar tiroid sebagai prekursor hormon calcitonin, dan dikonversi oleh enzim *prohormone convertase 1/3* (PC1/3) dan *prohormone convertase 2* (PC2) menjadi bentuk aktifnya. Namun saat terjadi infeksi produksi procalcitonin dapat meluas ke beragam sel parenkim, termasuk di paru-paru, liver dan ginjal. Produksi ini menjadi respons terhadap *endotoxin* dan *proinflammatory cytokines* seperti IL-1 $\beta$ , IL-6 dan TNF- $\alpha$  yang dihasilkan selama proses peradangan. Karena jaringan-jaringan tersebut tidak memiliki enzim konversi yang diperlukan, procalcitonin tidak berubah menjadi calcitonin, sehingga terjadi akumulasi procalcitonin dalam sirkulasi darah. Oleh karena itu, kadar procalcitonin meningkat tajam saat terjadi inflamasi berat (Supit, 2021).

### c. Mekanisme

Proses inflamasi dimulai sebagai respons terhadap trauma atau infeksi jaringan, hal tersebut bertujuan untuk mencegah kerusakan lebih lanjut dan mendukung proses perbaikan. Makrofag berperan sebagai inisiator dengan melepaskan *proinflammatory cytokines* seperti *Interleukin-1 Beta* (IL)-1 $\beta$ , *Interleukin-6* (IL-6) dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF) yang dapat memantau perpindahan leukosit menuju area yang terdampak dan memicu reaksi peradangan. Peningkatan procalcitonin merupakan respons terhadap infeksi bakteri, dimana

*endotoxin* bakteri dan *proinflammatory cytokines* seperti (IL)-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF memicu sel C tiroid untuk mengoptimalkan pembentukan procalcitonin, akan tetapi pada infeksi virus sintesis procalcitonin akan dibatasi oleh interferon (INF-  $\gamma$ ) yang meningkat selama terjadinya infeksi virus (Lippi & Plebani, 2020).

Pada infeksi virus yang disebabkan oleh virus dengue, meskipun INF- $\gamma$  juga terlibat dalam respons imun terhadap virus, namun peningkatannya tidak sebanding dengan peningkatan TNF- $\alpha$ . Peningkatan TNF- $\alpha$  yang signifikan disebabkan karena adanya respons inflamasi yang dipicu oleh kerusakan endotel dan aktivasi sistem imun sehingga kadar procalcitonin tetap mengalami peningkatan (Purwitasari dkk., 2017; Siskayani dkk., 2019).

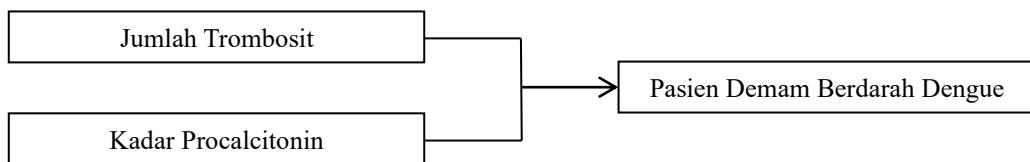
#### 4. Hubungan Jumlah Trombosit dan Procalcitonin Pada Pasien DBD

Pada pasien demam berdarah dengue (DBD), terjadi aktivasi sistem imun yang masif akibat infeksi virus dengue, yang memicu reaksi inflamasi sistemik. Proses ini menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular, destruksi trombosit di organ retikuloendotelial seperti limpa, serta penurunan produksi trombosit di sumsum tulang. Akibatnya, terjadi trombositopenia yang menjadi salah satu ciri khas klinis DBD (Rena dkk., 2009). Di sisi lain, aktivasi inflamasi juga memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti *interleukin-6* (IL-6), *tumor necrosis factor-  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), dan *interleukin-1 $\beta$*  (IL-1 $\beta$ ). Sitokin-sitokin ini dapat menginduksi ekspresi gen CALC-1 di berbagai jaringan non-tiroid seperti hati, paru, dan ginjal, yang kemudian menghasilkan procalcitonin. Tidak seperti kondisi normal di kelenjar tiroid, jaringan non-tiroid tidak dapat mengonversi procalcitonin menjadi calcitonin, sehingga kadar procalcitonin meningkat dalam darah (Khanna dkk., 2025).

### B. Kerangka Teori



### C. Kerangka Konsep



### D. Hipotesis

- $H_0$ : Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah trombosit dengan kadar procalcitonin pada pasien demam berdarah dengue
- $H_A$ : Terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah trombosit dengan kadar procalcitonin pada pasien demam berdarah dengue