

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infeksi dengue disebabkan oleh virus dengue yang 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

¹ Infeksi oleh salah satu dari empat serotipe akan menyebabkan spektrum klinis penyakit dari demam dengue (DD), demam berdarah dengue (DBD) serta sindrom syok dengue (SSD).² Menurut klasifikasi WHO 2011, derajat infeksi dengue dibagi atas DD, DBD derajat I, II, III dan IV. Patofisiologi yang membedakan antara DD dengan DBD adalah adanya gangguan hemostasis dan peningkatan permeabilitas vaskular yang menyebabkan terjadinya perembesan plasma.³

Dalam 50 tahun terakhir, insiden infeksi virus dengue meningkat 30 kali lipat. Diperkirakan 50 juta orang terinfeksi setiap tahun dan 2.5 milyar orang tinggal di daerah endemis. Data dari seluruh dunia menunjukkan Asia menempati urutan pertama dalam jumlah penderita infeksi dengue setiap tahunnya. Sementara itu, terhitung sejak tahun 1968 hingga tahun 2009, *World Health Organization* (WHO) mencatat Indonesia sebagai negara dengan kasus tertinggi di Asia Tenggara.⁴ Pada tahun 2013 ditemukan jumlah penderita sebanyak 112.511 orang dan jumlah kasus meninggal sebanyak 871 penderita, sedangkan pada tahun 2014 sampai pertengahan bulan Desember tercatat penderita infeksi dengue di 34 provinsi di Indonesia sebanyak 71.668 orang, dan 641 diantaranya meninggal dunia.⁵

Pada infeksi dengue setelah virus masuk ke dalam tubuh maka virus akan menginfeksi sel langerhans, dendrit, makrofag dan limfosit B. Infeksi tersebut menghasilkan mediator-mediator yang memiliki efek terhadap fungsi sel endotel. Sel-sel yang terinfeksi tersebut akan mengalami aktivasi, mengeluarkan TNF- α , IL-8, IL-10, IL-15, IL-18, RANTES, MCP-I α , MCP-I β , monokin, histamin dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) Selanjutnya MHC class II mempresentasikan virus dengue ke limfosit T lalu limfosit T akan merangsang makrofag untuk membunuh virus yang sudah difagosit sebelumnya. Limfosit B yang terinfeksi, setelah berikatan dengan limfosit T akan mengalami transformasi menjadi sel plasma kemudian memproduksi antibodi. Selanjutnya antibodi akan mengikat dan menetralisasi virus yang bersirkulasi, mengaktifkan sistem komplemen dan bereaksi silang dengan trombosit, sel endotel dan hepatosit (*transient autoimun*). Sitokin proinflamasi, VEGF, komplemen dan antibodi yang dilepas oleh sistem imunitas mengakibatkan sel endotel mengalami kontraksi aktin filamen di dalam sitoplasma sel endotel kapiler. Kontraksi tersebut akan mengakibatkan celah antarsel endotel melebar sehingga terjadi konsumsi trombosit dan kebocoran plasma. Permeabilitas endotel diatur oleh pembukaan dan penutupan dinamik tautan antarsel/*adherens junctions* (AJs). Pada sel endotelial, AJs sebagian besar terdiri dari *vascular endothelial cadherin* (VE-cadherin), anggota endothelium spesifik dari keluarga protein cadherin yang mengikat melalui domain sitoplasmiknya ke beberapa protein, termasuk *p120*, β -*catenin* dan *plakoglobin*. Sebagai contoh, VEGF menginduksi fosforilasi tirosin VE-cadherin, yang menyertai peningkatan permeabilitas vaskular.⁶ Interaksi antarsel endotel vena umbilikalis manusia terinfeksi virus dengue-2 (DV-2) hasilnya menunjukkan

bahwa sel mononuklear perifer meningkatkan permeabilitas sel endotel vena bersamaan dengan perubahan morfologi dan penurunan ekspresi VE-cadherin. Penelitian yang dilakukan oleh Dewi BE dkk, 2008 di Jepang masih merupakan penelitian secara *in-vitro*, belum ada penelitian yang menentukan kadar ekspresi VE-cadherin secara *in-vivo*.⁷

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. Selain itu, untuk mengembangkan target terapi untuk mengubah permeabilitas endotel, kita harus mengetahui mekanisme molekuler yang berperan dalam mengatur permeabilitas vaskular.⁸ Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk meneliti ekspresi kadar VE-cadherin dalam serum dalam mempertahankan integritas endotel pembuluh darah yang berdampak terhadap derajat penyakit akibat infeksi virus dengue.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan rerata kadar VE-cadherin pada berbagai derajat penyakit infeksi dengue pada anak berdasarkan klasifikasi WHO tahun 2011?
2. Apakah terdapat hubungan kadar VE-cadherin dengan derajat penyakit infeksi dengue pada anak berdasarkan klasifikasi WHO tahun 2011?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan VE-cadherin dengan derajat penyakit infeksi dengue pada anak berdasarkan klasifikasi WHO tahun 2011.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar VE-cadherin pada anak dengan DD.
2. Mengetahui rerata kadar VE-cadherin pada anak dengan DBD tanpa syok (DBD derajat I dan II).
3. Mengetahui rerata kadar VE-cadherin pada anak dengan DBD yang disertai syok (DBD derajat III dan IV).
4. Membuktikan adanya hubungan kadar VE-cadherin dengan derajat penyakit infeksi dengue pada anak berdasarkan klasifikasi WHO tahun 2011.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Dapat memberikan pengetahuan mengenai peran VE-cadherin pada infeksi virus dengue.
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai modalitas pemeriksaan sebagai penanda awal derajat penyakit infeksi dengue.

