

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Infeksi virus Dengue terjadi pada lebih dari 100 negara di Asia Tenggara, Amerika, Pasifik, Afrika dan Mediterania. Insiden infeksi virus Dengue meningkat 30 kali lipat dalam 50 tahun terakhir, diperkirakan 50 juta orang terinfeksi setiap tahun dan 2,5 milyar orang tinggal di daerah endemis. Asia menempati urutan pertama dalam jumlah penderita infeksi virus Dengue di seluruh dunia setiap tahunnya. Terhitung sejak tahun 1968 hingga tahun 2009, *World Health Organization* (WHO) mencatat Indonesia sebagai negara dengan kasus infeksi virus Dengue tertinggi di Asia Tenggara (WHO, 2009). Pada tahun 2013 ditemukan jumlah penderita sebanyak 112.511 orang dan jumlah kasus meninggal sebanyak 871 penderita, sedangkan pada tahun 2014 tercatat penderita infeksi virus Dengue sebanyak 100.347 kasus dengan jumlah kematian sebanyak 907 orang (angka kesakitan 39,8 per 100.000 penduduk dan angka kematian 0,9% (Kemkes, 2015). Kejadian infeksi virus Dengue di Sumatera Barat mengalami peningkatan dengan kejadian 20-25/100.000 penduduk pada tahun 2010 menjadi > 55/100.000 penduduk pada tahun 2012 (Karyanti *et al*, 2014). Kejadian demam berdarah dengue di RSUP M. Djamil Padang pada tahun 2010 mencapai 259 kasus selama 1 tahun dengan insiden syok sebanyak 46% (Mayetti, 2010).

Infeksi virus Dengue ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Virus ini termasuk dalam genus *Flavivirus* dan famili *Flaviviridae*, terdiri atas empat serotipe yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4

(Candra, 2010). Perjalanan penyakit akibat infeksi virus Dengue sulit diramalkan dan manifestasi klinisnya bervariasi mulai dari spektrum paling ringan (*mild undifferentiated illness*) yang asimtomatis, demam dengue, sampai demam berdarah dengue yang bisa mengakibatkan terjadinya syok (SSD) dan bisa berakhir dengan kematian (WHO, 2009). Perbedaan mendasar antara DD dengan DBD adalah peningkatan sementara permeabilitas pembuluh darah yang menyebabkan kebocoran cairan dari plasma ke interstitium. Kenaikan hematokrit 10-20% di atas data dasar merupakan tanda awal perembesan plasma yang mengakibatkan ekstrasvasi cairan ke ekstrasvaskular, seperti efusi pleura, asites dan penebalan dinding *vesica felea*. Peningkatan hematokrit merupakan salah satu tanda paling awal untuk mendeteksi kebocoran plasma yang biasanya berlangsung 24-48 jam. Hemokonsentrasi mendahului perubahan tekanan darah serta volume nadi, oleh karena itu pemeriksaan hematokrit berkala sangatlah penting (Guzman *et al*, 2015).

Saat ini masih belum ada pemeriksaan yang secara pasti dapat memprediksi pasien yang terinfeksi dengue yang berpotensi mengalami kebocoran plasma yang menyebabkan syok. Banyak faktor termasuk jumlah virus, virulensi virus, respon imun host, dan kerentanan genetik yang terlibat dalam patogenesis DBD (Simmon *et al*, 2012, Srikiatkachorn *et al*, 2014).

Pada DBD terjadi penurunan volume sirkulasi darah, hemokonsentrasi, bahkan syok hipovolemik. Setelah beberapa hari, peningkatan permeabilitas pembuluh darah mengalami perbaikan secara spontan, perembesan cairan diserap, dan pasien pulih dengan cepat. Patofisiologi yang mendasari kebocoran kapiler masih kurang dipahami (Simmon *et al*, 2012).

Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan erat antara disfungsi endotel dan peningkatan permeabilitas vaskuler yang menyebabkan kebocoran plasma, elektrolit dan protein. Namun penelitian lain menunjukkan bahwa kebocoran plasma tersebut bersifat sementara tanpa cedera endotel sehingga memunculkan teori lain adanya keterlibatan mediator inflamasi yang mencetuskan permeabilitas vaskuler (Srikiatkhachorn *et al*, 2014).

Tidak terdapat bukti bahwa virus Dengue menginfeksi sel endotel secara langsung dan hanya terdapat perubahan minor pada pemeriksaan histopatologi sel endotel. Meskipun tidak ada jalur spesifik yang menghubungkan proses imunopatologi terhadap permeabilitas mikrovaskuler, mekanisme *tromboregulatory* atau keduanya, data awal menunjukkan bahwa terjadi gangguan sementara pada fungsi lapisan glycocalyx endotel (Simmon *et al*, 2012).

Permukaan bagian dalam pembuluh darah dilapisi oleh lapisan tipis yang dinamakan endotel glycocalyx. Struktur rinci dari glycocalyx masih belum jelas, tetapi diperkirakan terdiri dari bahan serat yang mengatur permeabilitas protein plasma, dan menjadi dasar sel endotel, sehingga menghasilkan penghalang fisik yang hanya memungkinkan molekul tertentu melewatinya sekaligus menjadi penghalang elektrostatis yang membatasi akses molekul bermuatan negatif melalui mekanisme transportasi selular (Wills *et al*, 2004).

Glycocalyx kaya karbohidrat, yang terdiri dari glikoprotein yang disebut glycosaminoglycans dan proteoglikan. Glycosaminoglycans (GAG) merupakan suatu struktur yang kompleks, yaitu suatu polisakarida bermuatan negatif yang tersebar secara luas pada permukaan sel (Wills *et al*, 2004). Proteoglikan berfungsi sebagai molekul "tulang punggung" paling penting yang membentuk

struktur glycocalyx, dimana 50%-90% proteoglikan yang membentuk lapisan glycocalix tersebut adalah heparan sulfat, jika lapisan glycocalix mengalami kerusakan, maka heparan sulfat akan dilepaskan ke sirkulasi (Reitsma *et al*, 2007).

Peningkatan kadar heparan sulfat menunjukkan peranan proteoglikan dalam patogenesis terjadinya kerusakan sel endotel pada infeksi virus Dengue, semakin tinggi derajat penyakit DBD maka kadar heparan sulfat akan semakin meningkat yang dapat menggambarkan kerusakan endotel yang luas dengan luaran klinis yang buruk (Wills *et al*, 2004). Penelitian yang dilakukan oleh Tam dkk di Vietnam mendapatkan peningkatan kadar heparan sulfat pada anak yang menderita SSD, bahkan Tam dkk mendapatkan telah terjadi peningkatan kadar heparan sulfat pada fase awal demam (Tam *et al*, 2012). Penelitian yang dilakukan oleh Wills dkk mendapatkan peningkatan bermakna ekskresi heparan sulfat urin pada anak dengan infeksi dengue berat (Wills *et al*, 2004). Sampai saat ini masih belum ada modalitas pemeriksaan yang dapat memprediksi perjalanan penyakit akibat infeksi virus dengue sehingga dapat mengurangi angka kematian akibat infeksi virus Dengue yang berat, oleh karena itu peneliti tertarik untuk meneliti kadar heparan sulfat yang menandakan adanya kerusakan lapisan glycocalyx endotel pembuluh darah yang berdampak terhadap keparahan penyakit akibat infeksi virus Dengue.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan kadar heparan sulfat dengan tingkat keparahan penyakit akibat infeksi virus Dengue ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar heparan sulfat dengan tingkat keparahan penyakit akibat infeksi virus Dengue.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui rerata kadar heparan sulfat pada berbagai tingkat keparahan penyakit akibat infeksi virus Dengue dan membuktikan adanya hubungan kadar heparan sulfat dengan tingkat keparahan penyakit akibat infeksi virus Dengue.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Dapat memberikan pengetahuan mengenai peran heparan sulfat pada infeksi virus Dengue.
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai modalitas pemeriksaan sebagai penanda adanya kerusakan endotel yang berdampak terhadap keparahan penyakit akibat infeksi virus Dengue untuk meningkatkan kewaspadaan dan tatalaksana yang lebih awal dan tepat.

