

IMMUNOPATOGENESIS INFEKSI VIRUS DENGUE

IBN Dwipayana Manuaba , I Wayan Putu Sutirtayasa , DAP Rasmika Dewi
Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana / Rumah
Sakit Sanglah

ABSTRACT

Dengue , adalah penyakit arboviral tersering yang tersebar di seluruh dunia. Dengue disebabkan oleh infeksi 1 dari 4 serotipe virus dengue. Virus dengue berasal dari keluarga Flaviviridae , genus Flavivirus (virus RNA ikatan-tunggal tidak ber-segmen).Virus dengue menular ke manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes* betina yang telah ter-infeksi. Virus dengue (DEN) mempunyai 4 serotipe (DEN-1 , DEN-2 , DEN-3 , DEN-4) . infeksi dari salah satu tipe virus bisa tanpa gejala di mayoritas kasus yang terjadi atau bisa menimbulkan gejala klinis. Mulai dari yang ringan dengan gejala seperti flue (yang biasa disebut demam dengue [DF]) , bentuk yang lebih parah (yang biasa disebut demam berdarah [DHF]) , dan yang hingga menimbulkan gejala syok (dengue syok sindrom [DSS]). Penyebab dari perkembangan dan mekanisme yang terlibat dalam patofisiologi penyakit infeksi DENV tidak bisa dengan jelas didefinisikan. Immunopatogenesis infeksi virus dengue membahas tentang jalan masuk DENV , aktivasi berlebihan imune yang menyimpang dan menginduksi autoantibody , respon humoral ,peningkatan dependen antibody

Kata kunci : DHF , Immunopatogenesis , virus , virus dengue

PENDAHULUAN

Dengue adalah penyakit arboviral yang paling banyak tersebar di dunia. Dengue disebabkan oleh infeksi 1 dari 4 serotipe virus dengue¹. Virus dengue ditularkan ke manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes* betina yang terinfeksi. Nyamuk biasanya mendapatkan virus ini saat menghisap darah orang yang terinfeksi virus dengue. Dalam beberapa dekade ini insiden dari virus dengue ini telah meningkat drastis di seluruh dunia. WHO memperkirakan setidaknya dalam satu tahun 50 milyar penduduk dunia terinfeksi virus dengue. Saat ini infeksi virus dengue menjadi endemis di lebih dari 100 negara. Negara-negara di afrika , amerika , mediterania timur , asia tenggara , pasifik barat. Negara-negara Asia tenggara dan pasifik barat adalah wilayah dengan infeksi terbanyak². Sejak 1 januari hingga 30 april 2004 telah dilaporkan sebanyak 58.301 kasus , 658 diantaranya meninggal . ilmuwan menjelaskan bahwa insiden tersering DHF terjadi pada anak-anak dengan usia kurang dari 15 tahun³. Infeksi virus dengue menggunakan dua pola : epidemik dengue dan hiperepidemik dengue. Epidemic dengue terjadi saat salah satu serotipe virus dengue memasuki suatu wilayah . Hiperepidemik virus dengue terjadi ketika lebih dari satu serotype virus dengue menginfeksi suatu wilayah dengan faktor host dan vektor yg banyak . Pola hiperendemik adalah resiko utama untuk terjadinya DHF. Traveler di daerah hiperendemik lebih mudah terinfeksi dibanding traveler yang berada di wilayah epidemic⁴.

DEN virus mempunyai empat serotipe (DEN-1 , DEN-2 , DEN-3 , DEN-4). Meskipun saat ini tidak tersedianya vaksin yang memberikan perlindungan terhadap empat serotipe virus. Beberapa vaksin sedang dalam tahap pengembangan agar bisa memberikan proteksi jangka panjang terhadap empat jenis serotipe virus⁵. Infeksi dari salah satu serotipe virus pada kebanyakan kasus terkadang tidak menimbulkan gejala. Namun bisa juga menimbulkan gejala klinis seperti flue yang biasa disebut demam dengue [DF], dengan gejala klinis yang lebih berat , biasa disebut demam berdarah [DHF]. Dengan karakteristik terjadi koagulopati dan peningkatan kekakuan dan permeabilitas pembuluh darah. DHF bisa berkembang menjadi syok hipovolemik

yang biasa disebut dengue syok sindrom [DSS]. Organisasi kesehatan dunia (WHO) mengklasifikasi DHF dalam 4 kelas (I dan IV). DHF kelas I dan II mempresentasikan gejala klinis yang sedang tanpa adanya syok. Kelas III dan IV mempresentasikan gejala klinis yang berat dibarengi dengan syok. Karakteristik DHF adalah kumpulan gejala DF yang dibarengi dengan gejala pendarahan (tourniquet tes positif atau pendarahan spontan), trombotopenia, peningkatan permeabilitas vaskular (peningkatan hemokonsentrasi atau efusi cairan pada dada dan ruang abdomen). DSS awalnya ditandai dengan nadi yang cepat, lemah (20 mm Hg) dan hipotensi disertai ekstremitas yang dingin. Jika pasien tidak mendapatkan penanganan yang baik. Maka akan timbul gejala dimana nadi dan tekanan darah tidak dapat dideteksi (kelas IV) yang bisa menimbulkan kematian dalam waktu 12 sampai 36 jam setelah syok terjadi⁶. Penyebab dari progresivitas dan mekanisme yang terjadi dalam patofisiologi infeksi virus dengue tidak dapat dengan jelas didefinisikan. Tapi dipercaya bahwa faktor virus, host, dan faktor lingkungan berkontribusi terhadap pathogenesis dan perkembangan penyakit ini⁷.

KOMPONEN SISTEM IMUN

Imunitas Primitif (*innate immunity*)

Imunitas primitive umumnya tidak spesifik. Sistem imun ini adalah lini pertama dari sistem pertahanan tubuh melawan bakteri bakteri pathogen. Jenis sistem imun ini terletak pada kulit, membrane mucus, sel polimorfonuklear, sistem komplemen, dan sel sel yang mempunyai kemampuan sitotoksik. Sel sel polimorfonuklear (granulosit, monosit, makrofag) secara alamiah memiliki kemampuan fagosit. Granulosit adalah tipe fagosit yang dapat berpindah pindah dan pergi ke area inflamasi untuk mencerna dan menghancurkan microorganism pathogen. Granulosit terdiri atas tiga komponen yaitu neutrofil, eosinofil, dan basofil. Monosit dapat bersikulasi, sementara makrofag tetap berada pada jaringan limfoid dan mukosa.³ *Natural killer cell* atau sel sitotoksik dapat mengenali target dengan menggunakan dua metode yang berbeda seperti

reseptor Fc untuk mengenali antibodi IGg dan sering disebut sebagai sel sitotoksik yang tergantung pada antibodi, dan dengan menggunakan reseptornya, sel ini dapat mengenali MHC kelas satu yang akan dibahas kemudian. Sistem komplemen akan menempel pada permukaan pathogen dan akan membentuk suatu kompleks penyerang untuk menghancurkan membrane sel mikroba.⁸

Imunitas Adaptif

Sistem imun ini sangat berbeda dengan sistem imun primitive, dimana sistem imun ini sangat spesifik dan tergantung pada rangsangan antigen. Antigen adalah substansi asing yang akan menimbulkan suatu respon imun.³ imunogen adalah molekul molekul yang dapat menimbulkan suatu respon imun pada suatu *host* tertentu misalnya virus. Sistem imun adaptif terdiri dari 2 tipe limfoid yaitu sel T (70-75% dari sistem imun adaptif) dan sel B (10 – 20% dari sistem imun adaptif). Makrofag makrofag khusus yang dikenal dengan nama *antigen presenting cells (APCs)* juga termasuk didalamnya. Sel sel ini berkomunikasi dengan bagian bagian dari sistem imun primitif melalui suatu sinyal yang dikirimkan yang berupa sitokin T dan mengekspresikan molekul protein yang telah berdiferensiasi yang disebut molekul CD, terutama CD4 dan CD8.⁸

Sel T CD4 menghasilkan suatu sel memori setelah melakukan kontak pertama dengan antigen. Selain sel memori, tiga tipe dari sel T CD4 yaitu TH0, TH1, dan TH2 juga membantu dalam respon imun ini. sel TH0 adalah asal dari sel TH1 dan TH2. TH1 dibentuk dari stimulasi interferon- δ , IL-2, dan sitokin lainnya. IL-2 menstimulasi CD4 dan CD8 untuk berproliferasi dan interferon- δ menstimulasi makrofag untuk menghancurkan pathogen. Sel TH2 diproduksi dan distimulasi oleh IL-4, IL-5, IL-6, dan IL-10. Sel TH2 berperan dalam respon imun humoral dengan cara membantu diferensiasi sel B. terdapat juga molekul molekul yang disebut molekul MHC, molekul ini akan membiarkan APCs untuk mempresentasikan epitop (antigen yang bereaksi pada reseptor sel T).⁸ Sebagian besar limfosit sel t sitotoksik mengekspresikan CD8 dan mengenali antigen melalui molekul MHC kelas satu.

Respon ini penting memediasi reaksi penolakan alograf, kasus tumor, dan penghancuran pathogen intaseluler.³ MHC kelas satu diekspresikan pada semua tipe sel somatic dan MHC kelas dua hanya oleh makrofag yang sesuai dengan CD4 yang terbentuk.¹⁰

Respon Imun pada Virus

Ketika virus (imunogen) masuk ke dalam tubuh akan merangsang terbentuknya suatu sel khusus yang disebut APCs. Immunogen selanjutnya akan terperangkap dalam vesikel dalam sitoplasma dan diproses hingga menjadi sebuah peptide dan akan bergabung dengan protein MHC kelas dua dimana mereka akan dapat dideteksi oleh sel T helper, lalu sel T helper ini akan mengaktifasi dua sel efektor limfoid lainnya yaitu sel sitotoksik T (Tc) atau CD8 untuk membunuh sel target (apoptosis) dan sel yang mensekresi antibodi (sel B) untuk mensekresi antibodi. Sementara sisanya akan berdiferensiasi menjadi sel B memori. Disamping itu, sel T helper juga akan memproduksi IL-2 untuk melepaskan sitokin yang akan memproduksi faktor pertumbuhan, makrofag, dan lain lain.¹⁰

IMMUNOPATOGENESIS PADA INFEKSI VIRUS DENGUE

Masuknya virus DEN

Dengue ditularkan melalui gigitan nyamuk yang mengandung virus dengue. Vector dapat berperan sebagai *host* biologis dan menyebabkan transmisi biologis yang berarti virus ini butuh menggandakan diri terlebih dahulu pada vector sebelum virus dapat ditularkan ke target lain. Selain itu, vector juga dapat berperan sebagai media penularan, dan disebut sebagai penularan mekanis, yang berarti virus tidak memerlukan penggandaan diri didalam vector sebelum ditularkan ke target baru.⁹ setelah menggigit *host*, nyamuk betina akan menyalurkan air liur yang mengandung virus ke dapat aliran darah korban dan virus ini akan bersirkulasi dalam plasma dan bereplikasi dalam limfa.¹⁰

Aktivasi Sistem Imun yang Berlebihan

Pathogenesis dari infeksi virus DEN melibatkan sel T. aktivasi sel T yang spesifik untuk dengue meningkat. Sel T, terutama *cross-reactive T cells*, memproduksi sitokin seperti IFN- δ , IL-2, dan TNF- ϵ . TNF- ϵ juga diproduksi oleh monosit yang telah teraktivasi. Kaskade komplemen diaktivkan melalui kompleks virus antibodi melalui beberapa sitokin untuk melepaskan C3a dan C5a yang memiliki efek langsung ke permeabilitas vaskular. Efek sinergis dari IFN- δ , TNF- ϵ dan protein komplemen yang aktiv akan menyebabkan kebocoran plasma dan aktivasi sistem imun yang berlebihan setelah infeksi virus dengue, hal ini tak hanya melibatkan respon imun untuk membersihkan virus, tetapi juga menyebabkan produksi yang berlebihan dari sitokin yang mempengaruhi monosit, sel endotel, dan hepatosit, seperti produksi abnormal autoantibodi pada platelet dan sel endotel.¹⁰ autoantibodi yang dikenal dengan sebutan NS1 dan prM, dipercaya bahwa NS1 dihasilkan oleh sel yang terinfeksi dan secara langsung dapat mengaktivasi faktor komplemen. Antibodi yang dihasilkan tubuh selama infeksi virus DEN menunjukkan adanya reaksi silang dengan anti NS1 dan sel endotel, hal ini dapat menyebabkan sel endotel mengekspresikan *nitric oxide* (*NO*) dan mengalami apoptosis.⁶ adanya mimikri molecular antara platelet dan sel endotel dengan NS1 atau prM dari virus dengue akan menjelaskan reaksi silang yang terjadi pada anti NS1 atau antibodi prM dengan *host* dan berperan dalam penyerangan platelet dan sel endotel selama perjalanan penyakit ini.¹⁰ **(Gambar1).**

Respon Humoral

Imunitas humoral sebagian besar dimediasi oleh sel B, kompleks imun IgM ditemukan pada dinding pembuluh darah dari papilla dermal pada pasien dengue.⁹ Terdapat dua macam antibodi sel endotel yaitu IgM dan IgG.¹⁰ kompleks imun yang menempel pada permukaan platelet akan meningkatkan penghancuran platelet melalui sistem retikuloendotelial pada hati dan limpa, hal ini akan menyebabkan trombositopenia ketika fase shock dari penyakit ini. karena itu, level IgM, terutama IgM alami spesifik

untuk dengue, sangat berpengaruh terhadap prognosis dari infeksi dengue.⁹ IgM adalah antibodi pertama yang terbentuk setelah stimulasi antigen, dan kehadiran IgG setelah respon awal terhadap antigen diasosiasikan dengan memori imunologi. Hal ini menyebabkan mengapa IgM lebih tinggi pada paparan pertama sementara IgG pada paparan kedua.³

Sistem Imun Bergantung Antibodi

Sistem imun bergantung antibodi memiliki peran penting dalam infeksi dengue. Hipotesis dari sistem imun ini dibuat untuk menjelaskan adanya manifestasi yang parah dari infeksi biasanya terjadi pada anak-anak yang terkena paparan kedua dari virus yang berbeda serotipenya dari tipe terdahulu. Telah ada antibodi yang terbentuk pada serangan sebelumnya yang tidak dapat dinetralkan tetapi memperparah infeksi.¹⁰ Sistem imun ini muncul pada infeksi dari banyak target sel, yang dapat meningkatkan *viral load*. Antibodi ini diperkirakan didapat dari ibu (infeksi primer pada bayi) atau infeksi sebelumnya (infeksi sekunder pada anak) akan menyebabkan infeksi sel Fc dan menyebabkan besarnya masa sel yang terinfeksi pada pasien.¹⁰ Hipotesis lainnya menyebutkan bahwa virus yang masuk yang dimediasi Fc akan menurunkan sistem imun tubuh. Hal ini juga menunjukkan bahwa infeksi virus DEN pada sel THP-1 melalui FcR akan menekan transkripsi dan produksi IL-12, TNF α , TNF δ , dan NO, tetapi akan meningkatkan ekspresi dari sitokin antiinflamasi seperti sitokin IL-6 dan IL-10. Hal inilah yang akan menyebabkan efek antiinflamasi dan mendukung replikasi virus.⁶

KESIMPULAN

Sesuai dengan penjelasan kami , dapat disimpulkan bahwa;

(1) Dengue adalah penyakit arboviral tersering yang terdapat di seluruh dunia dan disebabkan oleh infeksi 1 dari 4 serotipe virus dengue.

(2) Dengue mempunyai 4 serotipe (DEN-1,DEN-2,DEN-3,DEN-4)

(3) WHO membagi DHF menjadi 4 kelas , kelas I dan II dengan gejala ringan-sedang tanpa syok , kelas III dan IV dengan gejala berat disertai syok.

(4) virus dengue di transmisikan melalui gigitan nyamuk yang terinfeksi , mendapatkan virus dari menghisap darah orang yang terinfeksi. Nyamuk betina mengeluarkan virus melalui saliva ke aliran darah korban.

(5) Innate imunity adalah pertahanan pertama tubuh dalam melawan bakteri patogen , banyak terdapat di kulit , membran mukosa , sel polimorphonuklear (PMN) dan sel yang mempunyai kemampuan cytotoxic

(6) Sistem imune adaptif terdiri dari dua tipe : limfosit sel T (70-75% dari sistem imun adaptif) dan sel B (10-20% dari sistem imun adaptif).

(7) Aktivasi berlebihan imun yang menyimpang setelah infeksi virus dengue tidak hanya merusak respon imun untuk membersihkan virus . tapi juga menghasilkan produksi berlebih sitokin yang mempengaruhi monosit , sel endothelial , dan hepatosit. Begitu juga produksi abnormal platelet dan sel endothelial . autoantibody yang dikenal dengan NS1 dan prM .

(8) Terdapat kompleks IgM dan IgG sel anti endothelial yang melekat pada permukaan platelet yang dapat meningkatkan penghancuran platelet oleh sistem reticulo-endothelial yang terdapat pada hati dan limpa yang mengakibatkantrombositopenia.

(9) Hipotesis ADE di formulasikan untuk menjelaskan temuan manifestasi yang parah dari DHF/DSS yang terjadi pada anak-anak yang mengalami infeksi ke dua kalinya virus dengue dengan serotipe yang berbeda

REFERENCES

1. Emedicine. Dengue fever. Emedicine: nov 2009. Tersedia dari : <http://emedicine.medscape.com/article/215840-overview> [diakses 20 november 2009]
2. WHO. Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. WHO : March 2009. Tersedia dari : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/> [diakses 20 november 2009]
3. DeaUVieau, Violette , Claire , Audrey , Aymeric et al. Innate immune response in human dendritic cells upon infection by chimeric yellow fever dengue vaccine serotypes 1-4. American society of tropical medicine and hygiene : 2007, pp. 144 – 54
4. Sutirtayasa, Subawa. Pola Jumlah Trombosit Penderita DBD Pada Anak-Anak Yang Petanda Serologinya Positif. Lab Patologi Klinik FK UDAYANA : September 2007 jurnal ilmu penyakit dalam(8): 216-21.
5. Emedicine. White Blood Function. Emedicine : Jan 2010. Tersedia dari : <http://emedicine.medscape.com/article/960027-overview> [diakses 20 november 2009]
6. Martina , Penelope , Albert. Dengue Virus Pathogenesis: An Integrated View. Clinical Microbiologi: Oct 2009 (4) , p.564-81
7. Miranda, Flavio , Fernando , Caio , Lirlandia et al. Contribution of Macrophage Migration Inhibitory Factor to the Pathogenesis of Dengue Virus Infection. FASEB journal : Jan 2010(24) : 218- 28
8. Gartner.lymphoid immune system. In: Leslie P. Gartner and James L. Hiatt. Colour Textbook of Histology. Philadelphia : Saunders. 2007. p.273-83
9. Noisakran and Peng. Alternate Hypothesis on the Pathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever / Dengue Shock Syndrome in Dengue Virus Infection. Experimental biology and medicine : Oct 2007 (233):401-08
10. Lange. Miscellaneous Systemic Viral Syndromes. In : Wilson et al . Diagnosis and Treatment in Infectious Diseases. New York : McGraw-Hill. 2001. p.463-65
11. Yao Lei , Tra Ming , Hsiao Seng , Yee Shin , Ching Cuan et al . Immunopathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever. American Journal of Infectious Diseases : 2008..4(1): 1-9

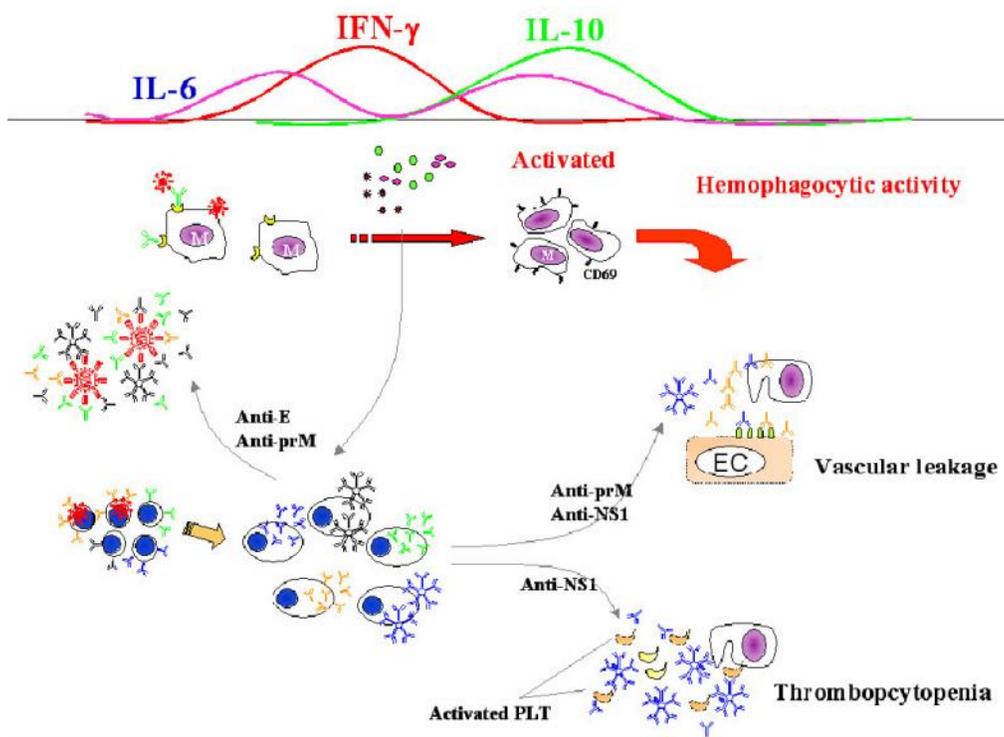


Fig. 1: autoantibodi yang berhubungan imunopatogenesis dari demam berdarah dengue. Infeksi virus dengue menyebabkan respon imun yang menyimpang termasuk perubahan inversi ratio CD4/CD8, monosit, dan atipikal limfosit. Yang tidak hanya menghambat pemberantasan virus, tapi juga mengaktifkan produksi berlebih sitokin dan autoantibodi ke platelet dan sel endotelial. Autoantibodi ini akan menyebabkan disfungsi dari sel tersebut. IFN- γ mengaktifkan makrofag memfagosit sel platelet dan sel endotelial yang sudah terlapisi sistem autoantibodi. Yang berakibat pada trombositopenia dan kerusakan sel endotelial. Aktivitas hemofagosit ini terinduksi setelah post infeksi virus dengue akut¹⁰

