

# Infeksi Virus Dengue dan Keterlibatan Hati: Immunopatogenesis, Mekanisme Cedera Hepatik, dan Implikasi Klinis

Maya Ulfah<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

## Abstrak

Infeksi virus dengue merupakan salah satu penyakit arboviral paling penting di dunia yang tidak hanya menyebabkan manifestasi sistemik, tetapi juga dapat menimbulkan keterlibatan hati dengan berbagai tingkat keparahan. Keterlibatan hati pada dengue mencakup spektrum yang luas, mulai dari peningkatan ringan kadar aminotransferase hingga hepatitis berat dan gagal hati akut yang berpotensi mengancam jiwa. Tinjauan literatur ini bertujuan untuk mengevaluasi mekanisme patogenesis yang mendasari cedera hati akibat infeksi dengue serta implikasi klinisnya. Artikel ini mensintesis bukti ilmiah terkini mengenai epidemiologi, virologi, tropisme hati, respons imun bawaan dan adaptif, peran sitokin dan kemokin, apoptosis hepatosit, serta nilai diagnostik dan prognostik biomarker hati. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa kerusakan hati pada dengue merupakan hasil interaksi kompleks antara replikasi virus, aktivasi sistem imun, disregulasi sitokin, disfungsi endotel, dan gangguan mikrosirkulasi. Hepatosit dan sel Kupffer berperan sebagai target utama yang berkontribusi terhadap perkembangan inflamasi dan cedera jaringan. Selain itu, mekanisme antibody-dependent enhancement (ADE), badai sitokin, dan sitotoksitas sel T turut memperberat kerusakan hepatoseluler. Biomarker seperti aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), albumin, bilirubin, dan parameter koagulasi memiliki potensi untuk mendukung deteksi dini serta stratifikasi risiko, meskipun nilai prediktifnya bervariasi antar populasi dan fase penyakit. Secara keseluruhan, keterlibatan hati merupakan komponen penting dalam patogenesis dengue yang berkaitan erat dengan keparahan penyakit dan luaran klinis. Pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme biologis yang mendasarinya diperlukan untuk mendukung pengembangan biomarker yang lebih akurat dan strategi terapeutik yang lebih efektif.

**Kata kunci:** *acute liver failure*, biomarker hati, dengue, hepatitis dengue, immunopatogenesis

## Dengue Virus Infection and Liver Involvement: Immunopathogenesis, Mechanisms of Hepatic Injury, and Clinical Implications

### Abstract

Dengue virus infection is one of the most important arboviral diseases worldwide and is increasingly recognized as a systemic illness with significant hepatic involvement. Liver manifestations in dengue encompass a broad spectrum ranging from mild elevations of aminotransferase levels to severe hepatitis and acute liver failure with potentially fatal outcomes. This literature review aims to evaluate the pathogenic mechanisms underlying dengue-associated liver injury and its clinical implications. The review synthesizes current evidence regarding epidemiology, viral biology, hepatic tropism, innate and adaptive immune responses, cytokine and chemokine activity, hepatocyte apoptosis, and the diagnostic and prognostic value of liver biomarkers. Emerging evidence indicates that hepatic injury in dengue results from complex interactions among viral replication, immune activation, cytokine dysregulation, endothelial dysfunction, and microvascular disturbances. Hepatocytes and Kupffer cells are considered major cellular targets that contribute to local inflammation and tissue injury. In addition, antibody-dependent enhancement (ADE), cytokine storm, and T-cell-mediated cytotoxicity have been implicated in the progression of hepatocellular damage. Biomarkers such as aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), albumin, bilirubin, and coagulation parameters may support early detection and risk stratification, although their predictive performance varies across populations and disease stages. Overall, hepatic involvement represents a critical component of dengue pathogenesis and is closely associated with disease severity and clinical outcomes. A deeper understanding of the underlying biological mechanisms is essential for the development of more accurate biomarkers and more effective therapeutic strategies for dengue-associated liver disease.

**Keywords:** *acute liver failure*, liver biomarkers, dengue, dengue hepatitis, immunopathogenesis

Korespondensi: Maya Ulfah, Alamat Jl. Prof. Soemantri Brodjonegoro No. 1 Bandar Lampung, e-mail: [maya.ulfah@fk.unila.ac.id](mailto:maya.ulfah@fk.unila.ac.id)

## Pendahuluan

Dengue merupakan infeksi arboviral sistemik yang tidak hanya menimbulkan demam akut, tetapi juga dapat berlanjut menjadi disfungsi multiorgan dengan keterlibatan hati sebagai salah satu manifestasi yang paling relevan secara klinis (1), (3). Dalam literatur terkini, keterlibatan hati dipandang sebagai spektrum yang luas, mulai dari peningkatan transaminase yang ringan hingga hepatitis berat dan gagal hati akut yang mengancam jiwa (3), (18). Pandangan ini penting karena banyak laporan klinis menunjukkan bahwa cedera hepatic pada dengue kerap mendahului perburukan sistemik dan dapat menjadi penanda dini dengue berat (2), (13).

Secara klinis, keterlibatan hati memiliki arti yang lebih besar daripada sekadar abnormalitas laboratorium. Systematic review menunjukkan bahwa gejala seperti nyeri perut, hepatomegali, ikterus, mual-muntah, serta temuan ultrasonografi berupa hati ekogenik dan nekrosis hepatoseluler dengan inflamasi minimal kerap menyertai dengue-associated liver involvement (1). Pola ini memperkuat bahwa cedera hati pada dengue memiliki dasar biologis yang khas dan tidak identik dengan hepatitis virus klasik. Selain itu, abnormalitas AST, ALT, bilirubin, albumin, alkaline phosphatase, serta parameter koagulasi sering muncul bersamaan dengan gangguan kardiovaskular dan hematologis, sehingga mengisyaratkan keterkaitan langsung dengan berat penyakit (1). Dalam konteks praktik, pengenalan dini keterlibatan hati sangat relevan untuk stratifikasi risiko, pemantauan intensif, dan identifikasi pasien yang berisiko berkembang menjadi gagal hati akut (18), (16).

Tinjauan ini mensintesis bukti mengenai mekanisme virologis, imunologis, inflamasi, dan seluler yang mendasari cedera hati pada dengue, sekaligus mengaitkannya dengan manifestasi klinis dan biomarker yang dapat dipakai untuk prognosis (1), (2). Fokusnya adalah menjelaskan bagaimana replikasi virus, tropisme hepatic, antibody-dependent enhancement, sitokin, kemokin, apoptosis, dan disfungsi mikrovaskular bersama-sama membentuk fenotipe klinis yang beragam (6), (3).

## 2. Epidemiologi Global Dengue dan Beban Klinis Cedera Hepatik

Beban dengue global terus meningkat dan menjadikan komplikasi hepatic sebagai isu yang semakin relevan dalam hepatologi tropis (1), (7). Walaupun sebagian besar infeksi bersifat ringan atau tanpa gejala, proporsi pasien yang mengalami keterlibatan hati cukup besar di ruang perawatan tersier, terutama pada populasi yang dirawat karena dengue sedang hingga berat (3), (9). Kecenderungan ini menegaskan bahwa epidemiologi cedera hati pada dengue tidak dapat dipisahkan dari epidemiologi dengue secara umum, dinamika serotipe, dan perbedaan respons host antar-populasi (1), (14).

### 2.1 Distribusi Global, Serotipe, dan Pola Epidemi yang Mempengaruhi Risiko Hepatik

Literatur yang tersedia menempatkan dengue sebagai penyakit yang berkembang cepat di daerah tropis dan subtropis, dengan pergeseran distribusi yang dipengaruhi perubahan iklim, urbanisasi, dan mobilitas populasi (3), (19). Dalam konteks ini, serotipe dan infeksi sekunder menjadi determinan penting bagi risiko berat, termasuk keterlibatan hati (1). Systematic review terbaru menunjukkan asosiasi antara liver involvement dan serotipe DENV-2 serta infeksi sekunder (1). Temuan ini konsisten dengan konsep bahwa virulensi dan respons imun pejamu tidak seragam antar-serotipe, sehingga manifestasi hepatic mungkin mencerminkan kombinasi faktor virologis dan imunologis yang spesifik. Selain itu, studi berbasis viral load memperlihatkan hubungan yang signifikan antara beban virus dan parameter klinis maupun hepatic, yang mendukung peran replikasi aktif dalam memperberat cedera organ (14).

### 2.2 Frekuensi Keterlibatan Hati pada Anak dan Dewasa serta Variasi Antar-Populasi

Frekuensi keterlibatan hati bervariasi menurut definisi kasus, setting, dan usia pasien. Pada pasien rawat inap dewasa, elevasi enzim hati ditemukan pada proporsi yang sangat tinggi, seperti 74,2% pada satu studi retrospektif di India selatan dan 87% pada seri lain di fasilitas emergensi tersier (12), (17). Pada kohort dewasa di Kerala, hepatic dysfunction dilaporkan pada 64,4% pasien rawat inap dan dikaitkan dengan lama rawat

yang lebih panjang (8). Pada anak, keterlibatan hati juga menonjol: satu studi prospektif menemukan liver injury pada 52,6% anak dengan dengue, sedangkan studi lain melaporkan AST meningkat pada 91% dan ALT pada 81% pasien anak (13), (10). Variasi antar-populasi ini kemungkinan dipengaruhi oleh perbedaan usia, tingkat keparahan, keterlambatan presentasi, dan definisi cutoff laboratorium, bukan semata-mata perbedaan biologis tunggal (1), (12). Walaupun demikian, konsistensinya menunjukkan bahwa keterlibatan hati adalah fenomena umum, bukan kejadian langka, pada dengue yang memerlukan perawatan rumah sakit.

### **2.3 Dengue Berat, Gagal Hati Akut, dan Kontribusinya terhadap Mortalitas**

Transisi dari transaminitis ke gagal hati akut merupakan titik kritis dalam spektrum penyakit dengue. Review sistematis menunjukkan bahwa keterlibatan hati sering berkaitan kuat dengan severe dengue (1), sedangkan meta-analisis melaporkan pooled incidence acute liver failure sebesar 2,0% pada dengue umum, 5,0% pada anak, dan 17,3% pada severe dengue (18). Mortalitas dengue-associated ALF juga tinggi, dengan pooled mortality 47,0% (18). Bukti klinis dari studi tersier menunjukkan bahwa dengue hepatitis dapat menyumbang mortalitas yang bermakna, misalnya 17% kematian pada seri 199 pasien dengan dengue hepatitis, dan syok saat presentasi menjadi prediktor independen kematian (9). Pada pediatri, ALF dilaporkan berkembang sekitar hari ke-5,4 setelah onset demam, dengan luaran yang memburuk pada pasien dengan kreatinin tinggi, albumin rendah, dan keterlibatan multisistem (4). Dengan demikian, cedera hati pada dengue tidak hanya memengaruhi biomarker, tetapi juga berkorelasi langsung dengan prognosis akhir.

### **3. Virologi Dengue dan Tropisme terhadap Jaringan Hati**

Pemahaman mengenai cedera hati pada dengue harus dimulai dari virologi virus dan interaksinya dengan sel pejamu. Bukti yang tersedia mendukung bahwa berbagai komponen virus dan replikasi awalnya memengaruhi tropisme jaringan serta menentukan intensitas respons imun berikutnya (1), (6). Meski dengue bukan virus

yang secara klasik dianggap hepatotropik, sejumlah studi histopatologi dan imunohistokimia menunjukkan adanya antigen virus di jaringan hati, sehingga mendukung keterlibatan langsung dalam patogenesis (6), (19).

### **3.1 Struktur Virus, Genom, dan Keanekaragaman Serotipe Dengue**

Virus dengue memiliki beberapa serotipe yang berkontribusi pada heterogenitas klinis. Literatur dalam tinjauan ini menekankan bahwa perbedaan serotipe berhubungan dengan variasi keparahan, dan DENV-2 berasosiasi dengan liver involvement dalam review sistematis (1). Keanekaragaman serotipe penting karena infeksi sebelumnya dapat membentuk basis imunologis untuk infeksi sekunder, yang pada gilirannya terkait dengan peningkatan risiko cedera hepatik (1). Dalam kerangka ini, serotipe bukan sekadar klasifikasi virologis, melainkan faktor yang membantu menjelaskan mengapa sebagian pasien mengalami transaminitis ringan sementara yang lain berkembang menuju hepatitis berat atau ALF (3), (18). Walaupun detail molekuler genomik tidak dibahas secara ekstensif dalam semua studi yang tersedia, hubungan antara serotipe, beban virus, dan keparahan klinis cukup konsisten untuk dipertimbangkan sebagai fondasi virologis dari keterlibatan hati (14), (1).

### **3.2 Mekanisme Masuk Sel, Replikasi Virus, dan Interaksi Awal dengan Pejamu**

Hubungan antara replikasi virus dan cedera hati didukung oleh temuan bahwa viral replication dapat dideteksi di jaringan hati pada kasus fatal pediatrik melalui antigen NS3 (6). Temuan ini mengindikasikan bahwa hati bukan hanya organ target sekunder, tetapi juga lokasi interaksi aktif virus-pejamu yang berkontribusi pada inflamasi lokal. Studi yang mengukur viral load juga menemukan korelasi signifikan antara beban virus dan parameter klinis-hepatik (14). Secara konseptual, interaksi awal ini dapat memicu aktivasi sel imun lokal, pelepasan mediator inflamasi, dan perubahan endotel yang kemudian memperparah gangguan perfusi sinusoidal (6), (3). Oleh karena itu, replikasi virus yang efektif dapat dipahami sebagai tahap awal yang mempersiapkan lingkungan mikro hati untuk cedera berikutnya.

### **3.3 Tropisme Hepatik: Hepatosit, Sel Kupffer, Endotel Sinusoidal, dan Bukti Histopatologis**

Bukti histopatologis paling meyakinkan menunjukkan bahwa liver involvement pada dengue mencakup hepatosit, sel imun sinusoidal, dan kompartemen vaskular. Pada kasus fatal anak, ditemukannya mononuclear infiltrate, hemorrhage, vascular congestion, dan edema menegaskan bahwa kerusakan hati berlapis antara komponen parenkimal dan vaskular (6). Deteksi CD68+ cells dan TCD8+ cells yang meningkat menunjukkan aktivasi makrofag dan sel T sitotoksik di dalam jaringan hati (6). Review sistematis juga melaporkan bahwa ultrasonografi dapat memperlihatkan hati ekogenik dengan nekrosis hepatoseluler dan inflamasi minimal (1). Kombinasi temuan ini penting karena menunjukkan pola histologis yang tidak selalu didominasi inflamasi masif, tetapi sering berupa cedera hepatoseluler dengan gangguan mikrovaskular. Dengan demikian, tropisme hati pada dengue lebih tepat dipahami sebagai interaksi antara infeksi langsung, aktivasi imun lokal, dan cedera endotel yang kooperatif (6), (1).

## **4. Imunopatogenesis Cedera Hati pada Dengue**

Cedera hati pada dengue tidak dapat dijelaskan hanya melalui toksisitas virus langsung. Sebaliknya, bukti yang ada mengarah pada model imunopatogenesis yang melibatkan respons bawaan, aktivasi makrofag, sitotoksitas sel T, serta fenomena antibody-dependent enhancement (3), (6). Kerangka ini sangat penting karena menjelaskan mengapa derajat cedera hati sering tidak sebanding dengan derajat infeksi klinis awal, dan mengapa pasien dengan infeksi sekunder lebih rentan mengalami penyakit berat (1). Imunopatogenesis juga menjembatani temuan laboratorium, histopatologi, dan luaran klinis dalam satu kontinum biologis (2), (18).

### **4.1 Respons Imun Bawaan, Aktivasi Makrofag, dan Disregulasi Inflamasi Awal**

Studi histologis pada kasus fatal menunjukkan peningkatan CD68+ cells di hati, yang mendukung peran makrofag dan sistem fagosit mononuklear dalam cedera jaringan (6). Aktivasi ini relevan karena sel Kupffer dan makrofag hati berada pada posisi strategis untuk merespons antigen virus dan sinyal bahaya dari hepatosit yang rusak. Dalam

konteks dengue, respons bawaan yang tidak terkontrol tampaknya berkontribusi pada pelepasan mediator inflamasi, aktivasi endotel, dan amplifikasi kerusakan jaringan (6), (3). Meskipun literature yang tersedia tidak merinci seluruh jalur molekuler innate immunity, konsensus yang dapat ditarik adalah bahwa respons awal ini bersifat protektif sekaligus berpotensi merusak bila terjadi disregulasi (1). Hal tersebut menjelaskan mengapa beberapa pasien menunjukkan cedera hati yang berat walaupun tidak selalu disertai tanda hepatitis virus klasik.

### **4.2 Respons Imun Adaptif, Sitotoksitas Sel T, dan Kerusakan Jaringan Terprogram**

Komponen adaptif tampak nyata dari peningkatan TCD8+ cells pada jaringan hati fatal (6). Temuan ini menunjukkan bahwa sitotoksitas sel T mungkin berperan dalam eliminasi sel terinfeksi, tetapi sekaligus berkontribusi pada cedera hepatosit. Secara histologis, pola nekrosis hepatoseluler dengan inflamasi minimal yang dirangkum dalam review sistematis menandakan bahwa kerusakan jaringan tidak selalu disertai infiltrat yang padat, sehingga mekanisme terprogram seperti apoptosis menjadi sangat mungkin dominan (1). Studi tentang ALF juga mendukung konsep bahwa kerusakan hati dapat muncul cepat dalam beberapa hari setelah demam, yang konsisten dengan proses efektor imun yang agresif (4). Dengan demikian, respons adaptif pada dengue tampaknya memiliki karakter dualistik: penting untuk kontrol virus, tetapi juga mampu mempercepat kehilangan fungsi hepatic bila berlebihan.

### **4.3 Antibody-Dependent Enhancement (ADE) dan Kontribusinya terhadap Keparahan Hepatik**

ADE muncul sebagai konsep kunci untuk menjelaskan mengapa infeksi sekunder berkaitan dengan keterlibatan hati yang lebih berat (1). Review sistematis melaporkan asosiasi antara liver involvement dan secondary infections, yang konsisten dengan model bahwa antibodi non-netralisasi dapat memperbesar entry virus ke sel target dan meningkatkan beban antigenik (1). Walaupun studi yang ditinjau di sini tidak semuanya menguji ADE secara langsung pada jaringan hati, hubungan epidemiologisnya cukup kuat

untuk menempatkan ADE sebagai penjelasan yang masuk akal bagi peningkatan inflamasi dan kerusakan hepatosit pada infeksi ulang (1), (2). Secara klinis, hal ini penting karena pasien dengan riwayat paparan dengue sebelumnya dapat mengalami penyakit yang lebih kompleks dan lebih mudah berkembang menuju severe dengue serta ALF (18), (3). Oleh karena itu, ADE bukan sekadar konsep imunologi perifer, melainkan mekanisme yang dapat mengubah derajat keterlibatan hati.

### **5. Mediator Inflamasi, Sitokin, Kemokin, dan Disfungsi Vaskular Hepatik**

Profil mediator inflamasi pada dengue memperlihatkan bahwa liver injury adalah bagian dari jaringan inflamasi sistemik yang lebih luas. Temuan pada jaringan hati fatal menunjukkan ekspresi tinggi MMP-9, TNF- $\alpha$ , RANTES, dan VEGFR-2, yang menegaskan adanya kontribusi mediator inflamasi dan aktivasi vaskular terhadap kerusakan organ (6). Meta-analisis biomarker dini juga mengaitkan IL-8, AST, albumin rendah, dan penanda aktivasi endotel dengan risiko severe dengue, sehingga memperkuat hubungan antara inflamasi awal dan konsekuensi hepatik (2). Dengan demikian, mediator inflamasi tidak hanya penanda epifenomenal, tetapi bagian aktif dari patogenesis.

#### **5.1 TNF- $\alpha$ , IL-8, RANTES, MMP-9, dan Penanda Aktivasi Endotel**

TNF- $\alpha$ , RANTES, dan MMP-9 yang diekspresikan tinggi pada jaringan hati fatal menunjukkan adanya infiltrasi sel inflamasi dan remodeling matriks yang aktif (6). MMP-9 dapat dipahami sebagai mediator yang memfasilitasi perubahan jaringan dan permeabilitas, sedangkan RANTES berkaitan dengan rekrutmen leukosit ke lokasi inflamasi (6). Dalam ranah biomarker, IL-8 dan albumin rendah pada fase awal penyakit berkorelasi dengan risiko DHF, sementara VCAM-1 dan syndecan-1 berkorelasi dengan severe dengue (2). Keterkaitan ini memperlihatkan bahwa inflamasi hepatik dan aktivasi endotel berjalan paralel. Signifikansinya adalah bahwa kerusakan hati pada dengue mungkin merupakan ekspresi organ-spesifik dari disfungsi imun-vaskular sistemik (1).

#### **5.2 Badai Sitokin, Kebocoran Vaskular, dan Gangguan Mikrosirkulasi Hati**

Literatur menempatkan cytokine storm sebagai salah satu mekanisme utama cedera hati (3). Pada kasus fatal pediatrik, hemorrhage, vascular congestion, dan edema menunjukkan bahwa mikrosirkulasi hati terdampak secara nyata (6). Dalam konteks ini, kebocoran vaskular tidak hanya menyebabkan hemokonsentrasi dan hipotensi, tetapi juga mengganggu perfusi sinusoidal sehingga menambah stres iskemik pada hepatosit (3), (15). Sangat penting untuk dicatat bahwa gangguan perfusi ini tidak berdiri sendiri; ia bersifat kooperatif dengan inflamasi lokal dan kerusakan sel terinfeksi (3). Dengan demikian, badai sitokin bekerja sebagai penguat cedera, bukan satu-satunya penyebab.

#### **5.3 Korelasi Mediator Inflamasi dengan Derajat Penyakit dan Luaran Klinis**

Hubungan mediator inflamasi dengan luaran klinis terlihat jelas dalam studi biomarker dini dan studi klinis pada anak maupun dewasa. AST yang meningkat dalam 96 jam pertama berkaitan dengan DHF dan severe dengue, sedangkan CRP, IL-8, dan albumin rendah mendukung prediksi serupa (2). Di tingkat klinis, hepatitis dengue yang lebih berat berasosiasi dengan mortalitas lebih tinggi, terutama bila disertai syok dan multi-organ failure (9). Hubungan ini menegaskan bahwa mediator inflamasi tidak hanya menjelaskan patogenesis, tetapi juga dapat dipakai untuk stratifikasi risiko dini. Oleh sebab itu, integrasi biomarker inflamasi dan hepatic function tests berpotensi meningkatkan identifikasi pasien yang memerlukan pemantauan intensif (2), (1).

#### **6. Apoptosis Hepatosit, Stres Seluler, dan Pola Cedera Hepatik**

Kerusakan hepatosit pada dengue semakin diyakini sebagai hasil kombinasi apoptosis, stres oksidatif, dan disfungsi mitokondria, bukan semata-mata nekrosis difus (3), (1). Ini penting karena pola histologis pada banyak kasus menunjukkan nekrosis hepatoseluler dengan inflamasi minimal, suatu gambaran yang lebih sesuai dengan cedera terprogram dan stress-related injury daripada hepatitis inflamasi berat konvensional (1). Pemahaman mengenai mekanisme ini membantu menjelaskan mengapa biomarker seluler dapat meningkat tajam meskipun infiltrat inflamasi tidak menonjol (1), (6).

### **6.1 Apoptosis, Cedera Mitokondria, dan Stres Oksidatif pada Infeksi Dengue**

Review naratif dan sistematik sama-sama menegaskan bahwa apoptosis hepatosit merupakan mekanisme penting cedera hati pada dengue (3), (15). Deteksi antigen virus pada jaringan hati fatal mendukung kemungkinan bahwa hepatosit terinfeksi dan kemudian mengalami kematian terprogram (6). Di sisi lain, stres sistemik dan kebocoran vaskular dapat meningkatkan stres oksidatif serta mengganggu homeostasis energi hepatosit, memperburuk kerentanan sel terhadap apoptosis (3). Walaupun studi yang tersedia belum sepenuhnya memetakan jalur mitokondria secara rinci, kesamaan antara teori apoptosis dan temuan histologis minimal inflammation memberikan dasar yang kuat untuk interpretasi ini (1). Akibatnya, apoptosis tampaknya menjadi jembatan biologis antara infeksi virus, inflamasi, dan kegagalan fungsi sel.

### **6.2 Pola Histologis Cedera: Nekrosis Hepatoseluler, Inflamasi Minimal, dan Distribusi Lobular**

Systematic review melaporkan echogenic liver dengan hepatocellular necrosis and minimal inflammation sebagai gambaran khas pada sejumlah kasus (1). Pada kasus fatal anak, temuan vascular congestion, hemorrhage, edema, dan mononuclear infiltrate menegaskan bahwa distribusi cedera tidak homogen dan melibatkan kompartemen lobular serta vaskular (6). Beberapa seri melaporkan multi-lobular hepatic necrosis, steatosis, dan occasional cholestasis pada dengue-related ALF (7). Pola tersebut memperlihatkan bahwa cedera dapat mencakup area sentrilobular maupun lebih luas, tergantung derajat hipoperfusi, replikasi virus, dan respons inflamasi. Dengan demikian, histologi dengue-associated liver injury tidak mengikuti satu pola tunggal, melainkan spektrum yang konsisten dengan mekanisme multifaktorial.

### **6.3 Dari Cedera Seluler ke Gagal Hati Akut: Mekanisme Transisi Klinis**

Peralihan dari cedera seluler ke ALF tampaknya terjadi ketika beban kerusakan melampaui kapasitas kompensasi hepatosit. Data pediatrik menunjukkan onset ALF sekitar hari ke-5,4, yang menunjukkan perkembangan

cepat dari fase demam ke gagal fungsi (4). Studi scoping review mengidentifikasi bilirubin tinggi, ALP tinggi, AST >1000 IU/mL dalam lima hari pertama, trombosit rendah, dan MELD >15 sebagai faktor risiko DALF (7). Pada saat fungsi sintetik turun, albumin rendah dan gangguan koagulasi menjadi indikator bahwa cedera seluler telah berubah menjadi insufisiensi hepatic sistemik (1), (4). Dengan kata lain, ALF dalam dengue adalah hasil akumulasi apoptosis, stres oksidatif, dan hipoperfusi yang tidak lagi dapat dikompensasi tubuh.

## **7. Manifestasi Klinis, Biomarker Hati, dan Stratifikasi Risiko**

Manifestasi klinis dan biomarker hati merupakan jembatan antara patogenesis dan keputusan klinis. Literatur yang ada menunjukkan bahwa AST, ALT, bilirubin, albumin, dan parameter koagulasi tidak hanya mencerminkan derajat cedera hati, tetapi juga membantu memprediksi dengue berat, ALF, dan kebutuhan perawatan intensif (1), (2). Karena itu, evaluasi biomarker harus dipahami sebagai bagian integral dari manajemen dengue, bukan pemeriksaan tambahan yang opsional (13), (17).

### **7.1 Pola Laboratorium: AST, ALT, Bilirubin, Albumin, ALP, dan Parameter Koagulasi**

Pola laboratorium pada dengue-associated liver involvement konsisten di berbagai setting. Review sistematik mencatat peningkatan AST dan ALT, bilirubin, ALP, GGT, INR, serta perpanjangan prothrombin time dan activated partial thromboplastin time, disertai penurunan albumin (1). Pada anak, AST meningkat pada 65,8% dan ALT pada 52,6% pasien dengan dengue fever, sementara 44,7% mengalami albumin rendah dan 7,3% mengalami prolongasi PT (13). Studi lain menemukan AST dan ALT abnormal pada 91% dan 81% anak, dengan ALP meningkat pada 70% dan INR memanjang pada 36% (10). Pada dewasa, AST sering lebih tinggi daripada ALT, suatu pola yang terlihat pada studi di Kerala dan pada seri emergency department (8), (17). Kecenderungan ini juga muncul dalam seri di India timur dan studi komunitas lain, yang menunjukkan bahwa pola AST-predominant dapat menjadi ciri klinis yang berulang (12), (14).

## 7.2 Nilai Diagnostik dan Prognostik Biomarker untuk Deteksi Dini Dengue Berat

AST tampak sebagai biomarker yang paling konsisten untuk prediksi keparahan. Meta-analisis biomarker dini menunjukkan bahwa elevated AST berkaitan dengan DHF dan severe dengue dalam 96 jam pertama demam (2). Studi prospektif pediatrik menambahkan bahwa ALT  $\geq 10$  kali ULN dan AST  $\geq 17$  kali ULN dapat memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang sebanding dengan cut-off WHO yang lebih tinggi untuk mendeteksi severe dengue (13). Dalam setting klinis dewasa, AST juga dikaitkan dengan dengue with warning signs dan severe disease (5). Sementara itu, albumin rendah muncul sebagai penanda risiko di beberapa studi, termasuk meta-analisis dan studi ALF pediatrik (2), (4). Kombinasi AST tinggi, albumin rendah, bilirubin meningkat, dan koagulopati karena itu dapat dipandang sebagai profil risiko yang lebih informatif daripada satu parameter tunggal.

## 7.3 Implikasi Klinis pada Perawatan Intensif, Monitoring, dan Pertimbangan Transplantasi Hati

Dari sudut pandang praktik klinis, keterlibatan hati yang signifikan menuntut pemantauan serial dan evaluasi organ lain. Review sistematis menyarankan bahwa monitoring transaminase dini, pemeriksaan klinis, dan ultrasonografi dapat membantu identifikasi keterlibatan hati serta severe dengue secara lebih efisien (1). Pada seri ALF pediatrik, creatinine tinggi, albumin rendah, dan multisystem involvement berkaitan dengan mortalitas, yang berarti bahwa fungsi hati tidak boleh diinterpretasikan terpisah dari gagal organ lain (4). Meta-summary case reports menegaskan bahwa sebagian besar pasien ALF memerlukan perawatan intensif dan organ support, sedangkan transplantasi hati dipertimbangkan pada kasus refrakter (16). Namun, scoping review menekankan bahwa bukti untuk extracorporeal support dan kandidat transplantasi masih terbatas (7). Karena itu, implikasi klinis utama saat ini adalah deteksi dini, monitoring ketat, dan eskalasi terapi sesuai derajat disfungsi organ.

## 8. Kesenjangan Pengetahuan, Implikasi Terapeutik, dan Arah Penelitian Masa Depan

Walaupun bukti mengenai keterlibatan hati pada dengue semakin kuat, beberapa

kesenjangan konseptual dan klinis masih jelas terlihat (1), (7). Sebagian besar data berasal dari studi observasional, serial kasus, dan review sistematis yang heterogen, sehingga hubungan kausal mekanistik masih perlu diperdalam (18), (16). Selain itu, validitas biomarker pada berbagai kelompok usia dan setting geografis belum seragam (2).

### 8.1 Keterbatasan Bukti Terkini dan Kontroversi dalam Literatur

Keterbatasan utama terletak pada heterogenitas definisi liver involvement dan ALF, perbedaan cut-off laboratorium, serta dominasi studi single-center (1), (4). Beberapa studi menempatkan AST lebih tinggi daripada ALT, sementara yang lain menemukan pola ALT yang lebih tinggi, yang kemungkinan mencerminkan perbedaan fase penyakit, populasi, dan metode pengambilan sampel (17), (14). Selain itu, sebagian besar bukti mekanistik berasal dari temuan histopatologi pada kasus fatal, sehingga generalisasi ke seluruh spektrum dengue masih terbatas (6). Kontroversi juga muncul mengenai sejauh mana cedera hati merupakan akibat infeksi langsung versus konsekuensi hipoperfusi dan kebocoran plasma (3), (15). Karena itu, literatur saat ini lebih tepat dipahami sebagai serangkaian petunjuk yang saling melengkapi daripada model patogenesis yang sepenuhnya final.

### 8.2 Pengembangan Biomarker Baru, Terapi Imunomodulator, dan Relevansi terhadap Vaksin

Data yang ada mendukung kebutuhan biomarker yang lebih dini dan lebih spesifik daripada AST atau ALT saja (2). Kandidat yang telah muncul meliputi penanda aktivasi endotel seperti VCAM-1 dan syndecan-1, serta kombinasi marker inflamasi dan hepatic function tests (2). Dalam bidang terapi, NAC telah dilaporkan digunakan pada dengue-related ALF dengan hasil yang bervariasi, sedangkan evidence untuk extracorporeal support masih terbatas (7). Implikasi imunologis terhadap vaksin juga penting karena infeksi sekunder dan ADE berkaitan dengan keparahan hepatic (1). Dengan demikian, masa depan riset perlu menyeimbangkan deteksi dini, modulasi imun, dan pencegahan primer melalui vaksin yang aman dan efektif.

### 8.3 Prioritas Penelitian Translasi dan Klinis untuk Memahami Cedera Hati pada Dengue

Prioritas paling mendesak adalah studi prospektif multi-center yang menggabungkan virologi, biomarker inflamasi, dan parameter sintetik hati dalam fase awal penyakit (2), (5). Penelitian translasi juga perlu memetakan ekspresi sitokin, kemokin, dan marker endotel pada jaringan dan darah perifer secara paralel dengan outcome klinis (6). Pada populasi pediatrik, hubungan antara onset ALF, creatinine, albumin, dan multisystem dysfunction layak divalidasi secara lebih luas (4). Selain itu, studi yang mengaitkan viral load, serotipe, dan infeksi sekunder dengan pola cedera hati akan membantu membedakan mekanisme langsung dari mekanisme tidak langsung (14), (1). Agenda penelitian seperti ini akan menentukan apakah biomarker hati dapat bergerak dari alat prognostik menjadi dasar intervensi terapeutik yang terarah.

### Simpulan

Keterlibatan hati pada dengue merupakan hasil integrasi antara replikasi virus, tropisme jaringan, respons imun bawaan dan adaptif, sitokin dan kemokin, serta disfungsi vaskular yang berujung pada apoptosis hepatosit dan gangguan fungsi sintetik (6), (3), (15). Bukti yang ada menunjukkan bahwa manifestasinya berkisar dari transaminitis ringan hingga ALF dengan mortalitas tinggi, terutama pada anak dan pada severe dengue (18), (4). Temuan histopatologis, biomarker dini, dan data klinis secara konsisten menempatkan *liver involvement* sebagai komponen penting patogenesis dengue, bukan sekadar komplikasi sekunder (1), (2). Dalam praktik klinis, AST, ALT, bilirubin, albumin, dan parameter koagulasi tetap menjadi alat paling berguna untuk deteksi dini dan stratifikasi risiko, meskipun integrasi dengan biomarker endotel dan inflamasi menjanjikan nilai tambah (13), (2).

Sintesis literatur menunjukkan bahwa infeksi sekunder, serotipe tertentu seperti DENV-2, beban virus, dan aktivasi imun yang berlebihan dapat mendorong cedera hati yang lebih berat (1), (14). Secara klinis, keterlibatan hati berkorelasi dengan *severe* dengue, syok, *multi-organ failure*, dan mortalitas yang bermakna (9), (18). Oleh sebab itu, evaluasi hati harus

menjadi bagian rutin dari penilaian dengue, terutama pada anak, pasien dengan tanda peringatan, dan mereka yang menunjukkan penurunan albumin atau kenaikan AST dini (13), (2). Ke depan, riset perlu berfokus pada validasi biomarker dinamis, pemetaan mekanisme apoptosis dan vaskulopati hepatic, serta pengembangan terapi yang tidak hanya suportif tetapi juga menargetkan jalur imunopatogenik (7), (16).

### Daftar Pustaka

1. Campana V, Inizan C, Pommier J-D. Liver involvement in dengue: A systematic review. 2024.
2. Moallemi S, Lloyd AR, Rodrigo C. Early biomarkers for prediction of severe manifestations of dengue fever: a systematic review and a meta-analysis. 2023.
3. Leowattana W, Leowattana T. Dengue hemorrhagic fever and the liver. 2021.
4. Dogra S, Kumar K, Malhotra S. Acute Liver Failure in Dengue. 2022.
5. Wagle C, Ghimire DP, Sah AK. Elevated liver enzyme (AST and ALT) as biomarkers for severe dengue in Nepalese patients: a cross-sectional study. 2025.
6. Moragas LJ, Alves FdAV, Oliveira LLdS. Liver immunopathogenesis in fatal cases of dengue in children: detection of viral antigen, cytokine profile and inflammatory mediators. 2023.
7. Giri S, Anirvan P, Vaidya AS. Dengue-related acute liver failure—A scoping review. 2024.
8. Davis M, Varghese S, Thankachan MP. Clinical and Epidemiological Profile of Liver Dysfunction in Dengue Fever – A Cross-Sectional Study. 2026.
9. Prajapati R, Mehta R, Kabrawala M. Dengue hepatitis: Incidence, spectrum and outcome. 2023.
10. Hossain MS, Akter S, Mazumder A. Spectrum of Hepatic Involvement in Children with Dengue Infection. 2025.
11. Neniwal VK, Chohan P, Kumar P. A study on clinical profile, liver dysfunction and outcome of dengue infection in children. 2026.
12. Swamy AM, Mahesh PY, Tumkur SR. Liver function in dengue and its correlation with disease severity: an retrospective

- cross-sectional observational study in a tertiary care center in Coastal India. 2021.
13. Alam R, Fathema K, Yasmin A. Prediction of severity of dengue infection in children based on hepatic involvement. 2024.
  14. Palmal S, Chakraborty S, Ganguly S. Study of Hepatic Dysfunction Associated with Dengue Epidemiology in a Tertiary Care Hospital, Kolkata. 2023.
  15. Dogra S, Kumar K, Malhotra S. Acute Liver Failure: An Ignored Presentation in Dengue Infections. 2022.
  16. Juneja D, Nasa P, Jain R. Dengue induced acute liver failure: A meta summary of case reports. 2024.
  17. Verma A, Jafri AD, Goel A. Hepatic damage associated with dengue infection: insights from the emergency department of a tertiary care centre. 2025.
  18. Wongtrakul W, Charatcharoenwitthaya K, Karaketklang K. Incidence of acute liver failure and its associated mortality in patients with dengue infection: A systematic review and meta-analysis. 2024.
  19. Alam R, Rukunuzzaman M, Nahid KL. Hepatic involvement in childhood dengue infection. 2023.
  20. Bajaj S, Manda GS, Singh H. Study of Hepatic Dysfunction in Dengue Patient. 2025.