

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Infeksi dengue merupakan salah satu masalah dalam bidang kesehatan nasional di Indonesia, karena angka kejadian dan kematian di Indonesia akibat infeksi dengue masih sangat tinggi. Pada tahun 2005 Indonesia menjadi negara kontributor infeksi dengue tertinggi di Asia Tenggara (53%) dengan jumlah kasus 95.270 orang dan kematian 1.298 orang. Berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia untuk kasus demam berdarah dengue tahun 2015 terdapat 126.675 kasus DBD dengan *Case Fatality Rate* 0,9%. Insidensi kasus demam berdarah dengue di Provinsi Sumatera Barat tahun 2015 didapatkan 69,16% dengan *Case Fatality Rate* 0,61% (Kemenkes, 2016). Kejadian demam berdarah dengue di RSUP M. Djamil Padang pada tahun 2007 mencapai 259 kasus selama 1 tahun dengan insiden syok sebanyak 46% (Mayetti, 2010), sementara pada periode September 2016-Desember 2017 terdapat 65 kasus DBD dimana 47 kasus atau 72,3% diantaranya merupakan DSS.

Infeksi virus dengue adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue dan ditularkan oleh nyamuk *Aedes aegypti*. Virus dengue (DEN-V) terdiri atas 4 serotipe yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4. Penelitian Megariani di kota Padang, menggunakan RT-PCR didapatkan Infeksi oleh DEN-2 merupakan kasus terbanyak 46,15%, diikuti oleh DEN-1 dan DEN-4 masing-masing 15,38%. Infeksi oleh DEN-3 ditemukan 11,54%. (Megariani, 2014).

Akibat dari DBD yang paling ditakuti adalah kematian. Kematian pada anak disebabkan syok hipovolemik akibat kebocoran plasma dari ruang intravaskular ke ruang ekstrasvaskular akibat disfungsi endotel. Berat ringannya gejala yang disebabkan

infeksi virus dengue berhubungan dengan beratnya kebocoran plasma (Gubler,1998; Gubler, 2002).

Hingga saat ini belum ada teori yang dapat menjelaskan DBD dengan lengkap karena belum ada model hewan yang sepenuhnya dapat menunjukkan reaksi dan gejala seperti pada manusia apabila terinfeksi virus dengue (Kyle *et al.*, 2007). Berbagai teori seperti teori virulensi, beban virus, *antibody dependent enhancement* (ADE), *innate immunity*, *T-cell mediated apoptosis*, badai sitokin, autoimun dan genetik telah dikemukakan para ahli. Terdapat tiga sistem dalam tubuh yang paling terlibat dalam patogenesis DBD yaitu sistem imun, hati, dan endotel kapiler pembuluh darah (Green, 2006; Clyde *et al.*, 2006; Lei *et al.*, 2001; Kurane, 2007; Noisakran, 2008; Lin, 2006).

Pada infeksi dengue setelah virus masuk ke dalam tubuh maka virus akan menginfeksi sel langerhans, dendrit, makrofag dan limfosit B (Cycle *et al.*, 2006; Kurane, 2007; Nielsen, 2009). Infeksi tersebut menghasilkan berbagai mediator yang memiliki dampak terhadap fungsi sel endotel (Srikiatchorn, 2009). Sel langerhans, dendrit, makrofag dan limfosit B yang terinfeksi tersebut akan mengalami aktivasi, mengeluarkan mediator 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) (Novarro-Sanchez, 2005; Luplertop *et al.*, 2006; Chen, 2002).

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*) (Wu *et al.*, 2000). Antibodi yang tidak dapat menetralkan virus akan mengikat virus dengue tersebut dan berfungsi sebagai opsonin. Ikatan antibodi-virus kemudian berikatan dengan Fc reseptor di permukaan makrofag menimbulkan sinyal ke dalam sel dan mengaktivasi makrofag (Clyde *et al.*, 2006).

Sitokin pro inflamasi, VEGF, komplemen dan antibodi yang dilepas oleh sistem imunitas termasuk makrofag mengakibatkan sel endotel mengalami kontraksi aktin filamen di dalam sitoplasma sel endotel kapiler. Kontraksi tersebut akan menarik masuk protein tautan antar sel, JAMs dan *sVE-cadherin* yang masuk ke dalam sel mengakibatkan celah antar sel endotel melebar yang mengakibatkan kebocoran plasma. Kebocoran plasma yang hebat dan berkepanjangan dapat menimbulkan syok hipovolemik bahkan kematian penderita (Boonnak *et al.*, 2008)

Pada infeksi dengue organ hati juga terlibat (Senevitatne *et al.*, 2006; Trung *et al.*, 2010; Wiwanitkit, 2007). Kerusakan sel hati selain karena proses inflamasi dan pembentukan kompleks antigen-antibodi, juga karena proses perjalanan penyakit infeksi dengue. Sel hepatosit yang terinfeksi meningkatkan kadar SGOT dan SGPT, pelepasan VEGF dan menurunkan sintesis faktor-faktor pembekuan (Pancharoen *et al.*, 2002; Lin *et al.*, 2008; Wahid *et al.*, 2000). Manifestasi perdarahan, pembesaran hati dan peningkatan SGOT dan SGPT secara bermakna lebih sering terjadi pada kelompok DSS dibandingkan pada kelompok DBD (Parkash *et al.*, 2010; Supriatan, 2004).

Hepatomegali pada infeksi dengue terjadi akibat dari pengaruh langsung virus dengue pada hepar. Data penelitian sebelumnya juga memperlihatkan bahwa hepatomegali sangat berperan sebagai faktor risiko terjadinya infeksi berat virus dengue (Ledika *et al.*, 2015). Penelitian yang dilakukan oleh Zhang *et al.* mendapatkan bahwa hepatomegali yang terjadi pada anak yang menderita infeksi dengue memiliki risiko kematian 5 kali lebih besar bila dibandingkan dengan anak yang terinfeksi dengue tanpa ditemukannya hepatomegali (Zhang *et al.*, 2014).

Endotel memiliki fungsi yang penting yaitu memulihkan tonus vaskular, mencegah penggumpalan darah dan migrasi sel-sel darah, memproduksi kemoatraktan serta memelihara permeabilitas pembuluh darah. Fungsi tersebut diperlukan agar suplai darah ke organ tubuh terpelihara dengan baik. Agar berfungsi dengan baik, maka sel-sel endotel harus tetap stabil. Stabilisasi sel-sel endotel dipelihara oleh tautan antar sel yang terdiri dari *tight junction*, *adherens junction*, *desmosome*, *gap junction* dan *tunneling nanotubes*. Tautan antar sel endotel yang paling berperan adalah *tight junction* dan *adherens junction* (Anderson, 2001). *Tight junction* terdiri atas molekul protein klaudin, okludin, *junctional adhesion molecules* (JAMs) dan dihubungkan dengan filamen aktin sitoplasma sel endotel melalui protein adaptor *zonula okludin* 123 (ZO – 1,2,3) (Pries, 2006; Dejana *et al.*, 2009; Adam, 2006). *Adherens junction* terdiri atas molekul protein *vascular endothelial cadherin* (VE-cadherin) dan dihubungkan dengan filamen aktin sitoplasma pada endotel melalui protein adaptor katenin α , β , γ , p 120 dan ZO-1 (Gavard, 2009; Hordijk *et al.*, 1999; Wallez, 2008).

Tautan antar sel endotel membentuk celah antar endotel (jalur paraselular). Celah tersebut sangat sempit dan hanya dapat dilalui oleh molekul berdiameter ≤ 2 nm (air, urea, glukosa, elektrolit, dsb) tetapi apabila melebar maka celah itu dapat dilewati molekul yang lebih besar (Gavard, 2009). Tautan antar sel endotel harus dipelihara dengan baik agar celah antar sel endotel tetap paten dan aliran darah tetap baik (Michel, 1999; Tarbell, 2010; Levick, 2010).

Penelitian dengue menggunakan kultur jaringan endotel pada pasien infeksi dengue menunjukkan endositosis *sVE-cadherin* pada sel endotel yang mengalami aktivasi. Endositosis menurunkan kadar *sVE-cadherin*, pada sel endotel yang berbanding lurus dengan beratnya kebocoran plasma. Hal tersebut menunjukkan bahwa *sVE-cadherin* sangat berperan penting dalam menjaga keutuhan tautan antar sel endotel dan kadarnya dapat digunakan sebagai parameter kebocoran plasma (Dewi *et al.*, 2008).

Angiopoietin-1 (Ang-1) dan Angiopoietin-2 (Ang-2) memiliki fungsi dalam mempertahankan fungsi dan integritas vaskular. Angiopoietin-1 dilaporkan tidak hanya berperan dalam stabilisasi pembuluh darah selama angiogenesis tetapi juga berperan dalam menghambat peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan memiliki efek anti inflamasi (Siner *et al.*, 2009). Molekul m-RNA Ang-1 yang diekspresikan pada sel perindotel berperan dalam mempertahankan stabilitas pembuluh darah, menghambat kebocoran plasma, menekan ekspresi gen inflamasi dan mencegah pengrekrutan serta migrasi dari leukosit. Berbeda halnya dari Ang- 1, Ang-2 yang secara selektif diekspresikan pada sel endotel bila berikatan dengan reseptor Tie 2 (Tirosin Kinase 2) akan mengakibatkan gangguan *signaling* dari Ang-1/Tie 2 sehingga terjadi gangguan permeabilitas pembuluh darah (Kranidioti *et al.*, 2009; Kumpers *et al.*, 2008.).

Semua mekanisme yang terjadi pada infeksi dengue menunjukkan bahwa “medan pertempuran” utama adalah endotelium vaskular (*whatever the mechanism, the battlefield is vascular endothelium*) (Basu, 2008). Melebarnya celah antar endotel terjadi akibat pelepasan sitokin proinflamasi, VEGF, aktivasi komplemen, trombin, antibodi yang dipermudah dan diperberat oleh vaskulopati dan migrasi leukosit lalu mengakibatkan kebocoran plasma (Basu, 2008; Oishi *et al.*, 2007).

Patofisiologi kebocoran plasma pada infeksi dengue, hingga saat ini masih belum sepenuhnya diketahui. Telah terbukti bahwa molekul adhesi *sVE-cadherin* berperan penting dalam menjaga keutuhan tautan antar sel endotel. Kebocoran plasma merupakan tanda utama DBD. Kebocoran plasma dapat menimbulkan hemokonsentrasi, penurunan kadar albumin dan natrium, penumpukan cairan di rongga pleura, perikard, peritonium dan dinding kandung empedu yang bila tidak dikenali dan ditangani dengan baik dapat mengakibatkan syok dan kematian penderita (Ampaiwan, 2006; Simmons *et al.*, 2012).

disusun berdasarkan pedoman WHO 2009 dan 2011. Pedoman ini merupakan upaya integrasi dan harmonisasi dari pedoman WHO 2009 dan 2011 yang disesuaikan dengan situasi di Indonesia. Terdapat sejumlah hal baru dalam pedoman 2014, antara lain pemakaian istilah *warning signs* untuk meningkatkan kewaspadaan terhadap kasus dengue dan mendeteksi dini syok hipovolemik. Termasuk dalam *warning signs* adalah muntah persisten, nyeri perut hebat, letargi, perdarahan, pembesaran hati, perburukan klinis saat suhu reda (hari demam), akumulasi cairan, oliguria, peningkatan nilai hematokrit diikuti dengan penurunan jumlah trombosit.

Diagnosis infeksi dengue untuk rawat inap harus disertai pemeriksaan laboratorium deteksi antigen atau serologi anti dengue guna mendapatkan gambaran infeksi dengue yang sebenarnya. Penting diwaspadai pada keadaan yang seringkali menyertai DSS dan harus segera diatasi yang diformulasikan dengan A-B-C-S (*acidosis, bleeding, calcium, sugar*), penambahan kelompok diagnosis *expanded dengue syndrome* dalam spektrum klinis infeksi dengue (WHO SEARO, 2011; Hadinegoro *et al.*, 2014).

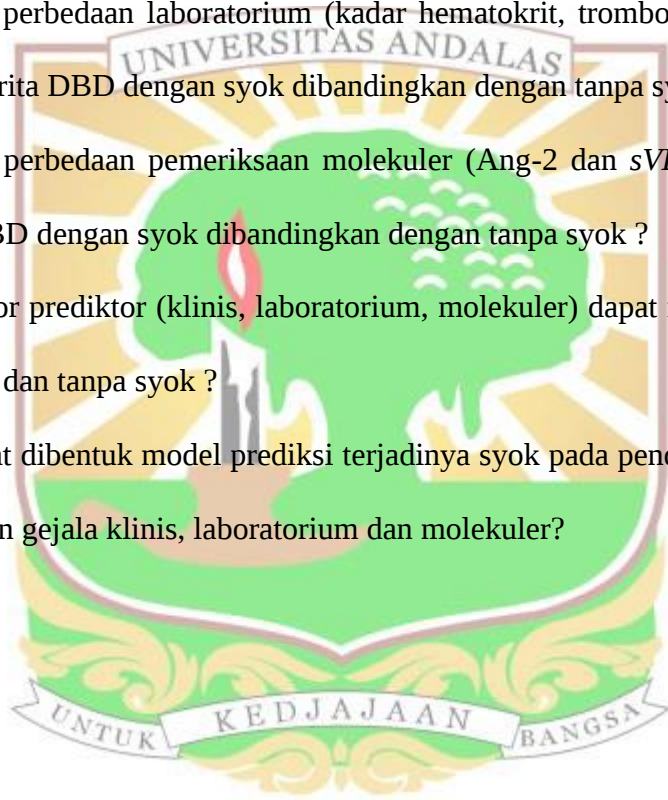
Penyebab utama kematian pada DBD adalah syok hipovolemik karena kebocoran plasma, *Case Fatality Rate* penderita DSS meningkat hingga 12%-44% sedangkan penderita tanpa syok hanya 0,2%-1% (WHO, 2009) oleh karena itu, prediksi dan pengenalan dini terjadinya syok sangat penting di dalam tata laksana kasus DBD. Pembuatan sistem skor sebagai prediktor terjadinya syok sangat penting untuk pengenalan dini kebocoran plasma, disertai penanganan kasus yang baik dapat mencegah DSS dan kematian. Sampai saat ini telah dikenal skor Pongpan, *decision algorithm tree* akan tetapi belum ada sistem *scoring* pada anak yang telah terstandarisasi yang dapat digunakan untuk memprediksi terjadinya syok pada DBD berdasarkan gejala klinis, laboratorium dan bidang molekuler. Maka perlu dibuat sistem *scoring* yang dapat memprediksi terjadinya syok secara dini sehingga kematian dapat

dihindari.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang tersebut, maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut.

1. Apakah ada perbedaan gejala klinis (lama hari demam, perdarahan mukosa, nyeri perut, muntah yang menetap dan hepatomegali) antara penderita DBD dengan syok dibandingkan dengan tanpa syok ?
2. Apakah ada perbedaan laboratorium (kadar hematokrit, trombosit, SGOT, SGPT) antara penderita DBD dengan syok dibandingkan dengan tanpa syok ?
3. Apakah ada perbedaan pemeriksaan molekuler (Ang-2 dan sVE-Cadherin) antara penderita DBD dengan syok dibandingkan dengan tanpa syok ?
4. Apakah faktor prediktor (klinis, laboratorium, molekuler) dapat membedakan DBD dengan syok dan tanpa syok ?
5. Apakah dapat dibentuk model prediksi terjadinya syok pada penderita DBD dengan menggunakan gejala klinis, laboratorium dan molekuler?



1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk membuat model sistem skor sebagai prediktor terjadinya syok pada demam berdarah dengue berdasarkan gejala klinis, laboratorium

dan molekuler.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis gejala klinis (lama hari demam, perdarahan mukosa, nyeri perut, muntah yang menetap dan hepatomegali) pada DBD dengan syok dibandingkan dengan tanpa syok
2. Menganalisis hasil laboratorium (kadar hematokrit, trombosit, SGOT, SGPT) pada DBD dengan syok dan tanpa syok
3. Menganalisis hasil pemeriksaan molekuler (Ang-2 dan *sVE-Cadherin*) pada penderita DBD dengan syok dan tanpa syok
4. Menganalisis faktor prediktor (klinis, laboratorium, molekuler) pada penderita DBD dengan syok dan tanpa syok
5. Membuat model prediksi terjadinya syok pada penderita DBD dengan menggunakan gejala klinis, laboratorium dan molekuler

1.4. Manfaat Penelitian

Bila penelitian ini berhasil, dapat memberikan kontribusi pada:

1. Ilmu pengetahuan

Diharapkan dengan mengetahui hubungan kadar *sVE-cadherin* dan Ang-2 dengan terjadinya syok pada DBD secara *in-vivo* dapat memperkaya pengetahuan, pemahaman patofisiologi syok pada DBD.

2. Bagi profesi

Sistem skor dapat membantu klinisi memprediksi terjadinya syok pada DBD sehingga penanganan pasien DBD dapat secara cepat dan tepat. Penanganan pasien yang baik dapat mencegah kematian penderita.

3. Pelayanan pasien

Diharapkan sistem skor dapat dimanfaatkan secara luas di lapangan untuk memprediksi terjadinya syok pada DBD anak.



