

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dengue merupakan infeksi yang disebabkan virus dengue (DENV) dan telah menjadi masalah kesehatan global pada beberapa dekade terakhir. Dengue ditemukan di daerah tropis dan sub tropis di seluruh dunia. Virus dengue termasuk ke dalam famili *Flaviviridae* yang disebarkan oleh nyamuk Aedes (Kularatne and Dalugama, 2022a).

Setiap tahunnya di dunia diperkirakan 50 juta jiwa terinfeksi dengue dan 500.000 jiwa memerlukan rawat inap setiap tahunnya. Dengue merupakan penyakit endemik pada lebih dari 100 negara di wilayah Afrika, Amerika, Mediterania Timur, Asia Tenggara, dan Pasifik Barat. Wilayah Asia Tenggara dan Pasifik Barat adalah yang paling parah terkena dampak, hampir 70% (1,8 miliar) dari seluruh kasus di dunia (World Health Organization, 2024).

Angka kejadian dengue di Indonesia meningkat setiap tahun. Tahun 2018 tercatat 65.602 kasus meningkat menjadi 138.127 pada tahun 2019. Tahun 2022 kasus dengue meningkat kembali mencapai 143.000 kasus dengan kejadian terbanyak di Provinsi Jawa Barat, Jawa Timur, dan Jawa Tengah. *Incidence rate* (IR) pada tahun 2019 mengalami peningkatan dari tahun sebelumnya yaitu 24,75 menjadi 51,48/100.000 penduduk. *Case Fatality Rate* (CFR) pada tahun 2019 mengalami penurunan dari 0,71% menjadi 0,67%. Distribusi angka kematian akibat dengue juga terkonsentrasi pada 3 provinsi yaitu Jawa Barat, Jawa Timur, dan Jawa Tengah. Sumatera Barat menempati posisi ke-10 untuk sebaran kasus dengue di

Indonesia pada tahun 2022 yaitu sebanyak 4.024 kasus (Kemenkes RI, 2020; Kemenkes RI, 2023).

Klasifikasi dengue berdasarkan World Health Organization 2009 dibagi dua kelompok, yaitu *non severe* dan *severe* dengue. Kelompok *non severe* dibagi menjadi dua subkelompok yaitu dengue dengan *warning signs* dan tanpa *warning signs*. Manifestasi klinis dengue berhubungan dengan perjalanan penyakit yaitu fase demam umumnya terjadi pada demam hari ke-3 (berlangsung 2-7 hari), fase kritis umumnya muncul pada hari ke-4 sampai ke-6 (berlangsung 2-3 hari), dan fase pemulihan (fase reabsorpsi/konvalesen) (Kemenkes RI, 2020).

Pemeriksaan laboratorium dibutuhkan untuk membantu penegakkan diagnosis dan penetapan derajat keparahan (Kemenkes RI, 2021). Penentuan derajat keparahan dengue penting dalam pengobatan dan prognosis klinis. Klinis dengue dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti faktor virulensi dan faktor pejamu (Khan *et al.*, 2023).

Pemeriksaan laboratorium yang rutin dilakukan untuk menilai kebocoran plasma pada dengue adalah jumlah trombosit dan nilai hematokrit (Kemenkes RI, 2021). Jumlah trombosit $<100,000 \text{ sel/mm}^3$ merupakan salah satu kriteria diagnostik dengue. Trombositopenia yang terjadi secara progresif umumnya berada pada fase kritis. Jumlah trombosit berfungsi sebagai alat pemantauan perkembangan penyakit dari pada indikator awal menentukan derajat penyakit (Guo *et al.*, 2025). Namun, terdapat beberapa kondisi yang dapat mengurangi keandalan peningkatan hematokrit sebagai prediktor derajat keparahan dengue. Kondisi perdarahan masif menyebabkan penurunan hematokrit yang dapat menyamarkan peningkatan hematokrit akibat kebocoran plasma (Ralapanawa *et al.*, 2018).

Pemberian cairan intravena yang agresif dapat memengaruhi pembacaan nilai hematokrit karena akan terjadi peningkatan hematokrit akibat hemodilusi sehingga dapat mengganggu penilaian terhadap derajat keparahan dengue (Kularatne *et al.*, 2015).

Penanda prediktif diperlukan untuk menentukan perkembangan keparahan dengue. Feritin, hematokrit, dan *immature platelet fraction* (IPF) merupakan penanda yang dapat digunakan dalam memprediksi derajat keparahan dengue. Infeksi dengue biasanya disertai dengan respons inflamasi akut. Kondisi ini akan mengaktivasi beberapa protein fase akut yang bertujuan untuk melindungi jaringan dari kerusakan oleh patogen dan molekul berbahaya. Peningkatan sintesis protein fase akut oleh hepatosit, dipengaruhi oleh sitokin seperti IL-1, IL-6, TNF α , dan sitokin proinflamasi lainnya menginduksi rantai H feritin, sehingga kadar feritin meningkat. Feritin merupakan reaktan fase akut yang dihasilkan oleh makrofag, sel hepar dan monosit. Kadar feritin yang >500 ng/mL dapat didefinisikan sebagai hiperferitinemia. Salah satu tanda teraktivasi sistem kekebalan tubuh secara luas adalah hiperferitinemia (Murmu *and* R., 2021; Thach *et al.*, 2021; Moras *et al.*, 2022).

Penelitian observasional oleh Petchiappan *et al.*, (2019) di India menilai hubungan kadar feritin serum dalam memprediksi derajat keparahan dengue. Pemeriksaan feritin serum dilakukan mulai dari demam hari ke-3 sampai ke-7. Penelitian ini melaporkan hasil kadar feritin serum meningkat sejak hari ke-4 demam pada kelompok *severe* dengue dibandingkan kelompok *non severe* dengue (Petchiappan *et al.*, 2019).

Hal tersebut mirip dengan penelitian yang dilakukan oleh Mettananda *et al.*, (2025), peningkatan kadar feritin pada hari ke-3 dan hari ke-4 secara akurat dapat memprediksi terjadinya kebocoran plasma yang terjadi pada kondisi *warning sign*. Kadar feritin 535 ng/mL mempunyai sensitivitas 78% dan spesifisitas 63% dalam memprediksi kebocoran plasma.

Penelitian Soundravally *et al.*, (2015) terhadap 48 individu dewasa dengan dengue di India melaporkan kadar feritin sebagai parameter yang baik untuk memprediksi derajat keparahan dengue terutama pada saat penurunan suhu tubuh dengan nilai *cut off* 722,9 ng/mL, sensitivitas 90% dan spesifisitas 91,6%.

Penelitian Evalda *et al.*, (2017) di Surakarta menunjukkan bahwa rerata kadar feritin serum pada anak dengan syok (3.628,8 µg/liter) lebih tinggi daripada tanpa syok (717,8 µg/liter) ($p < 0,001$). *Cut off* kadar feritin sebagai prediktor syok dengue didapatkan $\geq 2.304,5$ µg/liter dengan sensitivitas 92% dan spesifisitas 97%.

Penelitian Moras *et al.*, (2022) melaporkan kadar feritin dapat memprediksi tingkat keparahan dengue. Rerata kadar feritin serum pada pasien kelompok *severe* dengue (9.125,34 ng/mL) lebih tinggi daripada kelompok *non severe* (4.271 ng/mL). Kadar feritin >500 ng/mL dan ketebelan dinding empedu 3 mm dapat memprediksi derajat keparahan dengue, dengan AUC 0,788 dengan sensitivitas 72,7% dan spesifisitas 62,1%.

Penelitian oleh Van De Weg *et al.*, (2014) di pulau Karibia Aruba mendapatkan kadar feritin meningkat secara signifikan pada pasien dengue dengan/tanpa *warning sign* dibandingkan dengan demam akibat penyakit lainnya. Penelitian ini menemukan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar feritin pada pasien dengue tanpa *warning sign* dan dengan *warning sign*.

Penanda lain seperti hematokrit dan IPF juga dapat digunakan dalam memprediksi derajat keparahan dengue. Hematokrit adalah pengukuran volume eritrosit terhadap volume darah total. Berdasarkan klasifikasi WHO penurunan jumlah trombosit dan peningkatan nilai hematokrit yang cepat didefinisikan sebagai *warning sign*. Indikator lain pada fase kritis ditandai dengan peningkatan nilai hematokrit $>20\%$ dari nilai awal (Kularatne and Dalugama, 2022). Kenaikan nilai hematokrit pada dengue menandakan terjadinya hemokonsentrasi yang merupakan suatu penanda adanya peningkatan permeabilitas kapiler dan kebocoran plasma (Chuansumrit *et al.*, 2020; Sahassananda *et al.*, 2021).

Penelitian Furrukh *et al.*, (2023) menilai hematokrit dalam memprediksi keparahan dengue, didapatkan hasil hematokrit pada kelompok *non severe dengue* yaitu 41,49 (5,06)% lebih rendah daripada kelompok *severe dengue* yaitu 43,23 (5,27)% ($p=0,012$). Begitu juga dengan hasil rerata hematokrit pada penelitian Rehman *et al.*, (2022) pada kelompok *non severe dengue* yaitu 39,2 (5,1)% lebih rendah daripada kelompok *severe dengue* yaitu 42,3 (4,3)% dengan nilai $p=0,001$.

Immature platelet fraction (IPF) adalah trombosit yang imatur memiliki struktur retikuler karena kandungan asam ribonukleat (RNA) yang lebih banyak, berukuran lebih besar dan aktif dari trombosit (Chuansumrit *et al.*, 2020). *Immature Platelet Fraction* menggambarkan penyebab trombositopenia dan tingkat keparahan dengue (Mampilly, 2018).

Penelitian Looi *et al.*, (2021) menilai IPF pada pasien dengue dan hubungan dengan tingkat keparahan penyakit serta pemulihan trombosit. Nilai IPF meningkat secara signifikan pada pasien *severe dengue* dibandingkan *non severe*. Sehingga

dapat disimpulkan bahwa trombositopenia berat selama *severe dengue* disebabkan oleh peningkatan destruksi trombosit perifer, bukan supresi sumsum tulang.

Berbeda dengan penelitian sebelumnya pada penelitian Abeyasuriya *et al.*, (2022) mengevaluasi perbedaan IPF pada hari ke-3 sampai hari ke-6 demam berdasarkan tingkat keparahan dengue. Melaporkan bahwa IPF pada *severe dengue* dan dengue dengan *warning sign* lebih rendah dibandingkan dengue tanpa *warning sign* ($p < 0,001$).

Kejadian dengue di Sumatera Barat cukup tinggi yaitu berada pada posisi ke-10 kasus dengue terbanyak di Indonesia pada tahun 2022 yaitu 4.024 kasus. Saat ini belum ditemukan parameter laboratorium yang tepat untuk memprediksi derajat keparahan dengue sehingga pada penelitian ini dapat digunakan sebagai penanda derajat keparahan dengue. Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti bermaksud meneliti analisis prediktif feritin, nilai hematokrit serta IPF terhadap derajat keparahan dengue.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pemaparan pada latar belakang, yaitu sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan prevalensi hiperferitinemia berdasarkan derajat keparahan dengue?
2. Apakah terdapat perbedaan nilai hematokrit berdasarkan derajat keparahan dengue?
3. Apakah terdapat perbedaan nilai IPF berdasarkan derajat keparahan dengue?
4. Berapakah nilai prediktif feritin berdasarkan hiperferitinemia terhadap derajat keparahan dengue?

5. Berapakah nilai prediktif hematokrit untuk memprediksi derajat keparahan dengue?
6. Berapakah nilai prediktif IPF untuk memprediksi derajat keparahan dengue?

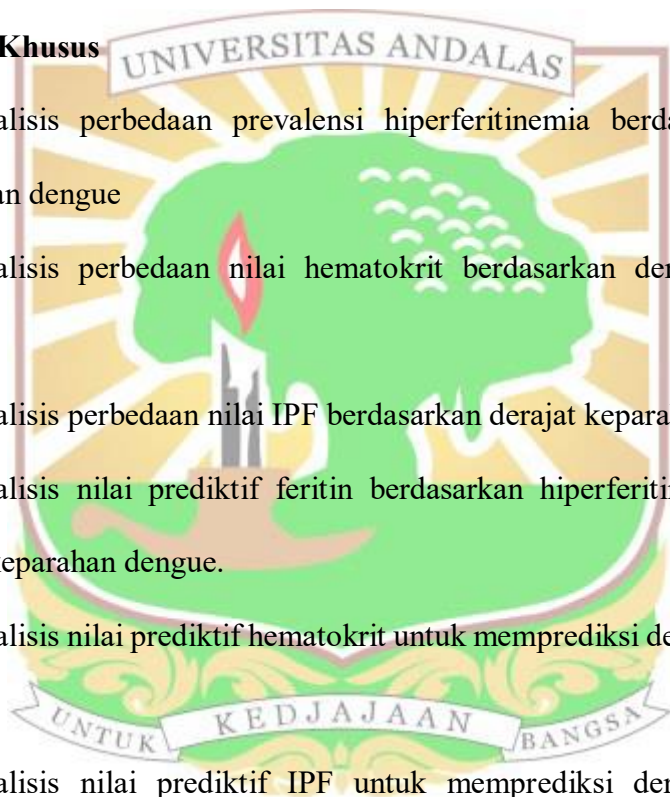
1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Analisis prediktif feritin, nilai hematokrit, dan IPF terhadap derajat keparahan dengue.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan prevalensi hiperferitinemia berdasarkan derajat keparahan dengue
2. Menganalisis perbedaan nilai hematokrit berdasarkan derajat keparahan dengue.
3. Menganalisis perbedaan nilai IPF berdasarkan derajat keparahan dengue.
4. Menganalisis nilai prediktif feritin berdasarkan hiperferitinemia terhadap derajat keparahan dengue.
5. Menganalisis nilai prediktif hematokrit untuk memprediksi derajat keparahan dengue.
6. Menganalisis nilai prediktif IPF untuk memprediksi derajat keparahan dengue.



1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Memberikan gambaran dan data tentang prediktif feritin, nilai hematokrit, dan IPF terhadap derajat keparahan dengue.

1.4.2 Bagi Klinisi

Memberikan informasi tentang parameter yang potensial dan dapat digunakan untuk menilai derajat keparahan dengue.

1.4.3 Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian dapat memberikan data dasar untuk penelitian selanjutnya tentang prediktif feritin, hematokrit, dan IPF terhadap derajat keparahan dengue.

