

# **STRUKTUR DAN FUNGSI SEL ENDOTEL PADA DEMAM BERDARAH**



## KATA PENGANTAR

Perkembangan ilmu kedokteran umumnya selalu berkembang secara cepat disertai oleh makin meningkatnya pemahaman tentang ilmu kedokteran. Kondisi pasien yang kompleks dan teknologi mutakhir memberikan dampak pada profesi dokter untuk membekali diri agar dapat ikut serta dalam pelayanan medik secara komprehensif.

Dengan kemajuan ilmu dan teknologi kedokteran, akan menghasilkan perubahan-perubahan menuju kearah pelayanan yang lebih baik. Pemahaman tentang sel endotel memegang peranan penting dalam terjadinya permeabilitas pembuluh darah dan gangguan sistem koagulasi pada pasien demam berdarah dengue.

Sitokin juga dapat menimbulkan berbagai perubahan pada fungsi sel endotel yaitu dengan peningkatan sekresi faktor *von willebrand*, *tissue factor*, *platelet activator factor*, *plasminogen activator inhibitor*, prostasiklin dan *nitric oxide* serta penurunan *tissue plasminogen activator* dan trombomodulin. Oleh karena itu disfungsi sel endotel

akan menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler serta aktivasi sistem koagulasi.

Buku ilmu kesehatan anak ini berjudul Struktur dan Fungsi Sel Endotel pada Demam Berdarah diharapkan dapat menjadi bahan bacaan dan memperluas wawasan dibidang kedokteran khususnya ilmu kesehatan anak. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi mahasiswa Fakultas Kedokteran, peserta program pendidikan dokter spesialis anak, ataupun kalangan praktisi medis lainnya.

Dengan kemajuan ilmu dan teknologi kedokteran, pasti terjadi perubahan-perubahan menuju kearah pelayanan yang lebih baik, sehingga edisi ini akan dilanjutkan sesuai dengan *evidence based* terbaru. Disadari, bahwa dalam buku ini kemungkinan masih banyak kekurangan, untuk itu masukan-masukan guna penyempurnaannya sangat diharapkan.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan **Buku Struktur dan Fungsi Sel Endotel pada Demam Berdarah**. Terima kasih yang tidak terhingga terutama kepada:

Prof.Dr.dr. M. Rasjad Indra MS (almarhum)  
Sebagai Pembimbing 1

Prof.Dr.dr. Edi Widajanto MS, SpPK(K)  
Sebagai Pembimbing 2

Prof. Dr.dr. Sri Rezeki Hadinegoro,Sp.A(K)  
Sebagai Pembimbing 3

Pada seluruh guru-guruku sejak awal sampai profesi yang telah memberikan inspirasi penulis.

Terima kasih penulis ucapkan pada teman-teman profesi atas dukungan, waktu, tenaga dan pikiran yang tidak bisa dituliskan satu persatu.

# DAFTAR ISI

## Halaman

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>ii</b>
<b>UCAPAN TERIMA KASIH.....</b>	<b>iii</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN .....</b>	<b>xvii</b>
<b>BAB I STRUKTUR DAN FUNGSI SEL ENDOTEL</b>	<b>1</b>
1.1 Pendahuluan .....	2
1.2 Struktur Sel Endotel.....	4
1.3 Permeabilitas Sel Endotel.....	8
1.4 <i>Intercellular Junction</i> .....	10
1.5 <i>Fenestrata Endothelial</i> .....	12
1.6 <i>Plasmalemmal vesicles</i> .....	12
1.7 <i>Transendothelial Channel</i> .....	13
1.8 Aktivitas Biologis Sel Endotel .....	15

1.9	Regulasi Tonus Vaskuler .....	17
1.10	Antikoagulan dan Antitrombotik .....	24
1.11	Prokoagulan dan Protrombosis .....	28
1.12	Inflamasi dan Imunitas .....	32
1.13	Disfungsi Endotel .....	34
1.14	Simpulan .....	37
	<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>39</b>



<b>BAB II EPIDEMIOLOGI DAN GEJALA KLINIS</b>	
<b>DEMAM BERDARAH DENGUE</b>	<b>43</b>
2.1 Epidemiologi .....	44
2.2 Angka Kesakitan dan Kematian .....	51
2.3 Serotipe Virus .....	54
2.4 Gejala Klinis .....	57
2.5 Simpulan .....	60
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>63</b>

<b>BAB III PATOGENESIS DEMAM BERDARAH</b>	
<b>DENGUE</b>	<b>66</b>
3.1 Replikasi Virus Dengue .....	67
3.2 Patogenesis Demam Berdarah Dengue .....	72
3.3 Patogenesis Kebocoran Plasma pada DBD .....	84
3.4 Respon Antibodi terhadap Virus Dengue (DENV) .....	90
3.5 Respon Sitokin terhadap Virus Dengue .....	91
3.6 Respon Imun Seluler Terhadap Infeksi Virus Dengue .....	93
3.7 Kesimpulan .....	94
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>96</b>

## **BAB IV DISFUNGSI SEL ENDOTEL PADA**

	<b>DEMAM BERDARAH DENGUE</b>	<b>100</b>
4.1	Disfungsi Sel Endotel .....	101
4.2	Gangguan Koagulasi akibat Aktivasi Sel Endotel Selama Inflamasi.....	106
4.3	Regulasi Komponen Endotel.....	107
4.4	Antitrombin .....	109
4.5	Protein C.....	109
4.6	Penghambat Jalur <i>Tissue Factor</i> (TF).....	110
4.7	Fibrinolisis.....	110
4.8	Interaksi antara Sistem Immun dengan Sel Endotel .....	112
4.9	Sitokin .....	113
4.10	Molekul Adhesi Terlarut .....	115
4.11	Sirkulasi Sel Endotel.....	117
4.12	Simpulan .....	118
	<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>120</b>

<b>BAB V MODULASI VASCULAR ENDOTHELIAL</b>	
<b>CADERIN (VE-CADERIN) DAN VEGF</b>	
<b>PADA PERMEABILITAS VASKULER</b>	
	<b>124</b>
5.1	Hubungan antar Sel Endotel..... 125
5.2	Tight Junctions (TJ) ..... 126
5.3	Gap Junction (GJ) ..... 128
5.4	Adherens Junction (AJ) atau Zonula Adherens..... 129
5.5	Sindesmos atau Komplek Adherens ..... 130
5.6	Jalur Endogen Modulasi Sel Endotel..... 130
5.6.1	Fosforilasi Komponen Adheren Junction (AJ) ..... 131
5.6.2	Internalisasi VE-cadherin ..... 133
5.6.3	Produksi cAMP dan Aktivitas RAP 1 ..... 135
5.6.4	Hubungan VE-cadherin dengan Reseptor VEGF ..... 136
5.7	Strategi Farmakologi untuk Mengontrol Permeabilitas Sel Endotel..... 138
5.8	Kesimpulan..... 140
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	
	<b>141</b>

<b>BAB VI AKTIVASI SITOKIN DAN KEMOKIN OLEH</b>	
<b>INTERLEUKIN 17 PADA PASIEN</b>	
<b>DEMAM BERDARAH</b>	<b>144</b>
6.1 Sitokin .....	145
6.2 Interleukin 17.....	147
6.3 Metalloproteinase .....	149
6.4 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)...	151
6.5 Gangguan Koagulasi (Trombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor/TAFI).....	153
6.6 Kesimpulan.....	155
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>157</b>
<b>TENTANG PENULIS</b>	<b>160</b>

# DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
1.1 Berbagai Substansi yang Dihasilkan oleh Sel Endotel .....	17
2.1 Serotipe Virus Dengue di RSCM Tahun 2006-2009 .....	56
4.1 Komponen Antitrombotik Sel Endotel .....	106
5.1 Protein Interseluler Endotel.....	128
5.2 Modulator Biologis yang dapat Mempengaruhi Permeabilitas Vaskular .....	136
6.1 Profil Sitokin pada Penderita DBD.....	148
6.2 Perbandingan Kadar VEGF pada Penderita DBD dan Demam Dengue.....	153

# DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
1.1 Permeabilitas Sel Endotel.....	7
1.2 Skema yang Menggambarkan Tiga Tipe Dasar Kapiler Darah serta Organel dan Rute yang Melibatkan Transport Protein Plasma .....	14
1.3 CD154 Mengindikasikan Perubahan Ekspresi Gen dalam Sel Endotel dan Konsekuensinya Untuk Interaksi Leukosit Sel Endotel .....	22
1.4 Mekanisme Pelepasan Nitrit Oksida pada Sel Endotel .....	23
1.5 Ringkasan Produksi Endotelin-1 pada Sel Endotel .....	25
1.6 Model Hubungan Regulasi Hemostatik Vaskuler Lokal .....	25
1.7 Aktivasi Sel Endotel yang Memicu Status Prokoagulan.....	30

1.8	Mekanisme Infeksi Virus pada Kerusakan Jaringan .....	38
2.1	Penyebaran Infeksi Virus Dengue didunia .....	45
2.2	Penyebaran Infeksi Virus Dengue di Eropa pada Tahun 2008.....	46
2.3	Penyebaran Virus Dengue di Eropa pada Tahun 2009.....	46
2.4	Angka Kejadian Demam Dengue atau Demam Berdarah Dengue di Regio Amerika tahun 1994-2003 .....	48
2.5	Angka Kejadian Demam Dengue atau Demam Berdarah Dengue di Asia Selatan tahun 1994-2003 .....	48
2.6	Angka Kejadian atau Kematian Demam Dengue atau Demam Berdarah Dengue tahun 1995-2009 .....	49
2.7	Angka Kejadian Demam Dengue atau Demam Berdarah Dengue pada Bagian Barat Pasifik Tahun 1994-2003.....	49
2.8	<i>Case Fatality Rate</i> (%) DBD Perprovinsi di Indonesia Tahun 2016.....	52

# DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
2.9 Insiden dan Angka Kematian Penderita DBD di Propinsi Kalimantan Selatan Tahun 2009.....	55
2.10 Perubahan Serotipe Virus Dengue di Indonesia dari Tahun 2004-2007.....	56
2.11 Pola Demam pada Demam Dengue atau Demam Berdarah Dengue .....	58
2.12 Manifestasi Infeksi Virus Dengue .....	60
2.13 Gejala Klinis Demam Dengue/DBD di Bagian Anak RSUD Ulin Tahun 2008.....	62
3.1 Struktur dan Genom Virus Dengue .....	68
3.2 Siklus Hidup Intraseluler Virus Dengue .....	71
3.3 Patogenesis Perdarahan pada Demam Berdarah Dengue .....	78
3.4 Patogenesis Infeksi Virus Dengue .....	84
3.5 Teori Infeksi Sekunder pada Demam Berdarah Dengue .....	86



3.6	Patogenesis Kebocoran Plasma pada Demam Berdarah Dengue .....	89
4.1	Gambaran Skematis Kebocoran Plasma pada DBD .....	103
4.2	Patofisiologi Disfungsi Endotel Pada DBD .....	105
4.3	Mekanisme Gangguan Koagulasi pada Demam Berdarah Dengue .....	111
4.4	Respon Sitokin terhadap Infeksi Virus Dengue.....	114
4.5	Aktivasi Sel Endotel selama terjadi Infeksi .....	116
5.1	Tipe Hubungan Sel pada Endotel berdasarkan Morfologi dan Fungsi Karakteristik .....	126
5.2	Organisasi Molekuler VE-cadherin dari AJs Sel Endotel.....	131
5.3	Phosphorilasi VE- cadherine .....	133

# DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
5.4 Modifikasi Fungsi AJs Sel Endotel pada Beberapa Kondisi Permeabilitas yang Meningkat.....	134
6.1 Jalur Aktivasi Sitokin Proinflamasi dan Kemokin oleh IL-17 .....	149
6.2 Peranan MMPs pada Peningkatan Permeabilitas Vaskuler pada DBD .....	151

## Daftar Singkatan

SE	: Sel Endotel
EDRF	: <i>Endothelium Derived Relaxing Factor</i>
TGF- $\beta$	: <i>Transforming Growth Factor <math>\beta</math></i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
bFGF	: <i>Basic Fibroblast Growth Factor</i>
VVOs	: <i>Caveola dan Vesiculo-Vacuolar Organelles</i>
MT	: Microtubul
MES	: Matrik Ekstraseluler
NO	: Nitrit Oksida
PGI <sub>2</sub>	: Prostasiklin
ET-1	: Endothelin-1
Ang II	: Angiotensin II
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
eNOS	: Nitrit Oksida Sintase endotel
PAF	: <i>Platelet Activating Factor</i>
TFPI	: <i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i>
uPA	: <i>urokinase Plasminogen Activator</i>

tPA	: <i>tissue Plasminogen Activator</i>
PAI-1	: <i>Plasminogen Activator inhibitor-1</i>
TF	: <i>Tissue Factor</i>
LFA-1	: <i>Leukocyte Function Associated Antigen 1</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
Vwf	: <i>Von Willebrand</i>
KLB	: Kejadian Luar Biasa
SSD	: Sindrom Syok Dengue
RME	: <i>Reseptor Mediated Endocytosis</i>
NS	: Nonstruktural
ER	: Endoplasmik Retikulum
Hsp 70	: Heat shock protein 70
ICAM-3	: <i>Specific Intercellular Adhesion Molecule 3</i>
IFN	: Interferon
NK	: <i>Natural Killer Cells</i>
CTLs	: <i>Cytolitik T Lymphocytes</i>
ADP	: <i>Adenosine Difospat</i>

PLA2	: Phospholifase A2
MAP	: <i>Mitogen Activated Protein</i>
ADCC	: <i>Antibody Dependent Cell Mediated Cytotoxicity</i>
APC	: Antigen Presenting Cell
MHC II	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
TCR	: T Cell Reseptor
CSF	: <i>Colony Stimulating Factor</i>
TGF $\beta$	: <i>Transforming Growth Factor <math>\beta</math></i>
anti DV NS1	: <i>anti Dengue Virus NS1</i>
AGES	: <i>Advanced Glycosilated Endproducts</i>
TFPI	: <i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i>
EPCR	: <i>Endothelial Protein C Reseptor</i>
LPS	: Lipopolisakarida
PECAM-1	: <i>Platelet Endothelial Cell Adhesion</i>
MCP-1	: <i>Monosit Chemotactic Protein-1</i>
HP	: Heparin Sufat
TM	: Thrombomodulin
PA	: Plasminogen Activator
vWF	: von Willebrand Factor
MP	: Mikropartikel

SLE	: <i>Systemic Lupus Erythematosus</i>
TJ	: Tight Junctions
ZO-1	: Zonula Occludens-1
GJ	: Gap Junctions
AJ	: Adherens Junction
PYK2	: Protein Rich Kinase 2
VE-PTP	: <i>Vascular Endothel Protein Tyrosine Phosphatase</i>
DEP1	: <i>Density Enhanced Phosphatase-1</i>
SHP2	: <i>Fosfotyrosine Phosphatase</i>
GEF	: <i>Guanine-nucleotide Exchange Factor</i>
PLC $\gamma$	: Fosfolipase C $\gamma$
DD	: Demam Dengue
PGE	: Prostaglandin E
MMPs	: Metalloproteinase
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
KID	: Koagulasi Intravaskuler Diseminata

BAB

**1**

## **STRUKTUR DAN FUNGSI SEL ENDOTEL**

**1.1 Pendahuluan**

**1.2 Struktur Sel Endotel**

**1.3 Permeabilitas Sel Endotel**

**1.4 *Intercellular Junction***

**1.5 *Fenestrata Endothelial***

**1.6 *Plasmalemmal vesicles***

**1.7 *Transendothelial Channel***

**1.8 Aktivitas Biologis Sel Endotel**

**1.9 Regulasi Tonus Vaskuler**

**1.10 Antikoagulan dan Antitrombotik**

**1.11 Prokoagulan dan Protrombosis**

**1.12 Inflamasi dan Imunitas**

**1.13 Disfungsi Endotel**

**1.14 Simpulan**

**DAFTAR PUSTAKA**

# BAB I

## STRUKTUR DAN FUNGSI SEL ENDOTEL

### 1.1 Pendahuluan

Endotelium adalah organ terbesar di dalam tubuh, terdiri atas selapis sel yang melapisi bagian dalam sistem sirkulasi (pembuluh darah).<sup>1,2</sup> Endotelium mempunyai berbagai fungsi biologis sebagai tambahan terhadap pelapis mekanis.<sup>2</sup> Berbagai fungsi sel endotel (SE) ditujukan untuk menjamin kelancaran aliran darah yang adekuat menuju berbagai organ.<sup>3</sup>

Sebelum tahun 1980, endotelium hanya dipikirkan sebagai pelapis pembuluh darah, menutupi membran basalis dan tidak dipikirkan berperan dalam kontrol fisiologis. Perubahan paradigma ini terjadi setelah penelitian dari Furchgott dan Zawadzki yang menyatakan bahwa respon vasodilatasi pada pembuluh darah sebagai respon terhadap asetilkolin terjadi hanya pada endotelium yang intak. Selanjutnya, molekul tersebut diberi nama *Endothelium Derived Relaxing Factor* (EDRF). Akhir tahun 1980an, EDRF dipertimbangkan sebagai gas radikal bebas nitrit oksida.<sup>1</sup> Total berat endotelium pada orang dewasa diperkirakan 1 kg yang



terdiri atas  $1,6 \times 10^{13}$  sel endotel, luas permukaan 1-7 m<sup>2</sup>, panjang 25-50 µm dan lebar 10-15 µm, serta tebal 5 µm.

Endotelium merupakan lapisan paling dalam pembuluh darah dan merupakan organ terbesar di dalam tubuh. Sel endotel vaskuler berperan penting dalam kontrol homeostasis dan trombosis.<sup>2</sup> Endotelium terlibat dalam regulasi ekstravasasi leukosit, adhesi dan akumulasi subendotel, pencegahan adhesi platelet yang akan memicu proses trombotik, regulasi patensi pembuluh darah untuk menjaga suplai aliran darah yang adekuat. Apabila fungsi endotelium berlangsung normal, maka semua fungsi ini dalam keadaan seimbang, sedangkan ketidakseimbangan pada berbagai proses tersebut akan memicu disfungsi endotel.<sup>4</sup> Dengan demikian, sel endotel merupakan barometer lingkungan mikro sebagai sensor terhadap kompartemen ekstraseluler dan memberikan respon yang terkadang menguntungkan, akan tetapi juga mungkin merugikan.<sup>5</sup>

Selain itu, sel endotel juga bertanggung jawab atas regulasi pertumbuhan jaringan ikat disekitarnya. Pada keadaan basal inaktif, sel endotel mencegah proliferasi sel otot polos dengan cara mensekresi *transforming growth factor β* (TGF-β), serta ekspresi permukaan *heparan like molecule*. Sedangkan pada keadaan aktif, produksi sitokin atau *growth factor* yang terjadi jika perubahan susunan sel endotel

mengakibatkan proliferasi sel-sel otot polos, kemudian akan mensekresi *platelet derived growth factor* (PDGF) dan *basic fibroblast growth factor (bFGF)*, akibat disfungsi endotelium akan memberikan efek mitogenik pada sel otot polos dan memainkan peranan pada pembentukan plak arterosklerosis.<sup>6</sup> Aktivasi sel endotel dapat terjadi akibat berbagai macam jejas seperti produksi sitokin patologis, infeksi virus, pembentukan radikal bebas. Beberapa penyakit terjadi akibat gangguan sel endotel seperti: arterosklerosis, metastasis kanker, penyakit akibat radang dan hipertensi. Zat antiendotelial ditemukan pada Diabetes melitus, *Raynaud's disease*, *Kawasaki disease*, vaskulitis dan reaksi penolakan jaringan transplantasi.

## 1.2 Struktur Sel Endotel

Sel endotel yang diperkirakan mempunyai berat 1 kilogram tersebar di seluruh tubuh mempunyai heterogenitas yang ditunjukkan dalam perbedaan struktur dan fungsi menurut pembuluh darah yang ditempatinya.<sup>7</sup> Bahkan, mempunyai heterogen dan perbedaan komposisi antigen, kandungan metabolik, dan respon terhadap *growth factor*. Heterogen sel endotel tidak hanya teramati pada berbagai organ, akan tetapi juga teramati pada pembuluh darah dengan ukuran yang berbeda disatu organ. Sebagai contoh, sel endotel yang melapisi pembuluh mikro di *white matter* otak bersifat

mendatar dan memanjang, sedangkan sel endotel yang melapisi pembuluh darah besar, antara lain aorta dan vena umbilikus berbentuk poligonal.

Sel endotel mempunyai tipe morfologi yang berbeda pada setiap organ yang berbeda sehingga dapat beradaptasi pada *microenvironment* yang bervariasi. Sel endotel pada otak, paru dan jaringan otot membentuk susunan yang rapat dan bersambungan sehingga bersifat *barrier*. Pada kelenjar endokrin dan ginjal, sel endotel membentuk pola lapisan yang tidak berkesinambungan dengan gap antar sel dan fenestra intraseluler. *Microenvironment* lokal mempunyai pengaruh yang besar terhadap sel endotel. Sel endotel mempunyai respon yang berbeda terhadap berbagai *growth factor*.

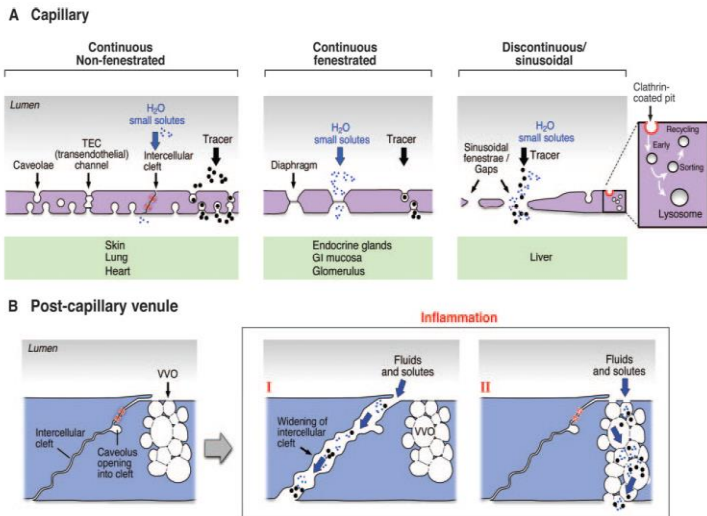
Bentuk sel endotel bervariasi pada pohon vaskuler. Meskipun sel endotel secara khusus berbentuk mendatar, sel ini gemuk berisi atau kuboid pada venula endotel tinggi. Ketebalan sel endotel bervariasi antara kurang dari 0,1  $\mu\text{m}$  pada vena dan kapiler serta sampai 0,1  $\mu\text{m}$  di aorta. Penelitian pembuluh darah tikus didapatkan sel endotel aorta panjang dan sempit (55 x 10  $\mu\text{m}$ ) dengan aksis panjang seiring dengan aliran darah. Sel endotel pada arteri pulmoner lebih luas dan pendek (30 x 14  $\mu\text{m}$ ) membentuk rektangular, sedangkan pada vena pulmoner lebih besar dan berbentuk bulat. Sel endotel pada vena cava inferior panjang, sempit dan rektangular. Pada

muskulus kremaster menciit, sel endotel arterioli lebih panjang dari vena (rasio panjang ke lebar secara berurutan adalah 7,45 m<sup>2</sup> dan 2,66m<sup>2</sup>) dan mempunyai luas permukaan yang tinggi (1200 m<sup>2</sup> vs 600 m<sup>2</sup>). Pada penelitian mikrosirkulasi trakea, sel endotel berbentuk spindle dan memanjang di arteriole, berbentuk ireguler di kapiler besar, elips dan ireguler di venula setelah kapiler, serta membulat di venula pengumpul.<sup>8</sup>

Sel endotel mempunyai *clathrin-coated pits*, *clathrin-coated vesicles*, *multivesicular bodies* dan lisosom yang mencerminkan komponen struktural *pathway* endositik. Makromolekul sebagai target endositosis akan dibawa ke lisosomal untuk degradasi. Beberapa kasus, endositosis akan diputar kembali ke permukaan sel atau diseleksi oleh komponen sel yang lain meliputi badan golgi dan endoplasmik retikulum. Endositosis berlangsung dengan cara proses non spesifik (fase *fluid*) atau melalui jalur yang bergantung bergantung pada reseptor. *Pathway* bergantung pada reseptor yang bertanggung jawab untuk uptake LDL, transferin, albumin, ceruloplasmin dan AGEs.<sup>8</sup>

Di samping endositosis, sel endotel juga mampu mentransitosis yang bertujuan transfer molekul transeluler melintasi endotel. Transitosis diperantarai oleh struktur khusus termasuk *caveola* dan *vesiculo-vacuolar organelles (VVOs)*. Caveola adalah vesikel berbentuk labu terikat membran yang

biasanya terbuka pada sisi luminal atau abluminal akan tetapi terkadang bebas di sitoplasma. Kerapatan caveola jauh lebih besar di endotel kapiler (mencapai 10.000 per sel) dibandingkan di arteri, arteriole, vena atau venula. Jumlah caveola lebih tinggi pada endotel non fenestrata terutama di hati, jantung dan otot skeletal. Sedangkan di otak jarang terdapat caveola.



**Gambar 1.1 Sel Endotel dan Permeabilitas.<sup>8</sup>**

Endotel ada yang bersusun kontinyu atau diskontinyu. Endotel kontinyu dapat bersusun fenestrata atau nonfenestrata. Endotel kontinyu nonfenestrata ditemukan di arteri, vena,

kapiler otak, kulit, jantung dan paru. Endotel kontinyu fenestrata terjadi pada lokasi yang lebih aktif dalam filtrasi atau transpor transendotel, meliputi kapiler endokrin dan eksokrin, mukosa gaster dan intestinal, plekus koroid, glomeruli dan tubulus renalis.<sup>8</sup>

### 1.3 Permeabilitas Sel Endotel

Selapis sel endotel vaskuler melayani barrier selektif, dinamik yang mengatur transpor cairan dan makromolekul antara darah dan interstitial. Berbagai stimulus fisik, inflamasi dan bioaktif akan mengubah barrier endotelial, memicu pembentukan gap paraseluler sehingga meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan mengganggu fungsi organ. Ketepatan fungsi barrier sel endotel diperlukan bentuk atau struktur sitoskeletal yang dari masing-masing sel secara individu dan integritas sel endotel monolapis. Integritas memerlukan *junction interseluler* yang tidak mengalami gangguan dan kontak antara sel dengan matriks ekstraseluler. Sel endotel vaskuler mempunyai *gap*, *adherens*, dan *tight junctions*. Struktur tersebut merupakan komunikasi yang mengandung beberapa protein untuk beberapa jalan pengaturan. Protein integral, transmembran (*VE-cadherin*, *occludin*, *claudins*, *PECAM*) dari *junction*, pada sisi sitoplasma berkoneksi dengan filamen sitoskeletal

(mikrofilamen dan filamen intermediate) melalui hubungan protein intraseluler (*catenins, actinin, protein zonula occludens*). Struktur dinamik dari tiga komponen utama sitoskeleton sel endotel yaitu F-actin, microtubul (MT) dan filamen intermediate merupakan komponen penting dalam keseimbangan kontraktif dan gaya tahanan yang menyatakan bentuk aktual dari sel.

Penelitian permeabilitas vaskuler dengan eksperimen perfusi mendukung model prediksi adanya dua ukuran pori-pori, yakni satu mempunyai radius  $\sim 4$  nm dan satunya mempunyai radius  $\sim 25-30$  nm. Sebagian protein plasma berukuran 5-13 nm dengan berat molekul antara 30-930 kDa dengan demikian akan melewati pori yang besar meskipun protein dengan berat molekul kecil dapat menggunakan pori yang lebih kecil.<sup>9</sup>

Penelitian morfologi telah dilakukan untuk mengidentifikasi struktur subseluler yang merujuk kepada pori tersebut. Menggunakan mikroskop elektron beberapa struktur secara potensial terlibat pada transport protein, meliputi *intercellular junction*, fenestrata endotel, *plasmallemal vesicle*, dan *transendothelial channel*.<sup>9</sup>

#### 1.4 *Intercellular Junction*

Perlekatan antara sel endotel dengan matrik ekstraseluler (MES) disekitarnya diperantarai oleh reseptor adhesif permukaan sel grup integrin. Integrin membuat perlekatan serta berfungsi memberikan sinyal antara sel endotel dengan MES dan interkasi keduanya sangat penting untuk menjaga polaritas sel endotel dan susunannya sepanjang pembuluh darah. Integrin adalah protein hemodinamis yang tersusun atas dua subunit ikatan non kovalen  $\alpha$  dan  $\beta$ . Terdapat 18 subunit  $\alpha$  dan 8 unit  $\beta$  yang dikombinasikan secara beragam menjadi 24 heterodimers yang berbeda. Molekul integrin yang terdapat pada sel endotel mencakup  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 3$  dan  $\alpha 1$ , 2, 3, 5, 6,  $\alpha v\beta 3$  dan  $\alpha v\beta 5$ .<sup>10</sup>

Dua jenis *intercellular junction* ditemukan di endotel yakni *tight junction* (zona occludens) yang biasanya terdapat di regio apikal celah antar sel serta *adherens junction* (juga disebut zona adherens). *Tight junction* membentuk barier transpor antar sel endotel (disebut transpor paraseluler) dan menjaga polaritas sel antara luminal dan abluminal. Komposisi *junction* bervariasi pada berbagai bentuk pembuluh darah. Arteri besar berkembang pada sistem *tight junction* dengan baik, untuk mendukung fungsinya pada paparan terhadap aliran darah pulsatif. Mikrovaskuler *junction* yang ada, lebih sempit di arteri dibandingkan kapiler. Disorganisasi alamiah



*tight junction* pada venula postkapiler memediasi ekstrasvasasi kandungan plasma dan leukosit yang diinduksi inflamasi. Sebaliknya, pada sawar darah otak kaya akan *tight junction*.<sup>8</sup>

Beberapa penelitian awal mengasumsikan bahwa celah antar sel endotel secara morfologis ekuivalen dengan pori kecil. Akhirnya diungkapkan bahwa pada kondisi fisiologis *endothelial junction* pada kapiler mempunyai derajat permeabilitas yang rendah untuk makromolekul (diameter >2 nm).<sup>9</sup>

Sebaliknya pada vena, setelah kapiler dan vena muskuler akan kehilangan organisasi *endothelial junction*. Sekitar 30% pada lokasi tersebut membentuk gap ~6 nm dan nampaknya permeabel terhadap makromolekul dengan diameter <5,5 nm, akan tetapi tidak bagi makromolekul diameter >7 nm. Diyakini bahwa *junction* di vena setelah kapiler merupakan *pathway* potensial untuk transpor sistem pori kecil. Selama inflamasi, permeabilitas venula *junctions* akan meningkat. Peningkatan permeabilitas ini akan disertai oleh penampakan sejumlah gaps kecil (sampai 1  $\mu$ m) antar sel. Pembentukan gap disebabkan oleh kontraksi aktomiosin dan uncoupling dari *junctions*. Efek ini merupakan akibat peningkatan kalsium bebas sitosolik.<sup>9</sup>

### 1.5 *Fenestrata Endothelial*

Fenestrata endotel adalah permukaan yang bulat dan diafragma (sampai diameter 70 nm diameter) kekurangan lipid lapis ganda yang koneksi pada bagian depan endotel. Struktur ini ditemukan pada kapiler kelenjar endokrin, ginjal, pleksus koroid, badan siliari dan mukosa gastrointestinal. Bagaimanapun, proteoglikan mengandung muatan negatif yang tinggi dan berhubungan dengan aspek luminal dari diafragma. Hal ini menyebabkan pembatasan pasase melalui fenestrata protein plasma anionik.<sup>9</sup>

### 1.6 *Plasmalemmal Vesicles*

Pada berbagai *beds* kapiler, sel endotel mengandung populasi *small membrane-bound vesicles* yang besar (~70 nm diameter luar). Struktur tersebut membuka pada sisi luminal atau abluminal sel endotel atau bebas dalam sitoplasma.<sup>9</sup>

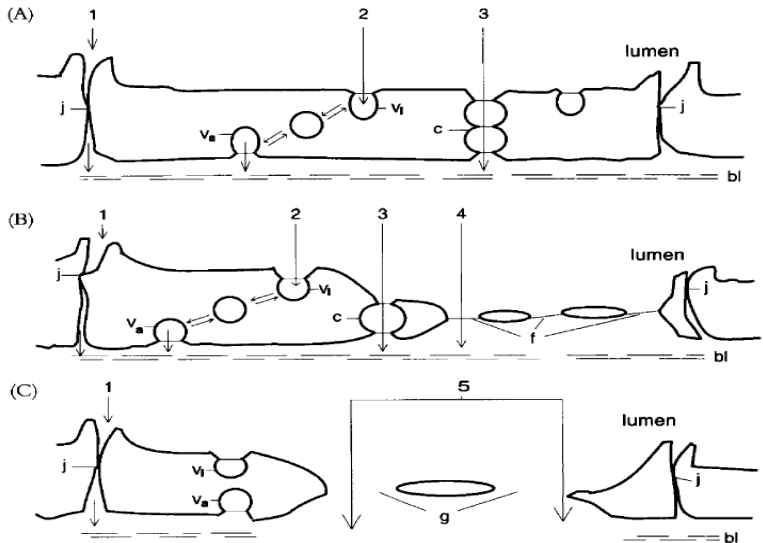
Selama transpor, makromolekular besar rupanya teramati secara bebas pada *plasmalemmal vesicles*. Dihipotesiskan bahwa vesikel ini bergerak secara bebas dari luminal kedepan abluminal sel endotel membawa plasma, atau pada arah yang berlawanan membawa cairan interstitial. Vesikel ini akan mengambil bagian terbesar dari plasma (transport fase cairan) atau dapat membawa molekul yang akan diabsorpsi pada membran vesikular secara elektrostatik

atau lokasi ikatan spesifik. Fase transport cairan melalui vesikel plasmalemmal merupakan mekanisme utama pertukaran protein transendotelial antara jaringan dan darah.<sup>9</sup>

### 1.7 *Transendothelial Channel*

Struktur ini diproduksi akibat fusi beberapa *plasmalemmal vesicles* dan atau invaginasi vesikuler yang terbuka pada kedua sisi sel endotel. Pada endotel fenestrata, struktur ini terdapat sebagai vesikel tunggal dengan pembukaan diafragma pada kedua sisi endotel. Endotel kontinyu dari kapiler dan venula, pembukaan *channel* melalui diafragma.<sup>9</sup>

Transpor makromolekul plasma melalui rute paraseluler tersebut bergantung kepada 1) sifat fisiko-kimia yang meliputi ukuran molekul, bentuk dan muatan, 2) sifat sel endotel yang meliputi kesempitan *junction*, muatan listrik berkaitan dengan ultrastruktur yang terlibat pada transport, 3) gaya plasma dan hemodinamik misalnya tekanan hidrostatis atau gradien tekanan osmotik koloid. Rute ini biasanya mendukung transpor melalui mekanisme difusi, yang efektif bagi protein dalam konsentrasi tinggi di plasma. Dengan demikian, rute ini mempunyai efisiensi terbatas bagi protein hormon yang terdapat pada konsentrasi sangat rendah.<sup>9</sup>



**Gambar 1.2** Skema yang Menggambarkan Tiga Tipe Dasar Kapiler Darah serta Organel dan Rute yang Melibatkan Transpor Protein Plasma. (A) Kapiler Kontinyu; (B) Kapiler Fenestrata; (C) Kapiler Diskontinu (sinusoid). 1. Transpor Via *Endothelial junctions* (j) (Efektif pada Kondisi Inflamasi); 2. Transport Vesikular (Mekanisme Transport Utama pada Kapiler Endotel Kontinyu dan Fenestrata); 3. Transpor Via Saluran Endotelial (c) (Kontribusi Minor terhadap Transpor); 4. Transpor melalui Fenestrata Diafragma (f) (Kontribusi Minor terhadap Transpor akibat Muatan Negatif; 4. Difusi melalui Gap Endotel (g) (Transpor yang Efektif dan Efisien akan tetapi hanya di Sinusoid). bl, Basal Lamina; va, *Abluminal Plasmalemmal Vesicle*; vl; *Luminal Plasmalemmal Vesicle*.<sup>9</sup>

Lapisan sel endotel vaskuler merupakan barier selektif, dinamik yang mengatur transpor cairan dan makromolekul antara darah dan ruang interstitial. Berbagai rangsangan fisik, inflamasi dan zat bioaktif bisa mengubah barier endotelial dan memicu pembentukan gap paraseluler sehingga meningkatkan permeabilitas pembuluh darah yang berakibat akan mengganggu fungsi organ. Ketepatan fungsi barier sel endotel diperlukan bentuk dan struktur sitoskeleton dari sel secara individu dan integritas sel endotel monolapis.

## **1.8 Aktivitas Biologis Sel Endotel**

Tiga dekade terakhir, secara primer terjadi akibat kemampuan untuk kultur sel endotel vaskuler dari berbagai pembuluh yang spesifik, terdapat perubahan dramatik dalam persepsi dari peranan sel endotel.<sup>11</sup> Pada awalnya, sel ini dipandang sebagai sel pasif, sekalipun selektif, merupakan barier permeabilitas antara darah dengan jaringan, saat ini dipertimbangkan sebagai organ yang aktif dan secara alamiah bersifat multifungsional.<sup>11,12</sup> Sel endotel dapat mengatur respon imun, mengendalikan status koagulasi darah, berperan sebagai antarmuka untuk permeabilitas darah dan jaringan, angiogenesis dan perbaikan pembuluh darah, serta memodulasi tonus vaskuler. Berbagai fungsi tersebut akan terlibat dalam homeostasis tubuh atau terkait dengan berbagai

kondisi patologis.<sup>12</sup> Fungsi ini berkembang dari awalnya sebagai transpor larutan atau makromolekul menjadi fungsi responsif terhadap berbagai rangsangan yang terjadi dalam hitungan menit, yang ditandai oleh sintesis dan sekresi. Sel endotel berperan sebagai regulator melalui produksi beberapa agen vasoaktif dan agen yang mengatur status koagulasi.<sup>11</sup>

**Tabel 1.1 Berbagai Substansi yang Dihasilkan oleh Sel Endotel:<sup>2</sup>**

Endothelial cell product	Secreted	Surface expressed/bound	Function
Prostacyclin	+		Platelet and neutrophil inhibition Vasodilator
Nitric oxide	+		Platelet and neutrophil inhibition Vasodilator
Endothelin	+		Vasoconstriction
Ectonucleotidases		+	Vascular tone, platelet function
Platelet-activating factor	+	+	Platelet activation Leucocyte function
von Willebrand factor	+	+	Promotes coagulation, platelet adhesion
Tissue factor		+	Promotes coagulation
Binding sites for coagulation factors Va, Xa, IXa		+	Promotes coagulation
Thrombomodulin	+	+	Inhibits coagulation
Glycosaminoglycans	+	+	Inhibits coagulation
Protein C, protein S	+	+	Inhibits coagulation
Tissue plasminogen activator	+	+	Increases fibrinolysis
Plasminogen activator inhibitor	+	+	Inhibits fibrinolysis
Cell adhesion molecules: VCAM-1, P-Selectin, ICAM-2, E-Selectin, PECAM-1	+	+	Promotes leucocyte adhesion
Cytokines, eg interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8, colony-stimulating factors	+		Numerous effects on immune system

VCAM: vascular endothelial cell adhesion molecule; ICAM: intercellular adhesion molecule; PECAM: platelet endothelial cell adhesion molecule.

## 1.9 Regulasi Tonus Vaskuler

Sel endotel mengatur tonus vaskuler pada saat istirahat maupun olahraga.<sup>13</sup> Sejumlah substansi vasoaktif mengendalikan fungsi ini secara ketat, melengkapi jaringan kerja dengan rangsangan mekanis yakni *shear stress* dan tekanan. Reaksi endotelium terhadap rangsangan menghasilkan pelepasan agen yang mempengaruhi fungsi vasomotor melalui relaksasi otot polos pembuluh darah yang dimediasi endotel, melalui penghambatan agregasi platelet,

melalui dukungan fibrinolisis, menghasilkan pelarutan mikrotrombi untuk menjaga aliran darah tetap normal.<sup>4</sup>

Vasodilatasi endotel tergantung oleh adanya induksi oleh aliran darah terhadap reseptor agonis spesifik antara lain bradikinin, asetilkolin dan direduksi oleh adanya faktor risiko pembuluh darah klasik meliputi: hipertensi, hiperkolesterolemia, diabetes, merokok, penuaan, penyakit aterosklerosis dan inflamasi.<sup>13</sup> Sel endotel memproduksi prostasiklin dan nitrit oksida yang dapat menghambat aktivasi platelet dan neutrofil. Sel endotel juga berkontribusi terhadap sekresi protein C melalui sekresi kofaktornya yakni protein S. Sel endotel adalah sumber adenin dinukleotida yang dalam kondisi tertentu mampu memicu vasodilatasi.<sup>2</sup>

Salah satu kunci fungsi endotel adalah untuk menjamin aliran darah yang adekuat, yang diatur oleh sekresi berbagai substansi. Saat ini telah dipahami bahwa endotelium berperan dalam vasodilatasi melalui produksi nitrit oksida derivat endotelium. Endotelium bertanggung jawab untuk produksi vasodilator yang lain meliputi prostasiklin. Prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) dan nitrit oksida (NO) adalah dua vasodilator utama, yang lain termasuk *endothelium derived hyperpolarising factor* dan *C-type natriuretic peptide*. PGI<sub>2</sub> dan NO menunjukkan efek tambahan yakni mampu menghambat agregasi platelet. Yang tergolong vasokonstriktor



dieskresi endotel meliputi endothelin-1 (ET-1), angiotensin II (Ang II), thromboxane A<sub>2</sub> dan *reactive oxygen species* (ROS).<sup>1,4</sup>

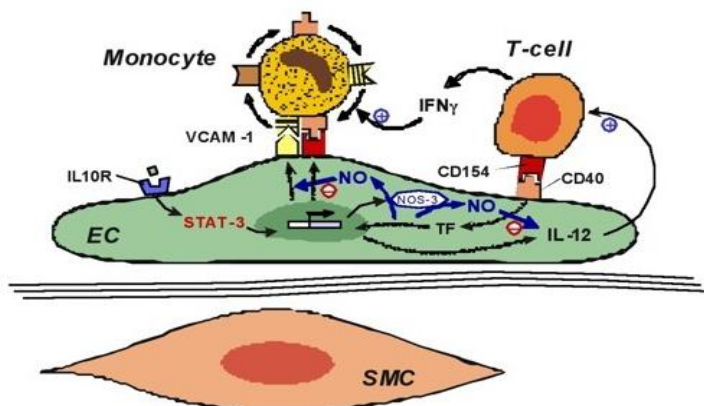
PGI<sub>2</sub> adalah inhibitor dari agregasi platelet, merupakan vasodilator kuat pada berbagai pembuluh darah. Kadar secara sistemik di dalam sirkulasi sangat rendah sehingga PGI<sub>2</sub> diyakini bekerja secara lokal ketika disintesis dan dilepaskan dari endotelium oleh rangsangan trombin, bradikinin, atau adenin nukleotida (dilepaskan dari agregasi platelet). Mekanisme yang memicu sintesis PGI<sub>2</sub> disebabkan oleh kemampuan agonis untuk berpasangan dengan reseptor kemudian memicu sinyal sehingga menyebabkan peningkatan kalsium ionisasi intraseluler. Kalsium ionisasi intraseluler ini dihasilkan dari simpanan internal sehingga pelepasan PGI<sub>2</sub> tidak bergantung pada kadar kalsium ionisasi ekstraseluler. Peningkatan kalsium akan mengaktifkan fosfolipase A<sub>2</sub> sehingga memicu pelepasan prekursor arakhidonat dan fosfolipid, akibatnya terjadi sintesis PGI<sub>2</sub> yang bersifat *short lived*. Hal ini disebabkan oleh mekanisme regulasi dengan cepat akan menurunkan kadar kalsium kembali ke kadar semula.<sup>11</sup>

Nitrit oksida adalah gas yang sifatnya tidak stabil, larut dalam lipid, serta disintesis dari sel endotel oleh asam amino L-arginine melalui aksi nitrit oksida sintase endotel

(eNOS) yang secara klasik diaktivasi oleh berbagai agonis, meliputi asetilkolin, histamin dan bradikinin.<sup>13,14</sup> Nitrit oksida dibentuk dari atom nitrogen guanidino pada arginin dan enzim NO sintase pada endotelium sifatnya bergantung kepada calmodulin/ $\text{Ca}^{2+}$ . Pelepasan NO lebih panjang dibandingkan pelepasan  $\text{PGI}_2$  sebagai respon terhadap agonis yang sama. Mekanisme ini tidak menunjukkan efek takifilaksis akibat tantangan ulang dengan agonis yang sama, akan tetapi sensitif terhadap perubahan  $\text{Ca}^{2+}$  eksternal.<sup>11</sup> Senyawa ini dilepaskan pada kondisi basal dan sebagai respon terhadap rangsangan farmakologis. Rangsangan fisiologis terhadap produksi NO endotel diidentifikasi sebagai peningkatan aliran darah melalui lumen pembuluh darah, yang dalam vasodilatasi dimediasi oleh endotel secara akut, cenderung menormalkan *shear stress*.<sup>14</sup> NO berikatan dengan enzim guanil-siklase memiliki efek pleotropik terhadap pembuluh darah sehingga menyebabkan relaksasi otot polos pembuluh darah, menjaga tonus otot dalam keadaan basal. NO juga berperan di dalam menghambat trombosis dengan menghambat adhesi, aktivasi dan sekresi platelet serta degradasi platelet. NO juga menghambat adhesi leukosit dan sel endotel serta proliferasi tunika intima baru yang dipicu oleh adanya *injury* dengan cara menghambat proliferasi dan migrasi sel otot polos.

Selain NO, endotelin, prostasiklin dan *platelet activating factor* juga merupakan vasoregulasi pembuluh darah. Endotelin (ET) adalah kelompok yang terdiri atas 21 peptida asam amino yang tersusun atas tiga kelompok (ET-1, ET-2, ET-3), ketiganya mengatur tonus vasomotor, proliferasi sel dan produksi hormon. ET-1 diproduksi oleh sel endotel, sel otot polos pembuluh darah yang dipicu oleh stres, hipoksia dan iskemia. Mayoritas (75%) ET-1 diarahkan ke sisi luminal dan bereaksi dengan mengikatkan ke reseptor spesifik pada sel otot polos sehingga menyebabkan vasokonstriksi. Sedangkan ET-2 diproduksi di ginjal dan usus, ET-3 diproduksi di otak dan gastrointestinal. ET-1 merupakan vasokonstriktor endogen utama dan 100 kali lebih poten dari noradrenalin. Beberapa penyakit berhubungan dengan konsentrasi endotelin, kadar endotelin meningkat pada preeklamsi, penyakit jantung kongestif, infark serebral serta memiliki nilai prognostik. Endotelin dapat juga menyebabkan bronkokonstriksi pulmoner sehingga menyebabkan hipertensi pulmoner.<sup>15</sup>

Prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) merupakan eukasoid yang tidak disintesis pada kondisi istirahat, produksinya dirangsang oleh adanya gangguan fungsi endotel dan hemodinamik. PGI<sub>2</sub> yang dilepaskan akan berikatan dengan reseptor non spesifik pada platelet dan otot polos pembuluh darah untuk menghambat vasokonstriksi.

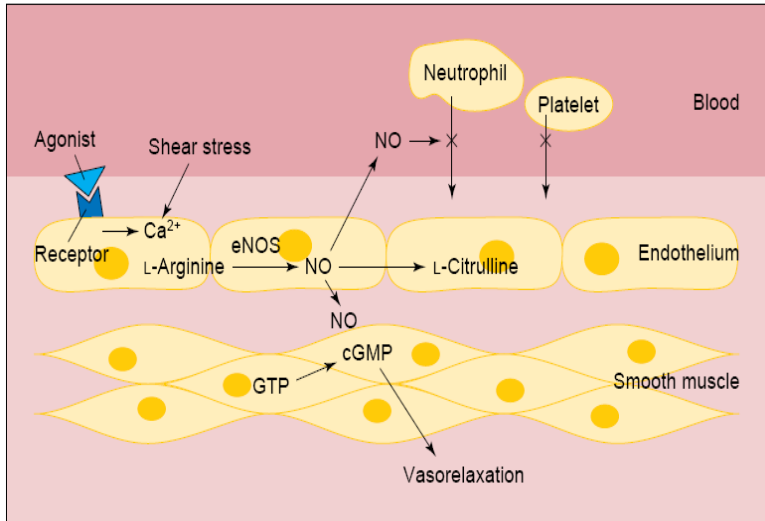


**Gambar 1.3 CD154 Mengindikasikan Perubahan Ekspresi Gen dalam Sel Endotel dan Konsekuensinya Untuk Interaksi Leukosit Sel Endotel**

Sedangkan *Platelet Activating Factor (PAF)* merupakan fosfolipid yang berikatan dengan permukaan endotel dan bereaksi pada *juxtacrine* dengan mengikat reseptor yang ada pada permukaan leukosit. Jika diberikan PAF dapat menyebabkan vasodilatasi sampai vasokonstriksi tergantung dosis yang diberikan.

Sejumlah penelitian klinis dan eksperimental selanjutnya mengkonfirmasi semua endotel arteri dan sedikit dari endotel vena akan melepaskan EDRF. Beberapa kondisi patofisiologis juga menginduksi disfungsi endotel yang ditandai oleh penurunan vasodilatasi bergantung kepada

endotel. Ketika disfungsi endotel menjadi parah, akan menyebabkan penghapusan pelepasan EDRF, agonis yang secara normal memicu vasodilatasi tergantung endotel akan memicu vasokonstriksi.<sup>16</sup>



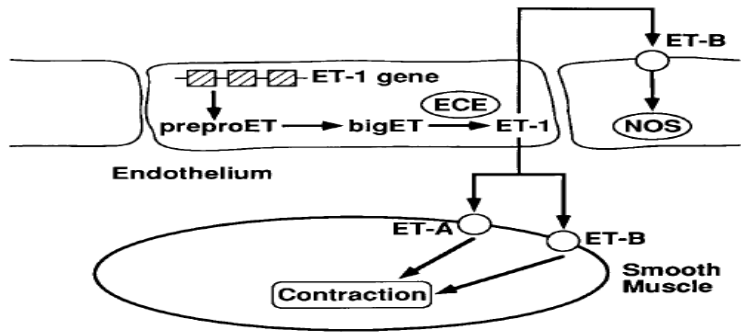
**Gambar 1.4 Mekanisme Pelepasan Nitrit Oksida pada Sel Endotel.<sup>2</sup>**

Sel endotel juga mengekspresikan ektopeptidase yang mengkonversikan angiotensin I menjadi angiotensin II, inaktivasi bradikinin dan memproduksi endotelin aktif dari endotelin besar. Secara normal, endotelium, platelet dan neutrofil akan berinteraksi secara homeostatik. Gangguan pada

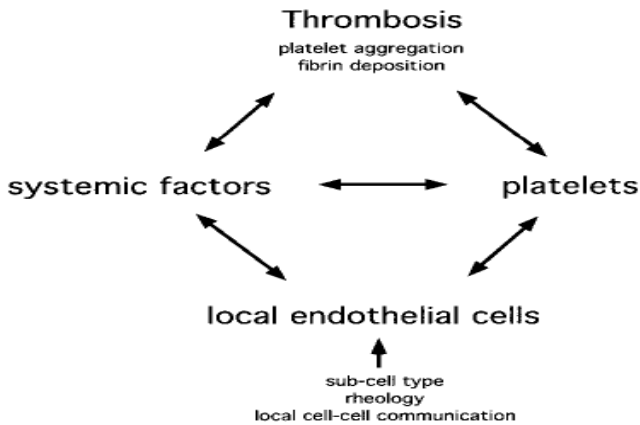
endotel akan memicu trombosis dan disfungsi endotel yang juga berefek mirip sebagai perubahan nontrombogenik menjadi trombogenik.<sup>2</sup>

### **1.10 Antikoagulan dan Antitrombotik**

Pada kondisi normal, endotelium merupakan permukaan nontrombotik dan nonkoagulan bagi darah yang mengalir.<sup>11,17</sup> Beberapa mekanisme bertanggung jawab dalam fungsi tersebut. Endotelium mengontrol kecenderungan trombotik dalam berbagai langkah. Dalam keadaan tidak bergerak, endotelium berperan sebagai antitrombotik melalui sekresi prostasiklin dan nitrit oksida. Bahan tersebut menghambat trombosis tidak hanya melalui vasodilatasi akan tetapi juga menghambat agregasi platelet secara langsung.<sup>1</sup> Fungsi antiplatelet nampaknya merupakan mekanisme intrinsik dari membran plasma sel endotelium. Ketika platelet diaktivasi, agregasi kepada endotelium intak akan dihambat oleh prostasiklin dan nitrit oksida. Sintesis bahan tersebut oleh sel endotel distimulasi oleh ADP, trombin, sitokin dan faktor lain selama koagulasi.<sup>3</sup>



**Gambar 1.5 Ringkasan Produksi Endotelin-1 pada Sel Endotel.**<sup>17</sup>



**Gambar 1.6 Model Hubungan Regulasi Hemostatik Vaskuler Lokal.**<sup>18</sup>

Beberapa protein permukaan berkontribusi terhadap hal ini, antara lain ekspresi trombomodulin akan

menginaktivasi trombin sebagai aktivator trombosis.<sup>1,11</sup> Glikoprotein ini akan mengikat trombin dan mengubah kemampuan ikatan substrat, secara simultan juga menurunkan afinitas terhadap fibrinogen dan peningkatan afinitas terhadap protein C sebagai komponen sirkulasi dan sistem hemostatik. Protein C yang diaktivasi melalui pemecahan oleh trombin adalah antikoagulan dengan tiga reaksi kerja dengan menginaktivasi faktor pembekuan Va dan VIIIa serta meningkatkan aktivitas plasminogen aktivator. Endotel berkontribusi lebih dalam pada proses ini melalui sintesis dan sekresi protein S, kofaktor yang mempercepat reaksi protein C teraktivasi.<sup>11</sup>

Pembentukan trombin dibatasi oleh antitrombin, sistem protein C dan *Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)*. Sistem fibrinolitik merupakan elemen kunci lain dari regulasi deposisi fibrin. Fibrinolisis diaktivasi oleh *tissue plasminogen activator (tPA)* dan *urokinase plasminogen activator (uPA)* setelah disintesis dan dilepaskan oleh sel endotel.<sup>3</sup> Setelah sekresi *tissue plasminogen activator (tPA)* oleh endotelium, plasmin aktif akan dibentuk dan akan memicu degradasi fibrin.<sup>4</sup> Lengkapnya, aktivator ini akan memicu inisiasi plasminogen menjadi plasmin, yang menghidrolisis fibrin polimer menjadi produk degradasi fibrin terlarut.<sup>3</sup>



Sel endotel merupakan sumber tPA, yang dilepaskan ke dalam sirkulasi sebagai respon terhadap berbagai rangsangan *in vivo* meliputi katekolamin, vasopresin dan trombin. tPA bertindak pada permukaan fibrin polimer untuk memecah zimogen plasminogen menjadi enzim aktif plasmin sehingga memicu pelarutan gumpalan darah. Endotelium juga memproduksi *plasminogen activator inhibitor* (PAI-1) yang merupakan inhibitor fisiologis di dalam sirkulasi terhadap tPA. Endotelium mampu melakukan fibrinolisis dalam rangka meyakinkan patensi dan perfusi vaskuler.<sup>4</sup>

Glikoaminoglikan dari membran plasma sel endotel kaya heparin sulfat sehingga berikatan dengan antitrombin dan meningkatkan afinitas terhadap trombin. Hal ini menyebabkan pembersihan cepat terhadap trombin. Endotelium juga mengontrol koagulasi melalui ekspresi permukaan trombomodulin yang akan berikatan dengan trombin, secara simultan akan menurunkan afinitasnya terhadap fibrinogen dan peningkatan kemampuan untuk mengaktifkan protein C. Protein C adalah antikoagulan yang berfungsi menginaktifkan faktor Va, faktor VIII dan plasminogen aktivator inhibitor.<sup>2</sup>

Pelepasan NO dan PGI<sub>2</sub> meningkatkan aktivitas guanylate- dan adenylate-cyclase secara berurutan sehingga meningkatkan kadar GMP dan c-AMP. Diikuti oleh inhibisi agregasi platelet dan trombosis. Ekspresi dan presentasi dari

permukaan sel protein trombomodulin akan memicu inhibisi trombosis. Trombomodulin akan mengikat trombin menyebabkan perubahan konfigurasional yang menghambat konversi fibrinogen menjadi fibrin dan mengijinkan untuk aktivasi protein C oleh trombin, diikuti inaktivasi faktor Va dan VIIIa.<sup>4</sup>

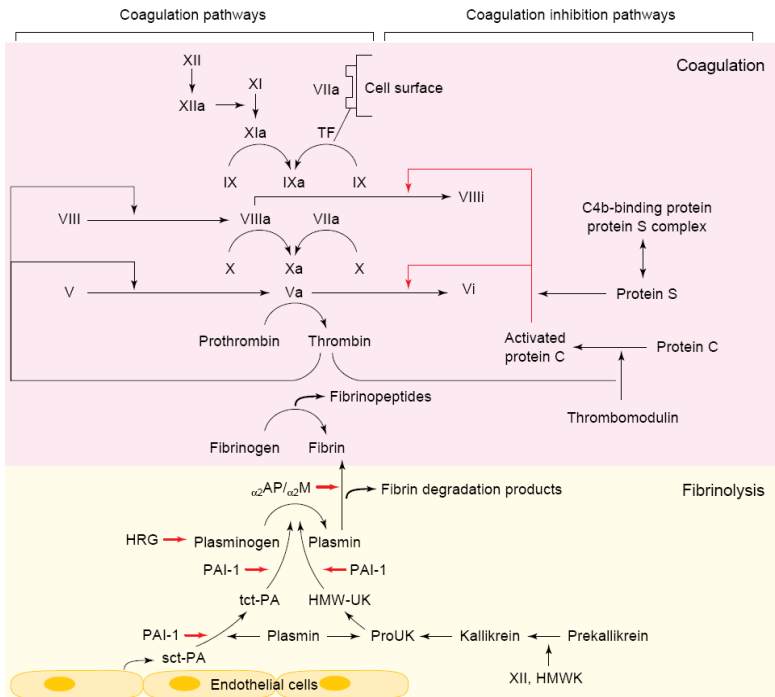
### **1.11 Prokoagulan dan Protrombosis**

Pada kondisi normal, endotelium menjaga keseimbangan antara permukaan sel terkait faktor koagulan antara lain *tissue factor (TF)*, satu dari beberapa molekul yang mampu menginduksi *pathway* koagulasi dan protein antikoagulan (trombomodulin dan protein S). *Pathway* antikoagulan termasuk protein C, protein S dan sitokin (IL-8) merupakan jalur umum pada koagulasi terkait inflamasi. Selain itu, berbagai sitokin (IL-1, IL-6 dan TNF- $\alpha$ ) juga mampu mengekspresikan molekul adhesi.<sup>19</sup> Aksi sitokin pada sel endotel maupun yang dilepaskan oleh sel endotel juga mempengaruhi berbagai aspek fungsi endotel.<sup>2</sup> TNF- $\alpha$  mampu menginduksi ekspresi TF pada sel endotel serta memicu penurunan regulasi trombomodulin dan protein S. Selanjutnya, TF akan memulai kaskade koagulasi. Lebih jauh lagi, stimulasi oleh IL-1 atau TNF- $\alpha$  akan mengubah status sel endotel dari antikoagulasi menjadi prokoagulasi.<sup>19</sup>

Sel endotel juga mampu bertindak sebagai trombogenik melalui sekresi faktor *von Willebrand*, yang menstabilisasi faktor VIII dan bertindak sebagai kofaktor untuk adhesi platelet.<sup>2</sup> Glikoprotein terpolimerisasi yakni faktor von Willebrand yang di dalam sirkulasi membawa faktor pembekuan VIII, disekresikan secara konstitutif oleh sel endotel. Sebagai tambahan, faktor von Willebrand adalah kofaktor penting untuk adhesi platelet ke subendotel terutama pada kondisi *shear stress* yang tinggi. Faktor ini disekresikan secara langsung pada matriks subendotel dan juga disimpan dalam granul penyimpanan endotel, pelepasan eksositosis akan terjadi secara cepat yang dipicu oleh agonis, antara lain trombin.<sup>11</sup>

Sebagai respon terhadap *shear stress* rendah atau rangsangan yang lain, sel endotel menjadi protrombotik, mensekresikan *platelet-activating factor* dan mengekspresikan tromboplastin (*tissue factor*, *tissue factor* III) pada permukaan sel.<sup>1</sup> *Platelet activating factor* yang merupakan mediator formasi platelet atau fibrin yang dapat menormalkan koagulasi lokal dan perbaikan pada lokasi cedera. Endotelium dapat berkontribusi secara langsung terhadap trombosis melalui pelepasan *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), yang melawan efek fibrinolitik dari *tissue type plasminogen*

*activator* (t-PA), mencegah atau membatasi koagulasi dan kerusakan vaskuler dan kemudian membantu koagulasi darah.<sup>2</sup>



**Gambar 1.7 Aktivasi Sel Endotel yang Memicu Status Prokoagulan.<sup>3</sup>**

Ketika jalur intrinsik dari koagulasi darah dimulai, sel endotel seperti halnya sel platelet akan menyediakan permukaan untuk koordinasi reaksi kaskade, melalui ikatan

dengan faktor IXa, Xa dan mungkin VIIIa, mensintesis faktor V dan mempresentasikan faktor pada permukaan, serta mengekspresikan fosfolipid yang cocok untuk membentuk kompleks yang mengaktifkan faktor Xa dan protrombin.<sup>11</sup>

Secara normal, sel endotel tidak seperti berbagai sel ekstravaskuler, tidak mengekspresikan *tissue factor* (tromboplastin, TF) sehingga tidak menjadi *trigger pathway* ekstrinsik dari koagulasi. Ekspresi TF akan meningkat akibat paparan dengan trombin, IL-1, TNF- $\alpha$ , dan lipopolisakarida bakteri. Respon ini memberikan bukti bahwa sel endotel akan menunjukkan perilaku fenotif yang berbeda akibat pemberian sitokin. Dalam ranah hemostasis dan trombosis, senyawa tersebut memicu beberapa perubahan yang menyebabkan perilaku sel endotel menuju kearah prokoagulan. Dengan demikian, sebagai tambahan terhadap ekspresi *tissue factor*, akan terjadi peningkatan agonis untuk mensekresi faktor *von Willebrand* dari granula penyimpanan, menurunkan sekresi tPA dan meningkatkan pelepasan PAI-1.<sup>11</sup>

Endotelium mampu melakukan fibrinolisis dalam rangka meyakinkan patensi dan perfusi vaskuler. Setelah sekresi *tissue plasminogen activator* (tPA) oleh endotelium, plasmin aktif akan dibentuk dan akan memicu degradasi fibrin. Sebaliknya, endotelium dan jaringan yang lain akan

mensekresi *plasminogen-activator inhibitor-1* (PAI-1) yang menghambat tPA dan fungsi sebagai agen antifibrinolitik.<sup>4</sup>

Apabila fibrinolisis endogen efektif, mobilisasi cepat t-PA dari endotel sangat penting karena disolusi trombus lebih efektif apabila t-PA ketika terbentuk atau setelah munculnya trombus. Apabila terdapat status proinflamasi maka terjadi ketidakseimbangan fibrinolisis sehingga terbentuk mikrotrombus yang memicu oklusi arteri dan infark jaringan.

### **1.12 Inflamasi dan Imunitas**

Terdapat banyak bukti bahwa sel endotel berperan penting pada inisiasi dan mempertahankan inflamasi, berdiri sejajar dengan protagonis respon inflamasi yang lain, yakni sel T dan monosit. Sebagai respon terhadap berbagai rangsangan antara lain perubahan *shear stress* dan paparan dari perubahan lingkungan atau hormonal, ekspresi molekul adhesi pada sel endotel akan meningkat dan memicu perlekatan sel inflamasi.<sup>1</sup>

Secara normal, sel endotel menyediakan barier permeabilitas selektif terhadap pasase dari konstituen plasma dari lumen menuju jaringan ekstrasvaskuler. Barrier ini akan rusak, terutama pada bagian vasodilatasi mikrovaskuler selama respon inflamasi akut. Mekanisme ini didasari oleh aksi bradikinin dan histamin pada vasodilatasi endotel sehingga memicu peningkatan permeabilitas interseluler. Mekanisme

yang lain bergantung kepada marginasi dan emigrasi leukosit neutrofil.<sup>11</sup>

Emigrasi neutrofil merupakan konsekuensi dari pembentukan molekul kemotraktan pada lokasi inflamasi dan atau peningkatan adhesi molekul pada permukaan endotel. Adhesi monosit pada permukaan sel endotel juga meningkat apabila endotelium diaktivasi oleh sebelum perlakuan dengan sitokin dan dalam respon pengobatan monosit dengan IL-3 atau G/MC-SF. Sel endotel juga mengatur lalu lintas limfosit pada lokasi inflamasi kronik.<sup>11</sup>

Antigen yang diekspresikan pada permukaan sel endotel mungkin berperan penting pada regulasi imun. Meskipun sel endotel manusia secara konstitutif mengekspresikan antigen MHC class II, ditemukan pada semua sel yang mempresentasikan antigen, konsekuensi fungsional dari ekspresi antigen class II pada kondisi molekul kostimulasi klasik tetap menjadi perdebatan.<sup>1</sup>

ICAM-1 diekspresikan pada sel endotel aktif dan dapat berfungsi untuk merangsang stimulasi limfosit T via CD18/CD11a pada beberapa vasodilatasi tetapi tidak pada sistem yang lain. Stimulasi sel endotel terhadap sel T CD4 yang diukur oleh produksi IL-2 bergantung kepada interaksi fungsi limfosit yang berhubungan dengan antigen-3 pada sel endotel dan CD2 pada sel T.<sup>1</sup>

Yang lebih menarik, presentasi antigen dalam absennya kostimulasi akan tetapi terdapat adhesi sel-sel yang kuat, dimediasi oleh molekul asesori yang ditampilkan pada permukaan sel endotel, gagal untuk mencapai *threshold* yang diperlukan untuk aktivasi sel T. Sel endotel juga dipertimbangkan sebagai semi profesional APC akibat kemampuannya untuk meningkatkan respon sel T dan produksi sitokin.<sup>1</sup>

Tahap inisial dari migrasi leukosit tertahannya leukosit dan kontak dengan permukaan ekstraseluler. Tahap ini diperantarai oleh selektin yang mengikat leukosit sehingga terjadi peningkatan adhesi molekul dengan aktivasi integrin, *leukocyte function associated antigen 1 (LFA-1)* dan antigen A-4 (VLA-4). Pada endotel normal tidak berikatan dengan leukosit, hanya endotel yang teraktivasi yang berespon terhadap sitokin termasuk IL 1, TNF $\alpha$  dan lipolisakarida yang menunjukkan adanya adhesi molekul dan dapat berikatan dengan leukosit.<sup>20</sup>

### **1.13 Disfungsi Endotel**

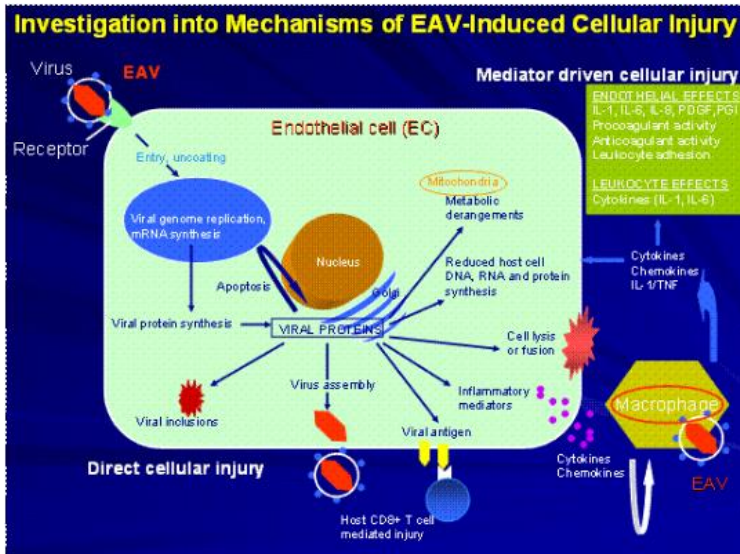
Kontraktilitas pembuluh darah normal melibatkan sistem mikro yang dilakukan bahan vasoaktif yang disintesis oleh sel endotel berikatan dengan berbagai macam reseptor. Interaksi ligan dan reseptor mengubah proses metabolisme,



permeabilitas kapiler, trafik leukosit, agregasi trombosit, pembekuan, imunologi dan proses angiogenesis. Regulasi lokal kontraktilitas pembuluh darah melalui *muscular smooth muscle* oleh sel endotel terjadi dengan melepaskan produk vasoaktif seperti NO sebagai *Endothelium Derived Relaxing Factors* (ERDF).<sup>21</sup> NO yang disintesis dari asam L-arginin melalui enzim Enos dapat merangsang relaksasi otot polos vaskuler. Disfungsi endotel merupakan gangguan sistemik, yang disebabkan oleh berbagai macam jejas penyakit seperti hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, inflamasi dan jejas reperfusi pasca iskemia. Keadaan patologis, sel endotel teraktivasi untuk menghasilkan faktor konstriksi seperti *tromboxan A<sub>2</sub>*, prostaglandin H<sub>2</sub> dan radikal bebas yang menghambat NO. Stres oksidatif memainkan peranan sangat penting dalam perubahan sel endotel. Adanya ketidakseimbangan antara faktor kontraksi dan relaksasi yang terjadi pada sel endotel disebut disfungsi endotel.

Pada penyakit demam berdarah terjadi permeabilitas vaskuler yang meningkat ditandai dengan kebocoran plasma kejarangan interstitial mengakibatkan hemokonsentrasi, efusi pleura, hipoalbuminemia yang bisa menyebabkan syok. Mekanisme terjadinya permeabilitas kapiler yang meningkat belum diketahui dengan jelas. Diduga terjadinya permeabilitas yang meningkat akibat aktivasi sel endotel akibat terpapar oleh

monosit yang terinfeksi virus dengue. Adanya ikatan antara virus dengue dengan antibodi akan membentuk kompleks yang akan melekat pada monosit melalui reseptor Fc, kemudian monosit ini akan mengeluarkan sitokin yang menyebabkan sel endotel teraktivasi sehingga mengekspresikan molekul adhesi seperti *vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)* dan *intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)*.<sup>22</sup> Adanya molekul yang terlarut merupakan pertanda aktivasi atau kerusakan sel endotel. Adanya peningkatan sekresi sitokin seperti *von Willebrand (Vwf)*, *tissue factor (TF)*, *platelet activating factor (PAF)*, *plasminogen activating factor (PAI)*, prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) dan NO serta penurunan *tissue plasminogen activator (Tpa)* dan trombomodulin, oleh karena itu terjadi disfungsi endotel yang ditandai dengan peningkatan permeabilitas vaskuler.<sup>23</sup>



**Gambar 1.8 Mekanisme Infeksi Virus pada Kerusakan Jaringan.**<sup>23</sup>

### 1.14 Simpulan

Perkembangan pemahaman fungsi atau fisiologi sel endotel menjadi dasar strategi terapi. Sekarang banyak intervensi farmakologis ditujukan pada sel endotel dan menjadi panduan di dalam target terapi terhadap berbagai penyakit seperti kanker, penyakit kardiovaskular dan kondisi inflamasi. Berdasarkan uraian pada makalah diatas, dapat diambil beberapa kesimpulan, meliputi:

- 1.Sel endotel merupakan organ dengan struktur heterogen yang secara fisiologis terlibat dalam berbagai fungsi untuk menjaga aliran darah yang adekuat.
- 2.Sel endotel merupakan organ terbesar yang melapisi pembuluh darah, menutupi membran basalis.
- 3.Fungsi sel endotel dilakukan melalui produksi, ekspresi dan sekresi berbagai molekul regulator.
- 4.Sel endotel merupakan barier selektif terhadap berbagai zat makro atau mikromolekul
- 5.Sel endotel mempunyai peranan di dalam regulasi tonus pembuluh darah, sistem koagulasi, trombosis dan reaksi inflamasi.
- 6.Beberapa penyakit mempunyai kelainan pada endotel seperti penyakit kardiovaskuler, penyakit inflamasi dan kanker.
- 7.Perkembangan terakhir sel endotel merupakan target intervensi farmakologis.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Segal MS, Bihorac A, Koc M. Circulating endothelial cells: Tea leaves for renal disease. *American Journal Physiology Renal Physiology*. 2002;283:11-19.
2. Lyall F, Greer IA. The vascular endothelium in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Review of Reproduction*. 1996;1:107-116.
3. Keller TT, Mairuhu ATA, de KMD, Klein SK, Gerdes EA, Ten CH, Brandjes DPM, Levi M, Van GECM. Infections and endothelial cells. *Cardiovascular Research*. 2003;60:40-48.
4. Hartge MM, Unger T, Kintscher U. The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diabetes Vascular Disease Research*. 2007;4:84-88.
5. Minami T, Sugiyama A, Wu S, Abid R, Kodama T, Aird WC. Thrombin and phenotypic modulation of the endothelium. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*. 2004;24:41-53.
6. Hynes RO. Old and new question. *Trends in Cell Biology*. 1999;9:33-37.
7. Simionescu M. Impications of early structural-functional changes in the endothelium for vascular disease. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*. 2007;27:266-274.

8. Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I structure, function, and mechanisms. *Circulation Research*. 2007;100:158-173.
9. Ghinea N, Milgrom E. Transport of protein hormones through the vascular endothelium. *Journal of Endocrinology*. 1995;145:1-9.
10. Chia S, Ludlam CA, Foz KAA, Newby DE. Acute systemic inflammation enhances endothelium-dependent tissue plasminogen activator release in men. *Journal of The American College Cardiology*. 2003;41(2):333-339.
11. Pearson JD. Endothelial cell biology. *Radiology*. 1991;179:9-14.
12. Tran Q, Ohashi K, Watanabe H. Calcium signalling in endothelial cells. *Cardiovascular Research*. 2000;48:13-22.
13. Simonsen U, Rodriguez RR, Dalsgaard T, Buss NH, Stankevicius E. Novel approaches to improving endothelium-dependent nitric oxide-mediated vasodilatation. *Pharmacological Reports*. 2009;61:105-115.
14. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *Journal Physiology*. 2004;561(1):1-25.
15. Venemema K, Nishida R, Alexander DG, Murphy TJ. Organization of the bovine gene encoding the

- endothelial nitric oxide synthase. *Biochemica et Biophysica acta*. 1994;1218:413-420.
16. Arnal JF, Dinh-Xuan AT, Pueyo M, Darblade B, Rami J. Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology. *CMLS Cellular Molecular Life Science*. 1999;55:1078-1087.
  17. Packard RRS, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clinical Chemistry*. 2008;54(1):24-38.
  18. Edelberg JM, Christie PD, Rosenberg RD. Regulation of vascular bed-specific prothrombotic potential. *Circulation Research*. 2001;89:117-124.
  19. Gidron Y, Gilutz H, Berger R, Huleihel M. Molecular and cellular interface between behavior and acute coronary syndromes. *Cardiovascular Research*. 2002;56:15-21.
  20. Silletti T, Kessler J, Bogger DA. Disruption of matrix metalloproteinase 2 binding to integrin alfa and beta 3 by an organic molecule inhibits angiogenesis and tumor growth in vivo. *Proceeding of the national academy of science of the USA*. 2001;98:119-124.
  21. Silverman LM, Christerson RH. Amino acid and protein. In: Burtis CA, Ashwood ER. Editors, *Textbook of Clinical Chemistry*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1994.p.702-1904.
  22. Suharti C. *Dengue haemorrhagic fever in Indonesia: The role of cytokine in plasma leakage, coagulation and*

*fibrinolysis. PhD Thesis. NijmegenUniversiteit. The  
Nederland; 2001.*

23. Holvoet P, Collen D. Thrombosis and arteriosclerosis.  
*Current Opinion Lipidology.* 1997;8:320-328.



**BAB**

**II**

**EPIDEMIOLOGI DAN GEJALA KLINIS  
DEMAM BERDARAH DENGUE**

- 2.1 Epidemiologi**
  - 2.2 Angka Kesakitan dan Kematian**
  - 2.3 Serotipe Virus**
  - 2.4 Gejala Klinis**
  - 2.5 Simpulan**
- DAFTAR PUSTAKA**

## **BAB II**

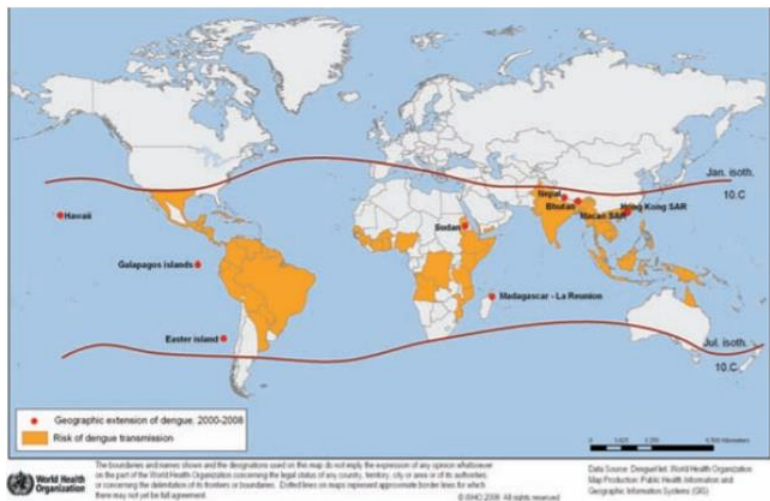
### **EPIDEMIOLOGI DAN GEJALA KLINIS DEMAM BERDARAH DENGUE**

#### **2.1 Epidemiologi**

Demam berdarah dengue atau demam dengue secara epidemiologi berubah dengan cepat. Infeksi virus dengue merupakan penyakit yang menular melalui gigitan nyamuk (*mosquito borne*) yang sering terjadi pada manusia pada saat ini sehingga masih merupakan masalah kesehatan dunia. Penyakit ini menyerang semua umur, tapi terutama pada anak kasusnya lebih banyak. Infeksi virus dengue pertama kali didokumentasikan pada abad ke 18, dan menyebar keseluruh benua kecuali benua Antartika, di benua Amerika virus dengue serotype 2 pertama kali diisolasi di Trinidad pada tahun 1951 kemudian menyebar ke Panama, Cuba, Meksiko, Brazil, Ekuador dan Venezuela selama perang dunia ke II.<sup>1</sup> Sedangkan virus dengue pertama Asia diketahui di Thailand tahun 1950, kemudian menyebar ke Philipina, Singapore, Malaysia, Vietnam, India, Indonesia dan Burma (gambar 2.1). *World Health Organization* mengestimasi bahwa 2,5 miliar manusia tinggal didaerah virus ini bersirkulasi.<sup>2</sup> Penyebaran secara geografi dari vektor nyamuk ini menyebabkan

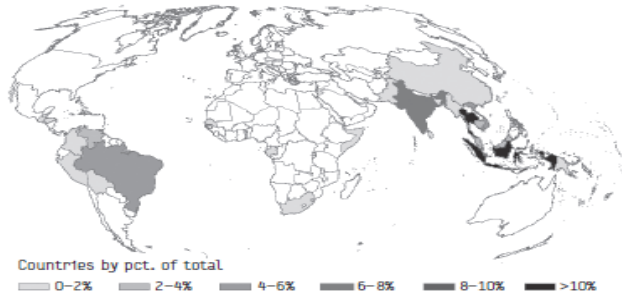
munculnya epidemi demam dengue dan demam berdarah dengue dalam dua puluh lima tahun terakhir ini, sehingga terjadi hiperendemisitas terutama pada daerah tropis. Tahun 2007 di Asia Tenggara telah dilaporkan terjadi peningkatan kasus demam dengue sekitar 18% dan peningkatan kasus dengue yang meninggal sekitar 15% dibandingkan tahun 2006.<sup>3</sup>

Infeksi virus dengue di Eropa mulai dilaporkan sejak tahun 1999 yang berasal dari Negara Asia terutama dari Thailand. Pada tahun 1999 di Eropa dilaporkan 57 000 kasus, meningkat 244.000 kasus pada tahun 2002 dan tahun 2008 menurun menjadi 116 kasus seperti terlihat pada gambar 2.2.<sup>4</sup>



**Gambar 2.1 Penyebaran Infeksi Virus Dengue didunia**

**Imported dengue fever cases in Europe in 2008 by country of origin (n=118)**

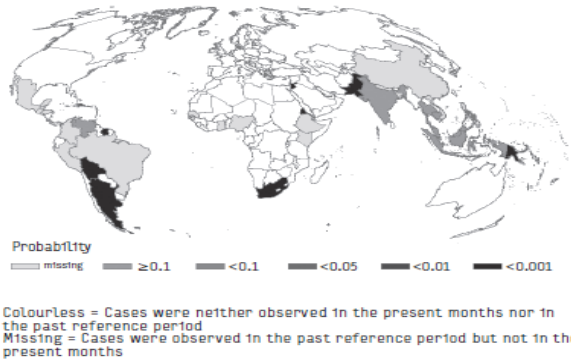


**FIGURE 2**

**Cases of imported dengue fever as of 1 June 2009, TropNetEurop data (n=1,419 entries in the database)**

**Gambar 2.2 Penyebaran Infeksi Virus Dengue di Eropa pada Tahun 2008**

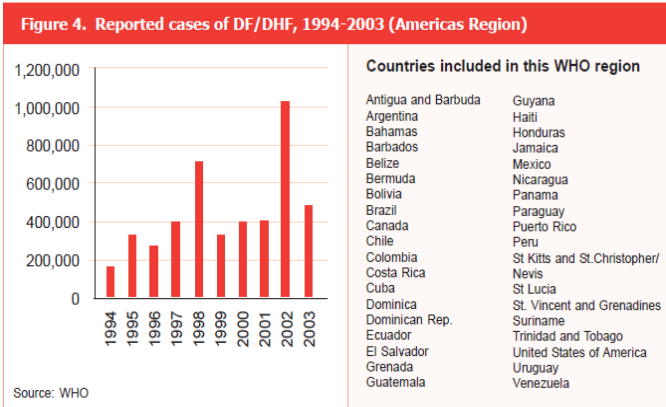
**Cases of imported dengue fever as of 1 June 2009, TropNetEurop data (n=1,419 entries in the database)**



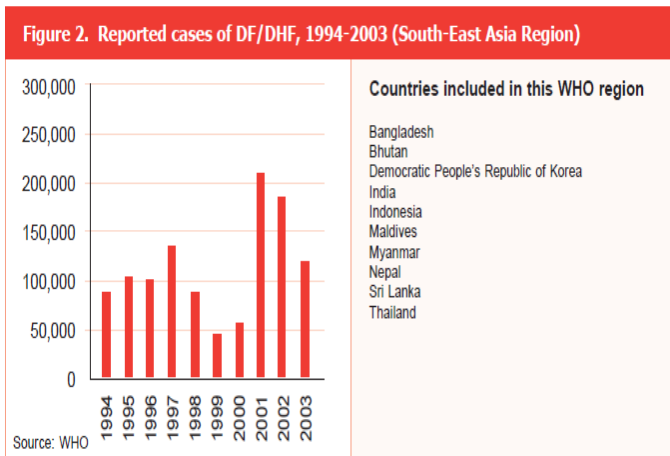
**Gambar 2.3 Penyebaran Virus Dengue di Eropa pada Tahun 2009**

Infeksi virus dengue di Indonesia masih merupakan masalah kesehatan masyarakat. Selama dua abad ini, infeksi virus dengue terjadi secara endemis, mulai dari gejala ringan (*self limited*) sampai gejala berat yang dapat menyebabkan kematian. Beberapa tahun terakhir ini penyakit ini memiliki gejala klinis yang berat sehingga kejadian luar biasa meningkat. Indonesia memiliki jumlah penduduk sekitar 245 juta yang hampir 60% tinggal dipulau Jawa sehingga kejadian luar biasa (KLB) banyak terjadi di Pulau Jawa.<sup>5</sup>

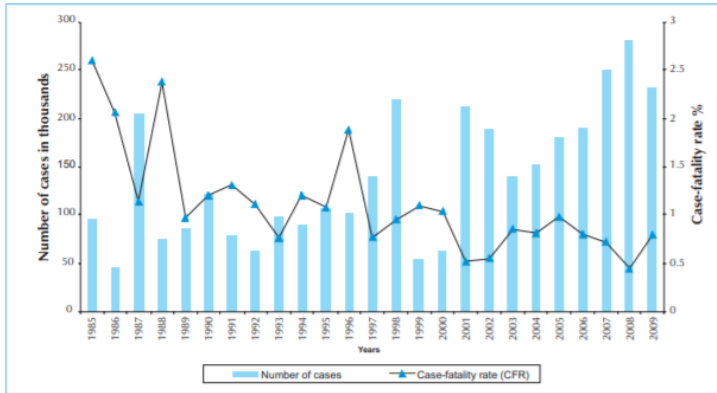
Kasus pertama DBD atau DD ditemukan di Surabaya dan Jakarta pada tahun 1968 kemudian menyebar ke Bandung, Yogyakarta. Tahun 1980-an angka kejadian meningkat 10000 sampai 30000 pertahun kemudian menjadi 30.000-60.000 kasus pertahun. Kini infeksi dengue telah menyebar keseluruh provinsi dengan angka kejadian antara 10.000-25.000 kasus pertahun.<sup>6</sup> KLB pertama terjadi pada tahun 1973 di Semarang, pada tahun berikutnya terjadi KLB di Manado, Sulawesi Utara. Suatu kejadian epidemik demam berdarah dengue dengan derajat berat terjadi pada tahun 1976 berupa Sindrom Syok Dengue (SSD) di Sleman Yogyakarta, tetapi tidak ditemukan hubungan antara beratnya penyakit dengan serotype virus yang ditemukan, tetapi kasus fatal kebanyakan oleh virus den-3.



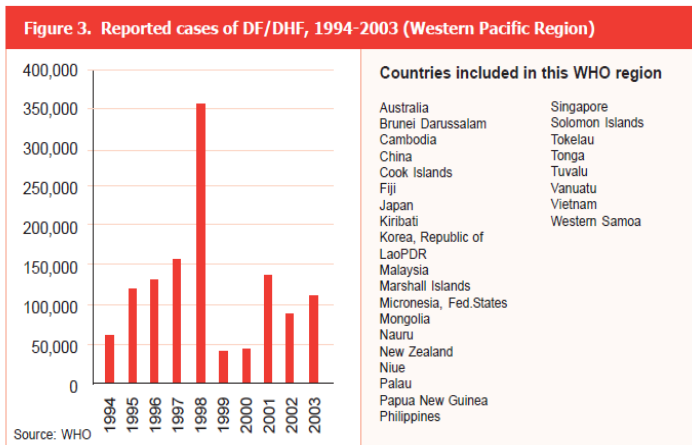
**Gambar 2.4 Angka Kejadian Demam Dengue atau Demam Berdarah Dengue di Regio Amerika tahun 1994-2003**



**Gambar 2.5 Angka Kejadian Demam Dengue atau Demam Berdarah Dengue di Asia Selatan tahun 1994-2003**



**Gambar 2.6** Angka Kejadian atau Kematian Demam Dengue atau Demam Berdarah Dengue tahun 1995-2009



**Gambar 2.7** Angka Kejadian Demam Dengue atau Demam Berdarah Dengue pada Bagian Barat Pasifik Tahun 1994-2003

Jayapura KLB terjadi pada tahun 1994 dengan 217 kasus, dengan 11,4 % infeksi primer dan 17,1% infeksi sekunder sedangkan sisanya tidak dapat ditentukan. Selama periode tahun 1997-1998 KLB terjadi diseluruh wilayah Indonesia, sebelas provinsi terlibat terutama diperkotaan seperti di Jambi, Nusa Tenggara Barat, Timor Timur, Ambon, Maluku dan mencapai Jakarta bulan maret 1998. Rerata *attack rate* 1,2 per 1000 dan tertinggi terjadi di Palembang, Sumatra Selatan (1,6 per 1000 populasi). Kejadian Luar Biasa tahun 1998 terjadi karena kecenderungan perubahan transmisi epidemik dari kelompok umur 5 tahun ke kelompok umur remaja dan dewasa muda.<sup>7</sup> Bulan April terjadi KLB kedua di Papua dengan serotipe den-3 yang terbanyak dan angka kematian 1,2% dari semua kasus tersangka dengue. Tahun 2004 terjadi KLB di Jakarta dengan kasus terbanyak, kemudian menyebar keseluruh Indonesia.

Menurut laporan WHO terdapat 78690 kasus dan lebih dari 900 kematian pada tahun tersebut. Penelitian kohort yang dilakukan terhadap 10 rumah sakit dengan 272 kasus yang dirawat terdapat demam dengue 55,6%, demam dengue dengan manifestasi perdarahan 17,2% dan DBD 27,2% kasus. Kasus DBD yang dikonfirmasi 82,5% adalah infeksi sekunder. Bulan maret sampai desember 2006 dilakukan pemeriksaan terhadap 141 kasus yang terdiri atas 22 kasus anak dan 119



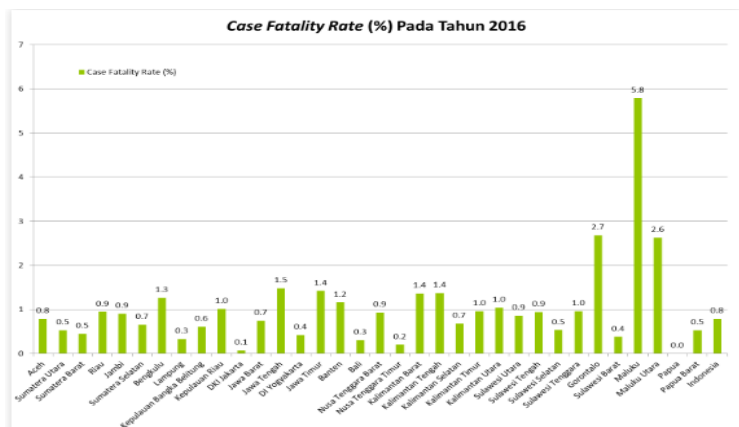
orang dewasa didapatkan 116 (66,4%) infeksi sekunder, 2 (1,7%) kasus negative, 7 (7,7%) kasus tidak dapat ditentukan.<sup>8</sup> Sedangkan di Bagian Anak RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2008 dari 123 kasus, infeksi primer sebanyak 34% dan infeksi sekunder sebanyak 38%.<sup>9</sup>

Data serologi dari penderita infeksi virus dengue dari Divisi Infeksi dan Pediatri Tropik, Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM dari tahun 2007-2009 menunjukkan kasus demam berdarah dengue lebih dari 80% infeksi sekunder.

## **2.2 Angka Kesakitan dan Kematian**

Tahun 1997, 2004 dan 2005 Depkes melaporkan angka kematian dengue berturut turut 15,2 per 100.000 kasus, 30 per 100.000 kasus dan 13,7 per 100.000 kasus.<sup>10</sup> Di Indonesia angka kematian (*case fatality rate*) menurun dengan stabil dari 41% pada tahun 1968 menjadi kurang dari 2% pada tahun 2000 dan menjadi 1,2% pada tahun 2004, sedangkan pada tahun 2008 menjadi 0,86% (gambar 2.8). Tahun 2008 angka kesakitan tertinggi terjadi pada provinsi DKI Jakarta (304), Kalimantan Timur (175), Bali (170), sedangkan angka kematian tertinggi terjadi di provinsi Maluku (3,66%), Kalimantan Barat (3,53%), dan Nusa Tenggara Timur (2,87%). Tahun 1968-1995 angka kesakitan terbanyak pada

kelompok umur 5-14 tahun, tetapi sejak tahun 2007 di propinsi DKI Jakarta presentasi kasus DBD terbanyak pada kelompok umur 5-14 tahun (36%), >5 tahun (31%), kelompok 15-44 tahun (22%) dan lebih dari 45 tahun (11%).<sup>11</sup> Sedangkan untuk provinsi Kalimantan selatan berdasarkan data Dinas Kesehatan Tingkat I provinsi Kalimantan Selatan sampai bulai mei 2009 insiden tertinggi kasus DBD di Kabupaten Tanah Laut dengan kasus 107,45 per 100.000 penduduk dan terendah Kabupaten Kota Baru dengan insiden 0,59 per 100.000 penduduk, sedangkan angka kematian tertinggi Kabupaten Tanah Laut dengan 4 per 100.000 penduduk.<sup>12</sup> Proporsi laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan pada kelompok umur.



**Gambar 2.8** *Case Fatality Rate (%) DBD Perprovinsi di Indonesia Tahun 2016.*<sup>13</sup>

Gambar 2.8 pada provinsi Kalimantan Selatan, dapat dilihat penurunan jumlah penderita DBD, angka mortalitas (M) dan angka insidensi atau kejadian (IR). Beberapa tempat di Kalimantan Selatan yang mengalami penurunan angka kejadian DBD ialah Banjarmasin, Balangan, Hulu Sungai Selatan, Hulu Sungai Tengah, Hulu Sungai Utara, Tapin, Tanah Laut, Tabalong, dan Tanah Bumbu. Terjadinya penurunan angka kematian DBD ini salah satu penyebabnya adalah semakin baiknya penata laksanaan kasus DBD di rumah sakit dan puskesmas, serta semakin banyak warga masyarakat yang mengetahui tanda-tanda dan akibat penyakit DBD, sehingga penderita cepat dibawa berobat ke rumah sakit atau puskesmas.

Pada beberapa tempat justru terjadi peningkatan kasus DBD, seperti di Banjarbaru, Kabupaten Banjar, Barito Kuala, dan Kotabaru. Peningkatan ini disebabkan antara lain nyamuk penularannya masih tersebar luas, penyakit demam berdarah dengue muncul di wilayah yang belum pernah terjangkit demam berdarah dan lokasi-lokasi pemukiman baru di beberapa kota. Disamping itu terkumpulnya penduduk yang berasal dari berbagai lokasi asal, memungkinkan terjadi pertukaran jenis virus dengue yang dapat berakibat pada letusan atau kejadian luar biasa penyakit demam berdarah dengue.

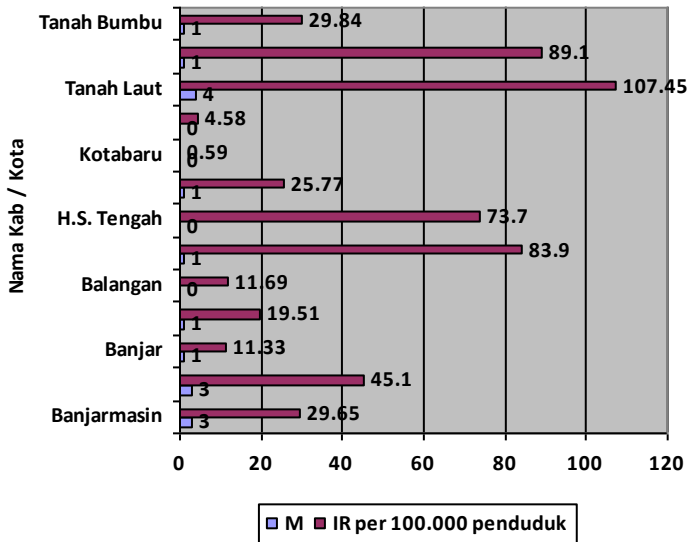
Tingginya angka kematian pada beberapa tempat diduga diakibatkan di daerah tersebut terlalu ketat dalam menentukan diagnosa DBD (penderita tersangka DBD yang tidak dirawat di rumah sakit tidak dimasukkan dalam kasus DBD), sehingga jumlah kasus DBD dalam perhitungan CFR menjadi besar.

### **2.3 Serotipe Virus**

Tahun 1960-an diagnosis DBD hanya berdasarkan gejala klinis, sebab pemeriksaan serologi dan isolasi virus belum tersedia. Isolasi virus pertama berlangsung di Jakarta, Medan dan Semarang pada tahun 1970.<sup>14</sup> Pada KLB di Manado tahun 1974 dari 125 kasus serotype virus den-1 dan den-2 ditemukan pada kasus syok dan non syok. Sedangkan pada surveilan epidemilogi tahun 1975-1979 keempat serotype virus ditemukan, tetapi den-3 yang dominan.<sup>6</sup> Antara tahun 1980-1983 di isolasi virus dari seluruh Indonesia (Medan, Ujung Pandang, Palembang, Jakarta, Yogyakarta, Surabaya, Pontianak dan Manado) dengan jumlah sampel 164 ditemukan den-2 (57 sampel) dan den-3 (73 sampel).<sup>15</sup> Antara tahun 1998-2004 penelitian di Jakarta dengan RT-PCR menunjukkan dari 28 kasus den-3 (64,3%), den-2 (14,3%), den-4 (14,3%) dan den-1 (2,7%). Litbang Depkes tahun 2004-2005 mengadakan penelitian selama KLB dengan RT-PCR

ditemukan den-3 (57%), den-4 (20,7%), den-2 (13%) dan den-1 (5,6%).<sup>16</sup> Sedangkan antara tahun 2006-2009 Bagian Anak FK-UI/RSCM mengadakan penelitian mengisolasi virus ditemukan seperti terlihat pada tabel 3.1.<sup>8</sup>

Data Kasus DBD/DD per Kota Propinsi Kalimantan Selatan Tahun 2009

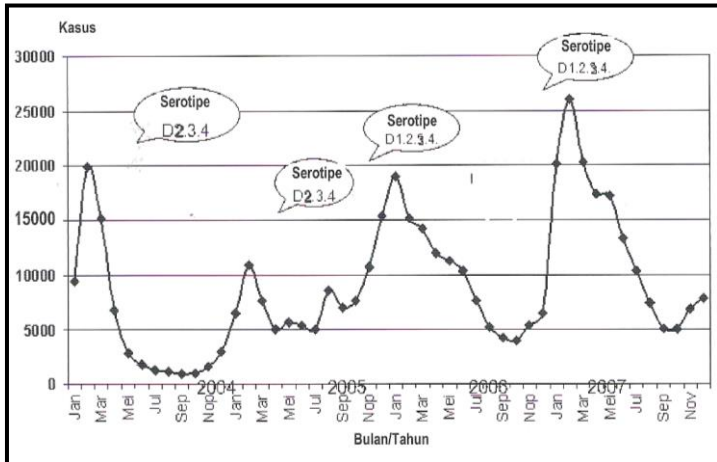


**Gambar 2.9** Insiden dan Angka Kematian Penderita DBD di Propinsi Kalimantan Selatan Tahun 2009. M = Mortality IR = Insiden Rate

**Tabel 2.1 Serotipe Virus Dengue di RSCM Tahun 2006-2009**

Tahun	2006	2007	2009
Jumlah kasus (anak dan dewasa)	141 kasus	97 kasus	112 kasus
Serotype virus den-1	15	1	9
Serotype virus den-2	43	20	9
Serotype virus den-3	25	20	19
Serotype virus den-4	4	1	2

Sedangkan gambar 2.1 menunjukkan perubahan serotype virus penyebab DBD atau DD mulai tahun 2004-2007 yang diambil dari data Depkes tahun 2009.



**Gambar 2.10 Perubahan Serotipe Virus Dengue di Indonesia dari Tahun 2004-2007**

## 2.4 Gejala Klinis

Manifestasi klinis infeksi virus dengue bermacam-macam, mulai tanpa gejala sampai sindrom syok dengue yang berakibat kematian. Menurut WHO (1997) tanda dan gejala penyakit DBD:

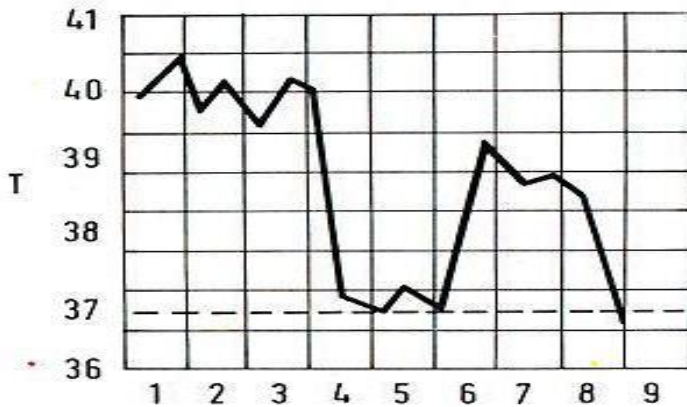
### 1. Demam

DBD didahului dengan demam mendadak tinggi 2-7 hari, kemudian turun pada beberapa hari akan kemudian akan naik lagi (*saddle curve*) (gambar 2.11).

### 2. Manifestasi perdarahan

Perdarahan ini bisa diprovokasi (misalnya uji *Rumple Lead*) atau spontan seperti:

- Petekie, purpura, ekimosis, epitaxis, perdarahan gusi, muntah darah, dan melena. Perdarahan ini bisa akibat trombositopenia, gangguan koagulasi atau gangguan pada pembuluh darah. Perdarahan biasanya terjadi setelah hari ketiga.



**Gambar 2.11 Pola Demam pada Demam Dengue atau Demam Berdarah Dengue**

### 3. Pembesaran Hati (Hepatomegali)

Pembesaran hati dapat diraba pada permulaan demam, tetapi derajat pembesaran hati tidak berkaitan dengan beratnya penyakit dan serotype virus penyebab.

### 4. Rejatan (Syok)

Rejatan ini dapat terjadi pada saat demam turun, biasanya hari ketiga sampai ketujuh sakit. Rejatan ini terjadi oleh karena kebocoran plasma atau perdarahan. Adapun tanda tanda rejatan:

- Anak gelisah, kesadaran menurun.
- Kulit ujung tangan, kaki teraba dingin dan lembab.
- Nadi cepat, lemah, kecil sampai tidak teraba.



- Tekanan nadi turun (jarak antara sistole dan diastole  $\leq 20$  mmHg)

- Tekanan darah turun atau tidak teraba

#### 5. Gejala lain

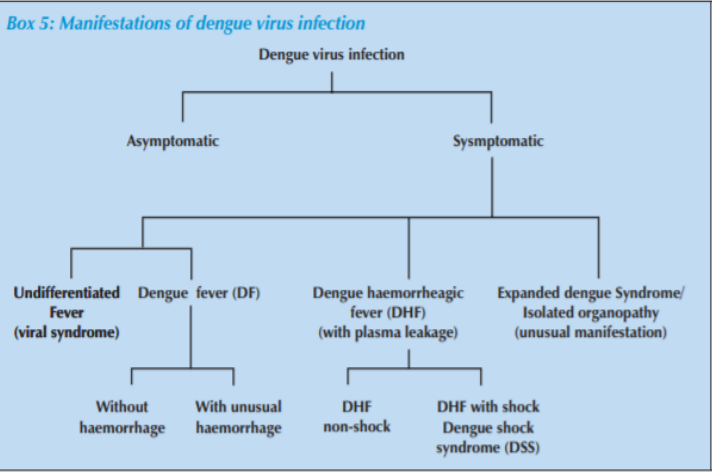
Gejala lain seperti sakit kepala, mual, muntah, anoreksia, sakit sendi, nyeri orbita, lemah, sakit sendi, obstipasi.

Sedangkan kriteria laboratorium:

1. Trombositopenia (trombosit  $< 100.000/\text{mm}^3$ ).

2. Hemokonsentrasi (kenaikan nilai hematokrit  $\geq 20\%$  dibandingkan hematokrit fase konvalesen).

Selain kriteria laboratorium tersebut, kadang-kadang ditemukan leukopenia, limfositosis dan limfosit plasma biru  $> 4\%$ . Diagnosis DBD bisa ditegakkan apabila ditemukan dua kriteria klinis dan dua kriteria laboratorium. Pada penelitian di Bagian Anak RSUD Ulin tahun 2008 dari 123 kasus mempunyai gejala klinis seperti gambar 2.13 di bawah ini.<sup>9</sup>



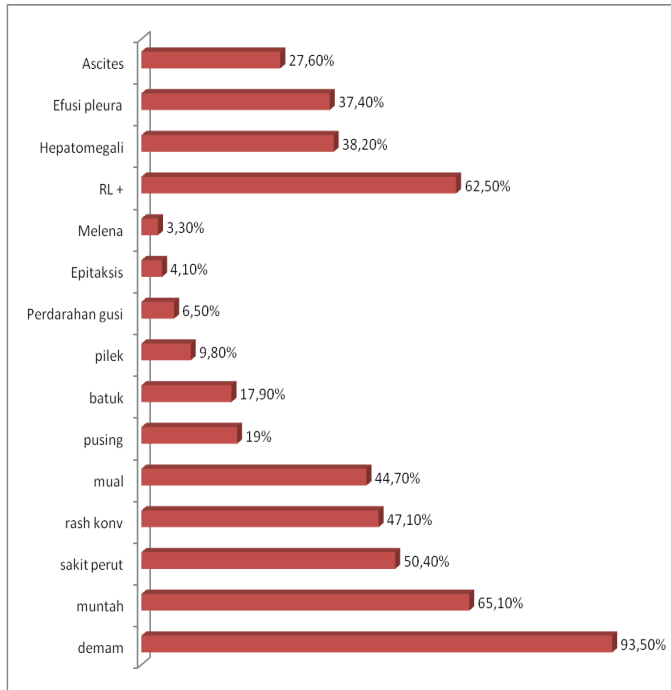
**Gambar 2.12 Manifestasi Infeksi Virus Dengue**

Kadang kadang ditemukan gejala yang tidak biasanya seperti: ensefalopati DBD, ensefalitis, ikterus, tetapi kasusnya sangat jarang.

### 2.5 Simpulan

1. Demam berdarah atau demam dengue penyakit disebabkan oleh virus famili flavivirus yang masih merupakan masalah kesehatan masyarakat didunia dan di Indonesia.
2. Serotipe virus penyebab DD atau DBD ada empat (den-1, den-2, den-3 dan den-4)

3. Vektor penularnya yaitu nyamuk *Aedes aegypti* yang tersebar di daerah pedesaan maupun perkotaan.
4. Epidemiologi penyakit ini tersebar keseluruh dunia, kecuali benua Antartika. Angka kesakitan demam dengue atau demam berdarah dengue terus meningkat, sehingga pada tahun 2008 angka kesakitan 58,85/100.000 penduduk, sedangkan angka kematian cenderung menurun dari 41% pada tahun 1968 dan 2% pada tahun 2000 menjadi 0,86% pada tahun 2008.
5. Manifestasinya infeksi virus dengue bermacam macam mulai dari yang ringan tanpa gejala atau berat yang menimbulkan sindrom syok dengue, DIC dan kematian.
6. Penyakit ini menyerang semua golongan umur



**Gambar 2.13 Gejala Klinis Demam Dengue atau DBD di Bagian Anak RSUD Ulin Tahun 2008**

## DAFTAR PUSTAKA

1. Chia S, Ludlam CA, Foz KAA, Newby DE. Acute systemic inflammation enhances endothelium-dependent tissue plasminogen activator release in men. *Journal of The American College Cardiology*. 2003;41(2):333-339.
2. World Health Organization. 2009. Didapat dari: URL.<http://www.searo.who.int>. [Akses 20 september 2012]
3. Sapir DG, Schimmer B. Dengue fever new paradigms for changing epidemiology. *Emerging themes in epidemiology*. 2005;2:1-10.
4. Jelinek T, Mulhberger N, Harm G, Corachan MP, Grobusch MP, Knobloch J et al. Epidemiology and clinical features of imported dengue fever in Europe. *Clinical Infectious Disease*. 2002;35:1047-1052.
5. Suwandono A, Kosasih H, Nurhayati, Kusriastuti S, Harun S, Ma'roef et al. Four dengue virus serotypes found circulating during an outbreak of dengue fever and dengue haemorrhagic fever in Jakarta Indonesia. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medical and Hygiene*. 2006;100:855-862.
6. Sumarmo, Wuryadi S, Gubler DJ. Clinical observations on hospitalized patients with virological confirmed dengue haemorrhagic fever in Jakarta, Indonesia. *Pediatrica Indonesiana*. 1986;26:137-151.

7. Halstead SB. Is therein inapparent dengue explosion? *Lancet*. 1999;27:1100-1101.
8. Sudhiro TM, Dewi BE, Chandra R, Cucunawangsih, Suhendro, Pohan H, Karyanti MR. Sequence analysis of the envelope genes of dengue viruses type 1,2 and 3 and NS1 gene of dengue virus type 3 isolated in Jakarta. PERMI PIT; 2007.
9. Hartoyo E. Gambaran klinis demam berdarah dengue/demam dengue di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUD Ulin Banjarmasin: *Sari Pediatri*. 2008;6:425-431.
10. Data Divisi Infeksi dan Pediatri Tropik, Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSCM-FKUI; 2009.
11. Ahmad K. Dengue death toll rises in Indonesia. *Lancet*. 2004;20:95-96.
12. Dinas Kesehatan Tingkat I Propinsi Kalimantan Selatan. Data kasus demam berdarah atau demam dengue perkabupaten tahun; 2016.
13. Data Direktur Pengendalian Penyakit Menular Langsung Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2017.
14. Gubler DJ, Eram S, Setyabudi Y, Sadono TI, Sutrisno DS, Sulianti SJ. Epidemic dengue haemorrhagic fever rural Indonesia. *The American Journal of Tropical Medecine and Hygiene*. 1982;28:711-716.
15. Suroso T, Holani A, Imran I. Dengue haemorrhagic fever outbreak in Indonesia 1997-1998. *Dengue bulletin*. 2000;22:45-48.

16. Porter KR, Beckett CG, Kosasih H, Tan RI, Alisjahbana B, Rudiman PI, et al. Epidemiology of dengue and dengue haemorrhagic fever in cohort in adults living in Bandung, West Java, Indonesia. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2005;72:60-66.

**BAB**

**III**

## **PATOGENESIS DEMAM BERDARAH DENGUE**

**3.1 Replikasi Virus Dengue**

**3.2 Patogenesis Demam Berdarah Dengue**

**3.3 Patogenesis Kebocoran Plasma pada DBD**

**3.4 Respon Antibodi terhadap Virus Dengue (DENV)**

**3.5 Respon Sitokin terhadap Infeksi Virus Dengue**

**3.6 Respon Imun Seluler Terhadap Infeksi Virus Dengue**

**3.7 Kesimpulan**

**DAFTAR PUSTAKA**

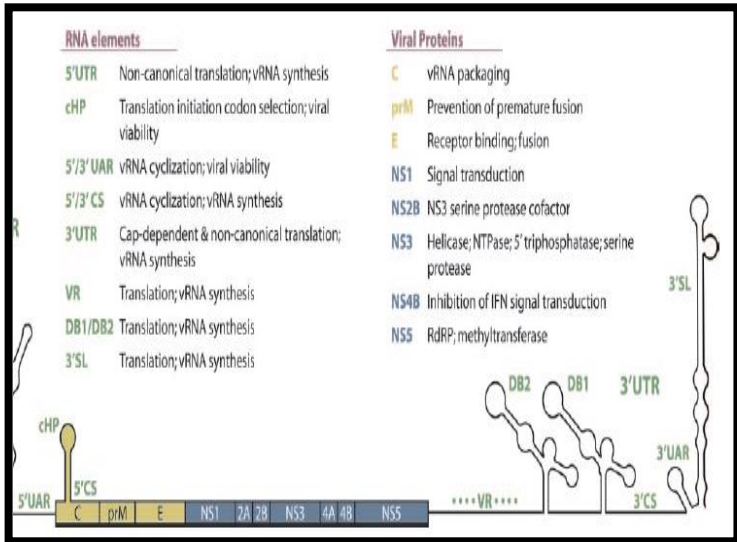


## **BAB III**

### **PATOGENESIS DEMAM BERDARAH DENGUE**

#### **3.1 Replikasi Virus Dengue**

Dengue (DENV) anggota dari genus flavivirus dan famili flaviviridae serta golongan *envelope positive strand viruses*. Virus ini memiliki RNA yang panjang 11 kb dan terdiri atas gen-gen protein struktural yang mengkode pembuatan nukleokapsid atau protein inti (C), protein membrane (M), protein untuk envelope (E) dan tujuh protein nonstruktural. Virus dengue dibagi menjadi 4 serotipe, yaitu den-1, den-2, den-3 dan den-4 yang ditransmisikan melalui dua jenis nyamuk yaitu *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*.<sup>1</sup>



**Gambar 3.1 Struktur dan Genom Virus Dengue.**<sup>1</sup>

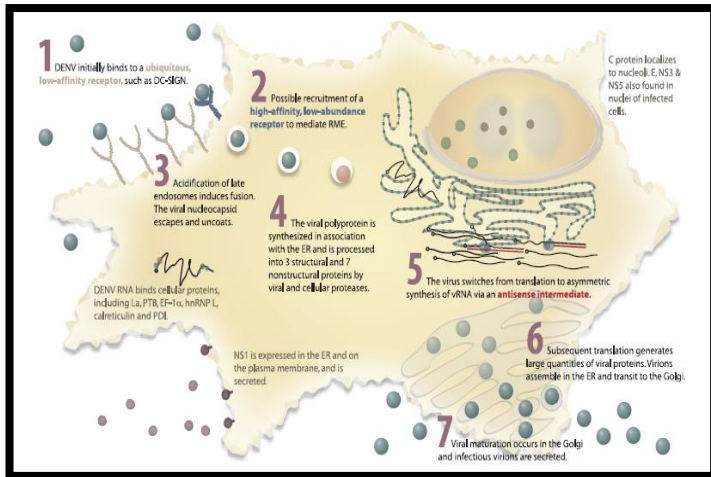
Setelah nyamuk pembawa virus dengue menggigit manusia, virus bereplikasi di kelenjar limfe regional terdekat kemudian menyebar melalui kelenjar limfatik dan sirkulasi darah ke jaringan lain. Replikasi yang terjadi di RES dan kulit akan menyebabkan viremia. Periode inkubasi berkisar 3-14 hari tetapi rata-rata 4-7 hari. Infeksi virus dengue dari serotype manapun dapat menyebabkan spektrum klinis yang luas mulai dari tanpa gejala sampai dengan gejala yang berat sehingga bisa menyebabkan kematian, tergantung pada umur dan kondisi imunologis.<sup>2</sup> Siklus hidup intraseluler antara virus-virus golongan flavivirus sangat serupa seperti terlihat pada

(gambar 3.2). Replikasi virus dengue dimulai ketika virion menginfeksi sel host yang permisif. Secara invitro virus dengue dapat menginfeksi beberapa jenis sel pada manusia seperti: sel dendritik, makrofag atau monosit, sel B, sel T, sel endotel, hepatosit dan sel neuron.<sup>1</sup> Secara in vivo target primer virus dengue adalah sel fagosit mononuklear seperti monosit, makrofag dan sel dendritik.

Siklus hidup intraseluler virus dengue pertama berikatan (langkah 1) dengan sel host, kemudian memasuki (langkah 2) sel melalui *reseptor mediated endocytosis* (RME). Kemudian terjadi asidifikasi endosom (langkah 3) menghasilkan trimerisasi *irreversible* protein E virus sehingga terjadi penggabungan domain. Setelah selubung dilepas RNA virus kemudian ditranslasi (langkah 4) *endoplasma reticulum derived membrane* yang selanjutnya akan diproses menjadi 3 protein struktural dan 7 protein nonstruktural (NS). Setelah kompleks replikasi virus disintesis, translasi RNA virus dihentikan dan sintesis RNA dimulai (langkah 5).

Selama siklus translasi berlangsung, terjadi perakitan di endoplasmik retikulum (ER) (langkah 6) virion dimatangkan dikompartemen badan golgi (langkah 7) dan keluar sel melalui jalur sekresi sel host. Titik pertama pada siklus hidup virus yang menentukan *cellular tropism* adalah tahap absorpsi dan tahap masuk sel. Virus dengue memasuki

sel target melalui *reseptor mediated endocytosis* (RME). Beberapa penelitian yang melaporkan pintu masuk virus melalui fusi langsung dengan membran plasma, meskipun menunjukkan hasil infeksi non produktif di makrofag. Beberapa reseptor sel mamalia yang berbeda telah diteliti termasuk heparin sulfat, heat shock protein 70 (Hsp 70), Hsp 90, GRP78/BiP, CD 14, DC *specific intercellular adhesion molecule 3* (ICAM-3), *grabbing nonintegrin* (DC-SIGN). Diantara reseptor-reseptor tersebut interaksi terbaik antara virus dengan DC-SIGN dapat memperantarai infeksi keempat serotype virus dengue.



**Gambar 3.2 Siklus Hidup Intraseluler Virus Dengue.<sup>1</sup>**

RME pada virus dengue melibatkan dua atau lebih reseptor yaitu:

1. Jenis yang lebih umum seperti: *umbiquitos*, *lower affinity* (DC-SIGN) yang menangkap virus pada permukaan sel.
2. Jenis yang kurang umum: high-affinity reseptor yang memperantarai internalisasi virion seperti digambar 3.1. Sinyal internalisasi pada gugus terminal N reseptor DC-SIGN lebih banyak memasukan virus dari pada jenis reseptor kedua.<sup>1</sup>

### 3.2 Patogenesis Demam Berdarah Dengue

Virus dengue mempunyai 4 serotipe yaitu den-1, den-2, den-3 dan den-4. Monosit makrofag merupakan target infeksi virus dengue pada manusia. Virus dengue merupakan mikroorganisme intraseluler yang memerlukan asam nukleat untuk bereplikasi sehingga akan mengganggu proses sintesis protein pada sel target dan mengakibatkan kerusakan serta kematian sel.<sup>3</sup> Setelah manusia digigit nyamuk *Aedes aegypti* virus masuk ke dalam sirkulasi dan melekat pada monosit melalui reseptor Fc kemudian masuk ke monosit.

Reseptor yang dipakai mengenali virus yang dibentuk dengan penyatuan dan penempelan beberapa segmen gen sehingga terbentuk reseptor Fc, mekanisme ini disebut aferen.<sup>4</sup> Selanjutnya monosit yang mengandung virus menyebar ke hati, limfa, usus dan sumsum tulang sehingga terjadi viremia. Mekanisme kedua ini disebut eferen. Pada saat yang sama sel monosit yang telah terinfeksi akan berinteraksi dengan berbagai sistem imun humoral, seperti sistem komplemen yang akan mengeluarkan substansi inflamasi, sitokin, tromboplastin sehingga akan berpengaruh permeabilitas

kapiler dan mengaktivasi faktor koagulasi, mekanisme ini disebut efektor. Masuknya virus ke dalam tubuh ini akan membangkitkan mekanisme pertahanan tubuh alamiah (*innate immune system*) melalui aktivasi sistem komplemen. Aktivasi komplemen ini bisa melalui jalur *mannose binding protein*, maupun jalur antibodi. Antibodi yang terbentuk akan mengaktifkan C1q serta molekul komplemen yang lain sehingga bisa melisis virus atau merangsang fagositosis. Bila sistem pertahanan tubuh alamiah ini tidak mampu mengeliminasi virus dengue maka tubuh akan menggerakkan sistem pertahanan didapat (*adaptive immune system*) melalui aktivasi sinyal sehingga diproduksi sitokin.

Virus dengue setelah masuk ke dalam sel target akan tumbuh di dalam sitosol sel yang terinfeksi menggunakan DNA sel host untuk mensintesis protein atau asam amino yang diperlukan untuk replikasi. Protein yang disintesis oleh virus akan dipecah oleh enzim menjadi peptide yang akan terikat pada molekul MHC kelas I yang dibentuk oleh retikulum endoplasma. Adanya molekul peptide yang terikat pada celah molekul MHC ini merupakan sinyal pada sistem imun bahwa sel

tersebut telah terinfeksi. Komplek antigen dan molekul MHC tersebut bergerak ke permukaan sel host, diikat oleh reseptor limfosit TCD 8 yang lewat. Sebelumnya limfosit TCD 8 tersebut diaktifkan oleh sinyal yang muncul bila molekul CD28 di permukaan limfosit terikat pada molekul pasangannya B7. Limfosit TCD 8 akan mengeluarkan sitokin untuk menghancurkan sel yang terinfeksi sehingga disebut sel T killer.<sup>4</sup>

Antibodi yang dibentuk pada infeksi virus dengue terdiri dari antibodi yang berfungsi menghambat replikasi virus (*neutralizing antibody*) dan antibodi yang berfungsi memacu replikasi virus di dalam monosit (*infection enhancing antibody*). Antibodi non netralisasi yang dibentuk pada infeksi primer menyebabkan kompleks imun pada infeksi sekunder dapat menghambat replikasi virus. Hal inilah yang mendasari bahwa infeksi sekunder oleh virus dengue serotype yang berbeda akan cenderung menyebabkan manifestasi berat. Kerusakan sel oleh virus dengue bisa terjadi secara langsung maupun tidak langsung melalui respon imun atau kombinasi keduanya.<sup>5</sup> Respon imun tersebut merupakan respon pertahanan tubuh yang terjadi sebagai akibat infeksi virus dengue,



meliputi pembentukan kompleks imun, aktivasi limfosit T, aktivasi sistem komplemen, serta produksi sitokin. Perubahan imunologik yang telah dibuktikan adalah meningkatnya immunoglobulin G, M, A dan E, aktivasi komplemen, pembentukan kompleks imun dan penurunan jumlah limfosit T. Proteksi terhadap virus ini melalui dua fase yaitu fase awal sebelum virus memasuki sel target dan fase selanjutnya setelah virus masuk ke dalam sel target jika virus lolos dari antibodi dan fagosit melalui respon imun non spesifik dan spesifik.

Respon imun non spesifik melalui pembentukan interferon (IFN) tipe 1 oleh sel yang terinfeksi, berfungsi menghambat replikasi virus, kemudian *natural killer cells* (NK) menyebabkan lisis pada sel yang terinfeksi. Sel NK merupakan mekanisme awal untuk melawan infeksi virus sebelum respon imun spesifik terbentuk. Selanjutnya terbentuk respon imun spesifik (humoral dan seluler), ini merupakan respon imun terpenting di dalam infeksi virus, melalui pembentukan antibodi. Antibodi saja tidak cukup untuk mengeliminasi virus, sehingga diperlukan terbentuknya *cytolitik T lymphocytes* (CTLs) seperti CD8. Maka pertahanan tubuh untuk melawan

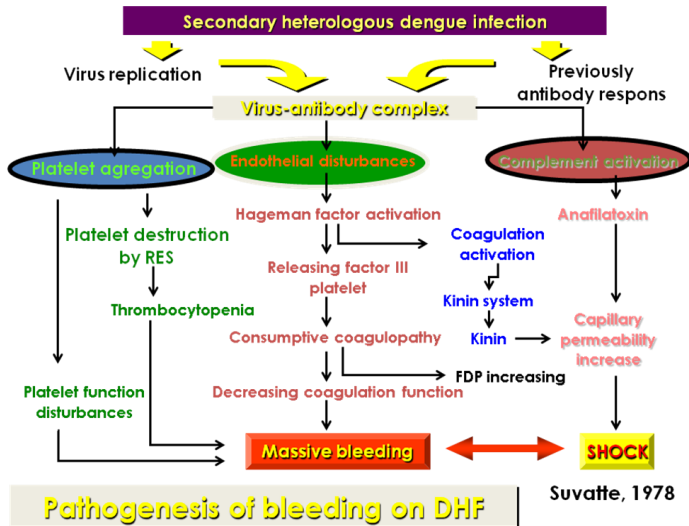
infeksi virus diperlukan kerja sama antara antibodi dan CTLs. Antibodi akan memblokir ikatan virus dan menghalangi virus masuk ke dalam sel, sedangkan CTLs menghancurkan sel yang terinfeksi dan mencegah replikasi virus selanjutnya.

Penelitian mengenai respon imun infeksi virus dengue terhadap manusia ada dua jenis yang berlawanan yaitu pertama respon imun yang berfungsi untuk pencegahan dan penyembuhan infeksi, yang kedua respon imun yang menyebabkan terjadinya manifestasi DBD. Telah terbukti respon imun non spesifik melalui monosit menghasilkan IFN gama. Monosit yang telah terinfeksi virus dengue akan memacu IFN gama dari limfosit non imun autologus. Induksi IFN gama memerlukan kontak antara virus yang terinfeksi dengue dan limfosit tersebut. Monosit yang tidak terinfeksi, tidak akan merangsang limfosit autologus untuk memproduksi IFN gama. IFN gama yang terbentuk berfungsi untuk melindungi monosit yang belum terinfeksi virus dengue.

Respon imun spesifik terjadi terhadap antigen virus den-1, den-2, den-3 dan den-4 menghasilkan antibodi akibat rangsangan interferon terhadap limfosit

B. Sebagai akibat respon imun tersebut di atas, maka terjadi pembentukan kompleks virus dengue dengan antibodi, aktivasi sel limfosit T, aktivasi sistem komplemen dan produksi sitokin proinflamatori dan antiinflamatori.

Sebagian besar virus yang berada di dalam sirkulasi berikatan dengan antibodi spesifik IgG, yang membentuk kompleks imun. Komplek imun ini berada pada permukaan trombosit, limfosit B, dinding kapiler dan glomeruli ginjal. Komplek imun yang melekat pada permukaan trombosit akan mempermudah penghancuran trombosit oleh sel retikuloendotelial hati dan limfa, sehingga terjadi trombositopenia. Pemeriksaan agregasi trombosit yang diprovokasi oleh *adenosine difospat* (ADP) membuktikan adanya gangguan fungsi trombosit. Sedangkan aktivasi endotel oleh kompleks imun akan mengakibatkan aktivasi koagulasi sehingga terjadi defek koagulasi dan bersama trombositopenia menyebabkan perdarahan pada DBD. Seperti gambar 3.3 di bawah ini:<sup>6</sup>



**Gamabar 3.3 Patogenesis Perdarahan pada Demam Berdarah Dengue**

Limfosit T memegang peranan penting pada patogenesis DBD, sebagai akibat aktivasi limfosit T akan mengeluarkan mediator yang berperan pada perubahan permeabilitas pembuluh darah kapiler dan kaskade pembekuan. Aktivasi limfosit T ini tidak terlepas dari keadaan status imun sebelum sakit. Pada penelitian dibuktikan kadar limfosit T menurun pada fase akut dan kembali normal pada fase penyembuhan.<sup>7</sup>

Antibodi terhadap virus dengue meningkatkan infeksi virus dengue pada sel monosit dengan membentuk kompleks antibodi pada infeksi sekunder oleh serotype virus yang berbeda pada infeksi sekunder. Sel monosit yang telah terinfeksi oleh virus akan terangsang untuk memproduksi IFN-gama, IL-2 dan sitokin lainnya. Selanjutnya IFN-gama merangsang *antibody dependent enhancement* melalui pengaturan reseptor Fc $\gamma$ R pada monosit. Interferon gama juga akan mengaktifasi monosit dan mengatur molekul HLA kelas I dan II. Monosit yang telah teraktivasi akan mensekresi monokin dan mediator kimiawi lainya dalam kadar tinggi. Regulasi molekul HLA kelas I dan II memfasilitasi pengenalan epitop virus dengue oleh limfosit TCD4+ dan CD8+ (CTL) sehingga bahan intraseluler akan keluar. Siklus ini akan meningkatkan limpokin (IL-2), monokin (TNF), mediator kimiawi (leukotrin dan histamin), anafilaktoksin (C3a,C5a) dalam waktu singkat. Peningkatan cepat mediator kimiawi ini akibat respon imun yang akan menyebabkan perembesan plasma, syok hipovolemik dan gangguan koagulasi dengan manifestasi perdarahan. Sehingga dapat disimpulkan limfosit T

serotype *crossreactive* berperan dalam imunologi DBD atau SSD melalui aktivasi sitotoksik dan produksi sitokin.<sup>7</sup> Pada DBD terjadi peningkatan permeabilitas endotel akibat produksi TNF- $\alpha$ , IL-1 dan IL-2 serta mediator kimia lainnya sehingga terjadi syok. Monosit atau makrofag akan mengeluarkan TNF- $\alpha$  yang secara langsung merusak dan meningkatkan permeabilitas kapiler.<sup>5</sup> Selain itu makrofag yang terinfeksi virus akan mensekresi IL-1 terutama IL-1 $\beta$  yang mempunyai efek langsung terhadap endotel pembuluh darah serta merangsang produksi *Platelet Activating Factor* (PAF) dan prostaglandin. Virus juga akan menginduksi makrofag untuk memproduksi enzim Phospholipase A2 (PLA2). Enzim PLA2 didalam darah akan teraktivasi dan memacu metabolisme asam arakidonat melepaskan biosintesis eicosanoid termasuk prostasiklin, tromboksan, prostaglandin, leukotrien yang akan memperlebar celah endotel kapiler sehingga meningkatkan kebocoran plasma yang memacu terjadinya syok.<sup>8,9</sup>

Kelainan homeostasis pada penderita DBD disebabkan oleh depresi sumsum tulang maupun pada peredaran darah perifer. Pada penelitian Bierman dan

Nelson mendapatkan gambaran sumsum tulang yang hiposeluler, penurunan megakariosit, eritropoesis serta penurunan leukosit pada fase demam. Trombositopenia terjadi akibat gangguan produksi maupun peningkatan destruksi trombosit, serta jejas akibat kerusakan endotel, *platelet-specific antibodies*, kompleks imun maupun koagulasi intravaskuler yang mendorong terjadinya perdarahan.<sup>5,6</sup>

Perdarahan pada DBD disebabkan oleh tiga kelainan homeostasis yaitu vaskulopati, trombopati dan koagulopati. Saat awal fase demam, perdarahan biasanya disebabkan oleh vaskulopati dan trombositopenia, kemudian pada fase syok terjadi koagulopati akibat KID dan peningkatan fibrinolisis. Secara klinik vaskulopati bermanifestasi sebagai petikie, uji RL positif, perembesan plasma ke rongga ektravaskuler. Penyebab utama vaskulopati adalah dikeluarkannya zat anafilatoksin C3a dan C5a.<sup>3,5</sup> Trombositopenia pada hari ke 1-4 disebabkan oleh penurunan produksi trombosit akibat virus menyerang sistem mieloid dan megakariosit, sedangkan pada hari 5-8 disebabkan oleh penghancuran trombosit disirkulasi akibat kompleks imun yang melekat

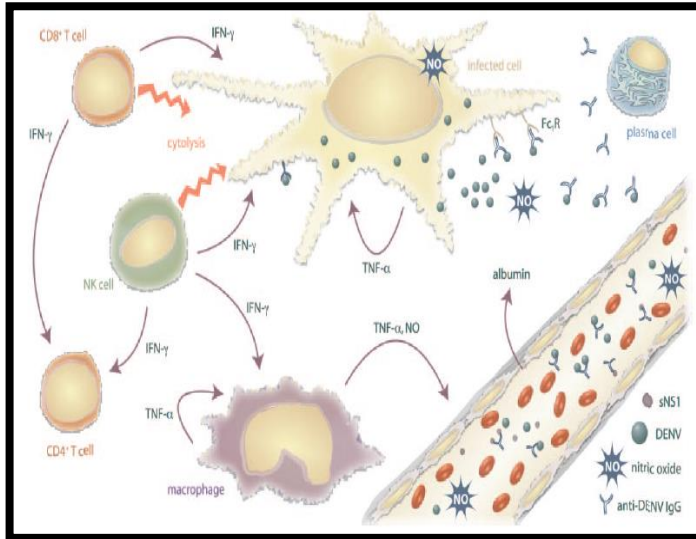
pada permukaan trombosit sehingga mempermudah penghancuran trombosit oleh sistem retikuloendotelial di dalam hati dan limfa. Penghancuran trombosit ini dapat juga disebabkan oleh kerusakan endotel, reaksi kompleks imun, antibodi anti trombosit dan DIC, sehingga pada fase ini jumlah megakariosit meningkat.<sup>5,10</sup>

Pada DBD pengeluaran PAF kemungkinan disebabkan oleh aktivasi platelet dan monokin secara bersama sama serta peningkatan TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, C3a, C5a dan histamin yang akan menyebabkan malfungsi endotel pembuluh darah kapiler sehingga meningkatkan perembesan plasma dan gangguan koagulasi.<sup>10,11</sup>

Virus dengue yang telah masuk ke sel target akan memicu mitokondria, monosit, makrofag dan limfosit sehingga teraktivasi dan meningkatkan produksi ATP dan *reactive oxygen species* (ROS). Peningkatan produksi ROS akan meningkatkan aktivase kinase *JNK* (*c-Jun NH2-terminal kinase*), *ERK* (*ektracelluler regulated kinase*) dan aktivitas *Akt* (*AGE-inositol 3-Phospate Kinase Transduser*).<sup>12,13</sup> Ketiga tipe *mitogen activated protein* (*MAP*) kinase tersebut akan saling berinteraksi



satu sama lain. Jika aktivitas JNK dan ERK yang dominan maka akan terjadi apoptosis, tetapi sebaliknya bila aktivitas Akt yang dominan maka akan menghambat apoptosis melalui jalur yang berbeda. Aktivasi kinase JNK akan mempengaruhi reseptor Fas dan bersama-sama Fas ligand akan meningkatkan aktivasi caspase-8, sedangkan peningkatan aktivitas ERK oleh pengaruh ROS akan memicu sitokrom C dari mitokondria monosit, sitokrom C tersebut akan mengaktifasi caspase-9.<sup>14,15,16</sup> Caspase-9 bersama caspase-8 akan menginduksi caspase-3 guna menjalankan fungsinya sebagai eksekutor sehingga terjadi hidrolisis ATP, fragmentasi DNA mitokondria dan berakhir dengan kematian monosit melalui apoptosis. Apoptosis *diffuse* yang dipercepat akan mendorong progresivitas infeksi DBD kegradasi yang lebih berat.<sup>17,18</sup>



**Gambar 3.4 Patogenesis Infeksi Virus Dengue.<sup>1</sup>**

### **3.3 Patogenesis Kebocoran Plasma pada DBD**

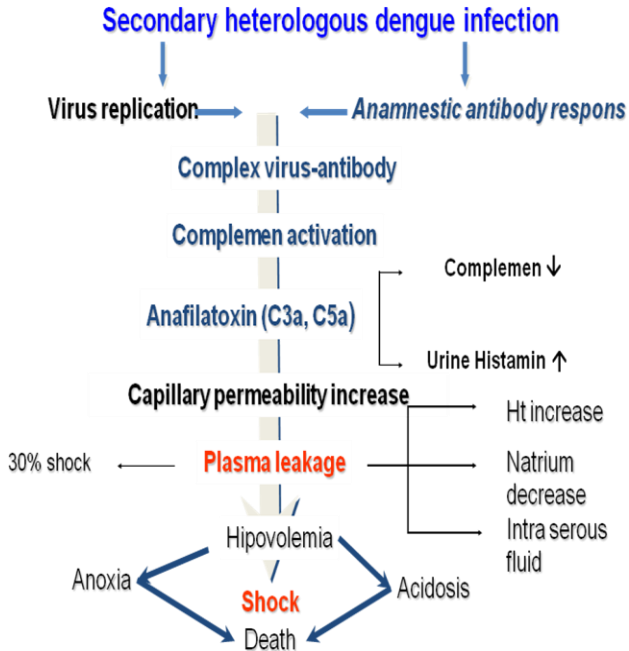
Patogenesis DBD sampai sekarang belum dipahami sepenuhnya, namun terdapat dua perubahan patofisiologi yang mencolok yaitu:

1. Meningkatnya permeabilitas kapiler yang mengakibatkan bocornya plasma, hipovolemia dan syok. Kejadian kebocoran plasma biasanya berlangsung antara 24-48 jam.

2. Kelainan homeostasis yang disebabkan oleh vaskulopati, trombopati dan koagulopati sehingga menyebabkan perdarahan dan DIC.

Salah satu patofisiologi sindrom syok dengue adalah adanya kebocoran plasma akibat peningkatan permeabilitas pembuluh darah kapiler. Patogenesis terjadinya rejatan ini berdasarkan teori *secondary heterologous infection hypothesis*, hipotesis ini menyatakan bahwa DBD dapat terjadi apabila seseorang setelah terinfeksi virus dengue yang pertama kali mendapat infeksi berulang dengan serotype virus yang berbeda. Setelah terinfeksi oleh salah satu serotype tubuh akan membentuk kekebalan terhadap serotype tersebut, tetapi tidak terhadap serotype yang lain, hal ini disebabkan tubuh akan menghancurkan serotype pertama disamping itu tubuh membentuk antibodi non netralisasi yang justru akan memperberat gejala klinisnya karena dihasilkan sitokin yang bersifat vasoaktif atau prokoagulasi seperti IL-1, IL-6, TNF $\alpha$  dan *platelet activating factor* (PAF), bahan tersebut akan mempengaruhi sel endotel dinding pembuluh darah dan

sistem hemeostatik yang akan mengakibatkan kebocoran plasma dan perdarahan gambar 3.5.<sup>19</sup>



**Gambar 3.5 Teori Infeksi Sekunder pada Demam Berdarah Dengue.<sup>5</sup>**

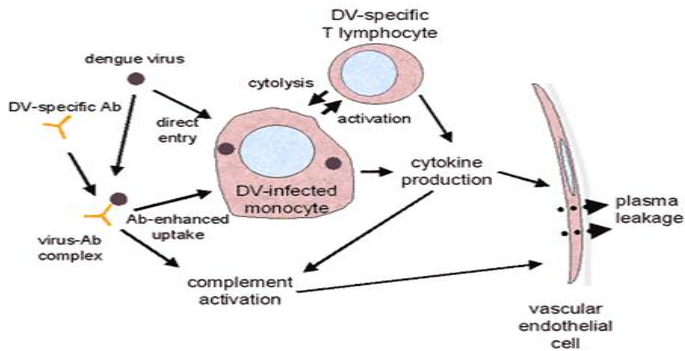
Secara invitro antibodi terhadap virus dengue mempunyai 4 fungsi biologis yaitu netralisasi virus, sitolitik komplemen, *antibody dependent cell mediated cytotoxicity* (ADCC) dan *antibody dependent enhancement*. Setelah

nyamuk pembawa virus dengue menggigit manusia, maka virus masuk dan bereplikasi di kelenjar limfe (RES) regional terdekat kemudian menyebar melalui sistem limfatik dan sirkulasi darah ke jaringan lain. Fase viremia ini diikuti dengan gejala demam dan merupakan fase yang sangat infeksi. Pertama kali virus dengue akan menginfeksi sel dendritik, makrofag, monosit dengan cara RME atau dengan menambah uptake virus dengan cara kompleks antigen-antibodi akan ditangkap oleh reseptor Fc $\gamma$  (Fc $\gamma$ R). Makrofag akan bereaksi dengan menangkap virus dan memprosesnya sehingga makrofag menjadi Antigen Presenting Cell (APC).<sup>20,21</sup>

Infeksi pertama terbentuknya antibodi yang memiliki aktivitas netralisasi yang akan mengenali protein E virus dan *monoclonal antibody* terhadap NS1, Pre M dan NS3 dari virus, akibatnya akan terjadi lisis sel yang telah terinfeksi melalui aktivitas netralisasi atau aktivitas komplemen sehingga virus dilenyapkan, selanjutnya terjadi kekebalan seumur hidup terhadap serotype virus tersebut, jika terjadi infeksi yang kedua dengan serotype yang berbeda yaitu antibodi yang telah ada tidak sesuai dengan epitop virus yang baru masuk (non netralisasi), antibodi ini memiliki sifat memacu replikasi virus sehingga keadaan akan lebih berat. Pada infeksi yang kedua dengan serotype berbeda, virus ini berfungsi sebagai super antigen yang telah difagosit oleh makrofag. Antigen ini

membawa muatan polipeptida spesifik yang berasal dari *Major Histocompatibility Complex* (MHC II). Antigen yang bermuatan peptide MHCII akan berikatan dengan CD4+ (TH-1 dan TH-2) dengan perantaraan T cell reseptor (TCR) sebagai usaha tubuh untuk bereaksi terhadap infeksi tersebut, maka limfosit T akan mengeluarkan substansi dari TH-1 yang berfungsi sebagai imunomodulator seperti  $\text{INF}\gamma$ , IL-2 dan *Colony Stimulating Factor* (CSF).  $\text{INF}\gamma$  akan merangsang makrofag untuk mengeluarkan IL-1 dan TNF alfa. IL-1 yang mempunyai efek terhadap sel endotel dengan pembentukan prostaglandin dan merangsang ekspresi *Interseluler Adhesion Molecule 1* (ICAM 1).

Oleh pengaruh ICAM 1 CSF akan merangsang netrofil sehingga mudah mengadakan adhesi dengan endotel. Netrofil yang telah mengadakan adhesi dengan sel endotel akan mengeluarkan lisozim yang menyebabkan dinding sel endotel lisis dengan akibat endotel akan terbuka. Selain itu netrofil juga membawa superoksid yang termasuk di dalam radikal bebas yang akan mempengaruhi oksigenasi mitokondria dan siklus GMPs, sehingga sel endotel akan nekrosis, endotel terbuka dan terjadi kebocoran plasma seperti gambar 3.6.<sup>20</sup>



**Gambar 3.6 Patogenesis Kebocoran Plasma pada Demam Berdarah Dengue.**<sup>20</sup>

Virus yang ada di dalam peredaran darah perifer, monosit atau makrofag, sel limfosit B dan limfosit T sebagai antigen, antigen ini akan mengaktifasi sel T helper dan akan menarik makrofag lain untuk memfagosit lebih banyak virus. Sel T helper ini akan mengaktifasi sel T sitotoksik yang akan melisiskan makrofag yang memfagosit virus. Selain itu sel B akan mengeluarkan antibodi sehingga akan terjadi regulasi ekspresi CD8 yang akan mempresentasikanya ke sel T sehingga aktivasi sistem imun dapat dimulai dan kaskade sitokin dilepaskan sehingga menimbulkan efek sistemik yaitu kebocoran plasma dan gangguan sistemik (seperti gambar 3.6).

### 3.4 Respon Antibodi terhadap Virus Dengue (DENV)

Respon antibodi terhadap virus dengue sangat penting dalam patogenesis infeksi berat, meskipun derajat beratnya penyakit ditentukan juga oleh faktor genetik.<sup>5</sup> Komplek antibodi mulai terbentuk sejak infeksi sekunder dengan berikatan dengan reseptor FcγRI dan FcγRII. Respon ini hanya muncul saat terdapat *antibody subneutralizing* yang akan meningkatkan proliferasi limfosit dan menurunkan produksi IFNγ.<sup>22</sup> Setelah infeksi primer, antibodi membentuk perlawanan terhadap protein nonstruktural maupun struktural.

Antibodi yang melawan protein virus NS1 dapat memicu apoptosis sel endotel melalui enzim *caspase*. Setelah berikatan dengan antigen subklas IgG akan memfasilitasi mengaktifkan jalur komplemen klasik dimana IgG1 lebih efektif dibandingkan IgG2. Penderita DBD kadar IgG1 dan IgG4 lebih tinggi dan IgG2 lebih rendah dibandingkan pada penderita demam dengue. Karena aktivasi komplemen berperan pada peningkatan permeabilitas vaskuler dan abnormalitas koagulasi maka IgG spesifik sangat penting dalam patogenesis penyakit



ini. Penelitian penderita SSD kadar antibodi IgE total lebih tinggi dibandingkan dengan penderita dengue dan terjadi supresi terhadap respon Th1 dan respon yang dominan pada Th2. Trombositopenia terjadi pada penderita DBD melalui mekanisme, yaitu adanya antibodi antitrombosit tipe IgM, antibodi spesifik virus dengue, hiposeluleritas sumsum tulang (peningkatan destruksi megakariosit) atau destruksi platelet di dalam hati dan limfa. Antibodi antiplatelet kadarnya lebih tinggi pada penderita DBD dibandingkan pada demam dengue. Selain itu pada penderita DBD ditemukan peningkatan jumlah limfosit atipik serta peningkatan jumlah sel B dan penurunan sel T, terutama pada penderita dengan SSD yang dapat memodulasi respon imun humoral selama infeksi.<sup>22</sup>

### **3.5 Respon Sitokin terhadap Infeksi Virus Dengue**

Virus dengue menginfeksi monosit, limfosit B dan sel mast yang akan menghasilkan sitokin, tetapi belum dapat dipastikan tentang sitokin yang dominan yang berperan di dalam infeksi virus dengue. Berdasarkan penelitian kadar TNF $\alpha$ , IL-2, IL-6, dan IFN $\gamma$  kadarnya paling tinggi pada hari 3 sakit sedangkan IL-10, IL-5 dan IL-4 cenderung muncul

kemudian. IL-2 dan IFN $\gamma$  merupakan sitokin tipe Th1 sedangkan IL-5 dan IL-4 merupakan sitokin Th 2. Dengan demikian respon Th1 muncul pada hari 3 pertama dan respon Th2 muncul kemudian. Peningkatan level IL-13 dan IL-18 terjadi pada infeksi virus dengue berat terutama tertinggi pada DBD derajat IV, sedangkan sebaliknya IL-12 tertinggi pada demam dengue dan DBD derajat III, IV tidak terdeteksi. Sedangkan *transforming growth factor*  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) yang merupakan inhibitor Th1 dan meningkatkan sitokin Th 2 kadarnya tinggi pada penderita DBD berat, hal ini mendukung bahwa respon Th 2 dominan pada DBD/SSD sedangkan respon Th 1 melindungi terhadap infeksi yang berat.

Penderita DBD kadar TNF  $\alpha$ , IL-6, IL-13 dan IL-18 kadarnya lebih tinggi jika dibandingkan dengan penderita demam dengue. Peningkatan kadar sitokin tersebut di atas akan berimplikasi terhadap kejadian peningkatan permeabilitas pembuluh darah kapiler. Selain faktor tersebut di atas makrofag juga memproduksi sitokin proinflamatori seperti IL-1 $\alpha$ , TNF $\alpha$  dan IL-8, sitokin tersebut berkorelasi dengan derajat penyakit. Neutrofil aktif melepaskan enzim enzim proteinase seperti elastase yang memfasilitasi *neutrofil mediated endothelial injury*, mengaktifkan komplemen, koagulasi dan sistem fibrinolisis sehingga peranan penting di dalam patogenesis infeksi virus dengue.<sup>23</sup>

Virus dengue yang menginfeksi sel dendritik akan menghasilkan kadar TNF $\alpha$  dan IFN $\alpha$  yang tinggi dan IL-12 yang rendah. Rendahnya kadar IL12 pada penderita DBD ini berkaitan dengan kegagalan induksi oleh IFN $\gamma$ . IFN $\gamma$  ini berperan didalam *up regulation* reseptor Fc $\gamma$  pada monosit sehingga akan memperberat infeksi virus dengue. Beberapa penelitian didapatkan bahwa kadar TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-10 dan *soluble* TNF reseptor (sTNF-Rp75) secara signifikan kadarnya lebih tinggi pada penderita infeksi virus dengue jika dibandingkan dengan kontrol. Peningkatan kadar TNF $\alpha$  dan IL-10 berhubungan dengan perdarahan dan kerusakan trombosit, oleh karena IL-10 dapat membuat *down regulation* fungsi trombosit sehingga akan berkontribusi terhadap fungsi platelet.

### **3.6 Respon Imun Seluler Terhadap Infeksi Virus Dengue**

Baru-baru ini penelitian tentang DBD terfokus pada *cell mediated immune response*, seiring dengan infeksi virus dengue bisa menginfeksi baik pada sel TCD4+ dan CD8+. Pada infeksi primer baik sel T memori jenis *cross reactive* maupun sel memori jenis spesifik mulai dibentuk, sedangkan pada infeksi kedua akan terbentuk sel TCD4+ dan CD8+ dari jenis *cross reactive* akan memperberat infeksi dengan

menghasilkan berbagai sitokin proinflamatori. Respon terhadap antigen terhadap virus dengue sel T CD4+ akan menghasilkan IFN $\gamma$  dan TNF $\beta$  yang berperan terhadap patogenesis infeksi sekunder, selanjutnya sel T CD4+ yang terbentuk pada infeksi primer akan berproliferasi dan menghasilkan IFN $\gamma$ . Kerusakan pada hati yang disebabkan oleh infeksi virus dengue juga dikaitkan dengan respon imun terhadap sel T yang dapat menghancurkan sel target pembawa non antigen seperti hepatosit. Infeksi virus dengue dihubungkan dengan penurunan jumlah sel T CD4+, sel T CD 8+ dan sel NK, ketiga sel tersebut kadarnya sangat rendah saat terjadi syok, sedangkan jumlah sel B cenderung tidak berpengaruh. Adanya supresi terhadap sumsum tulang dihubungkan dengan terjadinya limfopenia absolut pada DBD. Pada penelitian-penelitian menunjukkan bahwa supresi terhadap sel T dapat terjadi pada demam dengue dan DBD, supresi ini dapat berlangsung selama dua minggu setelah onset demam.<sup>22,24,25</sup>

### **3.7 Kesimpulan**

Demam berdarah dengue merupakan penyakit oleh karena virus famili Flaviviridae. Manifestasi infeksi virus dengue bisa asimptomatik sampai berat (SSD). Sampai saat ini patogenesis DBD masih belum semuanya

bisa dijelaskan, tetapi teori yang banyak dianut sampai sekarang *secondary heterologous infection*. Patofisiologi pada DBD yaitu adanya kebocoran plasma akibat permeabilitas pembuluh darah yang meningkat dan manifestasi perdarahan, kedua mekanisme tersebut akibat peran mediator kimia. Infeksi virus dengue baik imunitas humoral maupun seluler sangat berperan di dalam menentukan berat ringannya penyakit. Respon imun Th 2 berhubungan dengan progresivitas pada DBD atau DSS sedangkan respon imun Th 1 melindungi terhadap infeksi virus dengue.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Clyde K, Kyle JL, Haries E. Recent advance in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. *Lancet*. 2008;80:18-31.
2. Csontos C, Kolosova I, Verin AD. Regulation of vascular endothelial cell barrier function and cytoskeleton structure by protein phosphatases of the PPP family. *American Journal Physiology Lung Cellular Molecular Physiology*. 2007;293:843-854.
3. Hadinegoro SRA. Immunopatogenesis demam berdarah dengue. Dalam: Pendekatan imunologis berbagai penyakit alergi dan infeksi. Editor: Akib AAP, Tumbelaka AR, Matondang CS. Jakarta: 2001. Halaman.41-57.
4. Handoyo I. Imunoassai untuk demam dengue dan demam berdarah dengue. Dalam: Imunoasai terapan pada beberapa penyakit infeksi. *Airlangga University Press*. Surabaya: 2003. Halaman.162-168.
5. Halstead SB. Antibody, macrophages dengue virus infection, shock and hemorrhage: Pathogenic cascade. *Review of infection disease*. 1989;11:830-839.

6. Catharina. Pathogenesis of dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome. In: Dengue hemorrhagic fever in Indonesia: the role of cytokines in plasma leakage, coagulation and fibrinolysis. *Nijmegen University Press* Dinsdag; 2001. p.15-23.
7. Cardoso MJ. Dengue virus isolation by antibody dependent enhancement of infectivity in macrophages. *Lancet*. 1987;24:193-195.
8. Yang Z, Ming X. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Clinical Medicine and Research*. 2005;4(1):53-65.
9. Diamond MS, Edgil EG, Erast, Harris E. Infection of human cell by dengue virus is modulated by different cell types and viral strains. *Journal of Clinical Virology*. 2000;74:7814-7823.
10. Guzman MG, Kouri G. Dengue an update. *Lancet Infectious Disease*. 2002;2:33-44.
11. Kuhn RJ, Zang W, Rossman MG et al. Structure of dengue virus, implications for flavivirus organization, maturation and fusion. *Cell*. 2002;108:717-725.
12. Nathin MA, Harun SR, Sumarmo. Dengue haemorrhagic fever and Javanese B encephalitis Indonesia. *Southeast Asian Journal Tropical Medical Public Health*. 1998;19:475-481.
13. Erfan EM, Sadikin AR, Prijanti R, Soebandrio A. Detection of antitrombotic autoantibody in sera of

dengue hemorrhagic fever patient. *Journal of Clinical Virology*. 2003;28:565-567.

14. Syahril P. Pengenalan dan Penanganan Demam Berdarah Dengue. FK USU; 1998.
15. Seriati TE, Wangenaar JF, Kruit MD, Mairuhu AT, Corp EC, Soemantri A. Changing epidemiology of dengue haemorrhagic fever in Indonesia. *Dengue Bulletin*. 2006;30:1-14.
16. Zang Y, Corver J, Chipman PR et al. Structure of immature flavivirus particles. *EMBO Journal*. 2003;22:2064-2613.
17. Chen Y, Maguire R, Hileman JR, Esko RJ. Dengue virus infectivity depends on envelope protein binding to target cell heparan sulfate. *NAD Medical*. 2005;3:866-871.
18. Ley HY, Yeh TM, Liu HS, Lin YS, Chen SH. Immunopathogenesis of dengue infection. *Journal of Biomedical Science*. 2001;8:377-388.
19. Noisakran S, Perng GC. Alternate hypothesis on the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever (DHF)/dengue shock syndrome in the dengue virus infection. *Experimental Biology and Medicine*. 2008;14:401-408.
20. Shu PY, Huang JH. Current advances in dengue diagnosis. *Clin Diag Lab Immunol*. 2004;11:642-650.



21. Soemarmo SP. The Epidemiologi, control and prevention of dengue hemorrhagic fever in Indonesia. *Cemin Dunia Kedokteran*. 2000;92:5-9.
22. WHO. Pengobatan DHF. Dalam: Demam Berdarah Dengue Diagnosis, Pengobatan, Pencegahan dan Pengendalian. Edisi 2. *EGC*. Jakarta: 1997. halaman.34-46.
23. Fernandes M, Rivast Vantercourt, Z Layrisse. TNF  $\alpha$  allele possible severity risk factor hemorrhagic manifestation in dengue fever patient. *Tissue Antigen*. 2004;64:469-472.
24. Malavigen GN, Fernando S, Fernando DJ, Senevirate SL. Dengue virus infection . *Postgraduation Medecal Journal*. 2004;80:588-601.
25. Chen JP, Cogriff TM. Hemorrhagic fever virus induced change in hemostasis and vasculer biology. *Blood Coagulation Fibrinolysis*. 2000;11:461-483.

BAB

IV

## **DISFUNGSI SEL ENDOTEL PADA DEMAM BERDARAH DENGUE**

- 4.1 Disfungsi Sel Endotel**
  - 4.2 Gangguan Koagulasi akibat Aktivasi Sel Endotel  
Selama Inflamasi**
  - 4.3 Regulasi Komponen Endotel**
  - 4.4 Antitrombin**
  - 4.5 Protein C**
  - 4.6 Penghambat Jalur *Tissue Factor* (TF)**
  - 4.7 Fibrinolisis**
  - 4.8 Interaksi antara Sistem Imun dengan Sel Endotel**
  - 4.9 Sitokin**
  - 4.10 Molekul Adhesi Terlarut**
  - 4.11 Sirkulasi Sel Endotel**
  - 4.12 Simpulan**
- DAFTAR PUSTAKA**

## **BAB IV**

### **DISFUNGSI SEL ENDOTEL PADA DEMAM BERDARAH DENGUE**

#### **4.1 Disfungsi Sel Endotel**

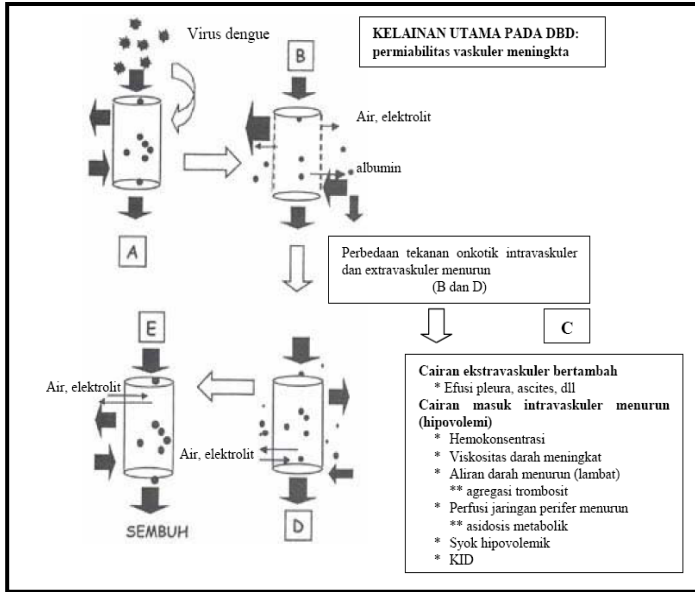
Disfungsi sel endotel merupakan gangguan sistemik yang disebabkan oleh berbagai macam jejas atau penyakit seperti hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia dan infeksi. Pada keadaan patologis sel endotel akan teraktivasi yang akan mensekresi faktor konstriksi seperti trombosin A<sub>2</sub>, prostaglandin dan radikal bebas yang akan menghambat NO. Stres oksidatif memainkan peranan sangat penting dalam perubahan sel endotel. Adanya ketidakseimbangan antara faktor kontraksi dan relaksasi yang terjadi pada sel endotel disebut disfungsi endotel.

Kontraktilitas pembuluh darah normal melibatkan sistem mikro yang dilakukan oleh bahan vasoaktif yang disintesis oleh sel endotel dan berikatan dengan beberapa reseptor. Interaksi ligand dengan reseptor akan mengubah proses metabolisme, permeabilitas kapiler, trafik leukosit, agregasi trombosit, pembekuan, imunologi dan proses

angiogenesis. Regulasi lokal kontraktilitas pembuluh darah melalui otot polos sel endotel melalui pelepasan produk vasoaktif seperti *nitrite oxide* (NO) sebagai *Endothelium Derived Relaxing Factor* (ERDF).<sup>1</sup> NO ini disintesis dari asam L-arginin melalui enzim eNOS dapat merangsang relaksasi otot polos pembuluh darah.

Permeabilitas pembuluh darah yang meningkat pada demam berdarah dengue ditandai dengan kebocoran plasma ke jaringan interstitial sehingga mengakibatkan hemokonsentrasi dan bisa terjadi gangguan sirkulasi sampai dengan syok. Dapat dilihat pada gambar 4.1. Mekanisme permeabilitas vaskuler yang meningkat akibat aktivasi sel endotel yang terpapar oleh monosit atau makrofag yang terinfeksi oleh virus dengue sehingga mengeluarkan beberapa mediator dan molekul adhesi seperti *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1).<sup>2</sup> Adanya molekul yang terlarut merupakan tanda aktivasi atau kerusakan sel endotel. Selain molekul adhesi tersebut di atas juga terjadi peningkatan sekresi; *von willenbrand factor* (vWF), *tissue factor* (TF), *platelet activating factor* (PAF), *plasminogen activating factor* (PAI),

prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) dan NO serta penurunan *tissue plasminogen activator* (tPAI) dan trombomodulin.<sup>3</sup>



**Gambar 4.1** Gambaran Skematis Kebocoran Plasma pada DBD.<sup>3</sup>

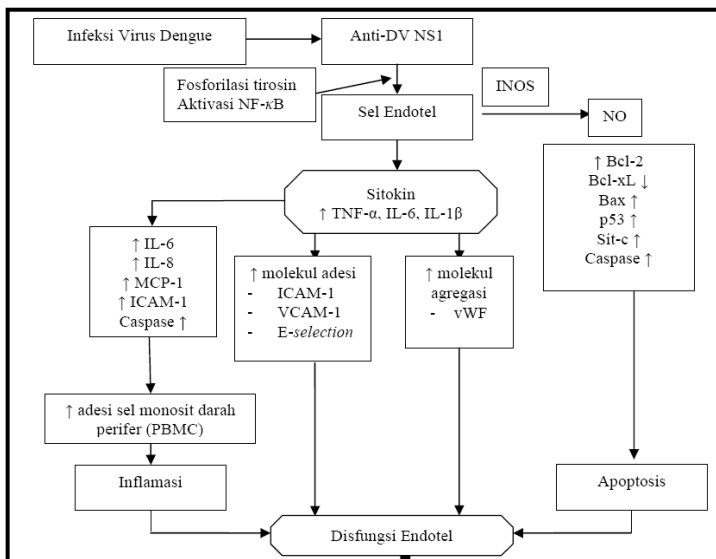
Sebagai reaksi terhadap infeksi, terjadi (1) aktivasi sistem komplemen sehingga dikeluarkan zat anafilatoksin yang menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler sehingga terjadi perembesan plasma dari ruang intravaskuler ke ruang ekstrasvaskuler, (2)

agregasi trombosit menurun, akibat kelainan fungsi trombosit dan (3) kerusakan sel endotel pembuluh darah akan merangsang faktor pembekuan. Ketiga faktor di atas menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler sehingga dapat bermanifestasi sebagai efusi pleura dan ascites serta terjadinya gangguan homeostasis yang bermanifestasi sebagai petikie sampai perdarahan gastrointestinal.

Percobaan Anderson sel endotel yang diinkubasi dengan monosit yang terinfeksi virus DBD akan memproduksi TNF  $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  yang selanjutnya berperan dalam aktivasi sel endotel dan menghasilkan berbagai molekul adhesi. Adanya molekul adhesi yang terlarut menunjukkan aktivasi atau kerusakan sel endotel.<sup>4</sup> Molekul adhesi yang berperan antara lain ICAM, VCAM, E-selektin dan vWF yang kemudian menyebabkan inflamasi lokal, kerusakan endotel dan kebocoran plasma.<sup>5</sup>

Patogenesis disfungsi endotel pada DBD melibatkan proses autoimun yang diperankan oleh *anti dengue virus* NS1 (anti DV NS1) terhadap sel target. Proses ini meliputi dua peristiwa yaitu inflamasi dan

apoptosis. Anti-DV NS1 menginduksi jalur apoptosis dengan pacuan NO yang akan meningkatkan regulasi p53, Bax, sitokrom-c dan caspase-3 serta menurunkan regulasi Bcl-2 dan Bcl-xl.<sup>6</sup> Sedangkan inflamasi endotel terjadi setelah stimulasi anti-DV NS1 yang disertai fosforilasi protein tirosin dan aktivasi NF- $\kappa$ B seperti gambar 4.2 di bawah ini:



**Gambar 4.2 Patofisiologi Disfungsi Endotel Pada DBD.<sup>3</sup>**

## 4.2 Gangguan Koagulasi akibat Aktivasi Sel Endotel Selama Inflamasi

Endotel adalah suatu sel berlapis tunggal yang melapisi bagian dalam pembuluh darah. Sel endotel yang utuh dapat mencegah perlekatan trombosit dan pembekuan darah, sedangkan aktivasi terhadap sel endotel menyebabkan proses protrombotik terpicu dan bermuara pada pembentukan molekul agregasi trombosit. Zat yang berperan dalam proses protrombotik adalah vWF dan PAF, sedangkan zat yang berperan dalam proses antitrombotik adalah PG12, NO dan ADPase.<sup>7</sup> Saat kondisi patologis komponen protrombotik merupakan komponen utama yang penting selama proses inflamasi.

**Tabel 4.1 Komponen Antitrombotik Sel Endotel**

Endothelial antithrombotic properties			
Action	Anticoagulant properties	Fibrinolysis	Antiplatelet aggregation
Anithrombin binding to heparan sulphate	Yes	-	-
Synthesis and release of protein S	Yes	-	-
Thrombomodulin expression	Yes	-	-
Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)	Yes	-	-
Tissue-type plasminogen activator (tPA)	-	Yes	-
Urokinase plasminogen activator (uPA)	-	Yes	-
Induced synthesis of plasminogen activator inhibitor (PAI-1)	-	Yes	-
Prostacyclin synthesis	-	-	Yes
Synthesis of nitric oxide (NO)	-	-	Yes
Surface heparan sulphate	Yes	-	Yes



Selama inflamasi sel endotel dilibatkan dalam semua mekanisme koagulasi yang menyebabkan proses prokoagulan dengan jalan menginisiasi jalur *tissue factor* pada kaskade pembekuan, mekanisme gangguan regulasi dan gangguan fibrinolisis.<sup>8</sup>

Secara invitro ekspresi *tissue factor* (TF) pada permukaan sel endotel, monosit dan makrofag teraktivasi dapat diinduksi oleh mediator proinflamasi dan beberapa senyawa lainnya termasuk sitokin, C-reaktif protein, AGES (*Advanced Glycosilated Endproducts*). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa sel endotel memiliki peranan penting dalam regenerasi TF selama proses infeksi. Jalur utama aktivasi selama inflamasi adalah melalui *tissue factor* dan faktor VIIa. Awalnya antibodi secara langsung melawan TF atau faktor VIIa atau TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*) mencegah aktivasi melalui jalur yang sama. Faktor VIIa bersama dengan TF akan mengkatalisasi perubahan faktor IX dan X. Secara berturut-turut faktor IXa dan Xa mengaktivasi faktor X dan protrombin.<sup>9</sup> Pada DBD kadar *tissue factor* dan trombomodulin meningkat.

### **4.3 Regulasi Komponen Endotel**

Kondisi normal sel endotel menghasilkan komponen-komponen antitrombotik. Beberapa mekanisme tersebut

merupakan tanggung jawab sistem homeostasis. Fungsi antiplatelet bersifat instrinsik pada membran plasma endotel. Saat platelet diaktifkan, agregasi untuk keutuhan endotel dihambat oleh prostaglandin dan nitrit oksida. Sintesis pada sel endotel distimulasi oleh ADP, trombin, sitokin dan faktor lain selama pembekuan. Pembentukan trombin dibatasi oleh antiprotrombin, sistem protein C dan jalur penghambat TF (TFPI). Sistem fibrinolitik merupakan elemen lain dalam regulasi fibrin. Fibrinolisis diaktifkan oleh *tissue plasminogen activator* (tPA) dan *urokinase plasminogen activator* (uPA) yang juga disintesis dan dilepaskan pada sistem endotelial. Pengaktifan ini menginisiasi konversi plasminogen menjadi plasmin, yang menghidrolisis polimerasi benang-benang fibrin menjadi produk fibrin yang terlarut. Infeksi DBD dapat menyebabkan ketidakseimbangan antara fungsi platelet dan mekanisme regulasi pada jalur pembekuan dan fibrinolisis sehingga menyebabkan pendarahan, trombosis atau keduanya.<sup>10</sup> Infeksi virus dengue akan mengubah aktivitas transkripsi, produksi protein dan ekspresi protein permukaan oleh sel endotel serta produksi kemokin seperti MCP-1, RANTES, IL-8 dan faktor koagulasi.

#### **4.4 Antitrombin**

Antitrombin merupakan inhibitor utama trombin dan faktor Xa. Selama terjadi infeksi berat, kadar antitrombin yang digunakan sangat rendah. Hal ini karena adanya gangguan pada sintesisnya terutama terjadi karena disfungsi endotel dan degradasi oleh enzim elastase dari neutrofil teraktivasi. Selain itu, penurunan fungsi antitrombin disebabkan oleh penurunan glikosaminoglikan pada permukaan sel endotel. Pada keadaan normal, glikosaminoglikan berfungsi sebagai kofaktor serupa heparin yang mengkatalisis antitrombin. Penurunan konsentrasi glikosaminoglikan akan menginaktifkan trombin, Xa dan IXa. Hal ini menyebabkan terjadinya prokoagulasi.<sup>10</sup>

#### **4.5 Protein C**

Disfungsi sel endotel mempunyai keterlibatan yang nyata dengan kerusakan sistem protein C, pada keadaan fisiologis, protein C diaktivasi oleh trombin menjadi trombomodulin. Komplek ini bersama-sama dengan protein menghambat faktor Va dan VIII a. Oleh sebab itu, trombomodulin dan protein S membentuk *feedback negative* melalui protein C yang di ubah oleh trombin. Sel yang memproduksi faktor-faktor proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-1 terjadi pengurangan konsentrasi trombomodulin. Hal ini menyebabkan terjadinya tromboresisten pada faktor Va dan

VIIIa. Dalam keadaan infeksi, dapat terjadi penurunan kadar protein C, yang menjadi penyebab utama disfungsi protein C dalam meregulasi trombomodulin. Sel endotelial pada pembuluh darah besar juga memproduksi *Endothelial Protein C Receptor* (EPCR) yang mengaktivasi protein C pada permukaan sel. Selama sepsis terjadi reduksi EPCR, sehingga mengganggu jalur protein C sebagai antikoagulan.<sup>11</sup>

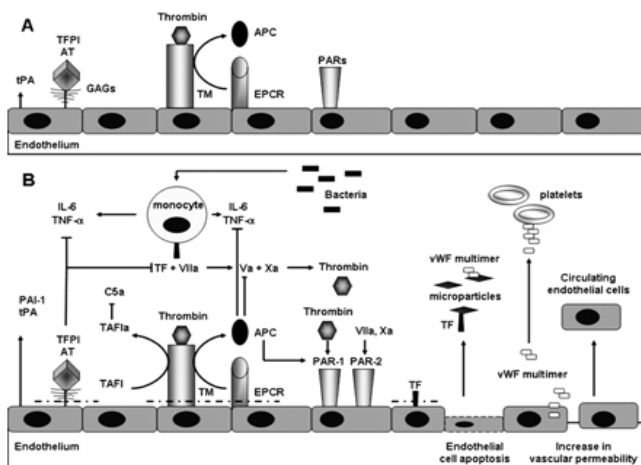
#### **4.6 Penghambat Jalur *Tissue Factor* (TF)**

Mekanisme ketiga penghambat perubahan trombin adalah penghambat jalur TF (TFPI) yang disintesis dan disimpan di dalam sel endotel. Molekul ini menghambat kompleks TF dan faktor VIIa dengan membentuk kompleks kuaternari dengan faktor Xa sebagai komponen keempat. Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya hubungan antara TFPI dalam koagulopati pada inflamasi berat. Penelitian terbaru pada sukarelawan kesehatan menunjukkan bahwa potensi TFPI menghambat jalur prokoagulan dipacu oleh endotoksin.<sup>12</sup>

#### **4.7 Fibrinolisis**

Sel endotel juga terlibat dalam proses fibrinolisis dengan melepaskan *urokinase plasminogen activator* (uPA), *tissue plasminogen activator* (tPA) dan modulator tissue

*plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1). Fibrinolisis diaktivasi selama infeksi, terutama akibat aktivasi sistem endotelial oleh sitokin dalam keadaan respon fibrin yang baik. Fibrinolisis yang dipacu oleh aktivasi pembekuan pada inflamasi berat, dihentikan secara cepat oleh pelepasan PAI-1 dalam jumlah yang relatif banyak. Setelah terjadi paparan TNF- $\alpha$  dan lipopolisakarida (LPS), aktivasi jalur koagulasi didahului dengan aktivasi fibrinolisis yang merupakan respon terhadap peningkatan konsentrasi tPA dan activator urokinase plasminogen dalam sirkulasi dan diikuti oleh peningkatan PAI-1. Peningkatan PAI-1 ini akan menekan sistem fibrinolisis dan akhirnya menyebabkan proses prokoagulan.<sup>12</sup>



**Gambar 4.3 Mekanisme Gangguan Koagulasi pada Demam Berdarah Dengue.<sup>5</sup>**

#### 4.8 Interaksi antara Sistem Imun dengan Sel Endotel

Monosit, makrofag dan sel dendritik merupakan target pada infeksi virus dengue. Infeksi pada sel tersebut akan mengeluarkan mediator yang akan berakibat gangguan fungsi sel endotel. Beberapa penelitian menunjukkan infeksi virus dengue akan menyebabkan up-regulated terhadap ekspresi enzim matrix metalloprotein, MMP-2 dan MMP-9 oleh sel dendritik. Perubahan permeabilitas pembuluh darah berhubungan oleh down regulation *platelet endothelial cell adhesion* (PECAM-1), ekspresi VE-cadherin dan reorganisasi dari F-actin. Infeksi virus dengue sel endotel akan terjadi upregulasi dari MMP-2 dan *down regulation* ekspresi dari *vascular endothelial cadherin* sehingga terjadi peningkatan permeabilitas pembuluh darah.<sup>13</sup>

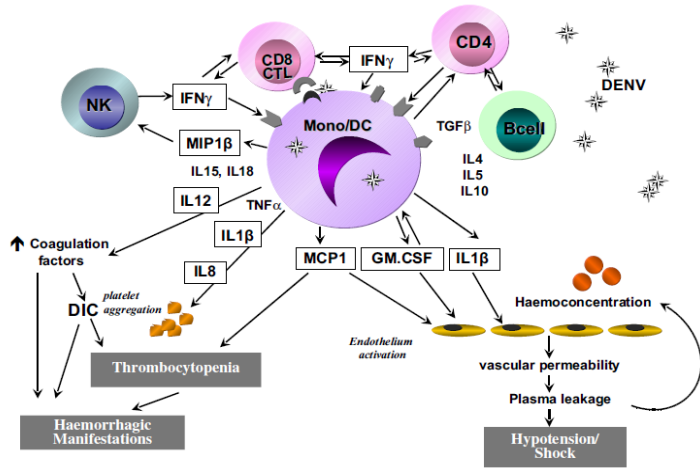
Mekanisme kerusakan sistem antikoagulan endotel oleh protease yang dipengaruhi oleh respon inflamasi memiliki jalur yang sama dengan koagulasi protease. Beberapa mediator pembekuan darah pada endotel dipengaruhi oleh respon inflamasi *host*. Faktor Xa, trombin, dan faktor kompleks VIIa-TF dikeluarkan untuk menimbulkan aktivitas proinflamasi. Trombin menstimulasi sel-sel endotelial menghasilkan IL-6, IL-8 dan *monosit chemotactic protein-1* (MCP-1). Paparan sel endotel terhadap faktor Xa menstimulasi produksi MCP-1, IL-6, IL-8 dan meningkatkan ekspresi molekul adhesi yang

memediasi adhesi leukosit. Selain itu, sistem koagulasi sel endotel memberikan *feedback* sebagai aktivator terhadap infeksi sistemik.

#### **4.9 Sitokin**

Selama terjadi inflamasi, sel endotel merupakan organ target bakteri, virus dan sitokin. Sebagai respon terhadap infeksi virus maka akan disekresi sitokin proinflamasi dan antiinflamasi, keseimbangan diantara keduanya sangat penting. Pada demam berdarah dengue terjadi aktivasi sel T dengan sekresi soluble IL-2 reseptor, *soluble* CD4, CD8, IL-2 dan IFN $\gamma$ , serta monokin seperti TNF $\alpha$ , IFN- $\beta$ , GSF-CSF sehingga hasilnya meningkat.<sup>14</sup>

Permukaan endotel, sitokin menyebabkan ekspresi beberapa protein termasuk protein dalam sistem koagulasi dan fibrinolisis yang diperantarai oleh IL-6 dan L-8.



**Gambar 4.4 Respon Sitokin terhadap Infeksi Virus Dengue.**<sup>5</sup>

Sitokin seperti  $TNF\ \alpha$  menginduksi ekspresi trombomodulin pada sel endotel dan mempengaruhi secara tidak langsung aktivasi koagulasi karena efeknya pada IL-6. Selain itu, IL-6 merupakan mediator yang sangat penting dalam deregulasi jalur antikoagulan endotel dan gangguan fibrinolitik. Penelitian *in vivo* menunjukkan bahwa terapi utama dengan anti IL-6 setelah mendapatkan endotoksin dosis rendah dapat mencegah aktivasi jalur koagulasi tetapi tidak mempengaruhi sistem fibrinolitik. Pemberian anti IL-6 menghasilkan hambatan baik terhadap jalur koagulasi maupun fibrinolisis pada bayi dengan bakterimia berat dan pasien



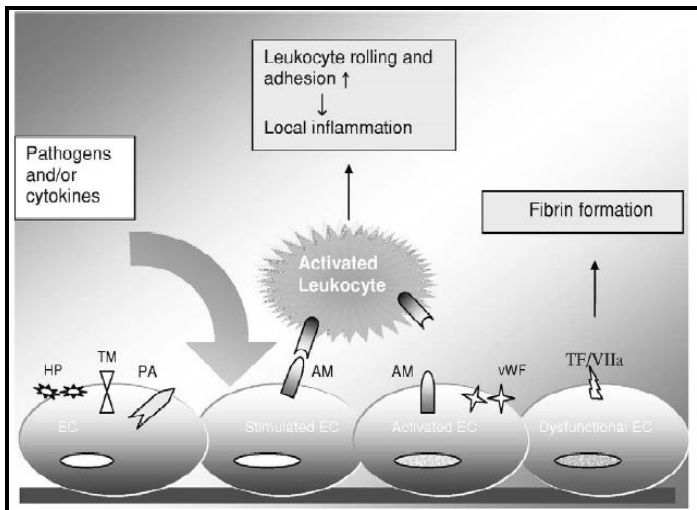
dengan sindrom syok dengue. Sitokin antiinflamasi seperti IL-10 dapat mempengaruhi aktivasi koagulasi. Pemberian rekombinan IL-10 pada manusia dapat mengeliminasi efek endotoksin pada koagulasi secara komplit. Pemberian bersama dengan sejumlah koagulan protease dapat menginduksi mediator proinflamasi pada sel endotel yang menghambat efek prokoagulan. Sel-sel endotel memiliki peranan yang sangat penting dalam respon koagulasi pada inflamasi sistemik dan interaksi antara koagulasi dan inflamasi.<sup>15</sup>

#### **4.10 Molekul Adhesi Terlarut**

Dalam transformasi proses endotel menjadi proses prokoagulan, molekul adhesi permukaan merupakan komponen utama yang sangat penting. Sel endotel teraktivasi akan mengekspresikan beberapa molekul adhesi di permukaan sel, meliputi E-selectin (ELAM-1), *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) dan P-selectin. Aktivasi ini diduga distimulasi oleh sitokin atau trombin. ICAM-1, VCAM-1 dan *platelet endothelial cell adhesion molecules-1* (PECAM-1) berperan penting dalam mengikat leukosit, terutama P-selectin, beta-3 integrin dan E-selectin. Hambatan pada ekspresi beta-3 integrin oleh antibodi akan menghambat replikasi dan masuknya virus ke dalam sel endotel.<sup>16</sup> Selanjutnya

peningkatan leukosit menyebabkan respon inflamasi lokal, kerusakan endotel, kebocoran plasma dan syok. Penghambatan molekul-molekul adhesi tersebut dengan antibodi akan meningkatkan disfungsi organ pada inflamasi.<sup>17,18</sup>

Selama syok, peningkatan molekul adhesi dapat menjadi tanda kerusakan endotel. Pada pasien dengan syok ditemukan peningkatan molekul adhesi tersebut. Selain itu, pengukuran *E-selectin* juga dapat digunakan sebagai nilai diagnostik dan prognosis pada penyakit yang berhubungan dengan patologi endotel, karena molekul ini hanya diekspresikan pada sel endotel vaskular dan tidak pada sel tipe lain. Seperti gambar 4.5 di bawah ini:



**Gambar 4.5 Aktivasi Sel Endotel selama terjadi Infeksi.**<sup>15</sup>

Gambar 4.5 di atas dapat dilihat bahwa sel endotel diaktivasi oleh patogen dan atau sitokin. Beberapa molekul adhesi diekspresikan dan leukosit memberikan respon balik dan berikatan dengan sel endotel. Selanjutnya terjadi inflamasi lokal yang menyebabkan hilangnya komponen antikoagulan dari endotel seperti heparin sulfat (HP), Thrombomodulin (TM) dan plasminogen aktivator (TA) dan ekspresi *tissue factor* (TF) dan von Willebrand factor (vWF).<sup>19</sup>

#### 4.11 Sirkulasi Sel Endotel

Aktivasi sel endotel, trombosit dan monosit melepaskan partikel-partikel kecil yaitu mikropartikel (MP) dari membran terluar. Partikel yang disebut sebagai MP ini mengekspresikan fosfolipid yang menyediakan bahan aktif dalam aktivasi faktor pembekuan. Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa setelah aktivasi dengan LPS, sel endotel memiliki sedikit *junction adhesi interseluler* dan MP merupakan derivat sel endotel yang memiliki aktivitas prokoagulan. Hal ini juga telah ditunjukkan pada penelitian secara *in vivo*. Penelitian tersebut diketahui bahwa, inflamasi dapat meningkatkan jumlah sel endotel dalam sirkulasi melalui kerusakan lapisan endotel dan melepaskan sel endotel pada basal membrane.<sup>9,20</sup>

Pasien dengan anemia sel sabit yang berat, MP derivate sel endotel menjadi sumber TF. Peranan MP selama terjadi inflamasi masih belum diketahui secara jelas. Pada penderita dengue syok sindrom ditemukan trombosit dan monosit derivat MP dengan aktivitas prokoagulan. Penelitian terbaru menunjukkan sirkulasi endotel pada pasien *systemic lupus erythematosus* (SLE) meningkatkan MP. Pengukuran MP dengan immunoflouresen atau immunomagnetik dapat menjadi tambahan informasi mengenai aktivitas endotel vaskular.<sup>21,22</sup>

#### **4.12 Simpulan**

Sel endotel memegang peranan penting di dalam terjadinya gangguan permeabilitas pembuluh darah, gangguan sistem koagulasi pada demam berdarah dengue. Sel endotel yang teraktivasi akan mengekspresikan molekul adesi seperti *vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)*, *intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)* serta peningkatan TNF $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL1 $\beta$ , IFN- $\beta$ , INF- $\gamma$ , CD4, CD8 dan GM-CSF. Sitokin juga dapat menimbulkan berbagai perubahan pada fungsi sel endotel yaitu dengan peningkatan sekresi *factor von willebrand*, *tissue factor*, *platelet activator factor*,

*plasminogen activator inhibitor*, prostasiklin dan *nitric oxide* serta penurunan *tissue plasminogen activator* dan trombomodulin. Oleh karena itu disfungsi sel endotel terjadi akan menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler serta aktivasi sistem koagulasi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Butthep P, Chunchakan S, Tangnararathakit K. Elevated soluble thrombomodulin in the febrile stage related to patients at risk for dengue shock syndrome. *Pediatric Infectious Disease*. 2006;25:894-897.
2. Rothman Al. Dengue: defining protective versus pathologic immunity. *The Journal of Clinical Investigation*. 2004;113:946-951.
3. Rindiastuti Y, Tyasari KD. *Deteksi vWF soluble sebagai indikator derajat infeksi virus dengue (vWF soluble sebagai marker disfungsi endotel)*. Disampaikan pada Temu Ilmiah Nasional Kedokteran; 2008.
4. Lin CF, Chiu SC, Hsiao YL, et al. Expression of cytokine, chemokine and adhesion molecules during endothelial cells activation induced by antibodies against dengue virus nonstructural protein 11. *Journal of Immunology*. 2005;174:395-403.
5. Dewi BE, Takasaki T, Kurane I. Peripheral blood mononuclear cells increase the permeability of dengue virus infected endothelial cells in association with downregulation of vascular endothelial cadherin. *Journal of General virology*. 2008;89:642-652.

6. Keller TT, Mairuhu TA, DeKruif MD. Infections and endothelial cell. *Cardiovascular Research*. 2003;60:40-48.
7. Malavagie GN, Fernando S, Fernando DJ, Seneviratne SL. Dengue virus infections. *Postgraduation Medical Journal*. 2004;80:588-601.
8. Lin CF, Lei Hy, Shiau AL. Endothelial apoptosis induced by antibody against dengue virus nonstructural protein 1 via production nitric oxide. *The Journal of Immunology*. 2002;169:657-664.
9. Anderson R, Wang S, Osiowy C. Activation of endothelial cells via antibody enhanced dengue virus infection of peripheral blood monocytes. *Journal of Virology*. 1997;71:4226-4232.
10. Hueta-Zepeta A, Cabello-Gutierrez C, Cime-Castilo J. Crosstalk between coagulation and inflammation during dengue virus infection. *Thrombosis Haemostasis*. 2008;101:916-928.
11. Huang YH, Lei HY, Liu HS. Tissue plasminogen activator induced by dengue virus infection of human endothelial cells. *Journal of Medical Virology*. 2003;70:610-616.
12. Jiang Z, Tang X, Xiao R. Dengue virus regulates the expression of hemostatic related molecule in human vein endothelial cells. *Journal of Infection*. 2007;55:23-28.

13. Luplertlop N dan Misse D. MMP cellular response to dengue virus infection-induced vascular leakage. *The Journal of Infectious Disease*. 2008;61:298-301.
14. Ho LJ, Wang JJ, Shaio MF, Kao CL, Chang DM, Han SW, Lai JH. Infection of human dendritic cells by dengue virus causes cell maturation and cytokine production. *Journal of Immunology*. 2001;166:1499-1506.
15. Mangada MM, Endy TP, Nisalax A, Chunnsutiwat S, Vaughn DW, Libraty DH, et al. Dengue-specific T cell responses in peripheral blood mononuclear cells of children with acute dengue virus infection. *The Journal of Infectious Disease*. 2002;185:1697-1703.
16. Luplertlop N, Misse D, Bray D. Dengue virus infected dendritic cells trigger vascular leakage through metalloproteinase overproduction. *EMBO Reports*. 2005;7:1176-1181.
17. Darlymple N and Mackow ER. Productive dengue virus infection of human endothelial cells is directed by heparan sulfate containing proteoglycan receptors. *Journal of virology*. 2011;85:9478-9485.
18. Arevalo MT, Simpson PJ, Kou Z, Jin X. Primary human endothelial cells support direct but not antibody dependent enhancement of dengue viral infections. *Journal of medical virology*. 2009;81:519-528.



19. Chareonsirisuthigul T, Kalayanoroj S, Ubol S. Dengue virus antibody-dependent enhancement of infection upregulated the production of antiinflammatory cytokine, but suppressed anti dengue virus free radical and proinflammatory cytokine production, in THP-1 cells. *Journal of General Virology*. 2007;88:365-375.
20. Zhang JL, Wang JL, Gao N. Up regulated of beta 3-integrin induced by dengue virus serotype 2 infection associated with virus entry into human dermal microvasculer endothelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communication*. 2007;356:763-768.
21. Dvorak HF. Vascular permeability to plasma, plasma proteins, and cells: and update. *Curr Opin Hematol*. 2010;17:225-229.
22. Chen HC, Hofman PF, Kung JT, Lin YD. Both virus and tumor necrosis factor alfa are critical for endothelial damage in a mouse model of dengue virus induced haemorrhage. *Journal of virology*. 2007;81:5518-5526.

**BAB**

**V**

**MODULASI VASCULAR ENDOTHELIAL CADHERIN  
(VE-CADHERIN) DAN VEGF PADA  
PERMEABILITAS VASKULER**

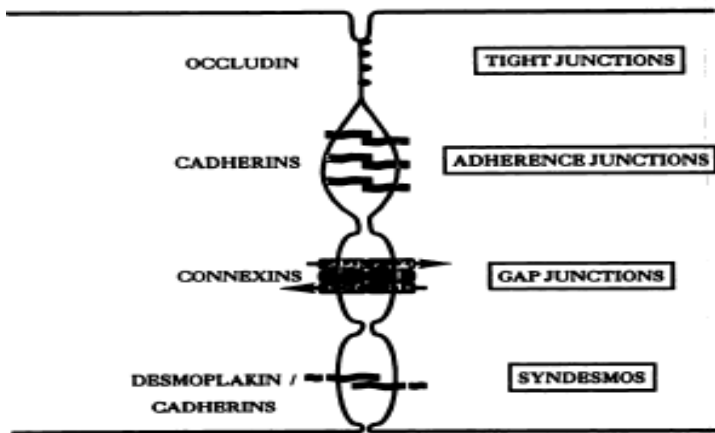
- 5.1 Hubungan antar Sel Endotel**
  - 5.2 Tight Junctions (TJ)**
  - 5.3 Gap Junction (GJ)**
  - 5.4 Adherens Junction (AJ) atau Zonula Adherens**
  - 5.5 Sindesmos atau Komplek Adherens**
  - 5.6 Jalur Endogen Modulasi Sel Endotel**
    - 5.6.1 Fosforilasi Komponen Adheren Junction (AJ)**
    - 5.6.2 Internalisasi VE-cadherin**
    - 5.6.3 Produksi cAMP dan Aktivitas RAP 1**
    - 5.6.4 Hubungan VE-cadherin dengan Reseptor VEGF**
  - 5.7 Strategi Farmakologi untuk Mengontrol Permeabilitas Sel Endotel**
  - 5.8 Kesimpulan**
- DAFTAR PUSTAKA**

**BAB V**  
**MODULASI VASCULAR ENDOTHELIAL CADERIN  
(VE-CADERIN) DAN VEGF PADA  
PERMEABILITAS VASKULER**

**5.1 Hubungan antar Sel Endotel**

Sel endotel melapisi semua pembuluh darah, pembuluh limfe dan mesotel yang melapisi rongga serosa tubuh (pericardium, pleura dan peritoneum). Secara struktur keduanya merupakan epitel selapis gepeng, tetapi asal dan kemampuannya berbeda, karena mempunyai kemampuan yang tidak dimiliki epitel selapis gepeng biasa. Sel endotel dan mesotel bersifat fagositik aktif, sehingga dapat membentuk fibroblas melalui pembelahan sel dan dapat menyebabkan terjadinya berbagai tumor yang menarik.

Berdasarkan morfologi dan fungsi karakteristik ada 4 hubungan di dalam sel endotelial yaitu *tight junctions*, *adherence junction*, *gap junction* dan sindesmos seperti pada gambar 5.1 di bawah ini:



**Figure 1.** Schematic representation of the four types of endothelial cell-to-cell junctions. See the text and Table 1 for details on the specific molecular components.

### Gambar 5.1 Tipe Hubungan Sel pada Endotel berdasarkan Morfologi dan Fungsi Karakteristik

#### 5.2 *Tight Junctions* (TJ)

*Tight junctions* umumnya merupakan sabuk melingkar pada dinding lateral sel didekat ujung atau apikal sel dan disebut sebagai sabuk sekap atau *zonula occludens*. Mikroskop elektron tampak struktur lima lapis yaitu tiga garis padat yang dipisahkan oleh kedua garis terang dan tampak bersatunya lapisan luar kedua membran plasma.<sup>1</sup> Sebetulnya bersatunya itu hanya

terjadi pada beberapa titik saja dan pada teknik *etsa beku* (*freeze etch*) terlihat jaring-jaring penonjolan linear dan lekukan-lekukan serta masing masing tonjolan dibentuk oleh dua baris pertikel dengan ukuran 3-4 nm.<sup>2</sup> Partikel-partikel ini terdiri dari protein membran integral, yang terdiri satu baris dari masing-masing membran dan saling mengikat seperti kaitan kaitan resleting yang secara efektif menutup celah interseluler pada tempat-tempat tertentu. Keadaan ini secara fisis mencegah molekul-molekul lewat, mencegah transpor interseluler dari lumen ke celah ekstraseluler (atau sebaliknya) melalui celah interseluler. Jumlah dan kompleks untaian penyumbat sangat bervariasi dari satu jaringan ke jaringan lain, tautan (*junction*) yang lebih impermeabel biasanya mempunyai banyak untaian.<sup>3,4</sup> Di dalam interseluler endotelial terdapat banyak protein yang identik dengan protein yang ditemukan di epitel seperti ZO-1 (zonula occludens-1), ZO-2, Cigulin dan yang terbaru GTP binding protein, rab 13. Cigulin dan ZO-2 lebih spesifik sebagai pertanda dari tight junctions.<sup>5</sup> Terlihat pada tabel 5.1 di bawah ini:

**Tabel 5.1 Protein Interseluler Endotel**

Junctions	Transmembrane	Cytoplasmic
Tight	Occludin	ZO-1, ZO-2, cingulin, Rab13
Gap	Connexins (Cx37, Cx40, Cx43)	
Adherence	Cadherins (VE, others?)	$\alpha$ , $\beta$ -Catenins, plakoglobin, vinculin, $\alpha$ -actinin, ZO-1, zyxin, moesin
Syndesmos	Cadherin (VE)?	Desmoplakin
Others	PECAM, integrins $\alpha$ 5 $\beta$ 1, $\alpha$ 5 $\beta$ 1	

<sup>a</sup> Only components shown to be present in endothelial cells are considered. See the text for specific comments and references.

### 5.3 Gap Junctions (GJ)

Celah dengan ukuran 2-3 nm yang memisahkan membran plasma. Potongan tangensial gap junction tersusun atas partikel-partikel yang berukuran 7-9 nm yang berbentuk heksagonal atau connexon yang masing-masing partikel berbentuk silindris dengan satu saluran sentral.<sup>6</sup> Sel endotel terdapat 3 *connexins* yaitu: Cx37, Cx40 dan Cx43 ekspresinya berbeda untuk masing-masing pembuluh darah. Gap junction sangat penting di dalam sel endotelial terutama untuk komunikasi *homotypic* (antara sel endotel dengan sel endotel lainnya) atau *heterotypic* (sel endotel dengan otot polos, sel endotel dengan makrofag).

GJ tersebar luas di dalam tubuh, kecuali pada otot polos dan sel darah. Diduga celah ini memungkinkan perpindahan molekul-molekul kecil seperti ion, gula, asam amino dan beberapa hormon. Pada jaringan tertentu, misalnya otot polos dinding usus, otot jantung yang biasanya disebut sebagai neksus GJ ini dapat menghantarkan listrik, hal ini bisa menyinkronkan aktivitas antara satu sel dengan sel lainnya sehingga sel tersebut terangkai secara elektronik.<sup>7</sup>

#### **5.4 Adherens Junction (AJ) atau Zonula Adherens**

AJ merupakan pita utuh yang mengelilingi sel epitel dekat permukaan bebas tepat disebelah basal zonula occludens. Setiap zonula adherens epitel jaringan berfungsi sebagai pelekat mekanik dan dapat meneruskan daya yang timbul di dalam sel. Dengan terikat pada terminal web secara erat, zonula adherens membantu kontraksi mikrovili pada beberapa epitel.

Cadherin adalah salah satu ikatan protein transmembran yang terdiri dari sitoplasma dan ruang ekstraseluler yang mengandung  $Ca^{++}$  binding. Cadherin bersifat homolitik, sehingga  $Ca^{++}$  dapat dikenali oleh sel

ke sel. Sel endotel mempunyai cadherin spesifik dan non spesifik. N-cadherin (juga ditemukan disel syaraf dan sel otot) yang jumlahnya relatif banyak di dalam sel endotelium.<sup>7</sup> Pada sel endotelium juga didapatkan caderin spesifik (cadherin-5/VE-cadherin). Molekul ini terletak di interseluler junction, pada dasarnya terdapat disemua jenis endotelium.

### **5.5 Sindesmos atau Komplek Adherens**

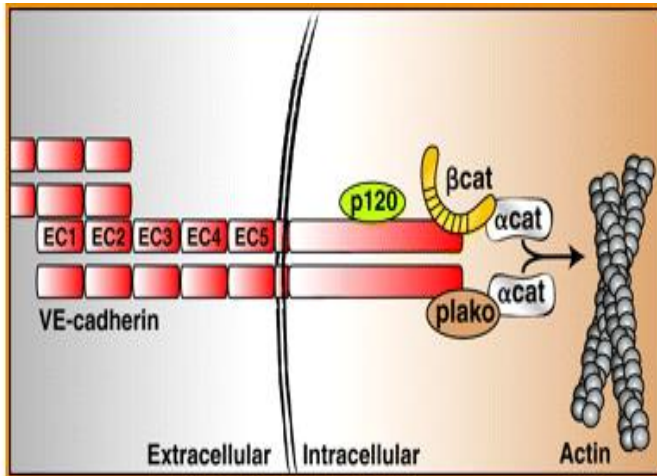
Sel endotel tidak ada yang mempunyai struktur yang mirip dengan desmosom. Desmosom merupakan tipe *intercellular junction* yang kekuatan adhesinya menengah antara sel epitel dan berasal dari glikoprotein transmembran seperti cadherin (disebut juga desmoglein dan desmocolin). Desmosom terdapat pada banyak sel dan terutama pada sel-sel yang mengalami tarikan atau tekanan.<sup>8</sup>

### **5.6 Jalur Endogen Modulasi Sel Endotel**

Sel endotel memiliki mekanisme molekuler dimana permeabilitas pembuluh darah dapat diatur. Mekanisme yang berfokus pada pengaturan AJ dan



beberapa target pada VE-caderin secara spesifik seperti fosforilasi, pembelahan dan internalisasi VE-cadherin yang dianggap mempengaruhi permeabilitas sel endotel. Seperti gambar 5.2 di bawah ini:



**Gambar 5.2 Organisasi Molekuler VE-cadherin dari AJs Sel Endotel.<sup>9</sup>**

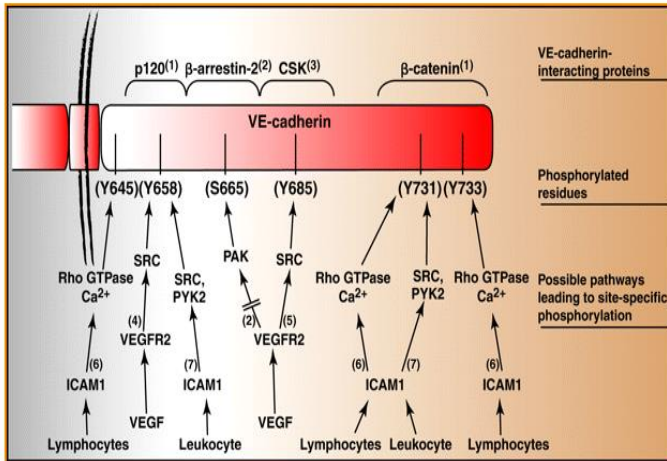
### **5.6.1. Fosforilasi Komponen Adheren Junction (AJ)**

Secara umum fosforilasi tirosin pada VE-cadherin dan komponen AJ lainnya berhubungan dengan kelemahan taut serta gangguan fungsi barrier. Telah dilakukan penelitian zat yang dapat

meningkatkan permeabilitas seperti histamin, TNF- $\alpha$ , platelet *activating factor* (PAF), VEGF mengakibatkan fosforilasi dari VE-cadherin dan pasangan ikatannya yaitu:  $\beta$ -catenin, plakoglobin dan p 120.<sup>10</sup> Banyak penelitian yang mendukung antara fosforilasi tirosin dengan mekanisme pembukaan AJ. Penelitian dengan menggunakan ekstrak organ menunjukkan VE-cadherin yang terfosforilasi secara *in vivo* pada kondisi angiogenik dan organ yang iskemik.<sup>9</sup>

Mekanisme fosforilasi VE-cadherin belum sepenuhnya diketahui dengan jelas. Tirosin kinase SRC mungkin memegang peranan pada mekanisme ini, sebab ada hubungan langsung VE-cadherin dan VEGF yang dirangsang oleh fosforilasi dari VE-cadherin dihambat dengan memberikan inhibitor SRC.<sup>10</sup> Selain itu fosforilasi VE-cadherin- $\beta$ -catenin kompleks dapat juga ditimbulkan oleh protein rich kinase 2 (PYK2) dan dihambat oleh *vascular endothel protein tyrosine phosphatase* (VE-PTP), *density enhanced phosphatase-1* (DEP1), *protein tyrosine phosphatase reseptor type M* (PTP $\mu$ ) dan *fosfotyrosine*

*phosphatase* (SHP2) sehingga akan memperkuat fungsi barrier.<sup>11</sup>

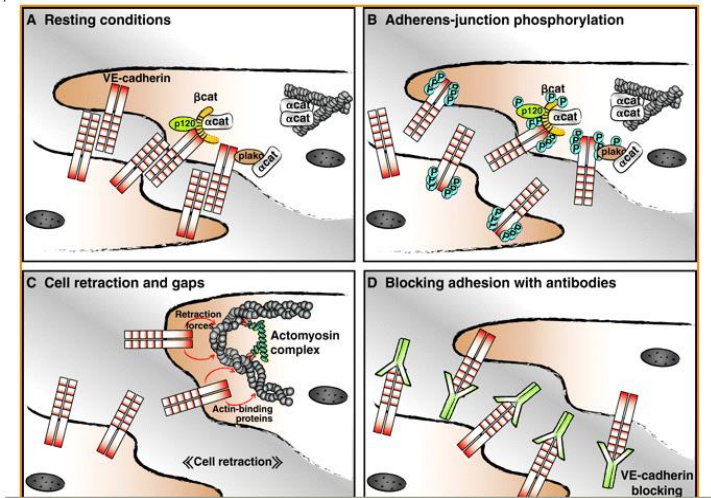


**Gambar 5.3** Phosphorilasi VE- cadherine.<sup>12</sup>

### 5.6.2 Internalisasi VE-cadherin

Mekanisme lain dalam pengaturan permeabilitas sel endotel adalah melalui internalisasi VE- cadherin dengan proses *clathrin dependent manner*.<sup>13</sup> Yang menarik ikatan antara p120 dengan VE-cadherin dapat mencegah terjadinya internalisasi, memunculkan suatu konsep bahwa p120 mungkin berfungsi sebagai sinyal

retensi membrane plasma. Beberapa penelitian terbaru ditemukan bahwa VEGF mengganggu fungsi barier sel endotel dengan cara aktivasi SRC, dimana secara berurutan akan terjadi fosforilasi VAV2, *guanine-nucleotide exchange factor* (GEF) melalui GTP asse rac.<sup>14</sup> Aktivasi (GTP-bound) Rac akan menimbulkan fosforilasi dari VE-cadherin dari  $\beta$ -arrestin 2, yang akan meningkatkan chlatrin-dependent internalisasi VE-cadherin.



**Gambar 5.4 Modifikasi Fungsi AJs Sel Endotel pada Beberapa Kondisi Permeabilitas yang Meningkat.<sup>6</sup>**

### **5.6.3 Produksi cAMP dan Aktivitas RAP 1**

Sudah lama diketahui bahwa obat-obatan yang meningkatkan cAMP, menambah fungsi barier vaskuler baik secara *in vivo* atau *in vitro* dan beberapa jaringan hidup yang mengalami inflamasi. RAP1 berperan sebagai jaringan kompleks sinyal untuk mengontrol organisasi dari sambungan antar sel.<sup>15</sup> Suatu hubungan timbal balik bahwa RAP 1 membutuhkan VE-cadherin untuk aktivitasnya. Untuk itu RAP 1 dan VE-cadherin dapat mempengaruhi satu sama lain untuk bersama-sama mengatur respon endotel dan fungsi barier.

**Tabel 5.2 Modulator Biologis yang dapat Mempengaruhi Permeabilitas Vaskular**

**TABLE 2. Biological modulators of vascular permeability<sup>a</sup>**

	In vivo	In vitro
Thrombin	+	+
Histamine	+	+/-
Bradykinin	+	+/I
Oxidative products	+	+
LPS	+*	+*
LTB4	+*	+*
PAF	+	+
Cytokines (TNF, IL1, $\gamma$ IFN)	+	+
VEGF	+	I
Hypoxia	+	+
ANF	+	+/-
ACE-proteins	NT	+
Adenosine	-	+/-
$\beta$ -Adrenoreceptor agonists	-	-
PGE1, PGE2	-	-
PGI2	-	-

<sup>a</sup>Enhanced permeability (+); decreased permeability (-); no effect on permeability (I); not tested (NT); neutrophil-dependent effect (\*); LPS, lipopolysaccharide; LTB-4, leukotriene-B; PAF, platelet activating factor; TNF, tumor necrosis factor; IL-1, interleukin 1;  $\gamma$ IFN,  $\gamma$ -interferon; ANF, atrial natriuretic factor; VEGF, vascular permeability factor; ACE-proteins, advanced glycosylation end products; PGE1, prostaglandin E1; PGE2, prostaglandin E2; PGI2, prostacyclin. For specific references and comments, see text and ref 2.

### 5.6.4 Hubungan VE-cadherin dengan Reseptor VEGF

VE-cadherin dapat berhubungan dengan reseptor VEGF 2 (juga disebut Flk1 atau KDR) untuk mereduksi sinyal proliferasi yang terinisiasi oleh reseptor. Induksi dari fosfolipase C $\gamma$  (PLC $\gamma$ ) dan aktivasi dari MAP kinase oleh VEGF, keduanya akan mengurangi ikatan antara VEGF 2 dengan VE-cadherin, VE-cadherin berfungsi sebagai inhibisi balik fosforilasi dari reseptor dan Struktur dan Fungsi Sel Endotel pada Demam Berdarah | 136

internalisasi untuk kompartemen sinyal intraseluler.<sup>16</sup> Sebagai tambahan hubungan VEGF 2 dengan VE-cadherin mungkin memfasilitasi fosforilasi komponen AJ oleh SRC dengan demikian akan melemahkan fungsi barier sel endotel. Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan VEGF merupakan faktor penting terjadinya perubahan permeabilitas pada penderita DBD dengan melalui ekspresi VEGF reseptor 2 (VEGFR 2/KDR) dan protein transmembran tirosin kinase.<sup>17</sup> Perlekatan VEGF dengan VEGFR2 pada sel endotel merupakan hasil fosforilasi reseptor tersebut sehingga akan merubah morfologi, peningkatan permeabilitas dan proliferasi sel. Beberapa studi menunjukkan peran VEGF pada regulasi permeabilitas dan aktivitas *control soluble receptor* VEGFR2. Penelitian in vivo mekanisme virus dengue dapat merubah permeabilitas vaskuler dengan perubahan produksi *soluble* VEGFR2 dan ekspresi VEGFR2 kepermukaan sel endotel.<sup>18,19</sup> Struktur VEGF2 (KDR) hampir mirip dengan struktur dengan VEGFR 1, suatu reseptor matur

yang merupakan dengan berat 230 kDa suatu protein glikolasi yang mengikat VEGF. Suatu penelitian pada hewan menunjukkan bahwa VEGFR2 sangat spesifik pada endotelium vaskuler seluruh tubuh.<sup>20</sup>

### **5.7 Strategi Farmakologi untuk Mengontrol Permeabilitas Sel Endotel**

Jangkauan dari pemahaman terhadap struktur dan fungsi dari adheren junction (AJ) untuk membuat kemungkinan memformulasikan beberapa hipotesis mengenai strategi farmakologi untuk memberikan terapi pada penyakit dengan gangguan permeabilitas vaskuler. Ada beberapa kelas potensial terapi dan kelemahan masing-masing kelas, kemudian penjelasan masing-masing dari mekanisme molekuler dari kelas farmakoterapi.

1. Inhibitor SRC jenis ini sangat potensial untuk diklinik, dengan membatasi induksi VEGF yang meningkat pada gangguan permeabilitas, SRC akan memodulasi beberapa mekanisme sel yang fundamental seperti proliferasi, pertahanan, pergerakan dan invasi agen yang mungkin mengarah ke efek samping.



2. Inhibitor lain yang bekerja dengan jalan memblokir hubungan VEGFR2 dengan VE-cadherin, tetapi sampai saat ini pengetahuan karakteristik dan struktural kompleks VE-cadherin dan VEGFR2 serta peptide atau antibodi yang mungkin kompeten masih sangat terbatas.

3. Inhibisi dari internalisasi VE-cadherin mungkin akan menurunkan permeabilitas vaskuler. Penghambatan hubungan p120 atau  $\beta$  arrestin 2 dengan VE-cadherin dapat mencegah retensi dari protein dipermukaan sel dengan demikian berkontribusi dalam stabilisasi dari fungsi barier sel endotel. Karena fosforilasi dari residu VE-cadherin atau catenin dapat berfungsi sebagai satu sisi yang dapat mengikat p120 dan  $\beta$  arrestin. Satu obat telah ditemukan yang mendekati inhibitor spesifik tirosin dan serine kinase.

4. Obat yang berpengaruh pada kebocoran ekstraseluler dari VE-cadherin yang mungkin akan mempengaruhi integritas dari tautan pada kondisi inflamasi yang lama akan menyebabkan inhibisi terhadap matrik metaloprotease dan lisis enzim yang mungkin bermanfaat pada kasus ini.

5. Permeabilitas vaskuler mungkin dapat dipengaruhi oleh aktivitas RAP1 atau GTPase lain. Zat kimia yang berpengaruh terhadap aktivasi EPAC 1 dan dilanjutkan RAP1 dapat memperbaiki sel endotel.

## **5.8 Kesimpulan**

Hubungan antar sel endotel ada beberapa jenis *tight junction*, *gap junction*, *adherens junction* dan kompleks *adherens* atau *desmosom*. Sedangkan modulasi sel endotel bisa melalui jalan fosforilasi komponen *adherens junction*, internalisasi VE-cadherin, produksi cAMP dan aktivasi RAP1. VE-cadherin sangat penting untuk mengatur fungsi barier dari sel endotel vaskuler. Beberapa pembahasan tentang bagaimana ekspresi dan fungsi dari regulasi protein, sangat mungkin untuk merancang agen spesifik yang dapat meningkatkan atau menurunkan permeabilitas vaskuler.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Anderson R, Wang S, Osiowy C & Issekutz AC. Activation of endothelial cells via antibody-enhanced dengue virusinfection of peripheral blood monocytes. *J Virol.* 1997;71:4226-4232.
2. Andriopoulou P, Navarro P, Zanneti A, Lampugnani MG, Dejana E. Histamine induces tyrosine phosphorylation of endothelial cell to cell adherens junction. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology.* 1999;19:2286-2297.
3. Robert WG, Palade GE. Endothelial fenestrae and fenestral diaphragm. In morphogenesis of endothelium. *The Embo Journal.* 2000;27:23-41.
4. Navarro P, Ruco L, Dejana E. Differential localization of VE and N cadherins in human endothelial cell for junctional localization. *Journal of Cell Biology.* 1998;140:1475-1484.
5. Muller WA. Leucocyte endothelial cell interactions in leucocyte transigrations and the inflamaory response. *Trend in Immunology.* 2003;24:327-334.
6. Lampugnani MG, Orsenigo P, Gagliani MC, Taceheti C, Dejana E. Vasculer endothelial cadherin control internalization and signaling from intercellular compartment. *Journal of Cell Biology.* 2006;174:593-604.

7. Bermmman ME, Ross RJ, Siuto TE, Facute MA, et al. Lingking Rap to cell adhesion. *Current Opinion of Cell Biology*. 2003;17:123-128.
8. Dudek SM, Garcia JG. Cytoskeleton regulation of pulmonary vascular permeability. *Journal of Applied Physiology*. 2001;91:1487-1500.
9. Lambeng N, Wallez Y, Rampon, Cand F, Cristie G, Gullino D, et al. Vascular endothelial cadherin tyrosin phosphorylation in angiogenic and quiescent adult tissue. *Circulation Research*. 2005;96:384-391.
10. Weis SM, Cheresh DA. Pathophysiological consequencs of VEGF induced vascular permeability. *Nature*. 2005;437:497-504.
11. Dejanaa E. Endothelial cell-cell junctions happy together. *Natural Reviews Molecular Cell Biology*. 2004;5:261-270.
12. Lou Y, Radice GL. N-cadherin acts upstream of VE-cadherine in controlling vascular morphogenesis. *Journal of Cell Biology*. 2005;139:29-34.
13. Gerhardt H, Wolburg H, Redies C. N-cadherine mediated pericytic endothelial interaction during brain angiogenesis in the chicken. *Developmental Dynamics*. 2000;128:472-479.
14. Cattelino A, Libner S, Gallini S, Zannety, Esser S, Lampugnani MG, et al. Vascular endothelial growth

factor induces Ve-cadherin phosphorylation in endothelial cell. *Journal of Cell Science*. 1998;111:1853-1865.

15. Corrada M, Mariotti M, Thurston G, Smith K, Kunkel R, Oreda B, et al. Vascular endothelial cadherins is an important determinant of microvascular integrity in vivo. *Proceeding of The National Academy of Science of USA*. 1999;96:9815-9820.
16. Dejana E, Bazzoni G & Lampugnani MG. The role of endothelial cell-to-cell junctions in vascular morphogenesis. *ThrombHaemost*. 1999;82:755-761.
17. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor 2 its unique signaling and specific ligand VEGF. *Cancer Science*. 2003;94:751-756.
18. Peters CJ, Zakie SR. Role of the endothelium in viral haemorrhagic fever. *Critical Care Medicine*. 2002;30:268-273.
19. Baumer S, Keller L, Hotmann A, August B, Gamp A. Vascular endothelial cell specific phosphotyrosine phosphatase activity is required for blood vessel development. *Blood*. 2006;107:4754-4762.
20. Bazzoni G, Dejana E. Endothelial cell to cell junction, molecular organization and role in vascular homeostasis. *Physiological Review*. 2004;84:869-901.

**BAB**  
**VI**

**AKTIVASI SITOKIN DAN KEMOKIN  
OLEH INTERLEUKIN 17 PADA  
PASIEN DEMAM BERDARAH**

**6.1 Sitokin**

**6.2 Interleukin 17**

**6.3 Metalloproteinase**

**6.4 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)**

**6.5 Gangguan Koagulasi (Trombin Activatable  
Fibrinolysis Inhibitor/TAFI)**

**6.6 Kesimpulan**

**DAFTAR PUSTAKA**

## **BAB VI**

### **AKTIVASI SITOKIN DAN KEMOKIN OLEH INTERLEUKIN 17 PADA PASIEN DEMAM BERDARAH**

#### **6.1 Sitokin**

Sekresi sitokin bisa berasal dari sel Th 1 maupun Th 2, hal ini dapat dibedakan berdasarkan sel CD4<sup>+</sup>. Sel Th1 mensekresi IFN $\gamma$  yang berespon terhadap reaksi inflamasi melalui reaksi hipersensitifitas tipe lambat terutama pada penyakit autoimun, sedangkan sel Th 2 akan mensekresikan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 dan IL-13 akan membantu sel B memproduksi antibodi.<sup>1</sup> Regulasi silang Th1 dan Th2 diatur oleh IL-10 dan IFN $\gamma$ . Pada demam berdarah respon sel Th1 menunjukkan penyakit yang ringan, sedangkan respon tipe Th2 cenderung manifestasi yang berat dan eksaserbasi akut.<sup>2</sup> Demam dengue respon Th1 yang menonjol, sedangkan pada DBD derajat III dan IV respon Th2 dominan. Peningkatan level serum IL-4, IL-6, dan IL-10 pada DBD derajat III dan IV. Profil sitokin pada demam dengue (DD) terjadi peningkatan IFN $\gamma$ , IL-2 secara khas respon tipe Th1.

Analisis terhadap kasus-kasus demam dengue menunjukkan 66% respon Th1 sedangkan pada DBD respon Th2 meningkat.<sup>3</sup>

Pada studi yang dilakukan, ditemukan rangkaian tampilan sitokin Th1 dan Th2 pada darah tepi leukosit manusia pada donor sehat terinfeksi invitro demam dengue. Kultur hari pertama setelah infeksi sitokin hCF, TNF $\alpha$ , IL-2, IL-6, semua akan mencapai puncak pada hari kedua. Kultur leukosit darah tepi virus akan menginduksi respon imun Th1 dominan selama tiga hari pertama dan akan digantikan respon imun Th2 pada hari selanjutnya.<sup>4</sup> Peningkatan IL-8 terjadi pada DBD derajat berat dan yang meninggal, hal ini menunjukkan peran IL-8 pada patogenesis terjadinya kebocoran plasma serta gangguan koagulasi pada DBD.<sup>5</sup> Gambaran profil sitokin terlihat pada tabel 6.1.



## 6.2 Interleukin 17

Sel Th 17 mempunyai peran yang sangat penting dalam pertahanan host melawan mikroba spesifik yang merupakan poten induser pada sistem autoimunitas dan jaringan inflamasi. Keterlibatan dari sistem tersebut pada patogenesis DBD bisa diperkirakan.<sup>1</sup> Antibodi yang melawan virus akan bereaksi silang terhadap NS1, trombosit sehingga akan menyebabkan gangguan sel endotel dan aktivasi sitokin inflamasi. Sejumlah sitokin meningkat pada DBD termasuk kemungkinan sel Th17 yang menghasilkan IL-17 yang sampai sekarang belum pernah diteliti keterlibatannya di dalam patogenesis DBD. IL-17 telah diketahui akan menyebabkan peningkatan sekresi IL-8, IL-6, Prostaglandin E (PGE), MCP-1, GSM-CSF dari sel fibroblast, keratinosit, epitelial dan sel endotel. MCP-1, PGE akan menyebabkan peningkatan permeabilitas sehingga terjadi kebocoran plasma. Pada penelitian ditemukan peningkatan kadar MCP-1, PGE dan GSM-CSF pada penderita DBD berat dibandingkan dengan yang ringan.<sup>6</sup>

**Tabel 6.1 Profil Sitokin pada Penderita DBD:<sup>1</sup>**

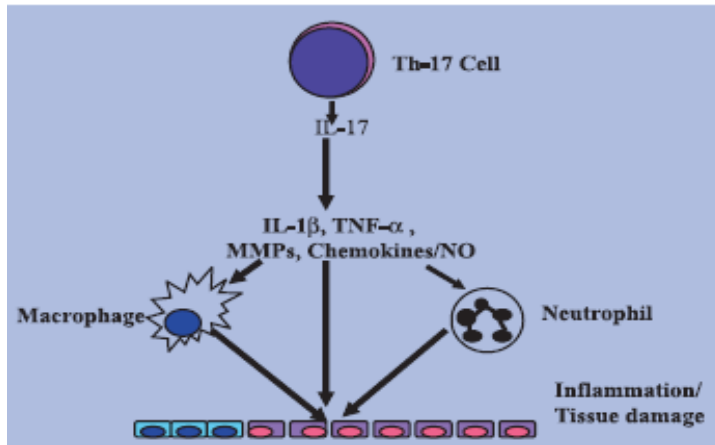
Table II. Cytokines secreted by macrophages in patients with dengue			
Cytokine	Dengue fever	Dengue haemorrhagic fever	References
Interleukin-1 $\beta$	No change	No change	60-63
Interleukin-6	Increased	Marked increase	56, 58, 60, 64-66
Interleukin-8	Decreased	Marked increase	58, 66, 67
Interleukin-10	Decreased	Marked increase	56, 58, 68
Interleukin-12	Marked increase	Decreased	58, 69
Interleukin-18	Increased	Marked increase	58, 70, 71
Tumour necrosis factor- $\alpha$	Marked increase	Marked increase	56, 58, 60-63, 65, 72
Transforming growth factor- $\beta$	Decreased	Marked increase	58, 63, 73
Cytotoxic Factor-2	Increased	Marked increase	58, 59, 74-76
Macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ , -1 $\beta$	Present	Present	77

Other cytokines that are important in dengue disease are IL-2, IL-4, IL-13, IFN- $\gamma$  and cytotoxic factor but are not produced by macrophages

Kenaikan TNF $\alpha$  akibat induksi oleh IL-17 akan menyebabkan ekspresi molekul adhesi pada sel endotel yang akan mengakibatkan akumulasi leukosit, adhesi dan migrasi pada kapiler. IL-17 juga menstimulasi produksi dan ekspresi sitokin proinflamasi IL-1 $\beta$  oleh makrofag, dimana sitokin ini kadarnya meningkat pada penderita dengan DBD berat dan mempunyai peran di dalam apoptosis.<sup>6</sup> Terlihat pada gambar 6.1.

Seperti yang telah disebutkan sebelumnya dan digambarkan pada gambar 1 dan 2 sel Th 17 yang mensekresi IL-17 memiliki potensi yang besar dalam perjalanan patogenesis DBD berat dengan menginduksi “tsunami sitokin”. Hal ini penting untuk memahami

peran yang pasti dari sel ini pada patogenesis DBD guna memahami keseluruhan mekanisme penyakit serta pergeseran respon Th1 dan Th2 pada penderita DBD.<sup>1</sup>



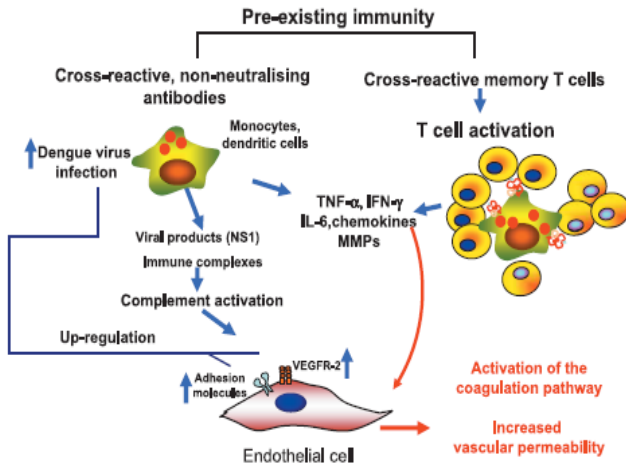
**Gambar 6.1 Jalur Aktivasi Sitokin Proinflamasi dan Kemokin oleh IL-17.<sup>6</sup>**

### **6.3 Metalloproteinase (MMPs)**

Infeksi virus dengue pada sel dendritik akan memproduksi secara berlebihan matrik metalloproteinase (MMP)-9 mudah larut bersifat gelatinolitik dan untuk tingkat yang lebih rendah MMP-2 akan meningkatkan permeabilitas pembuluh sel endotel, tetapi hal ini dapat dihambat oleh antibodi anti-MMP-9 yang menetralkan. Permeabilitas ini berhubungan dengan hilangnya ekspresi molekul adhesi

trombosit endotel 1 (PECAM-1) dan molekul adhesi sel vaskuler cadherin endotelium serta redistribusi dari serat F-aktin. Migrasi transendotel dari sel dendritik interstitial (DCs) terjadi di dalam fisiologis normal atau proses peradangan memerlukan remodeling matriks ekstraseluler, yang melibatkan perubahan dalam permeabilitas vaskuler endotelial diatur oleh produksi matriks metalloproteinase (MMPs). Secara berlebihan, MMPs ini mempunyai efek pada integritas sel endotel.<sup>7</sup>

Penelitian invitro dan invivo menunjukkan peranan MMP gelatinolitik dalam meningkatkan permeabilitas vaskuler pada infeksi sel dendritik interstitial. Meskipun demikian relevansi pada manusia perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.<sup>8</sup>



**Gambar 6.2 Peranan MMPs pada Peningkatan Permeabilitas Vaskuler pada DBD.<sup>8</sup>**

#### **6.4 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)**

VEGF memegang peranan penting pada pengaturan proses angiogenesis dan peningkatan permeabilitas vaskuler. Fenomena kebocoran plasma merupakan faktor utama pada patofisiologi DBD, kebocoran plasma akan menyebabkan keluarnya cairan ke rongga tubuh seperti ascites, efusi pleura dan edema palpebra. VEGF merupakan regulator utama untuk proses angiogenesis, mengikat dan mengaktifkan dua reseptor tyrosine kinase, VEGFR1 (Flt-1) dan VEGFR2

(KDR/Flk-1).<sup>9</sup> Reseptor ini meregulasi fisiologis pada angiogenesis dan permeabilitas vaskuler. VEGFR 2 mempunyai aktivitas tirosin kinase yang kuat dan transduksi melalui jalur Ras dan fosfolipase-C $\gamma$ -protein kinase untuk mengaktifkan jalur MAP dan sintesis DNA.<sup>10</sup>

Struktur VEGF-2 (KDR) memiliki kemiripan struktur dengan VEGFR-1, yaitu suatu protein dengan berat molekul 230 kDa protein glikosilasi yang mengikat VEGF dan bentuk singkat VEGF-C.<sup>11</sup> Pada binatang, VEGF mempunyai pengaruh terhadap permeabilitas vaskuler dengan ditemukannya pada cairan ascites.<sup>12</sup> VEGF diekspresikan oleh beberapa sel seperti monosit, makrofag dan sel endotel. Monosit atau makrofag merupakan target utama pada infeksi virus dengue. Rangsangan oleh TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  akan mengakibatkan produksi VEGF yang berlebih melalui aktivasi nuclear factor- $\kappa$ B.<sup>13</sup> Peningkatan kadar VEGF pada DBD akan mempengaruhi celah transcelular, vesiculo-vacuolar organelle, dan fenestratae formasi yang akan merubah permeabilitas sel endotel sehingga akan menyebabkan kebocoran plasma pada DBD.<sup>14</sup>

**Tabel 6.2 Perbandingan Kadar VEGF pada Penderita DBD dan Demam Dengue:<sup>13</sup>**

Plasma VEGF levels			
	Control ( <i>n</i> = 5)	DF ( <i>n</i> = 39)	DHF ( <i>n</i> = 14)
VEGF (pg ml <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	27.1(25.0–38.2)	14.6(0–41.66)	54.6(33.5–143.73)
<i>P</i> value	Control vs. DF	DF vs. DHF	Control vs. DHF
	0.17	< 0.01	< 0.05

<sup>a</sup> Presented as median (IQR range).

### 6.5 Gangguan Koagulasi (*Trombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor/TAFI*)

Patogenesis demam berdarah DBD belum dipahami dengan baik, trombositopenia dapat meningkatkan risiko terjadinya perdarahan, tetapi sebab utama perdarahan belum diketahui dengan pasti, data yang terbatas menunjukkan bahwa aktivasi koagulasi dan fibrinolisis memainkan peranan dalam patogenesis DBD.<sup>12</sup> Ketidakseimbangan dalam pengaturan koagulasi dan fibrinolisis, seperti yang terjadi di dalam koagulasi intravaskuler diseminata (KID) dalam kaitannya trombositopenia berkontribusi di dalam kecenderungan perdarahan pada DBD.<sup>13</sup> Jalur utama di dalam aktivasi koagulasi dalam DBD adalah faktor jaringan (faktor

ekstrinsik), sedangkan jalur 154 actor XII merupakan sistem penghubung kurang memainkan peran penting dalam aktivasi koagulasi.<sup>14</sup> Setelah kontak dengan permukaan terjadi aktivasi dan regulasi dari sistem fibrinolisis, pembentukan trombin melalui jalur *tissue factor* (TF), faktor IX dapat terlibat proses koagulasi melalui umpan balik aktivasi positif oleh trombin.<sup>15</sup>

Trombin konsentrasi tinggi diperlukan untuk mengaktifkan TAFI, TAFI yang aktif berupa karboksipeptidase B, karboksipeptidase U dan karboksipeptidase R turut mengatur fibrinolisis dengan menghapus C-terminal residu lisin yang penting dalam mengikat dan aktivasi plasminogen.<sup>16</sup>

Beberapa penelitian DBD kadar TAFI sangat rendah hal ini disebabkan oleh karena penurunan sintesis atau peningkatan *clearance*. Rendahnya tingkat TAFI berhubungan dengan kontribusi terhadap gangguan sistem koagulasi untuk menstabilkan pembentukan gumpalan, dengan demikian terjadi ketidakseimbangan antara koagulasi dan fibrinolisis, sehingga terjadi perdarahan.<sup>16</sup> Rendah TAFI pada DBD merupakan faktor



penyebab ketidakseimbangan dalam pembekuan yang berakibat komplikasi terjadinya perdarahan.

## **6.6 Kesimpulan**

Demam berdarah dengue merupakan infeksi virus akut yang ditularkan melalui gigitan nyamuk. Patofisiologi penyakit ini terjadinya permeabilitas vaskuler yang meningkat sehingga terjadi kebocoran plasma, trombositopenia dan gangguan koagulasi yang menyebabkan perdarahan dan sering menyebabkan kematian. Penyakit ini hampir ditemukan diseluruh dunia, lebih dari separo penduduk dunia tinggal di daerah risiko terinfeksi virus dengue.

Patogenesis terjadinya peningkatan permeabilitas vaskuler belum sepenuhnya diketahui dengan baik. Interendotelial junction dapat terbuka akibat beberapa rangsangan dari beberapa mediator, sitokin ( $\text{TNF}\alpha$ , IL  $1\beta$ , IL-8, IL-6, IL-4, IL-10, IL-13, dan  $\text{TGF}\beta$ ), VEGF, MMP 2, NO dan IL-17 yang diduga berperan di dalam patogenesis DBD. Sedangkan perdarahan pada DBD bisa diakibatkan oleh trombositopenia dan gangguan

koagulasi serta penurunan kadar TAFI di dalam darah penderita.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Chaturvedi UC, Agrawal R, Elbishbishi, Raghupathy, Nagar R, Tandon R, et al. Sequential production of cytokine by dengue virus infected human peripheral blood leukocyte culture. *The Journal of Medical Virology*. 1999;59:335-340.
2. Hober D, Poli L, Robin B, Gestas P, Chungue P, Granic G, et al. Serum level of TNF $\alpha$ , IL-6 and IL1 $\beta$  in dengue infected patients. *American Journal of Tropical Hygiene*. 1993;48:324-331.
3. Kuno G and Barley G. Cytokine response to dengue infection among Puerto Rican patients. *The Memorias Instituto Oswaldo Cruz*. 1994;89:179-182.
4. Raghupathy R, Chaturvedi UC, Al-sayer H, Elbishbishi EA, Agarwal R, Nagar R, et al. Elevated IL-8 in patient dengue haemorrhagic fever. *Journal of Medical Virology*. 2008;56:280-285.
5. Pinto LM, Olivera SA, Braga EL, Nougeria RM, Caubel CF. Increased proinflammatory cytokine TNF $\alpha$  and IL-6 and anti-inflammatory compound in Brazilian patients during exanthematic dengue fever. *The Memorias Instituto Oswaldo Cruz*. 1999;94:387-394.

6. Mills KHG. Induction, function and regulation of IL-17 producing T cells. *European Journal of Immunology*. 2008;38:2636-2657.
7. Ashahi M, Wang X, Mori T, Summi T, Jung JT, Moskowitz MA, et al. Effect of matrix metalloproteinase-9 gene knock out on the proteolysis of blood brain barrier and white matter component after cerebral ischemia. *Journal of Neuroscience*. 2001;21:7724-7732.
8. Hsieh HL, Yen MH, Jou MJ, Yang CM. Intracellular signaling underlying bradykinin induced matrix metalloproteinase-9 expression rat brain astrocyte-1. *Cell signaling*. 2004;16:1163-1176.
9. Vourela Pii. Vascular endothelial growth factor, its reseptors and the tie reseptor in normal complicated pregnancy. Disertasi doctor pada Medical Faculty of the University of Helsink; 2000.
10. Rabiet MJ, Plantier JL, Rival Y, Genoux Y, Lampugnani MG & Dejana E. Thrombin-induced increase in endothelialpermeability is associated with changes in cell-to-cell junctionorganization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:488-496.
11. Helske S. Expression of vascular endothelial growth factors reseptors 1, 2 and in placentas from normal and complicated pregnancies. *Molecular Human Reproduction*. 2001;7:203-210.

12. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey V. Tumor secret a vascular permeability factor that promote accumulation of ascites fluid. *Science*. 1993;219:983-985.
13. Kiriakidis S, Andreakos E, Monaco C, Foxwell B. VEGF expression in human macrophages is NF-kappaB-dependent study using adenovirus expressing the endogenous NF-kappa B inhibitors Ikappa B-alfa and a kinase defective form of the Ikappa B kinase 2. *Journal of Cell Science*. 2003;116:665-674.
14. Robert WG and Palade GE. Increased vascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor. *Journal of Cell Science*. 1999;108:2369-2379.
15. Agarwal R, Elbishbishi E, Chaturvedi UC, Nagar R, Mustafa AS. Profile of TGFβ1 in patients with dengue haemorrhagic fever. *International Journal of Experimental Pathology*. 1999;80:143-149.
16. Laur R, Murgue B, Deparis X, Roche C, Cassar O, Chungue E. Plasma lever of TNFα and TGF β1 in children with dengue 2 virus infection in French Polynesia. *Trans.R. Soc. Trop. Med Hyg*. 2008;92:654-656.

## TENTANG PENULIS



Dr.dr. Edi Hartoyo, Sp.A (K) dilahirkan di Brebes, 05 Juli 1964. Memiliki seorang istri bernama Effia Sri Rezeki,SS. Riwayat Pendidikan sekolah dasar di SDN Kebon Agung, lulus tahun 1976.

Sekolah Menengah Pertama di SMPN Jati Barang, lulus tahun 1980. Sekolah Menengah Atas SMAN Slawi, lulus tahun 1983. Dilanjutkan dengan pendidikan S1 kedokteran di Fakultas Kedokteran Unissula Semarang, lulus sebagai dokter tahun 1991. Setelah dua tahun mengabdikan diri sebagai kepala Puskesmas Bajayau HSS Kalimantan Selatan. Penulis menjadi Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat dari tahun 1995 sampai sekarang. Penulis melanjutkan studi Spesialisasi dibidang ilmu kesehatan anak di Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, lulus sebagai Dokter Spesialis Anak tahun 2002. Sebagai *Fellowship* Sub Bag. Pediatri Gawat

Darurat di Semarang dan Sub Bag. Infeksi FK. UI/RSCM, Jakarta 1 Januari-30 Juli 2008. Dari spesialisasi ilmu kesehatan anak, penulis lebih memperdalam keilmuan di subspecialisasi bidang Infeksi dan Penyakit Tropis di Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta dan lulus sebagai Konsultan Infeksi dan Penyakit Tropis tahun 2011. Penulis memperdalam keilmuan dengan melanjutkan pendidikan S3 di Fakultas Kedokteran Unibraw Malang, tahun 2009-2012.

Ditengah kesibukannya sebagai dokter spesialis dan konsultan di Rumah Sakit Umum Daerah Ulin dan sebagai dosen IKA divisi infeksi dan penyakit tropis di Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin. Penulis juga mempublikasi jurnal, diantaranya:

1. Mengi Berulang Setelah Bronkiolitis Akut Akibat Infeksi Virus pada Jurnal Kedokteran dan Farmasin MEDIKA No 1 Tahun ke XXVIII bulan januari 2002.
2. The Correlation Of Nutritional Status and Secondary Sexual Development Pattern in Junior High School Students in Municipality Yogyakarta

pada majalah 12 tahun National Congress of Child Health dan 11 tahun ASEAN Pediatric Federation Conference pada 30 Juni-4 Juli 2002 di Bali.

3. Amniotic Band Syndrome (distruption) pada majalah Sari Pediatri Vol 5 No 2 pada September 2003.
4. Hepatitis oleh karena TB tipe Kolestasis pada majalah Medika tahun 2004.
5. Pola Kuman Cemaran pada Air Tempat Cuci Tangan di Warung Tepi Jalan di Banjarmasin pada Majalah Kedokteran FK ULM tahun 2004.
6. Gambaran Klinis Malaria pada Anak di RSUD Ulin Banjarmasin pada PIT IKA II IDAI pada 12-14 Juli 2004 di Batam.
7. Leptospirosis (Penyakit Kencing Tikus) pada Medika Vol XXX bulan oktober 2004.
8. Uji Sensitivitas Salmonella Typhi Terhadap Berbagai Antibiotik di Bagian Anak RSUD ULIN Banjarmasin pada Sari Pediatri Vol 8 No 2 bulan September 2006.



9. Spektrum Klinis Demam Berdarah Dengue pada Anak pada Sari Pediatri Vol 10 No 3 bulan Oktober 2008.
10. Profiles Occurency of Measles Disease After Basic Measles Immunization in Pediatric Departement of Medical Faculty Lambung Mangkurat University/ Ulin General Hospital Banjarmasin pada 4 tahun Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases tanggal 2-5 Juli 2008 di Surabaya.
11. Hubungan Status Gizi dengan Lama Rawat Inap Penderita Demam Tifoid Tanpa Komplikasi di Bagian IKA RSUD Ulin Banjarmasin pada Majalah Kedokteran FK ULM tahun 2006.
12. Profil Penderita Campak di Bagian IKA RSUD Ulin Banjarmasin pada Majalah Kedokteran FK ULM tahun 2006.
13. Gambaran Klinis Malaria pada Anak di RSUD Ulin Banjarmasin pada Majalah Kedokteran FK ULM tahun 2006.
14. Gambaran Klinis dan Laboratorium Penderita DBD di Bagian Anak RSUD Ulin Banjarmasin pada Sari Pediatri tahun 2008.

15. Effect of Application Breakfast Habit to Activites and Health in Martapura Riverside Community (CSR Program of CV Dasar Karya Coal Mine) pada Journal of Health, sport and Tourism (JHST) No 3818 tanggal 08 Juli 2014.
16. Interleukin-17 Role on The Occurrence of Plasma Leakage Dengue Hemorrhagic Fever Through Cytokine Proinflamasi Activation pada International Journal of Science and Research (IJSR) volume 3 tanggal 11 November 2014.
17. Pola Resistensi Penderita Demam Thypoid di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUD Ulin Banjarmasin.
18. Occurrence of Measles Genotype D8 during a 2014 outbreak in Banjarmasin, South Kalimantan Indonesia pada International Journal of Infectious Diseases tanggal 28 Maret 2016.
19. Oxidative and Chlorinative Stress in Children with Dengue Hemorrhagic Fever pada International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research 2016;8(8) tanggal 10 Agustus 2016.

20. Detection of Human Enterovirus 71 from an Outbreak of Hand Foot and Mouth Disease in Banjarmasin, Indonesia.
21. A Different Approach to Assess Oxidative Stress in Dengue Hemorrhagic Fever Patients Through the Calculation of Oxidative Stress Index pada The Journal of Tropical Life Science bulan Agustus 2017.
22. UV-Visible Spectrophotometric as a Prospective Tool in Neonatal Sepsis pada Indones Biomed J. 2018; in press tanggal 5 Januari 2018
23. Factors Affecting the Performance of Members Team Preparation Accreditation of Public Health Center pada Indian Journal of Public Health Research & Development, Vol. 9 No. 6 bulan Juni 2018.

Penulis juga aktif dalam berbagai kepengurusan organisasi profesi dan organisasi perhimpunan seperti:

1. Anggota KORPRI
2. Anggota Bidang Organisasi Perhimpunan Patobiologi Indonesia (PPI) Cabang Kalimantan Selatan Tahun 2009-2012

3. Sekretaris II IDAI Cabang Kalimantan Selatan Tahun 2005-2008
4. Ketua IDAI Cabang Kalimantan Selatan, 2008-2014
5. Ketua Bidang Pengembangan, Penelitian dan Pendidikan IDAI Cabang Kalimantan Selatan Tahun 2014-2017
6. Anggota UKK Infeksi & Penyakit Tropis IDAI Tahun 2011 -2014
7. Anggota UKK Infeksi & Penyakit Tropis IDAI Tahun 2014 -2017
8. Pengurus Badan Penerbit IDAI sebagai Redaksi Daerah Cabang Banjarmasin Masa Bakti 2011-2014
9. Pengurus Badan Penerbit IDAI sebagai Redaksi Sari Pediatri Masa Bakti 2015-2017
10. Sekretaris IDI Wilayah Kalimantan Selatan Tahun 2004-2006
11. Anggota Bidang Humas Dan Majalah IDI Wilayah Kalimantan Selatan Tahun 2013-2016

12. Anggota Majelis Pengembangan Pelayanan Keprofesian (MPPK) IDI Wilayan Kalimantan Selatan Tahun 2007-2010
13. Koordinator Pengembangan Profesi IDI Cabang Banjarmasin Tahun 2010-2013
14. Anggota Bidang Humas Dan Majalah IDI Wilayah Kalimantan Selatan Tahun 2010-2013
15. Anggota Bidang Humas Dan Majalah IDI Wilayah Kalimantan Selatan Tahun 2014-2016
16. Sekretaris Komite Medik RSUD Ulin Banjarmasin, 2004-2006
17. Anggota Komite Mutu Pelayanan dan Audit Medik Komite Medik Tahun 2006-2008
18. Sekretaris Komite Mutu Pelayanan dan Audit Medik Komite Pengendalian Mutu RSUD Ulin Banjarmasin Tahun 2006
19. Tim Penanganan ODHA (PMTCT) RSUD ULIN Banjarmasin Tahun 2010
20. Anggota Kolegium Ilmu Kesehatan Anak
21. Sekretaris Perinasia Cabang Kalimantan Selatan Tahun 2005-2006

22. Sekretaris 1 Perinasia Cabang Kalimantan Selatan Tahun 2006-2009
23. Wakil Ketua Perinasia Cabang Kalimantan Selatan Tahun 2010-2013
24. Dewan Pertimbangan (Ketua IDAI) Perinasia Cabang Kalimantan Selatan Tahun 2010-2013
25. Koordinator Kepaniteraan Klinik PSPD FK Unlam Tahun 2013 sampai sekarang
26. Dewan Pertimbangan Perinasia Cabang Kalimantan Selatan Tahun 2013-2015
27. Ketua Komite dan TIM Pencegahan Pengendalian Infeksi (PPI) RSUD ULIN Banjarmasin Tahun 2014-2017
28. Anggota Bidang Ilmiah Perosi Cabang Banjarmasin Tahun 2015-2018
29. Ketua Satgas Imunisasi PP IDAI Tahun 2014 sampai Sekarang
30. Wakil Ketua Komite Medik RSUD Ulin Banjarmasin Tahun 2016-2019
31. Ketua Program Studi SMF. IKA RSUD Ulin Banjarmasin Tahun 2016-2020
32. Ketua Komda KIPK Kalimantan Selatan

33. Anggota Bidang P2KB (Badan Pengembangan Pendidikan Keprofesian Berkelanjutan) IDI Cabang Banjarmasin Periode 2016-2019
34. Ketua Sub Komite Kredensial Rs. Islam Banjarmasin periode 2014-2017
35. Ketua Komite dan TIM Pencegahan Pengendalian Infeksi (PPI) RSUD ULIN Banjarmasin Tahun 2017- 2020
36. Penanggung jawab Pelayanan Pediatric Intensive Care Unit (PICU) di RSUD ULIN Banjarmasin Tahun 2017- Sekarang
37. Anggota Dewan Pertimbangan Medik (DPM) BPJS Kesehatan Cabang Banjarmasin Tahun 2017- Sekarang.

Penulis juga aktif dalam kegiatan lain sebagai reviewer Majalah *Pediatrica Indonesiana* tahun 2014 sampai sekarang dan reviewer Majalah *Sari Pediatri* tahun 2014 sampai sekarang.