

2. Mengevaluasi manifestasi klinis perdarahan yang teridentifikasi pada data rekam medis pasien DBD anak periode Januari 2013 – Desember 2014 di Rumah Sakit Al-Islam Bandung.
3. Menganalisis ada atau tidaknya hubungan antara trombositopenia dengan manifestasi klinis perdarahan pada pasien DBD anak periode Januari 2013– Desember 2014 di Rumah Sakit Al-Islam Bandung.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi yang bermanfaat untuk khasanah pengetahuan bagi mahasiswa kedokteran maupun mahasiswa kesehatan lainnya.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat memberikan masukan pada klinisi untuk menunjang diagnosis, membantu perencanaan tata laksana pada pasien demam berdarah dengue yang akan diberikan dilihat dari gambaran pemeriksaan fisik penderita kasus demam berdarah dengue bagi para klinisi dan pelayan kesehatan lainnya.

BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

2.1 Demam Berdarah Dengue

2.1.1 Definisi

Demam berdarah dengue merupakan penyakit menular yang ditransmisikan oleh nyamuk *Aedes Aegypti*.¹ Demam berdarah dengue ditandai dengan empat kriteria WHO yaitu demam tinggi atau baru saja mengalami demam tinggi selama 2-7 hari, terdapat manifestasi perdarahan, trombositopenia (jumlah trombosit $<100.000/\text{mm}^3$), dan terdapat tanda peningkatan permeabilitas vaskular.¹¹ Setelah periode inkubasi, Demam Berdarah Dengue mulai diikuti oleh 3 fase yaitu fase demam, fase kritis, dan fase penyembuhan.¹²

2.1.2 Epidemiologi

Demam Berdarah Dengue telah menyebar di lebih dari 110 negara. Menurut perkiraan WHO sekitar 50 juta sampai dengan 100 juta orang terinfeksi DBD setiap tahunnya.¹

Demam berdarah dengue pertama kali dilaporkan di Indonesia pada tahun 1968 di Surabaya dengan jumlah penderita 58 orang dengan kematian 24 orang atau sekitar 41,3 % dari total jumlah penderita. Di Indonesia, demam berdarah dengue telah menjadi permasalahan kesehatan masyarakat sejak 45 tahun terakhir. Terhitung sejak tahun 1968 sampai saat ini DBD telah menyebar sekitar 88% dari jumlah kabupaten/kota di Indonesia. Data menunjukkan bahwa Indonesia telah menjadi endemis demam berdarah dengue dari tahun 1968 hingga saat ini. Angka kesakitan demam berdarah dengue sejak tahun 1968 hingga saat ini terus meningkat. Angka kematian demam berdarah dengue pada permulaan terjadinya kasus di Indonesia sangat tinggi yaitu sekitar 41,3% pada tahun 1968 dan berangsur-angsur menurun hingga 0,7% pada tahun 2013.²

Di Jawa Barat angka kesakitan demam berdarah dengue pada tahun 2013 sekitar 47,29 per 100.000 penduduk. Laju kematian demam berdarah dengue di Jawa Barat pada tahun 2013 sekitar 0,6%. Di Kota Bandung sendiri jumlah pasien demam berdarah dengue yang dilaporkan sebanyak 4.311 orang. Data tersebut diambil pada tahun 2006.¹³ Demam berdarah dengue sering terjadi pada anak-anak.²

2.1.3 Etiologi

Demam Berdarah Dengue disebabkan oleh virus Dengue dari genus *Flavivirus* dari keluarga *Flaviviridae*. Virus ini bereplikasi pada arthropod dan sel vertebrata.⁴ Virus Dengue memiliki taksonomi^{12,14}

Group : ssRNA kecil
 Family : *Flaviviridae*
 Genus : *Flavivirus*
 Spesies : *Dengue Virus*

Terdapat empat serotipe virus Dengue, infeksi salah satu serotipe dapat membentuk antibodi terhadap serotipe tersebut, tetapi proteksi silang antar serotipe hanya berlangsung singkat. Reinfeksi oleh virus dengan serotipe yang berbeda setelah serangan pertama cenderung mengakibatkan penyakit yang lebih berat,¹⁵ sehingga orang-orang yang tinggal di daerah endemik bisa terinfeksi oleh tiga, mungkin empat serotipe dengue seumur hidup mereka.¹⁶

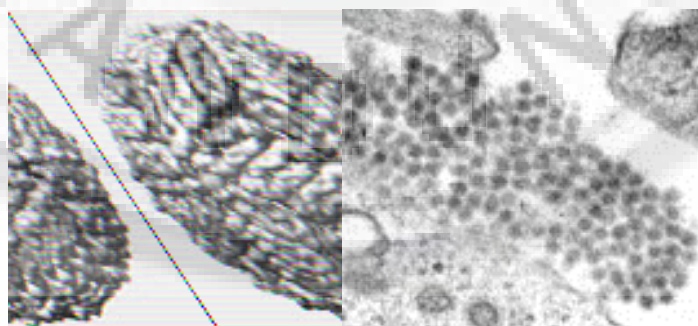
2.1.3.1 Virus

Demam Berdarah Dengue disebabkan oleh virus Dengue yang termasuk kelompok B *Arbovirus* yang sekarang dikenal sebagai genus *Flavivirus* dari keluarga *Flaviviridae*.¹⁵ Terdapat empat jenis serotipe yaitu DENV-1, DENV-2,

DENV-3, dan DENV-4. Virus ini ditransmisikan oleh nyamuk *Aedes Aegypti* yang pertama kali dikemukakan oleh *Bancroft* pada tahun 1906.¹⁷

Virus Dengue menunjukkan karakteristik yang sama dengan *Flavivirus* lain. Virus Dengue memiliki genom RNA rantai tunggal yang berbentuk sferis dan terbungkus oleh selaput lemak. Virionnya berukuran relatif kecil sekitar 40-50 nm. Strukturnya dapat dilihat pada gambar 2.1. Genom *Flavivirus* mempunyai panjang kira-kira 11.000 bases.^{12,16}

Virus Dengue tersusun atas 3 protein struktural dan 7 protein non-struktural.¹⁶ Protein struktural yang terdiri dari protein selubung (E), protein pre-membran (prM) dan protein inti (C) merupakan 25% dari total protein. Protein non-struktural merupakan sebagian besar (75%) terdiri dari 7 non-struktural protein NS-1, NS-2a, NS-2b, NS-3, NS-4a, NS-4b, NS-5. Dalam merangsang pembentukan antibodi diantara protein struktural, urutan imunogenitas tertinggi adalah protein E kemudian diikuti protein prM dan C, sedangkan protein non-struktural yang berperan adalah NS-1.^{12,18}



Gambar 2.1 Partikel Virus Dengue dan Gambar Mikroskopik dari Virus Dengue

Dikutip dari :Virus Dengue Net.Com¹⁹

2.1.3.2 Vektor

Virus Dengue ditularkan kepada manusia melalui gigitan nyamuk yang infeksi. Nyamuk ini tersebar luas diseluruh dunia terutama daerah yang beriklim tropis dan subtropis. Distribusi nyamuk ini dibatasi oleh ketinggian, biasanya tidak ditemukan di daerah dengan ketinggian diatas 1000 meter.¹²

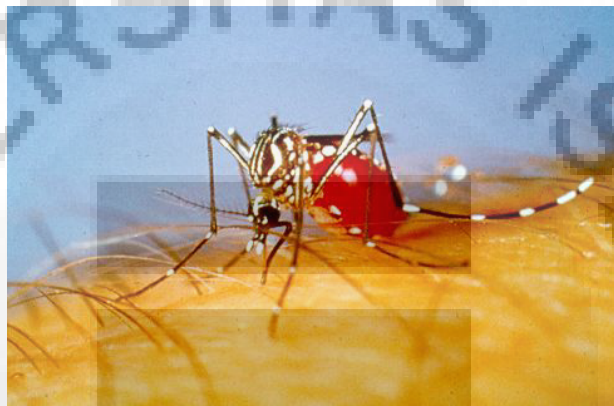
Nyamuk penular disebut vektor, yaitu nyamuk *Aedes* dari subgenus *stegomyia*. Vektor adalah hewan *arthropoda* yang dapat berperan sebagai penular penyakit. Vektor DBD di indonesia adalah nyamuk *Aedes aegypti* sebagai vektor utama dan *Aedes albopictus* sebagai vektor sekunder. Spesies tersebut termasuk nyamuk pemukiman, stadium pradewasanya mempunyai habitat berkembangbiakan di tempat penampungan air/wadah yang berada di permukaan dengan air yang relatif jernih. Nyamuk *Aedes aegypti* lebih banyak ditemukan berkembang-biak di tempat-tempat penampungan air buatan seperti bak mandi, ember, vas bunga, dan sejenisnya di dalam rumah meskipun juga ditemukan di luar rumah, sedangkan nyamuk *Aedes albopictus* lebih banyak ditemukan di tempat penampungan air alami di luar rumah, seperti di kelopak bunga, lubang pohon, potongan bambu, dan lain sebagainya.³

Nyamuk *Aedes sp* mengalami metamorfosis sempurna, yaitu telur – jentik – kepompong - nyamuk. Pertumbuhan dari telur menjadi dewasa berlangsung selama 9-10 hari. Umur nyamuk betina dapat mencapai 2-3 bulan.²⁰

Nyamuk tersebut memiliki karakteristik yaitu berwarna belang, hitam putih. Gambarannya bisa dilihat pada gambar 2.2. Nyamuk ini juga bersifat *anthrofilik*, artinya lebih memilih menghisap darah manusia. Disamping itu juga bersifat *multiple feeding*, artinya untuk memenuhi kebutuhan darah sampai kenyang dalam satu periode siklus *gonotropik* biasanya menghisap darah

beberapa kali. Hal ini mengakibatkan satu individu nyamuk yang infeksi dalam satu periode waktu dapat menularkan virus kepada lebih dari satu orang.³

Nyamuk *Aedes sp* merupakan nyamuk yang hidup pada temperatur udara paling rendah sekitar 10°C. Kemampuan terbang nyamuk betina rata-rata 40 meter, maksimal 100 meter, namun secara pasif misalnya karena angin atau terbawa kendaraan dapat berpindah lebih jauh.²⁰



Gambar 2.2 Nyamuk Betina *A. Aegypti*

Dikutip dari Guideline for Clinical Management of Dengue Fever, Dengue Haemorrhagic Fever and Dengue Shock Syndrome, Delhi, India.²¹

2.1.3.3 Transmisi virus *Dengue*

Penyakit DBD ditularkan oleh nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* yang membawa virus Dengue.^{3,12} Nyamuk ini mendapat virus Dengue sewaktu menggigit dan menghisap darah manusia yang terinfeksi virus Dengue.⁷ Virus yang terhisap oleh nyamuk tersebut kemudian menginfeksi *mid-gut* nyamuk tersebut dan menyebar secara sistemik di tubuh nyamuk selama 8-12 hari untuk inkubasi. Inkubasi ekstrinsik ini dipengaruhi oleh temperature yang tepat bagi nyamuk dan virus Dengue.¹² Di dalam tubuh nyamuk, virus akan memperbanyak diri dan tersebar di seluruh bagian tubuh nyamuk terutama air liurnya sehingga nyamuk dapat menularkan virus kepada manusia melalui gigitannya. Virus ini akan tetap berada di tubuh nyamuk sepanjang hidupnya.⁷

Setelah periode inkubasi ekstrinsik, virus Dengue bisa ditularkan kepada manusia melalui gigitan nyamuk yang terinfeksi. Penularan ini terjadi karena ketika nyamuk menusuk sebelum menghisap darah, nyamuk akan mengeluarkan air liur melalui alat tusuknya yang disebut *probocis* agar darah yang diisap tidak membeku. Bersama air liur inilah virus Dengue mulai ditularkan kepada manusia.

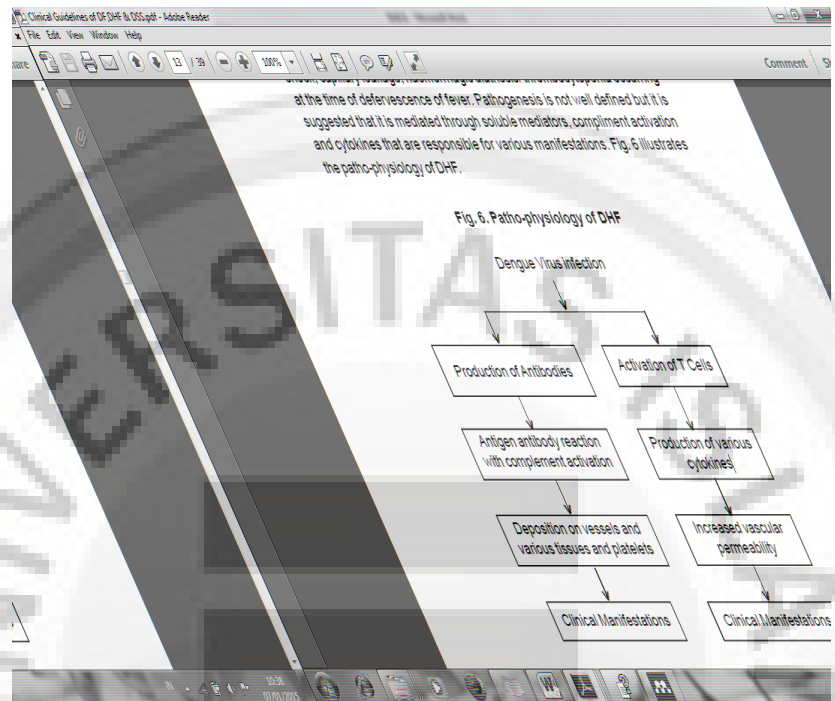
2.1.4 Imunopatogenesis

Di dalam tubuh manusia virus berkembang biak di sistem *retikuloendotelial*, dengan target utama virus adalah *APC (Antigen Presenting Cell)*. Kemudian APC akan mengenalkan virus kepada *MHC Class II (Major Histopatibility Complex Class II)* dan kemudian akan mengaktifkan sel T dan terjadilah serangkaian reaksi imunitas serta mengeluarkan mediator-mediator inflamasi.²²

Patogenesis dari DBD masih belum sepenuhnya dimengerti.²³ Dua teori yang digunakan untuk menjelaskan perubahan patogenesis dari DBD adalah teori

infeksi sekunder dan *hypothesis antibody dependent enhancement*.²⁴

Mekanismenya bisa dilihat pada gambar 2.3.

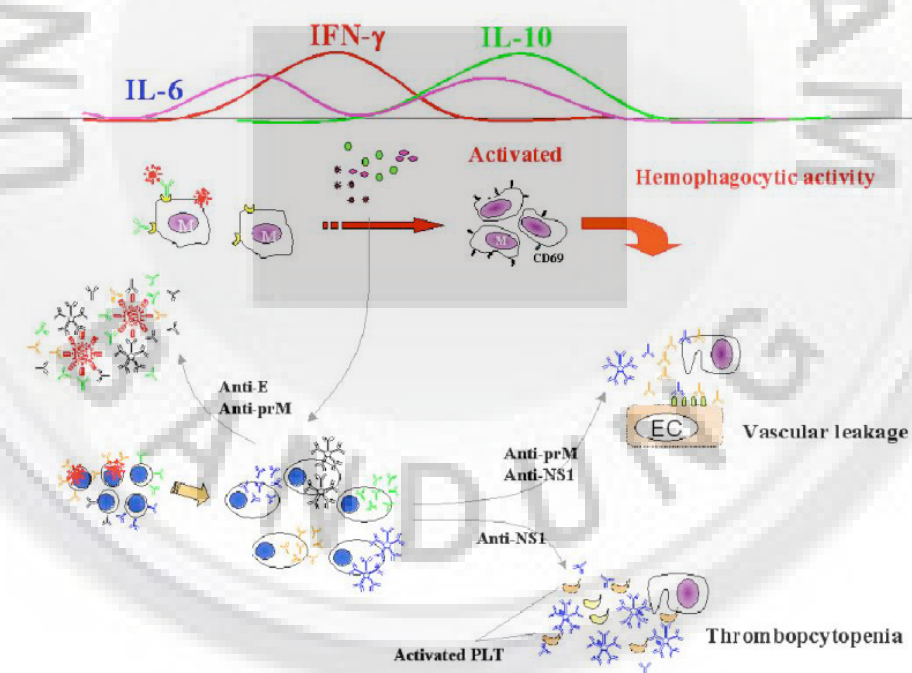


Gambar 2.3 Immuno-patogenesis DBD

Dikutip dari Guideline for Clinical Management of Dengeu Fever, Dengeu Haemorrhagic Fever and Dengeu Shock Syndrome, Delhi, India.²¹

Patogenesis dari infeksi virus DEN melibatkan sel T. Aktivasi sel T yang spesifik untuk dengue meningkat. Sel T, terutama *cross-reactive T cells*, memproduksi sitokin seperti IFN- γ , IL-2, dan TNF- α . TNF- α juga diproduksi oleh monosit yang telah teraktivasi. *Cascade* komplemen diaktifkan melalui kompleks virus antibodi melalui beberapa sitokin untuk melepaskan C3a dan C5a yang memiliki efek langsung terhadap permeabilitas vaskular. Efek sinergis dari IFN- γ , TNF- α dan protein komplemen yang aktif akan menyebabkan kebocoran plasma dan aktivasi sistem imun yang berlebihan setelah infeksi virus dengue, hal ini tidak hanya melibatkan respon imun untuk membersihkan virus, tetapi juga menyebabkan produksi yang berlebihan dari sitokin yang mempengaruhi monosit,

sel endotel, dan hepatosit, seperti produksi abnormal autoantibodi pada platelet dan sel endotel. Autoantibodi yang dikenal dengan nama NS1 dan prM, dipercaya bahwa NS1 dihasilkan oleh sel pejamu yang terinfeksi virus Dengue yang akan mengaktifkan sistem komplemen. Adanya molekular mimikri antara sel endotel dan platelet dengan NS1 atau prM dari virus dengue akan menjelaskan reaksi silang yang terjadi pada anti NS1 atau antibodi prM dengan sel pejamu dan berperan penting dalam penyerangan trombosit dan sel endotel selama perjalanan ini.²⁵ Dan juga terdapatnya deposisi imun kompleks IgM dan IgG sel *anti-endotelial* yang melekat pada permukaan trombosit menyebabkan destruksi trombosit oleh sel *retikulo-endotelial* dan menyebabkan *trombositopenia*.²⁵ Skema bisa dilihat pada gambar 2.4.



Gambar 2.4 Autoantibodi yang Berhubungan Immunopatogenesis DBD

Dikutip dari : Lange²³

2.1.5 Patofisiologi

Terdapat dua perubahan patofisiologis utama yang terjadi pada kondisi DBD. Perubahan yang pertama yaitu peningkatan permeabilitas vaskular yang meningkatkan kehilangan plasma dari kompartemen vaskular, keadaan ini yang menyebabkan kebocoran plasma sehingga terjadi hemokonsentrasi, hipotensi, dan tanda syok lain. Perubahan kedua adalah gangguan hemostasis yang mencakup peningkatan permeabilitas vaskular, trombositopenia, dan koagulopati.¹²

Hemokonsentrasi dapat dilihat dengan peningkatan hematokrit dan merupakan salah satu indikator terjadinya kebocoran plasma. Trombositopenia menunjukkan terjadinya pendarahan.¹⁶ Trombositopenia diduga terjadi karena adanya reaksi silang antara antigen virus dengan antibodi sel pejamu. Sehingga menyebabkan terjadinya deposisi kompleks imun di permukaan trombosit. Hal tersebut menyebabkan destruksi trombosit oleh sel *retikulo-endotelial* dan menyebabkan trombositopenia.²⁵ Manifestasi perdarahan pada DBD ditandai dengan petekie, purpura, ekimosis, epistaksis, pendarahan gusi, melena, dan sebagainya.⁸

2.1.6 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis bervariasi dan dipengaruhi oleh umur pasien. Bayi dan anak yang masih kecil diikuti dengan gejala demam selama 1-5 hari, faringitis, rinitis, dan batuk ringan. Kasus pada anak yang lebih besar dan dewasa mengalami demam yang tiba-tiba, dengan suhu yang meningkat cepat hingga 39,4-41,1°C. Biasanya diikuti dengan nyeri di dahi dan belakang mata dan nyeri punggung.²³ Gejala perdarahan seperti perdarahan di kulit, perdarahan di mukosa, saluran cerna dan saluran kemih bisa terjadi.¹⁶

Setelah periode inkubasi, keluhan penyakit mulai muncul dan secara bertahap diikuti tiga fase, yaitu fase demam, fase kritis, dan fase penyembuhan.¹²

1) Fase demam

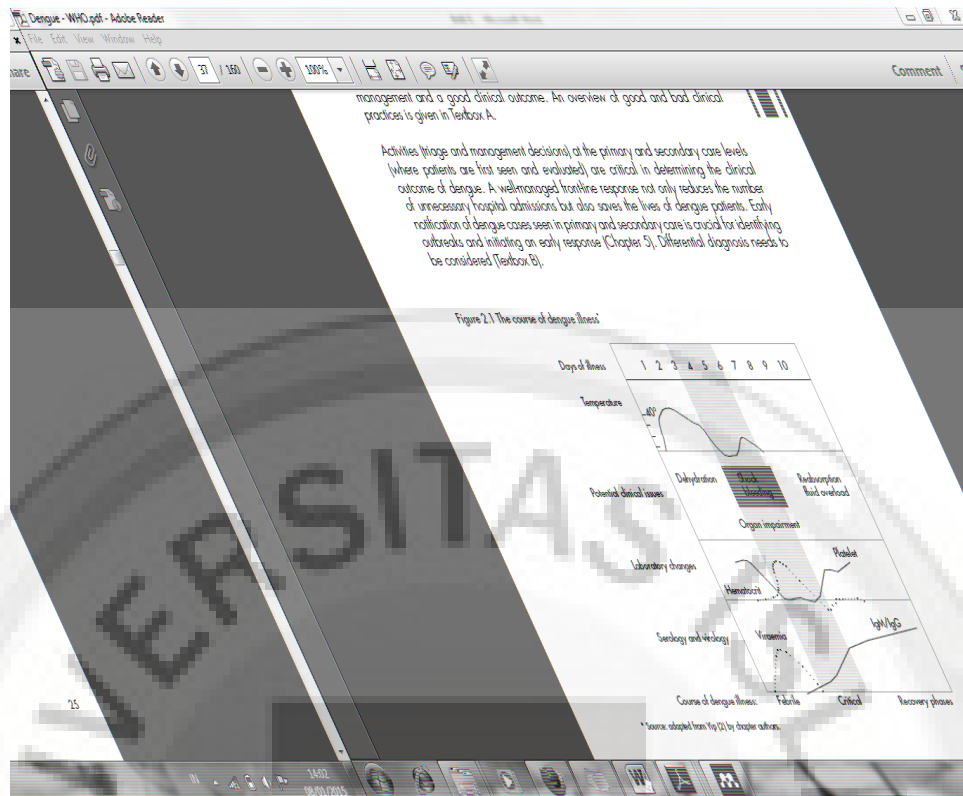
Fase ini dikarakteristikan dengan demam tinggi yang mendadak selama 2-7 hari. Sering disertai muka merah, *erythema* kulit, nyeri seluruh tubuh, *mialgia*, *artralgia*, dan sakit kepala. Pada beberapa kasus sering disertai sakit tenggorokan, injeksi faring dan injeksi *conjunctiva*, *anorexia*, mual dan muntah. Pada fase ini ditemukan tanda-tanda perdarahan seperti *petekie* perdarahan mukosa. Perdarahan pada saluran reproduksi dan saluran pencernaan jarang terjadi.¹²

2) Fase kritis

Terjadi pada hari sakit ke 3-7. Ditandai dengan perubahan suhu disertai peningkatan permeabilitas kapiler dan timbulnya kebocoran plasma yang biasanya berlangsung selama 24-48 jam. Kebocoran plasma sering didahului oleh *leukopenia* yang *progresif* disertai dengan penurunan kadar trombosit. Pada fase ini dapat terjadi syok, perdarahan yang parah, dan kegagalan organ.¹²

3) Fase pemulihan

Jika pasien dapat selamat dari 24-48 jam fase kritis, maka terjadi pengembalian cairan dari *ekstravaskular* ke *intervaskular* secara perlahan-lahan pada 48-72 jam selanjutnya. Keadaan umum pasien membaik, nafsu makan pulih, *hemodinamik* stabil dan *diuresis* kembali normal.¹² Perjalanan penyakitnya lebih dijelaskan pada gambar 2.5.



Gambar 2.5 Perjalanan Penyakit DBD

Dikutip dari Dengue Guideline for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. New Edition 2009. Geneva. WHO¹²

2.1.6.1 Manifestasi Klinis Perdarahan

Perdarahan pada DBD disebabkan oleh vaskulopati, trombositopenia (<150.000) dan gangguan fungsi trombosit, serta koagulasi intravaskular yang menyeluruh. Jenis perdarahan yang paling sering terjadi adalah perdarahan kulit seperti petekie, purpura, ekimosis dan perdarahan gusi. Petekie merupakan tanda perdarahan yang paling sering ditemukan.²⁵ Tanda perdarahan lain yang sering ditemukan yaitu epistaksis, melena dan hematemesis.²⁶

1) Petekie

Bintik perdarahan dari *arteriole* atau *venule* yang berwarna merah, sebesar ujung jarum atau ujung pena.⁶

2) Purpura

Pendarahan didalam kulit, membran mukosa, organ internal, dan jaringan lainnya, berwarna merah dan berukuran ± 1 cm.⁶

3) Ekimosis

Bentuk dari perdarahan yang lebih besar dari purpura, berukuran >1 cm berbentuk irregular di area pendarahan di kulit, asalnya biru-kehitaman, dan berubah menjadi hijau-kecoklatan atau kekuningan.⁶

4) Epistaksis

Pendarahan dari hidung.⁶

5) Melena

Feses berwarna hitam yang diakibatkan oleh pendarahan di saluran gastrointestinal.⁶

6) Perdarahan gusi

Pendarahan pada gusi.²⁷

2.1.7 Klasifikasi dan Kriteria Diagnosis

Telah disepakati bahwa Dengue adalah suatu penyakit yang memiliki presentasi klinis yang bervariasi dengan perjalanan penyakit dan luaran yang tidak dapat diramalkan.¹²

Klasifikasi kasus yang disepakati sekarang berdasarkan panduan WHO tahun 2009 adalah Dengue tanpa tanda bahaya (*dengue without warning sign*), Dengue dengan tanda bahaya (*dengue with warning sign*) dan Dengue berat (*severe dengue*).¹²

Kriteria Dengue dengan atau tanpa tanda bahaya¹² :

1) Kemungkinan Dengue¹²

a. Bertempat tinggal di atau bepergian ke tempat endemik DBD

b. Demam disertai dari dua hal berikut :

- Mual, muntah
- Ruam
- Sakit dan nyeri
- Uji *Tourniquet* positif
- *Leukopenia*
- Adanya tanda bahaya

2) Tanda bahaya¹²

- a. Nyeri perut atau nyeri tekan di perut
- b. Muntah berkepanjangan
- c. Terdapat akumulasi cairan
- d. Perdarahan mukosa
- e. Letargi, lemah
- f. Pembesaran hati > 2 cm

- g. Kenaikan hematokrit seiring dengan penurunan jumlah trombosit yang cepat.

Dengue dengan konfirmasi laboratorium (penting bila bukti kebocoran plasma tidak jelas).

Kriteria Dengue berat¹² :

- 1) Kebocoran plasma yang berat sehingga mengakibatkan
 - a. Syok (*syndrome shock dengue*).
 - b. Akumulasi cairan dengan gangguan pernafasan.
- 2) Perdarahan yang berat
Sesuai pertimbangan klinisi.
- 3) Gangguan organ berat
 - a. Hati : AST atau ALT \geq 1000.
 - b. Sistem syaraf pusat : gangguan kesadaran.
 - c. Gangguan jantung dan organ lain.¹²

Sedangkan klasifikasi derajat keparahan DBD berdasarkan panduan WHO tahun 1997 dijelaskan lebih rinci pada tabel 2.1.

Tabel 2.1 Derajat Keparahan DD/DBD²¹

DD/DBD	Grade	Tanda/gejala	Temuan Laboratorium
DD		Demam disertai dua hal berikut -Nyeri Kepala -Nyeri <i>retro-orbital</i> - <i>Myalgia</i> - <i>Arthralgia</i>	Leukopenia, trombositopenia
DBD	I	Kriteria diatas untuk DD ditambah dengan uji <i>tourniquet</i> positif dan bukti kebocoran plasma.	Trombositopenia : kadar trombosit kurang dari 100.000/ μ L. Hematokrit meningkat 20% atau lebih.
DBD	II	Tanda dan gejala diatas ditambah dengan bukti adanya	Trombositopenia : kadar trombosit kurang dari 100.000/ μ L.

		perdarahan spontan pada kulit dan organ (melena, epistaksis, perdarahan gusi,dll) dan nyeri perut.	Hematokrit meningkat 20% atau lebih.
DBD	III	Tanda dan gejala diatas ditambah kegagalan sirkulasi (denyut lemah, hipotensi, ekstremitas dingin, dan lunglai)	Trombositopenia : kadar trombosit kurang dari 100.000/ μ L. Hematokrit meningkat lebih dari 20%
DBD	IV	Syok dengan denyut nadi dan tekanan darah yang tidak terdeteksi.	Trombositopenia : kadar trombosit kurang dari 100.000/ μ L. Hematokrit meningkat lebih dari 20%

2.1.8 Diagnosis

Langkah penegakkan diagnosis suatu penyakit seperti anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang tetap berlaku pada penderita infeksi dengue. Riwayat penyakit yang harus digali adalah saat mulai demam/sakit, tipe demam, jumlah asupan per oral, adanya tanda bahaya, diare, kemungkinan adanya gangguan kesadaran, *urine output*, juga adanya orang lain di lingkungan kerja atau rumah yang sakit serupa.¹²

Pemeriksaan fisik selain tanda vital, juga pastikan kesadaran penderita, status hidrasi, status hemodinamik sehingga tanda-tanda syok dapat dikenal lebih dini, adalah takipnea, pernafasan Kusmaul, efusi pleura, apakah ada hepatomegali, asites, atau kelainan abdomen lainnya, cari adanya ruam atau petekie atau tanda perdarahan lainnya, bila tanda perdarahan spontan tidak ditemukan maka lakukan uji *tourniquet*.²¹

Pemeriksaan laboratorium yang perlu dilakukan adalah pemeriksaan hematokrit dan nilai hematokrit yang tinggi (sekitar 50 % atau lebih) menunjukkan adanya kebocoran plasma, selain itu hitung trombosit cenderung memberikan hasil yang rendah.¹²

Diagnosis konfirmatif diperoleh melalui pemeriksaan laboratorium, yaitu isolasi virus, deteksi antibodi dan deteksi antigen atau RNA virus. Imunoglobulin M (Ig M) biasanya dapat terdeteksi dalam darah mulai hari ke-5 onset demam, meningkat sampai minggu ke-3 kemudian kadarnya menurun. Ig M masih dapat terdeteksi hingga hari ke-60 sampai hari ke-90. Pada infeksi primer, konsentrasi Ig M lebih tinggi dibandingkan pada infeksi sekunder. Pada infeksi primer, Imunoglobulin G (Ig G) dapat terdeteksi pada hari ke -14 dengan titer yang rendah (<1:640), sementara pada infeksi sekunder IgG sudah dapat terdeteksi pada hari ke-2 dengan titer yang tinggi (> 1 :2560) dan dapat bertahan seumur hidup.²¹

2.2 Hemostasis

Hemostasis adalah suatu proses yang kompleks dari tubuh yang secara spontan menghentikan pendarahan dan mempertahankan darah dalam keadaan tetap cair di kompartemen pembuluh darah.⁶ Peranan utama dari sistem hemostasis yaitu untuk mempertahankan keseimbangan kecenderungan tubuh terhadap pendarahan dan pembekuan darah.⁶ Skemanya dapat dilihat pada gambar 2.6.

Gambar 2.6 Hemostasis : Suatu sistem yang Seimbang

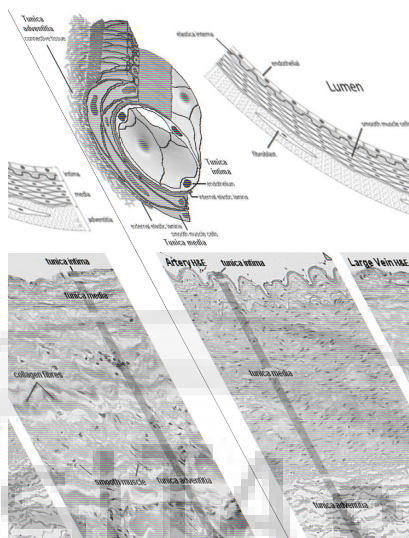
Dikutip dari : harmening.⁶

Terdapat dua tahapan hemostasis, yaitu hemostasis primer dan hemostasis sekunder. Hemostasis primer merupakan respon terhadap kerusakan pembuluh darah sehingga menghasilkan sumbatan trombosit pada tempat kerusakan pembuluh darah. Hemostasis sekunder meliputi aktivasi enzimatik dari protein koagulasi untuk menghasilkan fibrin dari fibrinogen untuk memperkuat sumbatan yang rapuh yang dibentuk selama hemostasis primer.⁶

Hemostasis dipertahankan dan diregulasi oleh pembuluh darah (sistem vaskular), trombosit/platelet, protein koagulasi, dan fibrinolisis.⁶

2.2.1 Sistem Vaskular

Pembuluh darah memiliki struktur yang dirancang untuk terlibat dalam proses hemostasis. Struktur pembuluh darah yaitu terdapat lapisan luar (*tunika adventitia*), lapisan tengah (*tunika media*), dan lapisan dalam (*tunika intima*).⁶ Struktur ini dapat dilihat pada gambar 2.7.



Gambar 2.7 Struktur Pembuluh Darah

Dikutip dari : biologipedia²⁸

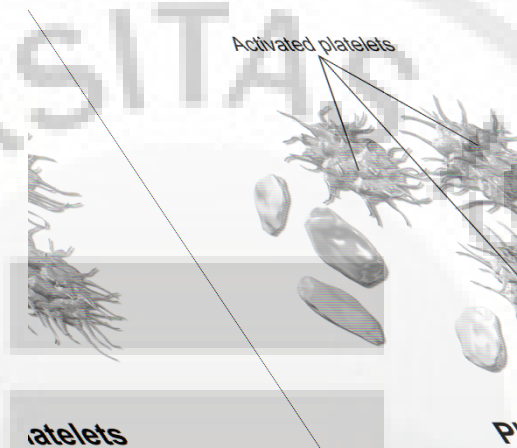
Peranan pembuluh darah dalam hemostasis yaitu melalui sintesis dan sekresi suatu vasodilator prostacyclin (PGI_2), sekresi jaringan pengaktivasi plasminogen (t-PA), meng-inaktivasi dan pembersihan *trombin*, meng-aktivasi dari kofaktor *trombomodulin* pada aktivasi *thrombin-dependent* protein C, dan penghancuran dari substansi yang *proagregasi* seperti *adenosine diphosphate* (ADP) dan *vasoactive amines*.²⁹

Ketika lapisan *endotelium* mengalami kerusakan, sistem pembuluh darah berperan dalam mencegah dan menghentikan pendarahan dengan cara *vasokonstriksi* dengan cepat, mengalihkan aliran darah, menginisiasi aktivasi trombosit, dan mengaktivasi sistem koagulasi.⁶

2.2.2 Trombosit/Platelet

Trombosit merupakan komponen sel darah yang berbentuk *discoid* yang dihasilkan dari *megakaryocyt* di sumsum tulang yang memiliki diameter sekitar 2-4 μm .^{6,30} Struktur trombosit dapat dilihat pada gambar 2.8. Pada pewarnaan

Wright's, trombosit terlihat sebagai suatu sel yang berwarna biru pucat dengan *granula azurophilic* yang jelas.⁶ Selama *megakaryocytopoiesis*, jarak dari *megakaryoblast* bisa menghasilkan trombosit yang matang sekitar 1 minggu. Sekitar 70% dari trombosit bersirkulasi di darah tepi. Trombosit dapat bertahan di sirkulasi dan aktif dalam hemostasis selama 7 sampai 10 hari.⁶



Gambar 2.8 Trombosit/Platelet
Dikutip dari :Wikiversity³¹

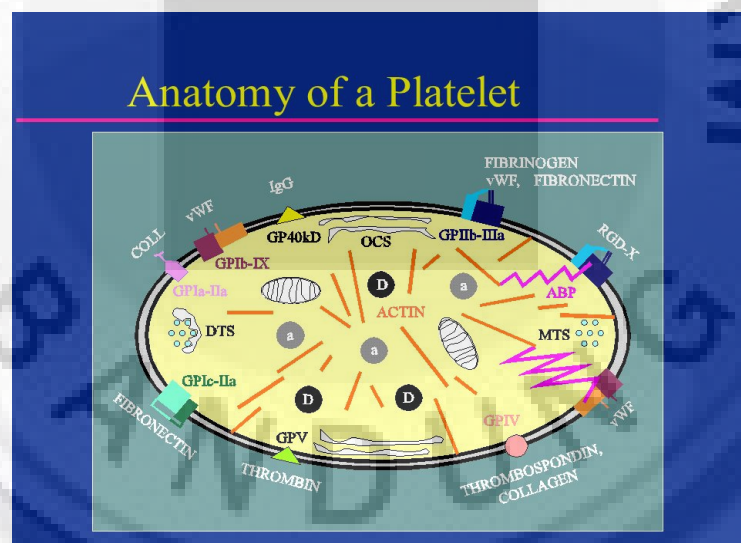
Normalnya kadar platelet pada bayi berumur <7 hari adalah 84.000 sampai dengan 478.000 per mikroliter. Sedangkan, untuk bayi berumur > 7 hari dan dewasa adalah 150.000 sampai dengan 400.000 per mikroliter.²³ Normalnya, fungsi trombosit baik apabila jumlahnya lebih dari 100.000 per mikroliter. Kadar trombosit diatas 20.000/ μ L akan mengakibatkan perdarahan mayor dan kadar trombosit kurang dari 10.000/ μ L akan menyebabkan perdarahan yang spontan. Kadar trombosit diatas 50.000/ μ L diasumsikan akan mengurangi resiko terjadinya perdarahan selama pembedahan.⁶

Partisipasi trombosit dalam hemostasis adalah pertama menyediakan permukaan *fosfolipid* bermuatan negatif untuk faktor X dan aktivasi *protrombin*.

Kedua mengeluarkan substansi yang memediasi *vasokonstriksi*, *aggregasi* trombosit, pembekuan, dan perbaikan pembuluh darah. Ketiga, menyediakan permukaan *membran glikoprotein* seperti GPIIb dan GPIIa untuk menempel pada trombosit lain melalui *fibrinogen* dan GPIb untuk berikatan dengan kolagen dan *subendothelium* melalui vWF (*von willebrand factor*).⁶

2.2.2.1 Struktur Trombosit

Struktur dari trombosit dibagi menjadi 3 zona yang memiliki fungsi dan kemampuan yang berbeda. Ketiga zona tersebut adalah zona tepi (*peripheral zone*), *sol-gel zone*, dan zona *organel* dan dilapisi oleh suatu pita *mikrotubul*.⁶ Struktur tersebut dapat dilihat pada gambar 2.9.



Gambar 2.9 Struktur Trombosit
Dikutip dari : Frompo³²

1) Zona tepi (*peripheral zone*)

Zona tepi merupakan area yang kompleks yang terdiri dari *glycocalyx*, membran trombosit, *open canalicular system*, dan area submembran. *Glycocalyx* merupakan lapisan luar dari trombosit yang mengandung senyawa *glycoprotein*

yang berperan untuk *spesifisitas* penggolongan darah sistem ABO, *tissue compatibility* seperti HLA (*human leukocyte antigen*), dan *antigen* trombosit. Membran trombosit mengandung senyawa *fosfolipid* dan terdapat *reseptor* untuk ADP (*adenosine diphosphate*), *thrombin*, *kolagen*, *epinephrine*, *thromboxane A₂* (TXA₂), dan *serotonin* yang berperan penting untuk proses agregasi trombosit. Area yang invaginasi ke membran trombosit disebut *open canalicular system* (OCS) yang berfungsi sebagai saluran untuk sekresi dari zat-zat yang dikeluarkan oleh granula-granula trombosit.⁶

2) Zona sol-gel

Zona sol-gel merupakan area *kontraktilitas* yang mengandung *cytoskeleton* yang berfungsi untuk pergerakan dari trombosit. Terdapat 2 jenis *cytoskeleton* yang berperan pada *kontraktilitas* trombosit yaitu *mikrotubul* dan *mikrofilament*.⁶ *Mikrotubul* berperan untuk mempertahankan bentuk *discoïd* dari trombosit dan memfasilitasi dari proses sekresi trombosit. *Mikrotubul* mengandung sub-unit protein yang disebut *tubulin*.⁶ *Mikrofilament* mengandung dua protein *kontraktilitas* yaitu *aktin* dan *myosin* dan juga *thrombostenin* (mirip seperti *actomyosin/actin-myosin complex*) yang mampu berkontraksi. *Mikrofilament* dapat merubah bentuk trombosit dari *unorganized gelatinous state* ke *organized parallel filament* yang mampu berkontraksi dalam hitungan detik sebagai perubahan bentuk trombosit pada saat proses penempelan dan *agregasi* trombosit.⁶

3) Zona organel

Zona organel bertanggung jawab terhadap segala aktivitas metabolik dari trombosit. Seperti sel-sel pada umumnya, trombosit memiliki mitokondria dan

granula sitoplasma tetapi trombosit tidak memiliki inti sel, badan golgi, dan retikulum endoplasma kasar. Zona ini terdiri dari granula-granula (α granula, granula padat, *lysosom*, dan granula glikogen), mitokondria, *dense tubular system*, dan *peroxisomes*.⁶

Umumnya, sebagian organel adalah granula trombosit yang memiliki ukuran, muatan elektron, dan zat kimia yang berbeda-beda. Granula-granula tersebut terdiri dari α granul yang terbagi menjadi 2 macam yaitu protein spesifik-platelet dan protein plasma, granula padat, *lysosomes*, dan granula glikogen.⁶

Granula yang dan terbanyak adalah α granula dengan jumlah setiap trombosit sekitar 20-200 granula. Protein spesifik-platelet yang dikeluarkan oleh α granula yaitu β - *thromboglobulin* (β -TG) yang berfungsi untuk menghambat heparin, *kemotaktik*, dan menyokong pertumbuhan otot polos untuk perbaikan pembuluh darah. Platelet *factor 4* (PF4) berfungsi untuk menghambat heparin. *Platelet derived growth factor* (PDGF) berfungsi untuk menyokong pertumbuhan otot polos terutama pada proses *atherosclerosis* dan metabolisme lemak. *Thrombospondin* berfungsi untuk menyokong interaksi antara trombosit dengan trombosit serta memediasi interaksi antar sel. Faktor V yang bekerja sama dengan faktor Xa untuk mengubah *prothrombin* menjadi *thrombin*. Sedangkan protein plasma yang dikeluarkan oleh α granula yaitu *fibrinogen* yang berfungsi untuk pembentukan benang-benang *fibrin*, *von willebrand factor* (vWF) untuk menyokong penempelan trombosit, faktor V, faktor VIII, *fibronectin* sebagai molekul penempelan sel untuk menyokong penyebaran trombosit, *High-Molecular-Weight-Kininogen* (HMWK) untuk aktivasi jalur *intrinsik*, α_2

antiplasmin untuk menghambat *plasmin*, dan *plasminogen* yang merupakan *prekursor plasmin* yang berperan dalam *fibrinolisis*.^{6,29}

Granula padat atau badan granula merupakan granula yang paling kecil dan sedikit jumlahnya yaitu sekitar 2-10 dalam setiap trombosit. Pada preparat yang dilihat dari *transmission electron microscope* (TEM), granula ini terlihat seperti granula *opaque* yang padat. Granula ini menyimpan ADP untuk menyokong *aggregasi* trombosit, ATP, kalsium untuk meregulasi aktivasi dan *aggregasi* trombosit, dan serotonin untuk *vasokonstriksi*.⁶

Lysosome terlihat seperti granula *azurophilic* yang ditemukan di *granulocyte* dan mengandung enzim *bacteriocidal*, *neutral protease*, dan asam *hidrolase*. Sedangkan granula glikogen menyimpan glikogen sebagai sumber energi untuk *metabolisme*. *Dense tubular system/DTS* merupakan *derivat* dari retikulum endoplasma halus dari *megakaryocyt* yang belum matang. Fungsi dari DTS yaitu sebagai tempat untuk sintesis *prostaglandin* dan *thromboxane* serta untuk *sequestration* dari kalsium. Pengeluaran kalsium dari DTS untuk memicu kontraksi trombosit dan aktivasi internal dari trombosit.⁶

2.2.2.2 Fungsi Trombosit

Fungsi utama trombosit dalam hemostasis primer adalah mempertahankan integritas pembuluh darah dan pembentukan sumbat trombosit dengan cara *adhesion* atau penempelan, aktivasi, dan *aggregasi* trombosit.⁶

1) *Adhesion* atau penempelan

Kerusakan pada pembuluh darah menyebabkan penghilangan dari sel *endothelium* yang melindungi *extracellular matrix* (ECM). *Matrix* mengandung kolagen dan vWF yang tersimpan di badan *Weibel-Palade*

dari sel *endothelium* dan tersembunyi. Kemudian trombosit mengeluarkan reseptor untuk kolagen (GPVI) dan untuk vWF (GP1b) sehingga dapat menempel pada *matrix* yang terbuka.³³

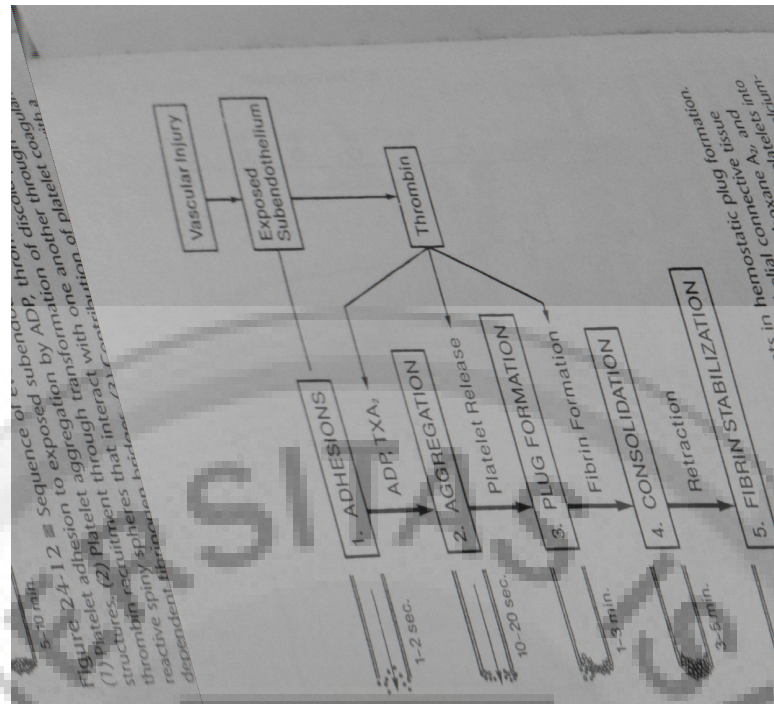
2) Aktivasi

Penempelan trombosit mengakibatkan aktivasi dari trombosit dengan merubah bentuk dan mengeluarkan zat-zat yang dikeluarkan oleh α granula dan granula padat. *Adenosine diphosphate* (ADP) dan TXA_2 berperan dalam memanggil lebih banyak trombosit dan untuk meningkatkan agregasi trombosit. Sehingga, trombosit tersebar dan menutupi seluruh *matrix* yang terbuka. *Serotonin* mengakibatkan peningkatan dari respon inflamasi dengan mengikat sel-sel *endothelium* yang saling berdekatan dan menginduksi permeabilitas pembuluh darah.³³

3) Agregasi

Pembentukan sumbat trombosit merupakan hasil stimulus dari ADP dan TXA_2 yang menginduksi pengeluaran dari reseptor trombosit (GPIIb-IIIa) untuk *fibrinogen*. Ikatan antara *fibrinogen* dengan reseptornya akan mengaktifkan *cascade* koagulasi dan pembentukan benang-benang *fibrin* untuk menguatkan dari sumbat trombosit.³³

Skemanya dapat dilihat pada gambar 2.10.



Gambar 2.10 Rangkaian Kejadian Hemostasis

Dikutip dari : harmening⁶

2.2.3 Cascade Koagulasi

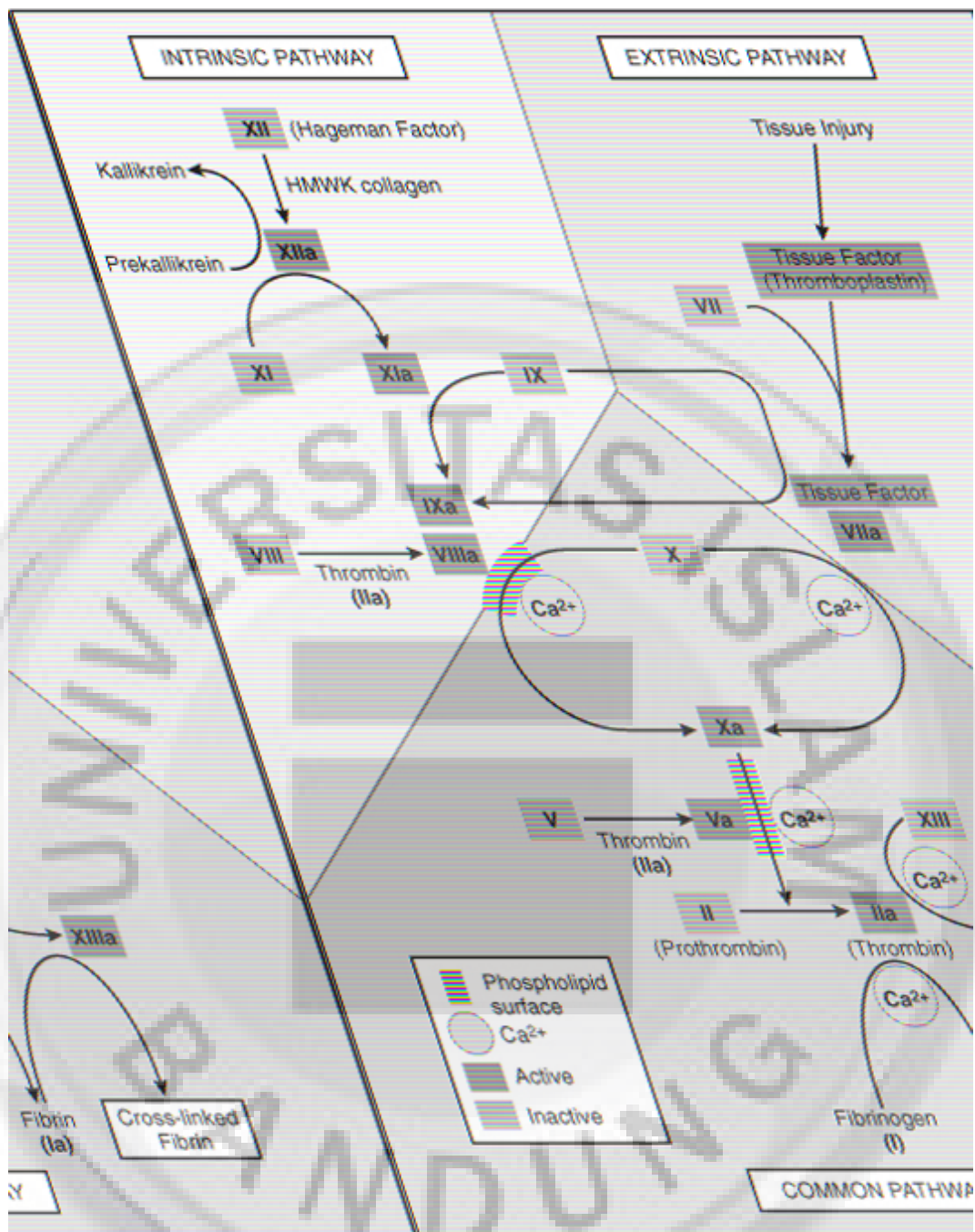
Merupakan serangkaian proses hemostasis sekunder dalam pembentukan fibrin untuk menguatkan sumbat trombosit yang terbentuk selama hemostasis primer.⁶ Proses ini melibatkan oleh banyak faktor koagulasi.

Berdasarkan fungsi hemostasis, faktor koagulasi dibagi menjadi 3 kategori yaitu *substrate* (Faktor I), *kofaktor* (Faktor V dan faktor VIII C), dan *enzim* (*serine protease*: IIa, VIIa, IXa, Xa, XIa, dan *prekalikrein* serta *transaminase*: faktor XIIIa).^{6,27,29}

Berdasarkan sifat fisiknya, faktor koagulasi dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok *contact protein* (faktor XII, XI, *prekallikrein*, dan HMWK), kelompok *prothrombin* (faktor II, VII, IX, dan X), dan kelompok *fibrinogen* (faktor I, V, VIII, dan XIII).^{6,27,29}

Cascade koagulasi dipisahkan menjadi 3 jalur, yaitu jalur ekstrinsik, jalur intrinsik, dan jalur bersama. Faktor koagulasi yang masuk kedalam jalur ekstrinsik adalah faktor VII, jalur intrinsik yaitu faktor XII, XI, IX, dan VIII, serta jalur bersama yaitu faktor X, V, II, dan I.^{6,27,29}

Mekanismenya lebih dijelaskan pada gambar 2.11.



Gambar 2.11 *Cascade Koagulasi*

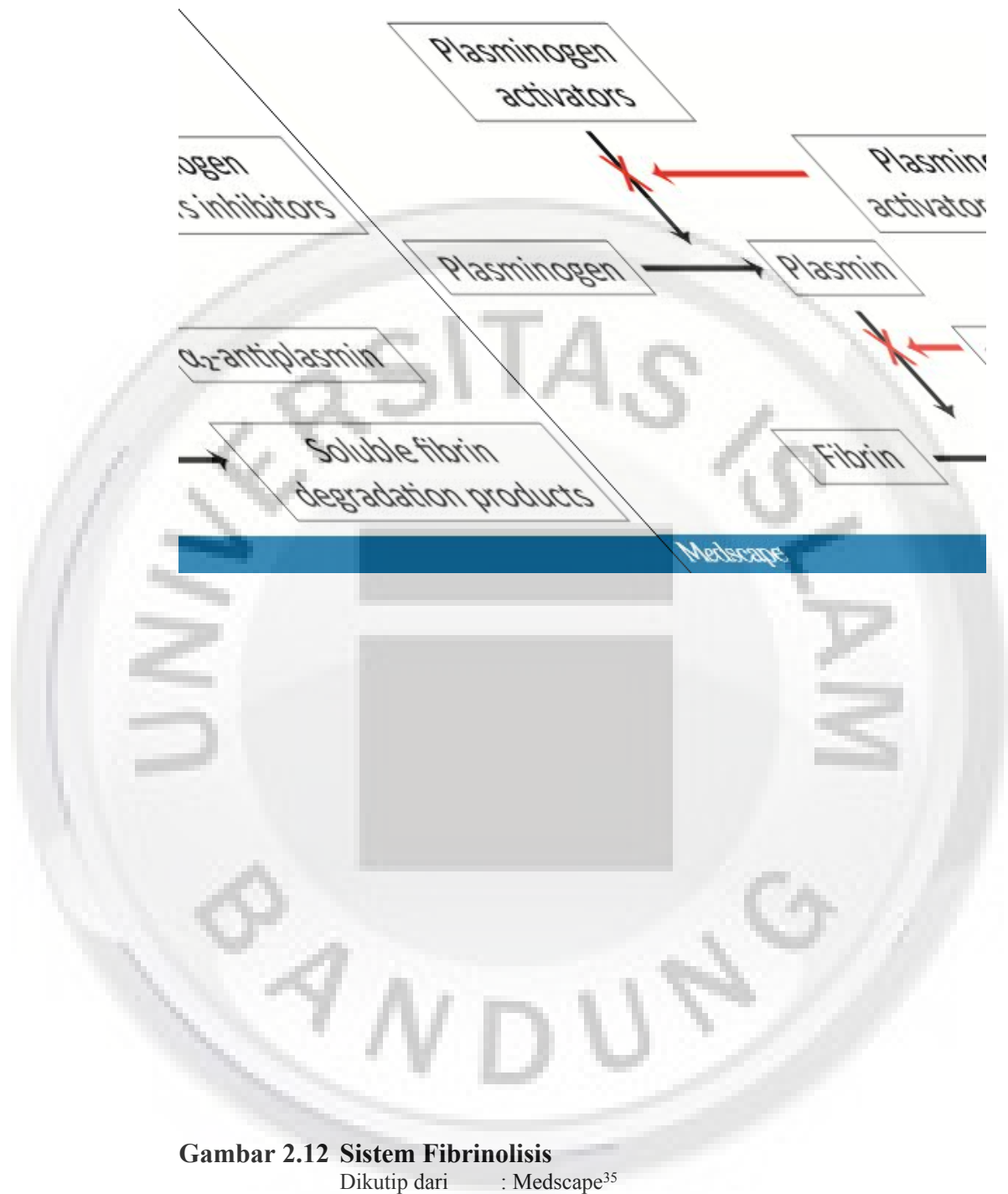
Dikutip dari : Robin Kumar³⁴

Nomenclature faktor koagulasi⁶ :

Faktor I	<i>Fibrinogen</i>
Faktor II	<i>Prothrombin</i>
Faktor III	<i>Tissue thromboplastin</i>
Faktor IV	Ion kalsium
Faktor V	<i>Labile factor (proaccelerin)</i>
Faktor VI	-
Faktor VII	<i>Stable factor (serum prothrombin conversion accelerator [SPCA] proconvertin)</i>
Faktor VIII	<i>Antihemophilic factor A (AHF), faktor VIII C (coagulant portion)</i>
Faktor IX	<i>Christmast factor (plasma thromboplastin component [PTC], antihemophilic factor B)</i>
Faktor X	<i>Stuart-Prower factor</i>
Faktor XI	<i>Plasma thromboplastin antecedent (PTA)</i>
Faktor XII	<i>Hageman factor (contact factor)</i>
Faktor XIII	<i>Fibrin-stabilizing factor (FSF), plasma transglutaminase</i>
HMWK atau HK	<i>High-molecular-weight-kininogen (Fitzgerald factor)</i>
PK	<i>Prekallikrein (Fletcher factor)</i>

2.2.4 Fibrinolisis

Fibrinolisis merupakan proses fisiologis untuk membuang deposisi fibrin yang sudah tidak terpakai.⁶ Mekanismenya lebih dijelaskan pada gambar 2.12.



Gambar 2.12 Sistem Fibrinolisis

Dikutip dari : Medscape³⁵

2.3 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

2.3.1 Kerangka Pemikiran

Dari berbagai hal yang telah diuraikan pada tinjauan pustaka, maka disusun kerangka pemikiran sebagai berikut :

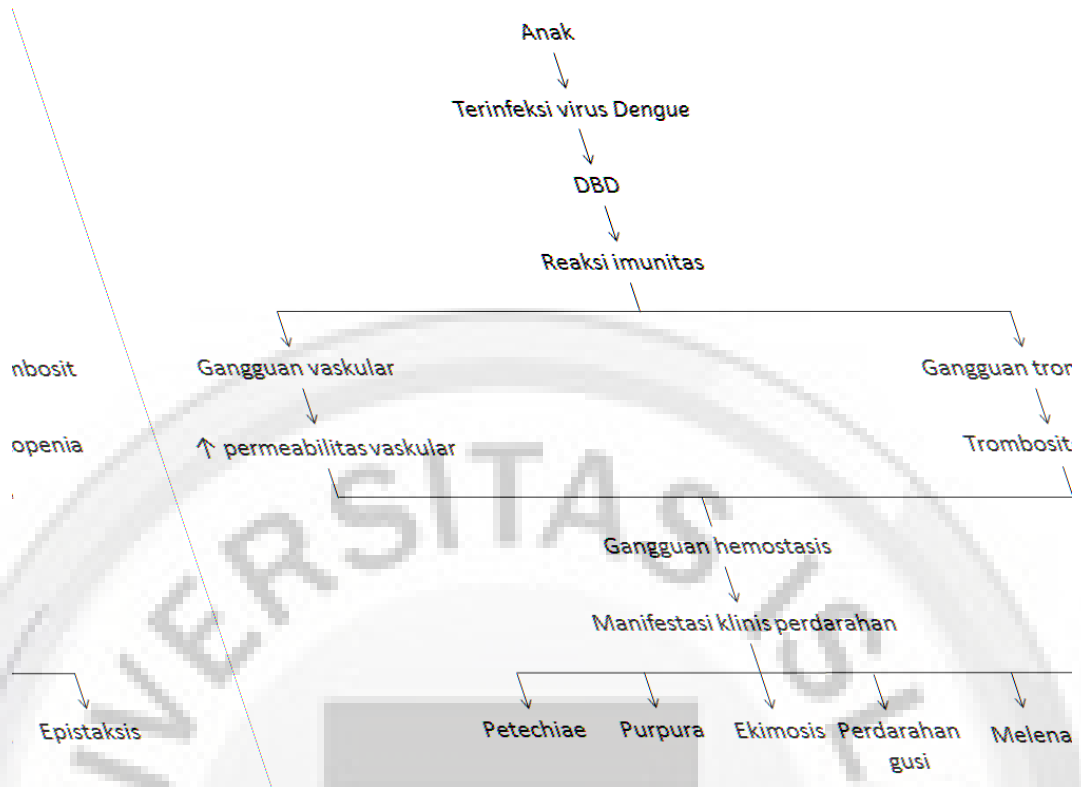
Demam berdarah dengue adalah penyakit tersering yang dapat menyebabkan mortalitas terutama pada anak-anak.² Demam berdarah dengue disebabkan oleh virus dengue yang berasal dari genus *Flavivirus* dari keluarga *Flaviviridae*.⁴ Virus ini termasuk virus RNA. Sampai saat ini di kenal ada empat jenis serotipe dari virus dengue yaitu virus dengue 1, virus dengue 2, virus dengue 3, dan virus dengue 4. Dengue virus ditransmisikan melalui gigitan nyamuk dari spesies *Aedes aegypti*.¹² Infeksi salah satu serotipe dapat membentuk antibodi terhadap serotipe tersebut, tetapi proteksi silang antar serotipe hanya berlangsung singkat. Reinfeksi oleh virus dengan serotipe yang berbeda setelah serangan pertama cenderung mengakibatkan penyakit yang lebih berat.¹⁵ Sehingga, orang-orang yang tinggal di daerah endemik DBD dapat terinfeksi beberapa kali.¹⁶

Jika seseorang terinfeksi DBD maka akan terjadi serangkaian reaksi imunitas didalam tubuh penderita sehingga menghasilkan antibodi. Reaksi antigen-antibodi dan aktivasi sistem komplemen akan menyebabkan deposisi sel imun IgG dan IgM dipermukaan sel trombosit. Sehingga sel retikuloendotelial akan menghancurkan trombosit dan akhirnya penderita mengalami trombositopenia. Selain itu pengeluaran dari sitokin-sitokin yang dikeluarkan oleh sel T akan menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah.²⁵

Gangguan pada trombosit dan pembuluh darah akan menyebabkan gangguan hemostasis. Sehingga muncul manifestasi klinis perdarahan yang ditandai dengan petekie, purpura, ekimosis, perdarahan gusi, epistaksis, dan melena.^{6,27,29}

Trombositopenia merupakan faktor yang selalu ada pada kasus DBD.³⁶ Penelitian yang dilakukan oleh *Tallo,dkk*³⁶ mengenai hubungan jumlah trombosit dengan kejadian perdarahan masif mendapatkan bahwa perdarahan masif ditemukan pada jumlah trombosit $\leq 20.000/\mu\text{L}$.³⁶ Penelitian yang dilakukan oleh *Rena,dkk*³⁷ tentang kelainan hematologi pada DBD menyebutkan bahwa kelainan hematologi pada DBD terjadi karena respon dari sistem imun pejamu terhadap infeksi virus Dengue dan melibatkan proses interaksi beberapa sitokin proinflamasi. Perdarahan merupakan manifestasi klinis yang penting pada DBD karena akibat dari multifaktorial dari kelainan hematologi.³⁷ Penelitian yang dilakukan oleh *Yuwono*⁵ mengenai penurunan jumlah trombosit dengan resiko manifestasi klinis perdarahan menyimpulkan bahwa penurunan jumlah trombosit mempunyai hubungan yang bermakna dengan resiko terjadinya perdarahan berat pada pasien DBD.⁵

— Sesuai teori hemostasis, maka pada penderita DBD dengan jumlah trombosit semakin rendah akan terlihat manifestasi klinis perdarahan yang semakin berat. Terdapat hubungan antara trombositopenia dengan manifestasi klinis perdarahan. Skemanya dapat dilihat pada gambar 2.13.



nosit
openia

Epistaksis

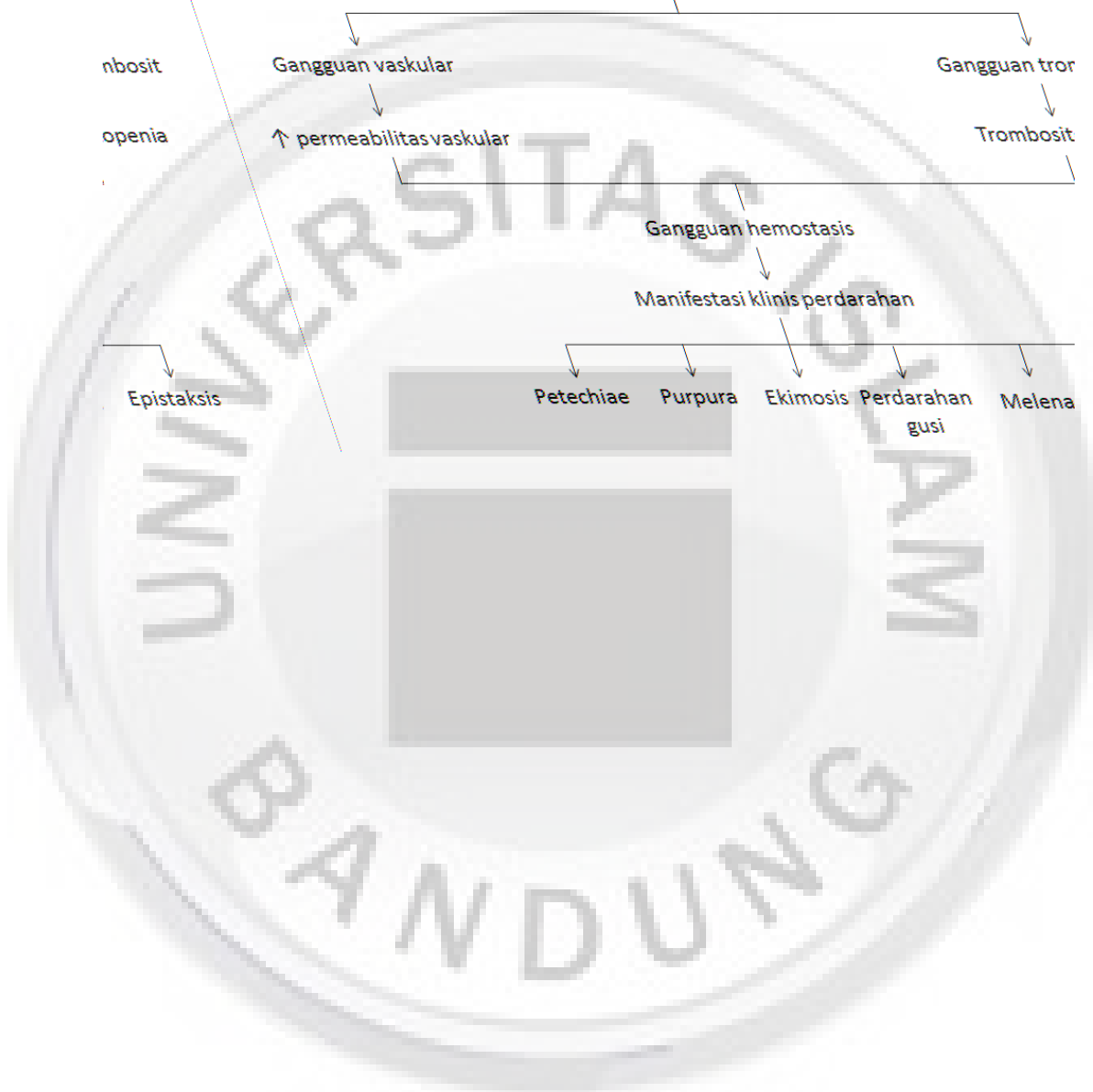
Petechiae

Purpura

Ekimosis

Perdarahan
gusi

Melena



Gambar 2.13 Kerangka Pemikiran

2.3.2 Hipotesis

H_0 : Tidak terdapat hubungan antara trombositopenia dengan manifestasi klinis perdarahan.

H_1 : Terdapat hubungan antara trombositopenia dengan manifestasi klinis perdarahan.