

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infeksi dengue adalah infeksi virus yang ditularkan oleh nyamuk jenis *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*.¹ Dengue virus (DENV) adalah virus RNA yang merupakan anggota dari famili *Flaviviridae* dan genus *Flavivirus*.² Terdapat empat serotipe dari DENV, yaitu serotipe-1, serotipe-2, serotipe-3, dan serotipe-4.² Berbagai macam manifestasi klinis dapat ditimbulkan dari infeksi dengue, mulai dari gejala ringan (dengue dengan atau tanpa *warning sign*) seperti *dengue fever* (DF), sampai infeksi berat (*severe dengue*) dengan manifestasi *dengue hemorrhagic fever* (DHF) dan *dengue shock syndrome* (DSS).¹ Di Indonesia, infeksi dengue masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang utama, walaupun dalam beberapa tahun terakhir terdapat penurunan jumlah kasus, seperti pada Juli 2020, jumlah kasus dengue yang dilaporkan sebanyak 71.633 ribu dengan jumlah kematian 459, sedangkan di tahun 2019, total kasus dengue yang dilaporkan sebanyak 112.594 orang dengan angka kematian sebanyak 751.³

Neutrofil merupakan komponen sistem imun *innate* yang akan direkrut pertama kali ketika terjadinya inflamasi yang dapat disebabkan oleh berbagai macam invasi patogen. Terdapat berbagai mekanisme efektor pada sel neutrofil dalam upaya untuk mengeliminasi patogen, seperti (1) fagositosis, (2) degranulasi, (3) produksi ROS, (4) pelepasan *neutrophil extracellular traps* (NETs) yang dikenal sebagai NETosis⁴. Berbagai infeksi virus, termasuk infeksi dengue telah diketahui dapat mencetuskan pelepasan NETs pada sel neutrofil.⁵ Terdapat dua mekanisme utama terjadinya NETosis, yaitu *suicidal* NETosis dan *vital* NETosis.⁶ Pada *suicidal* NETosis terjadi ruptur dari membran plasma neutrofil dan kematian sel neutrofil, sedangkan pada *vital* NETosis, membrane plasma neutrofil tetap utuh dan tidak terjadi kematian pada sel neutrofil.⁶ Berbagai enzim diketahui berperan penting pada kedua mekanisme NETosis, seperti (1) enzim NADPH oxidase yang dikode oleh gen *NOX2*, (2) enzim neutrofil elastase (NE) yang dikode oleh gen

ELANE, (3) enzim myeloperoksidase yang dikode oleh gen *MPO*, (4) enzim PAD4 yang dikode oleh gen *PAD4*.⁷

Non-struktural 1 (NS1) protein pada virus dengue telah diketahui pada penelitian sebelumnya dapat memicu terjadinya NETosis pada neutrofil melalui peningkatan aktivasi sel endotel dan konsentrasi interleukin-8 (IL-8) yang merupakan sitokin penting untuk memicu terjadinya NETosis.⁸ NETosis ditandai dengan adanya pelepasan jaring-jaring yang terdiri dari molekul DNA, histon, dan enzim-enzim neutrofil yang berperan dalam menangkap dan mendegradasi patogen.⁹ Adanya NETosis juga dapat menyebabkan adhesi, aktivasi, dan agregasi trombosit dan meningkatkan aktivitas protein prokoagulan yang dapat menyebabkan terjadinya formasi thrombus.¹⁰ Lebih lanjut, peningkatan penggunaan trombosit dan faktor koagulasi yang berlebihan pada NETosis dapat menyebabkan keadaan patologis, seperti (1) penurunan trombosit di dalam darah (trombositopenia)¹¹⁻¹², (2) komplikasi perdarahan, di mana kedua kondisi patologis ini merupakan manifestasi klinis yang ditemukan pada infeksi berat dengue.

Berbagai penelitian sebelumnya telah menunjukkan adanya faktor-faktor virus dan *host* yang berperan dalam menentukan manifestasi klinis dari infeksi dengue, seperti serotipe virus dengue, *viral load*, respon imun *host*, usia, genetik, status nutrisi, dan penyakit komorbid.¹³⁻¹⁴ Peranan NETosis pada patogenesis infeksi dengue belum banyak diketahui, meskipun aktivasi NETosis telah diketahui terjadi pada infeksi dengue. Melihat adanya interaksi NETosis dengan trombosit dan sistem koagulasi, NETosis kemungkinan berperan dalam menentukan gambaran klinis infeksi dengue, di mana hal ini perlu diteliti lebih lanjut melalui studi yang membandingkan perbedaan ekspresi gen-gen yang meregulasi NETosis pada keadaan infeksi ringan dan berat dengue.

1.2 Rumusan Masalah

Manifestasi klinis berupa trombositopenia, gangguan sistem koagulasi, dan perdarahan merupakan gambaran klinis pada kasus infeksi berat dengue. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan adanya faktor-faktor dari virus dan *host* yang berperan dalam menentukan tingkat keparahan dari infeksi dengue. Walaupun

aktivasi NETosis diketahui terjadi pada infeksi dengue, peranan NETosis dalam menentukan gambaran klinis infeksi dengue belum banyak diketahui. Oleh karena itu, perlu dilakukan studi yang membandingkan perbedaan ekspresi gen-gen yang meregulasi NETosis pada keadaan infeksi ringan dan berat dengue untuk menentukan peranan NETosis pada infeksi dengue

1.3 Pertanyaan Penelitian

Apakah terdapat perbedaan ekspresi gen-gen yang meregulasi NETosis pada *dengue fever* dan *severe dengue*?

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbedaan ekspresi gen-gen yang meregulasi NETosis pada *dengue fever* dan *severe dengue*

1.4.2 Tujuan Khusus

1.1 Mengetahui ekspresi gen-gen untuk proses NETosis pada *dengue fever*.

1.2 Mengetahui ekspresi gen-gen untuk proses NETosis pada *severe dengue*

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Akademis

1. Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan mengenai perbedaan ekspresi gen-gen untuk NETosis pada *dengue fever* dan *severe dengue*

2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan lebih jelas tentang NETosis yang menjadi salah satu mekanisme efektor dari sel neutrofil.

1.5.2 Manfaat Praktis

3. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan dan dapat menjadi acuan untuk penelitian selanjutnya yang meneliti dengan topik yang serupa.

4. Penelitian ini diharapkan dapat diaplikasikan pada pasien yang terinfeksi oleh DENV sehingga dengan memeriksa gen untuk proses NETosis, dokter dapat membedakan pasien dengan resiko *dengue fever* dan *severe dengue*.

