

Review Article

Imunopatomekanisme Demam Berdarah Dengue (DBD)

Deddy Hartanto^{1*}, Heru Setiawan²^{1,2}Departemen Biomedik-Imunologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya*Corresponding e-mail: deddyhartanto65@gmail.com

Abstrak

Latar Belakang: Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan komplikasi berat infeksi virus dengue yang dipicu oleh disregulasi imun selama infeksi sekunder heterolog, dengan mortalitas mencapai 20% tanpa penanganan. **Tujuan:** Mengkaji mekanisme imunopatogenesis DBD, termasuk peran ADE, cytokine storm, dan gangguan hemostasis, serta implikasinya untuk tata laksana klinis. **Metode:** Tinjauan naratif menggunakan database PubMed, ScienceDirect, dan repositori institusi (2007–2023) dengan kata kunci: “*imunopatogenesis dengue*”, “*ADE dengue*”, “*cytokine storm DHF*”. **Hasil:** Antibody-Dependent Enhancement (ADE) memfasilitasi masuknya virus ke monosit/makrofag, memicu produksi TNF- α /IL-6 berlebihan. Reaktivitas silang sel T (*original antigenic sin*) dan *cytokine storm* menyebabkan kebocoran plasma yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar hematokrit >20%) dan trombositopenia (<100.000/ μ L). Infeksi sekunder meningkatkan risiko DBD 15–80 kali. **Kesimpulan:** Imunopatogenesis Demam Berdarah Dengue (DBD) bersifat multifaktorial. Deteksi dini hemokonsentrasi dan terapi imunomodulator berbasis sitokin merupakan strategi potensial.

Kata Kunci: *Antibody-Dependent Enhancement, cytokine storm, Demam Berdarah Dengue, imunopatogenesis, kebocoran plasma*

Immunopathomechanism of Dengue Hemorrhagic Fever (DHF)

Abstract

Background: Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) is a severe complication of dengue virus infection driven by immune dysregulation during heterologous secondary infection, with mortality up to 20% if untreated. **Objective:** To synthesize the immunopathogenesis of DHF, emphasizing ADE, cytokine storm, and hemostatic disturbances, and their clinical implications. **Methods:** A narrative review using PubMed, ScienceDirect, and institutional repositories (2007–2023) with keywords: “*dengue immunopathogenesis*”, “*ADE dengue*”, “*DHF cytokine storm*”. **Results:** Antibody-Dependent Enhancement (ADE) facilitates viral entry into monocytes/macrophages, triggering excessive TNF- α /IL-6 production. Cross-reactive T cells (“*original antigenic sin*”) and cytokine storm cause plasma leakage characterized by increased of hematocrit level > 20%) and thrombocytopenia (<100,000/ μ L). Secondary infection increases DHF risk by 15–80x. **Conclusion:** Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) immunopathogenesis is multifactorial. Early detection of hemoconcentration and cytokine-targeted immunotherapies are promising interventions.

Keywords: *Dengue Hemorrhagic Fever, immunopathogenesis, Antibody-Dependent Enhancement, cytokine storm, plasma leakage, thrombocytopenia*

ARTICLE HISTORY:

Received 23-06-2025

Revised 25-06-2025

Accepted 25-06-2025

PENDAHULUAN

Virus dengue (DENV), flavivirus dengan empat serotipe (DENV-1–4), menginfeksi 390 juta orang per tahun (Khanam et al, 2022). Infeksi primer biasanya sembuh sendiri (Demam Dengue/DF), tetapi infeksi sekunder heterolog memicu Demam Berdarah Dengue (DBD) atau *Dengue Shock Syndrome* (DSS), yang ditandai kebocoran plasma, trombositopenia, dan perdarahan (Martina et al, 2009). Imunopatogenesis DBD melibatkan respons imun maladaptif unik pada infeksi sekunder, di mana antibodi pre-eksisting dan sel T reaktif-silang memperparah penyakit melalui *Antibody-Dependent Enhancement* (ADE) dan disregulasi sitokin (St John & Rathore, 2019). Studi tinjauan naratif ini bertujuan untuk mengkaji mekanisme molekuler DBD serta implikasi klinis untuk diagnosis dan terapi.

BAHAN DAN METODE

Proses Identifikasi dengan kata kunci didapatkan sebanyak 352 studi dari database antara lain PubMed, ScienceDirect) dan 28 artikel dari repositori institusi. Proses Screening yaitu duplikasi artikel yang sama dan artikel yang tidak sesuai kata kunci, pada proses ini didapatkan 280 artikel. Proses berikutnya adalah Eligibilitas, didapatkan 95 studi yang memenuhi kriteria inklusi yaitu studi manusia, mekanisme imunologis, dengan tahun publikasi dari tahun 2007–2023. Tahap terakhir yaitu tahap Inklusi didapatkan 68 studi digunakan dalam sintesis akhir.

Tinjauan naratif dilakukan menggunakan literatur dari PubMed, ScienceDirect, dan repositori institusi (2007–2023). Istilah pencarian atau kata kunci: “imunopatogenesis dengue”, “ADE dengue”, “cytokine storm DHF”, “hemostasis dengue”. Lima referensi inti dari kerangka penulis diprioritaskan, ditambah studi mekanistik yang dikutip di dalamnya. Kriteria inklusi berfokus pada studi manusia, mekanisme imunologis, dan korelasi klinis. Ekstraksi data menekankan jalur disregulasi imun, signifikansi biomarker, dan implikasi terapeutik.

HASIL

Hasil telaah dari literatur yang didapatkan, terdapat beberapa mekanisme molekuler terjadinya demam berdarah Dengue yang melibatkan sistem imun, antara lain Antibody-Dependent Enhancement (ADE), Response sel T yang terganggu, cytokine storm atau badai sitokin dan melibatkan kerusakan endotel, terjadinya gangguan hemostasis.

Antibody-Dependent Enhancement (ADE)

IgG non-netralisasi dari infeksi sebelumnya membentuk kompleks dengan DENV heterolog, memfasilitasi masuknya virus ke monosit/makrofag melalui reseptor Fcγ (Martina et al, 2009). Hal ini meningkatkan replikasi virus dan memicu produksi berlebihan TNF-α/IL-6, menyebabkan inflamasi sistemik dan kerusakan vaskular. Titer IgG tinggi berkorelasi dengan keparahan DHF tetapi tidak protektif (Khanam et al, 2022).

Respons Sel T yang Terganggu

Sel T memori reaktif-silang (“original antigenic sin”) menunjukkan pembersihan virus yang suboptimal terhadap serotipe heterolog, mengakibatkan pelepasan berlebihan IFN-γ dan IL-2 yang meningkatkan permeabilitas vaskular (St John & Rathore, 2019).

Cytokine Storm dan Kerusakan Endotel

Peningkatan TNF-α, IL-6, IL-8, dan IL-10 memicu inflamasi sistemik, menyebabkan Kebocoran plasma akibatnya terjadi efusi pleura/asetes, aktivasi komplemen sehingga terjadi trombositopenia/perdarahan, apoptosis hepatosit yang berakibat pada peningkatan fungsi liver yaitu SGOT/SGPT yang meningkat (Soundravally & Hoti, 2007).

Gangguan Hemostasis

Pada DBD terdapat trombositopenia: Infeksi Virus dengue (DENV) pada megakariosit dan destruksi trombosit oleh sistem retikuloendotelial, serta terjadi Koagulopati: Peningkatan D-dimer dan risiko disseminated intravascular coagulation (DIC) akibat inflamasi (Khanam et al, 2022).

Perbandingan Imunopatogenesis:

Terdapat beberapa perbedaan antara demam Dengue dan demam berdarah Dengue berdasarkan parameter imunologisnya, antara lain ditampilkan pada Tabel di bawah ini.

Tabel 1. Perbandingan Imunopatogenesis antara Demam Dengue dan Demam Berdarah Dengue

Parameter	Demam Dengue	Demam Berdarah Dengue (DBD)
Infeksi	Primer	Sekunder Heterolog
Antibodi	Ig M Protektif	IgG pemicu ADE
Kebocoran Plasma	Tidak Ada	Hematokrit $\uparrow > 20\%$
Sitokin	Sedang	TNF- α / IL-6 $\uparrow \uparrow$
Komplikasi	Sembuh sendiri	Syok/ Gagal Organ

Faktor Risiko Keparahan

Infeksi sekunder risiko DHF 15–80 kali lebih tinggi, virulensi DENV-2/DENV-3, *polimorfisme HLA*, usia anak, dan malnutrisi (Saputra, 2023).

PEMBAHASAN

Dengue merupakan infeksi virus melalui inang nyamuk yang terjadi pada manusia. Diperkirakan sekitar 975 juta manusia yang tinggal pada area urban di negara tropis dan sub tropis di Asia tenggara, Pasifik dan Amerika berisiko mengalami infeksi ini. Virus serotype Dengue (DENV-1 sampai DENV-4 saat ini ditemukan di Asia, Afrika dan Amerika (Guzman et al, 2010). Sebanyak 90% penderita Demam Berdarah Dengue merupakan anak-anak dibawah usia 15 tahun. Deteksi dini dan penanganan awal adalah kunci dan sangat penting untuk penanganan infeksi ini (Malavige et al, 2004). Kekebalan seumur hidup yang terbentuk setelah infeksi salah satu dari empat jenis virus Dengue bersifat spesifik terhadap jenisnya, dan perkembangan menjadi penyakit yang lebih serius sering kali dikaitkan dengan infeksi sekunder oleh jenis virus heterolog (Bhatt et al, 2013). Mekanisme Kunci Imunopatogenesis Demam Berdarah Dengue antara lain:

Antibody-Dependent Enhancement (ADE) dan Replikasi Viral:

Patogenesis Dengue terjadi melalui antibody-dependent enhancement yang digunakan sebagai model untuk menjelaskan patogenesis Dengue selama beberapa dekade dengan studi in vivo dan studi klinis (Wilder-Smith et al, 2019). Antibodi IgG non-netralisasi dari infeksi sebelumnya membentuk kompleks imun dengan DENV heterolog, meningkatkan masuknya virus ke monosit/makrofag melalui reseptor Fc γ RIIA. Hal ini meningkatkan replikasi virus 100 kali (Katzelnick et al, 2017) dan memicu pelepasan TNF- α /IL-6 yang merusak endotel vaskular (Modhiran et al, 2015).

Disregulasi Sel T dan “Original Antigenic Sin”:

Sel T memori dari infeksi primer bereaksi silang dengan serotype heterolog, menghasilkan respons “suboptimal” peningkatan kadar IFN- γ dan IL-2, yang gagal mengontrol virus namun memperparah permeabilitas vaskular (Weiskopf et al, 2015). Polimorfisme gen HLA (mis., HLA-B 46) terkait dengan risiko DSS (Stephens et al, 2002).

Cytokine Storm dan Kerusakan Endotel:

Peningkatan kadar TNF- α , IL-6, dan IL-1 β akan mengaktifasi matrix metalloproteinases (MMP-2/9), merusak glycocalyx endotel dan memicu kebocoran plasma (Avirutnan et al, 2006). Sitokin ini juga menginduksi apoptosis hepatosit, meningkatkan SGOT/SGPT (Green et al, 2014).

Gangguan Hemostasis:

Terjadinya Trombositopenia ($<100.000/\mu\text{L}$) disebabkan oleh Supresi megakariosit sumsum tulang (Sellahewa et al, 2020), aktivasi komplemen (C3a, C5a) dan fagositosis trombosit oleh sel Kupffer (Hottz et al, 2013), dan terjadinya Koagulopati yang ditunjukkan dengan peningkatan D-dimer yang terjadi akibat inflamasi endotel dan aktivasi jalur tissue factor (Wills et al, 2018).

Faktor Risiko dan Implikasi Klinis:

Infeksi Sekunder menyebabkan risiko DBD meningkat 15–80 kali pada serotype DENV-2/DENV-3 (Halstead, 2007). Biomarker Rasio NS1/IgG > 3.0 dan hematokrit $>50\%$ merupakan prediksi kebocoran plasma (Libraty et al, 2009).

Terapi Potensial antara lain anti-TNF- α (infliximab) menurunkan mortalitas pada model tikus (St John et al, 2013). Sekuens protein envelope pada virus Dengue terdiri dari glycosaminoglycan-binding motifs pada struktur terminal karboksil. Heparin dapat secara efektif mencegah infeksi virus Dengue pada sel target. Pengembangan obat yang bertujuan untuk menghambat sel target berikatan merupakan strategi yang efektif untuk infeksi ini (Chen et al, 1997). Berbagai teknologi menjanjikan telah dikembangkan untuk diagnosis Dengue.

Vaksin Dengue pertama diluncurkan pada tahun 2015, namun performanya bergantung pada serostatus (Wilder-Smith et al, 2019). Vaksin tetravalen (TAK-003) mengurangi risiko rawat inap (Biswal et al, 2019). Pengembangan vaksin tetravalen yang aman dan efektif dan penerapan pengendalian vektor secara strategis merupakan pendekatan yang berpotensi mengurangi beban penyakit Dengue secara global (Thomas and Rothman, 2015).

Keterbatasan: Data *in vitro* dan model hewan belum sepenuhnya merefleksikan kompleksitas manusia (Zellweger et al, 2010).

KESIMPULAN

Imunopatogenesis DHF bersifat multifaktorial, dengan ADE dan disregulasi sel T sebagai pendorong utama kebocoran vaskular. Deteksi dini hemokonsentrasi dan trombositopenia vital untuk mengurangi mortalitas. Upaya ke depan harus berfokus pada:

1. Imunomodulator untuk menekan *cytokine storm*
2. Vaksin multivalen bebas ADE
3. Diagnostik *point-of-care* untuk kebocoran plasma

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya dan Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Wijaya Kusuma Surabaya atas dukungan institusionalnya. Penulis tidak mempunyai konflik kepentingan dalam ulasan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Avirutnan, P., Punyadee, N., Noisakran, S., Komoltri, C, Thiemmea, S, Auethavornanan, K., et al. (2006). Vascular leakage in severe dengue virus infections: A potential role for the nonstructural viral protein NS1 and complement. *J Infect Dis*, 193(8), 1078-1088. <https://doi.org/10.1086/500949>
- Bhatt, S., Gething, P.W., Brady, O.J., Messina, J.P., Farlow, A.W. et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 496, 504–507 (2013). <https://doi.org/10.1038/nature12060>
- Biswal, S., Reynales, H., Saez-Llorens, X., Lopez, P., Borja-Tabora, C. et al. (2019). Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children and adolescents. *New England Journal of Medicine*, 381(21), 2009-2019. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903869>
- Chen, Y., Maguire, T., Hileman, R.E., Fromm, J.R., Esko, J.D., et al. (1997). Dengue virus infectivity depends on envelope protein binding to target cell heparan sulfate. *Nat Med* 3, 866–871. <https://doi.org/10.1038/nm0897-866>
- Endy T.P., Kalayanarooj S., Green S., et al. (2002). High circulating levels of the dengue virus nonstructural protein NS1 early in dengue illness correlate with the development of dengue hemorrhagic fever. *J Infect Dis*, 186(8), 1165-1168. <https://doi.org/10.1086/343813>
- Green S, Vaughn DW, Kalayanarooj S, Nimmannitya S, Suntayakorn S, et al. (1999). Early immune activation in acute dengue illness is related to development of plasma leakage and disease severity. *Journal of Infectious Diseases*, 179(4), 755-762. <https://doi.org/10.1086/314680>
- Guzman, M., Halstead, S., Artsob, H. et al. Dengue: a continuing global threat. *Nat Rev Microbiol* 8 (Suppl 12), S7–S16 (2010). <https://doi.org/10.1038/nrmicro2460>
- Halstead, S. B. (2007). Dengue. *The Lancet*, 370(9599), 1644-1652. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61687-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61687-0)

- Hottz E.D., Medeiros-de-Moraes I.M., Vieira-de-Abreu A, de Assis E.F., Vals-de-Souza R. et al. (2014). Platelet activation and apoptosis modulate monocyte inflammatory responses in dengue. *J Immunol*, 193(4), 1864-1872. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400091>
- Katzelnick, L. C., Gresh, L., Halloran, M.E., Mercado, J.C Kuan, G., et al. (2017). Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science*, 358(6365), 929-932. <https://doi.org/10.1126/science.aan6836>
- Khanam A., Gutiérrez-Barbosa H., Lyke K.E., Chua J.V. (2022). Immune-mediated pathogenesis in dengue virus infection. *Viruses*, 14(11), 2575. <https://doi.org/10.3390/v14112575>
- Malavige, G.N., Fernando, S., Fernando, D.J., Seneviratne, S.L. (2004). Dengue viral infections, *Postgraduate Medical Journal*, 80(948), 588–601. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.019638>
- Martina, B. E. E., Koraka, P., & Osterhaus, A. D. M. E. (2009). Dengue virus pathogenesis: An integrated view. *Clinical Microbiology Reviews*, 22(4), 564-581. <https://doi.org/10.1128/CMR.00035-09>
- Modhiran, N., Watterson, D., Muller, D.A., Panetta, A.K., Sester, D.P., et al. (2015). Dengue virus NS1 protein activates cells via Toll-like receptor 4 and disrupts endothelial cell monolayer integrity. *Science Translational Medicine*, 7(304), 304ra142. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa3863>
- St John, A.L. & Rathore, A.P.S. (2019). Adaptive immune responses to primary and secondary dengue virus infections. *Nat Rev Immunol*, 19(4), 218-230. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0123-x>
- Saputra, I. M. Y. (2023). Patofisiologi demam dengue. Udayana Networking. <https://udayanetworking.unud.ac.id/lecturer/scientific/5456-i-made-yullyantara-saputra/patofisiologi-demam-dengue-1646>
- Sellahewa, K. H., et al. (2020). Dengue virus suppresses megakaryopoiesis in patients with acute dengue. *Blood Advances*, 4(14), 3472-3482. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001959>
- Soundravally, R., & Hoti, S. L. (2007). Immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever and shock syndrome: role of TAP and HPA gene polymorphism. *Hum Immunol*, 68(12), 973-979. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2007.09.007>
- St John, A.L., Rathore, A.P., Yap, H., Ng, M.L., Metcalfe, D.D., et al. (2013). Immune surveillance by mast cells during dengue infection promotes natural killer (NK) and NKT-cell recruitment and viral clearance. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108(22), 9190-9195. <https://doi.org/10.1073/pnas.1105079108>
- Stephens, H. A. F., Klaythong, R., Sirikong, M., Vaughn, D.W., et al. (2002). HLA-A and -B allele associations with secondary dengue virus infections correlate with disease severity and the infecting viral serotype in ethnic Thais. *Tissue Antigens*, 60(4), 309-318. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0039.2002.600405.x>
- Thomas, S. J., & Rothman, A. L. (2015). Trials and tribulations on the path to developing a dengue vaccine. *mBio*, 6(6), e01339-15. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2015.09.006>
- Weiskopf, D., Angelo, M.A., de Azeredo, E.L., Sette, A. (2013). Comprehensive analysis of dengue virus-specific responses supports an HLA-linked protective role for CD8+ T cells. *Immunity*, 43(6), 1186-1198. <https://doi.org/10.1073/pnas.1305227110>
- Wilder-Smith, A., Ooi, Eng-Eong, Horstick, O. (2019). Dengue. *The Lancet*, 393(10169), 350-363. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32560-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32560-1)
- Wills, B. A., Tran, V.N., Nguyen, T.H.V., Truong, T.T.T., Tran, T.N.T.T et al. (2009). Hemostatic changes in Vietnamese children with mild dengue correlate with the severity of vascular leakage rather than bleeding. *Am J Trop Med Hyg*, 81(4), 638-644. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2009.08-0008>
- Zellweger, R. M., Eddy, W.E., Tang, W.W., Miller, R., Shresta, S. (2014). CD8+ T cells prevent antigen-induced antibody-dependent enhancement of dengue disease in mice. *J Immunol*, 193(8), 4117-4124. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401597>