

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

Susunan Pengelola Jurnal Ilmiah Patologi Klinik Indonesia
(Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory)
Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia Masa Bakti 2013–2016
(surat keputusan pengurus pusat PDSPATKLIN Nomor 008/PP-PATKLIN/III/2014)

Pelindung:

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Ketua:

Puspa Wardhani

Wakil Ketua:

Maimun Zulhaidah Arthamin

Sekretaris:

Dian Wahyu Utami

Bendahara:

Bastiana Bermawi

Anggota:

Osman D. Sianipar

Penelaah Ahli:

Riadi Wirawan, AAG. Sudewa, Rustadi Sosrosuhardjo, Rahayuningsih Dharma, Mansyur Arif

Penelaah Pelaksana:

Prihatini, July Kumalawati, Ida Parwati, Tahono, FM. Judajana, Krisnowati, Nurhayana Sennang Andi Nanggung, Aryati, Purwanto AP, Jusak Nugraha, Sidarti Soehita, Maimun Zulhaidah Arthamin, Endang Retnowati, Noormartany, Edi Widjajanto, Budi Mulyono, Adi Koesoema Aman, Uleng Bahrun, Ninik Sukartini, Kusworini Handono, JB. Soeparyatmo, M. Yolanda Probohoesodo, Rismawati Yaswir

Berlangganan:

3 kali terbit per tahun

Anggota dan anggota muda PDSPATKLIN mulai Tahun 2011 gratis setelah melunasi iuran

Bukan Anggota PDSPATKLIN: Rp 175.000,-/tahun

Uang dikirim ke alamat:

Bastiana Bermawi dr, SpPK

Bank Mandiri KCP SBY PDAM No AC: 142-00-1079020-1

Alamat Redaksi:

d/a Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Jl. Mayjend. Prof. Dr Moestopo 6–8 Surabaya.

Telp/Fax. (031) 5042113, 085-733220600 E-mail: majalah.ijcp@yahoo.com

Akreditasi No. 66/DIKTI/KEP/2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Perbedaan Kolagen IV di Kerusakan Hati dan Infeksi Hepatitis C di Pasien Talasemia dengan Kelebihan Zat Besi (<i>Diferrence of Collagen IV in Liver Damage and Hepatitis C Infection in Iron Overload Thalassemia Patients</i>) Nuri Dyah Indrasari, Ina Susianti Timan, Pustika Amalia	1-8
Pemeriksaan Tingkat sdLDL Serum Sebagai Petanda Diagnostik Stenosis Koroner (<i>Serum sdLDL Level as A Diagnostic Marker of Coronary Stenosis</i>) Indranila K. Samsuria, Laily Adninta	9-15
Hubungan <i>Glycated</i> Albumin dengan Angka Banding Kolesterol LDL/HDL di Diabetes Melitus Tipe 2 (<i>Association of Glycated Albumin with LDL/HDL Cholesterol Ratio in Type 2 Diabetics</i>) Tiwik Eriskawati, Tahono, M.I. Diah. P	16-21
Deteksi <i>Clostridium Difficile</i> Toksigenik Menggunakan Uji Cepat Toksin dan <i>Real Time Polymerase Chain Reaction</i> (<i>Toxigenic Clostridium Difficile Detection Using Toxin Rapid Test and Real Time Polymerase Chain Reaction</i>) Ika Yasma Yanti, Dalima Ari Wahono Astrawinata	22-26
Kloning dan Overekspresi Protein P24-Gag HIV (<i>Cloning and Overexpression P24-Gag of HIV</i>) Efrida, Andani Eka Putra	27-33
Analisis Kadar Serum Feritin di Karsinoma Payudara (<i>Analysis of Feritin Levels in Carcinoma Mammae</i>) Sriwati Atjo, Uleng Bahrun, Hardjoeno	34-37
<i>Turnaround Time</i> Uji Cocok Serasi di Pelayanan Bank Darah (<i>Turnaround Time Cross Match in the Blood Bank</i>) Glent Nurtanio, Rachmawati Muhiddin, Mansyur Arif	38-41
Fc γ II (CD32) Monosit di Infeksi Dengue Primer dan Sekunder { <i>FcγRII (CD32) Monocytes in Primary and Secondary Dengue Infection</i> } Umi S. Intansari, Usi Sukorini, Shanti Ika Sari	42-47
Kesahihan Pemeriksaan <i>Complex Specific Cocktail Antigen</i> Tb (Esat-6, Cfp-10, Mpt-64) Metode Cepat <i>Immuno-chromatography</i> pada Cairan Serebrospinal Pasien Meningitis Tuberkulosis { <i>Validity of Rapid Immuno-chromatography Complex Specific Cocktail Antigen Tb (Esat-6, Cfp-10, Mpt-64) Using Cerebrospinal Fluid of Tuberculous Meningitis Patient</i> } Livia Noviani, Ida Parwati, Ganiem AR, Turbawati DK	48-54

<p>Kenasaban Kadar 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine (8-OHdG) Serum dengan Derajat Defisit Neurologis pada Strok Iskemik {<i>Correlation of Serum 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine (8-OHdG) with Neurological Deficits in Ischemic Stroke</i>}</p> <p>Liza, Ida Parwati, Andi Basuki Prima Birawa, Sylvia Rachmayati</p>	55-59
<p>LDL Teroksidasi dan Kepadatan Mineral Tulang (<i>Oxidized LDL Cholesterol and Bone Mineral Density</i>)</p> <p>Sheila Febriana, Yurdiansyah, Siti Rafiah, Ruland DN Pakasi, Uleng Bahrun</p>	60-64
<p>Perbedaan Kadar <i>Prolylcarboxypeptidase</i> di Pasien Sindrom Koroner Akut dengan Pasien Angina Stabil (<i>The Difference of Prolylcarboxypeptidase Level in Acute Coronary Syndrom and Stable Angina Patient</i>)</p> <p>Maenaka Smaratunga, Rita C, Indrati AR, Martha JW</p>	65-71
<p>Analisis Feritin dan AST to Platelet Ratio Index sebagai Petanda Derajat Fibrosis Penyakit Hati Kronis (<i>Analysis Ferritin and AST to Platelet Ratio Index As A Marker Degree of Fibrosis Chronic Liver Disease</i>)</p> <p>Yulianti Yasin, Uleng Bahrun, Ibrahim Abdul Samad.....</p>	72-76
<p>Neopterin dan Peroksida Serum Sebagai Petanda Makrofag Teraktivasi pada Tuberkulosis Paru Aktif dan Individu Berkebahayaan Tinggi (<i>Serum Neopterin and Peroxide As Marker of Activated Macrophages on Active Pulmonary Tuberculosis and Individuals at High Risk</i>)</p> <p>I Nyoman Wande, Ni Made Linawati, I Made Bagiada, IWP Sutirta Yasa, AAN. Subawa.....</p>	77-81
<p>Indeks Aterogenik Plasma di Penyakit Diabetes Melitus Tipe 2 (<i>Atherogenic Index of Plasma in Type 2 Diabetes Mellitus</i>)</p> <p>Amarensi M Betaubun, Nurahmi, Uleng Bahrun, Ruland Pakasi</p>	82-86
<p>Nitrit Oksida dan Volume Edema Otak pada Strok Perdarahan dalam Otak dengan Polimorfisme G894T (<i>Nitrit Oxide and Cerebral Edema Volume in Intracerebral Hemorrhagic Strok with G894T Polymorphism</i>)</p> <p>Iskandar Zakaria, Arif Faisal, Sri Sutarni, Ahmad Hamim Sadewa, Imran</p>	87-91
TELAAH PUSTAKA	
<p>Fungsi dan Pemeriksaan Limfosit T$\gamma\delta$ (<i>Functions and Examination of $\gamma\delta T$ lymphocytes</i>)</p> <p>Yulia Nadar Indrasari, Jusak Nugraha</p>	92-98
LAPORAN KASUS	
<p>Mieloma Multipel <i>Nonsecretory</i> (<i>Nonsecretory Multiple Myeloma</i>)</p> <p>Maimun Zulhaidah Arthamin, Nyi R. Wahidah, Boy A. Sihite</p>	99-103
INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU.....	104

Ucapan terimakasih kepada penyunting Vol 22 No. 1 November 2015

Purwanto AP, AAG. Sudewa, Rismawati Yaswir, July Kumalawati, Sidarti Soehita, Ninik Sukartini,
Maimun Z. Arthamin, Rustadi Sosrosuhardjo, Tahono, Prihatini, Jusak Nugraha, Aryati,
Kusworini Handono, Endang Retnowati, Edy Widjajanto, FM. Judajana

FC γ II (CD32) MONOSIT DI INFEKSI DENGUE PRIMER DAN SEKUNDER

{Fc γ RII (CD32) Monocytes in Primary and Secondary Dengue Infection}

Umi S. Intansari, Usi Sukorini, Shanti Ika Sari

ABSTRACT

Dengue infection is a major health problem in the world, including Indonesia. Clinical manifestations of dengue infection vary widely, from asymptomatic until dengue shock syndrome (DSS). Antibody Dependent Enhancement (ADE) hypothesis that states that non-neutralizing antibodies in secondary dengue infection may enhance dengue infection via Fc γ receptors is still controversial. Clinical research shows that not all secondary infections manifest as DHF/DSS, but nearly all DHF/DSS cases are caused by secondary infection. Allegedly, the expression of Fc γ has an effect on this incident. This study is an observational analytical study with a cross sectional design to determine the expression of Fc γ RII (CD32) monocytes in patients with primary and secondary dengue infection. CD32 of monocytes was measured using FACS Calibur with lyse no wash technique. Primary and secondary dengue infection were determined by IgM/IgG optical density ratio using ELISA capture method. The ratio of IgM/IgG ≥ 1.2 was considered as primary infection, while the ratio < 1.2 was considered as secondary infection. Twenty primary and 32 secondary dengue infection patients in acute phase of dengue infection participated in this study. Expressions of Fc γ RII (CD32) monocytes were significantly lower in primary than secondary dengue infection (187.825 ± 31.584 vs 218.598 ± 43.414 MFI; $p=0.008$). CD32 expressions were higher in day 3 compared to day 4 of fever.

Key words: Primary dengue infection, secondary dengue infections, Fc γ RII (CD32) monocytes, flowcytometry

ABSTRAK

Infeksi Dengue merupakan masalah kesehatan utama di dunia, termasuk Indonesia. Manifestasi klinis dari infeksi Dengue sangat beragam, dapat tanpa gejala sampai dengue shock syndrome. Hipotesis *antibody-dependent enhancement* menyatakan bahwa antibodi nonnetralisasi dapat menimbulkan peningkatan infeksi sekunder dengue melalui reseptor Fc γ sehingga memperparah infeksi masih menjadi pertentangan. Penelitian klinik menunjukkan bahwa tidak semua infeksi sekunder bermanifestasi sebagai *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF), tetapi hampir semua kasus DHF disebabkan oleh infeksi sekunder. Diduga ekspresi Fc γ berpengaruh terhadap timbulnya kejadian tersebut. Penelitian ini merupakan penelitian pengamatan analitik dengan rancangan potong lintang untuk mengetahui ekspresi Fc γ RII (CD32) monosit di pasien yang terinfeksi Dengue primer dan sekunder. Subjek penelitian adalah pasien anak dan dewasa yang terinfeksi Dengue berdasarkan patokan WHO 2011. Ekspresi Fc γ RII (CD32) monosit dalam darah lengkap diukur menggunakan FACS Calibur dengan teknik *lyse no wash*. Infeksi Dengue primer dan sekunder ditentukan berdasarkan angka banding *Optical Density* (OD) dari IgM/IgG yang diperiksa menggunakan ELISA. Angka banding OD IgM/IgG $\geq 1,2$ dinyatakan sebagai infeksi primer, sedangkan apabila $< 1,2$ dinyatakan sebagai yang sekunder. Subjek penelitian terdiri dari 20 pasien infeksi primer dan 32 pasien yang sekunder ditahap akut. Ekspresi Fc γ RII (CD 32) monosit secara bermakna lebih rendah di infeksi Dengue primer dibandingkan dengan infeksi Dengue sekunder ($187,825 \pm 31,584$ vs $218,598 \pm 43,414$ MFI; $p=0,008$). Ekspresi CD32 lebih tinggi di demam hari ke-3 dibandingkan dengan pada hari ke-4.

Kata kunci: Infeksi Dengue primer, infeksi Dengue sekunder, Fc γ RII (CD32) monosit, flowcytometry

PENDAHULUAN

Infeksi virus Dengue (DENV) merupakan masalah kesehatan utama di dunia. Diperkirakan 2,5 milyar penduduk yang tinggal di negara endemik mengidap demam berdarah.^{1,2} Data dari Ditjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2012 menunjukkan bahwa laju kejadian demam Dengue setiap 100 ribu penduduk masih cukup tinggi. Pada tahun 2010 IR mencapai 65,7; tahun 2011 mencapai 27,67; dan tahun 2012 mencapai 31,18; sedangkan

kasus laju kematian dari tahun 2010 sampai dengan 2012 berurutan-turut adalah 0,87; 0,91; dan 0,83.³

Manifestasi klinis infeksi Dengue sangat beragam dan perjalanan penyakitnya sulit diramalkan. Pasien yang pada waktu masuk kondisi umumnya baik, dalam waktu singkat dapat memburuk dan tidak tertolong karena mengalami *Dengue Shock Syndrome* (DSS), tetapi beberapa kasus dijumpai pasien DHF yang awalnya tampak sakit berat secara klinis dan laboratoris, ternyata selamat dan sembuh dari penyakitnya. Respons imun terhadap infeksi DENV mendasari pemahaman dan penjelasan mengenai

patogenesis dan arah perjalanan penyakit DHF apakah pasien tersebut menuju kepada kesembuhan atau justru menuju keparahan.^{4,5}

Sampai saat ini hipotesis *Antibody Dependent Enhancement* (ADE) masih menjadi perdebatan.⁶⁻⁹ Pasien yang terinfeksi Dengue primer biasanya bersifat tidak bergejala dan kemudian akan membentuk imunitas terhadap galur virus yang homolog. Di pasien ini akan terbentuk antibodi yang memiliki aktivitas netralisasi. Kekebalan ini hanya terjadi di serotipe yang sama atau dikenal dengan *type specific neutralizing antibody*.⁷⁻⁹ Di individu yang mengalami infeksi sekunder oleh virus Dengue dengan serotipe berbeda dengan yang menginfeksi pada waktu infeksi primer, maka kadar antibodi akan meningkat lebih cepat dibandingkan dengan infeksi primer karena rangsangan memori sel B yang muncul setelah infeksi primer. Di infeksi sekunder ini *heterologous antibody* yang telah terbentuk dari infeksi primer akan membentuk kompleks dengan virus Dengue baru dari serotipe berbeda. Namun, tidak dapat menetralkan virus tersebut bahkan membentuk kompleks yang infeksius.¹⁰

Berdasarkan beberapa penelitian, monosit dan turunannya merupakan target utama infeksi virus Dengue. Monosit/makrofag yang terinfeksi virus Dengue akan mengeluarkan mediator yang dapat mempengaruhi fungsi endotel dan sel hematopoiesis. Hal ini menunjukkan bahwa interaksi antara virus Dengue dan monosit/makrofag bersifat penting untuk patogenesis DHF dan DSS.^{11,12}

Reseptor Fc mengikat bagian Fc imunoglobulin dalam bentuk monomer atau dalam bentuk kompleks, seperti: *viral-immune complex*.¹³ Selama infeksi DENV secara *in vitro* di dalam sel THP-1, yaitu monositik manusia yang mempunyai Fc γ R, hasilan DENV intrasel meningkat sebagai akibat idiosinkrasi *signalling* Fc γ R. Ketika kompleks imun terikat di Fc γ R, terjadi tekanan ke *interferon-mediated antiviral response* dan aktivasi IL-10 yang mengaktifkan *Suppressor of Cytokine Signalling* (SOCS), menekan *Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription* (JAK/STAT) dan menurunkan jalur *interferon signalling pathway*.¹⁴

Hal yang menjadi tantangan pada saat ini adalah menerapkan pengetahuan yang ada dalam memahami replikasi DENV dan mengurai kerumitan patogenesis guna mencegah dan mengendalikan infeksi DENV supaya tidak menjadi parah.¹⁵ Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui ekspresi reseptor FcII (CD32) monosit di pasien infeksi DENV primer dan sekunder.

METODE

Penelitian ini merupakan kajian amatan analitik potong lintang, yang dilakukan di Instalasi Kesehatan Anak (Inska) dan Penyakit Dalam RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, RSUD Sleman dan RSUD Panembahan Senopati Bantul. Pemeriksaan laboratorium dilakukan di Instalasi Laboratorium Klinik RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dan Laboratorium Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran UGM.

Patokan kesertaan pada penelitian ini adalah pasien yang demam (suhu tubuh $\geq 38^{\circ}\text{C}$) kurang dari lima (5) hari dan didiagnosis sebagai berpeluang Dengue pada saat masuk rumah sakit atau selama dirawat di bangsal oleh peklinik. Sedangkan patokan tidak disertakan adalah penyakit infeksi akut dengan tanda dan gejala yang jelas seperti: tifoid, malaria, hepatitis, leptospirosis, campak, rubela, meningitis. Dan juga infeksi lain yang fokal infeksi dan khas, yang didapat berdasarkan anamnesis, wawancara dengan peklinik dan catatan dokter.

Bahan yang digunakan adalah serum dan darah lengkap dengan antikoagulan EDTA yang diambil pada saat pasien pertama kali didiagnosis berpeluang Dengue. Darah lengkap digunakan untuk pemeriksaan ekspresi Fc γ RII (CD32) monosit menggunakan *flow cytometry Fluorescence Activated Cell Solter (FACS) Callibur*. Serum pasien digunakan untuk pemeriksaan serologis *Dengue IgM Capture ELISA* dan *Dengue IgG Capture Elisa* dari *Panbio*. Pengambilan sampel dilakukan sejak September 2012 sampai dengan April 2014.

Data subjek penelitian meliputi: umur, jenis kelamin, pengambilan sampel pada hari saat demam, lama perawatan di rumah sakit dan ekspresi Fc γ RII (CD32). Diagnosis infeksi primer dan sekunder Dengue yang ditetapkan berdasarkan pemeriksaan angka banding IgM/IgG anti-Dengue. Angka banding $\geq 1,2$ dinyatakan sebagai infeksi Dengue primer, sedangkan yang $< 1,2$ dinyatakan sebagai infeksi Dengue sekunder. Pemeriksaan ekspresi Fc γ RII (CD32) monosit menggunakan FACS *Callibur*. Derajat keparahan infeksi Dengue berdasarkan patokan WHO 2011 setelah pasien dipulangkan.

Setiap subjek penelitian diberi penerangan mengenai penelitian ini dan diminta persetujuannya untuk menandatangani surat persetujuan tindakan. Di subjek yang masih anak-anak, surat persetujuan tindakan ditandatangani oleh orang tua yang bersangkutan. Penelitian ini mendapat persetujuan kepatutan yang dikeluarkan oleh Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.

Data ciri subjek penelitian ditampilkan secara deskriptif sebagai data pengelompokan yang disajikan dalam proporsi. Untuk perbedaan ekspresi *FcγRII* (CD32) monosit di pasien infeksi dengue primer dan sekunder dilakukan uji t tidak berpasangan atau Mann Whitney. Data diolah secara komputerisasi menggunakan program SPSS 17.0. Data dikatakan bermakna secara statistik bila nilai $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah keseluruhan subjek yang memenuhi patokan kesertaan dalam penelitian ini adalah 52 orang dan dibagi menjadi dua (2) kelompok, yaitu infeksi Dengue primer 20 orang dan yang sekunder sebanyak 32 orang. Di kelompok dengan infeksi primer berjenis kelamin: laki-laki sebanyak delapan (8) orang (40%) dan perempuan sebanyak 12 orang (60%). Di kelompok infeksi Dengue sekunder yang berjenis kelamin: laki-laki sebanyak 18 orang (56,3%) dan perempuan 14 orang (43,8%). (lihat Tabel 1).

Di kelompok yang mengidap infeksi primer 13 orang (65%) didiagnosis sebagai DF dan tujuh (7) orang (35%) didiagnosis sebagai DHF. Sedangkan di kelompok pasien yang mengidap infeksi Dengue sekunder 21 orang (65,7%) didiagnosis sebagai DF dan 11 orang (34,3%) sebagai DHF. Hasil uji Chi Kuadrat diperoleh tidak ada hubungan antara respons imun dengan derajat keparahan di infeksi Dengue (lihat Tabel 2).

Terdapat perbedaan bermakna antara rerata ekspresi *FcγRII* (CD32) monosit di Tabel 3. Perbedaan rerata ekspresi *FcγRII* (CD32) monosit di subjek penelitian infeksi Dengue primer dibandingkan dengan yang sekunder, yaitu $187,825 \pm 31,584$ vs $218,598 \pm 43,414$; $p = 0,008$ (lihat Tabel 3).

Di infeksi primer ekspresi *FcγRII* (CD32) monosit yang terendah adalah 122,00 *Mean Fluorescence Intensity* (MFI), pada persentil 25 adalah 169,365 MFI, yang persentil 50 adalah 184,565 MFI, sedangkan yang persentil 75 adalah 212,502 MFI dan nilai tertinggi adalah 240,880 MFI. Di infeksi sekunder ekspresi *FcγRII* (CD32) monosit yang terendah adalah 116,05 MFI, persentil 25 adalah 182,015 MFI, yang 50 adalah 215,505 MFI, sedangkan yang 75 adalah 247,092 MFI dan nilai tertinggi adalah 328,67 MFI (lihat Gambar 1).

Semua subjek penelitian, baik yang infeksi primer maupun sekunder kemudian dianalisis berdasarkan kuartil ekspresi *FcγRII* (CD32) monosit. Kuartil I jika ekspresi *FcγRII* (CD32) monosit $< 175,612$ MFI, yang ke II jika ekspresinya adalah 175,613 sampai dengan 209,315 MFI, yang ke III adalah 209,316 sampai dengan 236,647 MFI, sedangkan ke IV bila $\geq 236,648$ MFI.

Di infeksi Dengue primer, kuartil I memiliki jumlah subjek paling banyak, yaitu delapan (8) orang (40%), yang di kuartil II empat (4) orang (20%), yang ke III tujuh (7) orang (35%) dan yang ke IV satu (1) orang (5%). Di infeksi Dengue sekunder, kuartil I memiliki

Tabel 1. Data ciri subjek penelitian

Variabel	Pasien infeksi Dengue primer	n (%)	Pasien infeksi Dengue sekunder	n (%)
Umur (tahun)				
≤ 15; ±SB	8,04±3,07	13 (65%)	10,04±4,03	12 (37,5%)
>15; median (min-maks)	19 (16-38)	7 (35%)	22 (16-54)	20 (62,5%)
Jenis kelamin				
Laki-laki		8(40%)		18(56,3%)
Perempuan		12(60%)		14(43,8%)
Hari demam saat sampling; median (min-maks)	3 (1-4)		3 (3-4)	
Lama perawatan pasien (hari); median (min-maks)	4 (2-6)		5 (2-12)	

\bar{x} , rerata; min, minimum um; maks, maksimum

Tabel 2. Perbedaan derajat keparahan penyakit di subjek infeksi Dengue primer dan sekunder

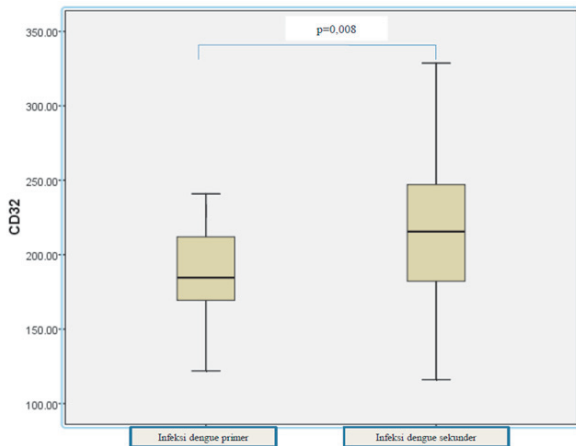
Variabel	DF n(%)	DHF n(%)	p
Infeksi Dengue primer	13 (65%)	7 (35%)	1,00
Infeksi Dengue sekunder	21 (65,7%)	11 (34,3%)	

Uji Chi Kuadrat kemaknaan $p < 0,05$

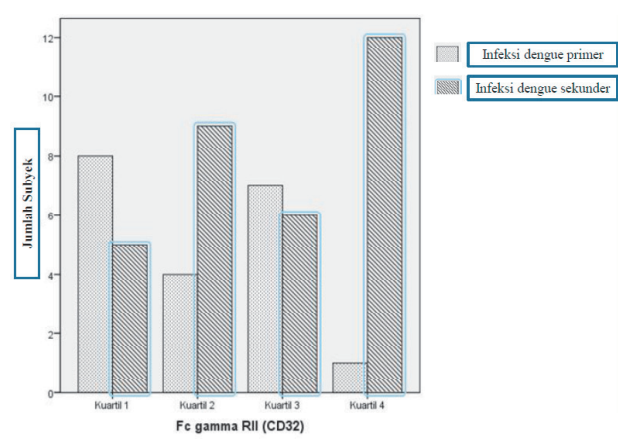
Tabel 3. Perbedaan rerata ekspresi Fc γ RII (CD32) monosit di subjek penelitian

Variabel	n(%)	Rerata ekspresi Fc γ RII (CD32) monosit Rerata \pm SB (MFI)	P
Pasien infeksi Dengue primer	20(38,46)	187,825 \pm 31,584	0,008
Pasien infeksi Dengue sekunder	32(61,54)	218,598 \pm 43,414	

Uji t tidak berpasangan, kemaknaan $p < 0,05$



Gambar 1. Sebaran nilai ekspresi Fc γ RII (CD32) monosit di pasien infeksi Dengue primer dan sekunder. Kemaknaan antara kedua kelompok ditentukan dengan uji t tidak berpasangan, yang kemaknaannya $p < 0,05$



Gambar 2. Sebaran ekspresi Fc γ RII (CD32) monosit di infeksi Dengue primer dan sekunder di setiap kuartil

jumlah subjek paling sedikit, yaitu lima (5) orang (15,63%), yang ke II sembilan (9) orang (28,12%), yang ke III enam (6) orang (18,75%) dan yang ke IV memiliki jumlah subjek paling banyak, yaitu 12 orang (37,5%). Data tersebut menunjukkan semakin tinggi kuartil ekspresi Fc γ RII (CD32) monosit, maka perbandingan subjek dengan infeksi Dengue sekunder semakin banyak (lihat Gambar 2).

Sampai saat ini masih terdapat pertentangan hasil meneliti secara epidemiologis tentang demam berdarah yang parah (DHF/DSS). Hasil meneliti ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan perbandingan antara pasien infeksi Dengue primer dan sekunder untuk mengalami hasil DF dan DHF, sesuai dengan hasil penelitian di Thailand yaitu demam berdarah yang parah hanya terjadi antara sebanyak 2–4% pasien infeksi sekunder yang dirawat di rumah sakit, antara 8–10% merupakan DF ringan dan hampir 85% merupakan *undifferentiated fever*.¹⁶ Fakta ini bertentangan dengan hipotesis ADE yang menganggap bahwa infeksi sekunder akan lebih berat daripada yang primer dan berkemungkinan kuat menimbulkan demam berdarah yang parah.

Hasil meneliti secara epidemiologis lain yang sesuai dengan hipotesis ADE adalah penelitian yang dilakukan di *Queen Sirikit Institute of Child Health*, dengan hasil temuan pasien infeksi sekunder berkebahayaan untuk menderita DHF dua (2) kali lebih besar daripada pasien dengan infeksi primer.¹⁷ Telitian Dengue yang dilakukan di Kuba juga menunjukkan hasil bahwa kejadian luar biasa antara tahun 2001–2002, sebanyak 97% kasus DHF disebabkan oleh infeksi sekunder di subjek yang sebelumnya pernah terinfeksi Dengue.¹⁸

Respons imun humoral terhadap infeksi Dengue diperankan oleh antibodi homotipik, heterotipik dan multitipik. Antibodi homotipik memberikan perlindungan terhadap serotipe virus Dengue yang sama dengan yang menginfeksi sebelumnya. Antibodi heterotipik muncul setelah infeksi oleh salah satu serotipe virus dan bereaksi terhadap serotipe virus yang lain. Sedangkan antibodi multitipik muncul setelah infeksi oleh dua (2) atau lebih serotipe virus Dengue dan bereaksi terhadap yang jenis lain.¹⁶

Antibodi heterotipik dan multitipik dapat memberikan perlindungan terhadap virus Dengue dalam rentang waktu yang singkat. Infeksi oleh DEN-1 melindungi terhadap DEN-2 selama tiga (3) bulan.

Infeksi sekunder bermanifestasi ringan apabila selang antara infeksi primer dan sekunder pendek. Sedangkan apabila berselang panjang dapat menimbulkan manifestasi klinis yang lebih berat.^{19,20}

Indonesia merupakan negara endemis Dengue. Berdasarkan penelitian keempat serotipe virus Dengue dapat dijumpai di Indonesia.^{21,22} Dengan demikian pasien infeksi Dengue sekunder masih mungkin mendapatkan dampak perlindungan dari antibodi yang muncul akibat infeksi Dengue primer karena selang waktu antara penyakit sebelumnya dan sesudahnya singkat.

Beberapa penelitian membuktikan bahwa manifestasi klinis infeksi Dengue sangat beragam. Manifestasi yang muncul dipengaruhi oleh interaksi berbagai faktor, antara lain: serotipe virus Dengue yang menginfeksi, *viral load*, intensitas aktivasi sistem imun, sel endotel, faktor yang mengatur permeabilitas vaskular, *Human Leukocyte Antigens* (HLA), ragam genetik dari respons vitamin D dan polimorfisme dari FcR.^{4,5}

Hasil meneliti menunjukkan ekspresi reseptor *FcγII* (CD32) monosit di pasien terinfeksi Dengue sekunder lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan infeksi Dengue primer. Reseptor *Fcγ* diekspresikan oleh sel hematopoietik, termasuk di antaranya adalah: monosit yang merupakan target infeksi Dengue. Reseptor ini merupakan bagian penting dari sistem pertahanan tubuh dan pengenalan dari *IgG containing immune complex*.²³ Ikatan antara *FcγR* dengan *IgG containing immune complex* dapat mengaktifkan fagositosis, hasil sitokin dan *Ab-dependent cellular cytotoxicity*. Penelitian secara *in vitro* telah menunjukkan antibodi nonnetralisasi dapat meningkatkan infeksi monosit dengan membentuk kompleks imun dengan virus dan memungkinkan masuknya virus Dengue melalui *FcγR* monosit. Monosit yang terinfeksi dan teraktivasi akan mengeluarkan sitokin, di antaranya adalah *IFN-γ*. Interferon γ ini dapat memberikan akibat berupa kenaikan pengaturan ekspresi *FcγR* di monosit.^{24,25}

Sel target infeksi Dengue memiliki reseptor *FcγRI* (CD64) dan *FcγRII* (CD32). Kedua reseptor tersebut memudahkan ADE di monosit.²⁶ Reseptor *FcγII* lebih berhasil guna dalam memudahkan infeksi Dengue dibandingkan dengan *FcγRI* pada percobaan di *in vitro*. Reseptor *FcγII* memiliki sebaran terbanyak. Reseptor *FcγIIa* berikatan dengan kompleks DENV-IgG. Reseptor ini mengandung *Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif* (ITAM) di bagian sitoplasmanya, sehingga reseptor ini tidak memerlukan *accessory associated subunit* untuk memberi isyarat pelibatan di bagian Fc kompleks imun yang berasal dari ekstrasel.^{27,28}

Penelitian secara *in vitro* telah menunjukkan meskipun monosit terinfeksi ringan oleh DENV,

antibodi nonnetralisasi dapat meningkatkan infeksi dengan membentuk kompleks imun dengan virus dan memungkinkan DENV masuk melalui reseptor *FcγII* (CD32) monosit.²⁴

Di infeksi Dengue primer, virus Dengue masuk ke dalam sel target melalui penyatuan membran dan berikatan dengan *surface receptor*, antara lain: heparan sulfat, CD14, reseptor laminin, *heat shock protein* dan reseptor manose.²⁹ Di infeksi sekunder, selain melalui mekanisme yang sama dengan yang primer, virus Dengue juga dapat masuk melalui reseptor *trypsin-sensitive virus* atau melalui reseptor *Fc*.³⁰ Antibodi yang bersifat *serotype cross reactive* di kadar rendah, akibat infeksi sebelumnya berikatan dengan virion yang tidak mengalami netralisasi. Kondisi ini meningkatkan virus masuk ke dalam monosit melalui reseptor *Fcγ*, sehingga sel tersebut semakin banyak terinfeksi. Proses ini menyebabkan semakin banyak *Dengue specific T cell* yang teraktivasi dan menghasilkan sitokin seperti: *TNF-γ*, *IL-2*, dan *IFN-γ*.³¹

Telitian yang dilakukan pada tahun 2010 di Kuba dengan subjek pasien infeksi Dengue primer dan sekunder membuktikan bahwa kadar *IFN-γ* secara bermakna lebih tinggi di pasien infeksi Dengue sekunder. Pajanan sel T dengan *serotype cross reactive DENV* mencetuskan peningkatan ekspresi *IFN-γ* dan *TNF-γ* yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan pajanan *serotype specific*.³²

Interferon γ dan *TNF-γ* merupakan sitokin yang berperan penting di *cell mediated inflammation*, keberadaannya di dalam tubuh dikendalikan oleh *TGF-γ* dan *IL-10* yang berperan sebagai sitokin anti inflamasi. Keseimbangan antara sitokin proinflamasi dan sitokin anti inflamasi sangat diperlukan untuk mengendalikan infeksi Dengue. Peningkatan sitokin proinflamasi tanpa disertai sitokin yang bersifat pengatur dapat menjelaskan patogenesis kejadian DHF dan DSS.³³

Perangsangan virus Dengue di sel CD4 akan merangsang sel tersebut untuk mengeluarkan *IFN-γ* dan *TNF-γ* yang berperan pada patogenesis infeksi Dengue sekunder. Peningkatan *IFN-γ* akan meningkatkan ekspresi *FcγR*, sehingga monosit yang terinfeksi akan lebih banyak melalui mekanisme ADE dan akibatnya dapat meningkatkan aktivasi sel T. Semakin banyak sel T yang teraktivasi akan menyebabkan meningkat pula jumlah hasil *IFN-γ*, *TNF-γ* dan *IL*. Keberadaan *cytokine storm* dalam waktu cukup singkat akan menyebabkan gangguan endotel vaskular dan gangguan pengaturan sistem koagulasi, sehingga terjadi kebocoran plasma, manifestasi perdarahan dan renjatan.^{32,33}

Keterbatasan penelitian ini adalah: Jumlah sampel antara kelompok pasien infeksi Dengue primer dan sekunder tidak sama; Hari demam saat pengambilan

sampel pasien yang tidak sama; Pemeriksaan *FcγRII* secara serial tidak dilakukan; Pemeriksaan kadar viremia di kelompok infeksi Dengue tidak dilakukan, sehingga belum dapat menilai peran *FcγRII (CD32)* monosit terhadap keparahan terkait penyakit tersebut.

SIMPULAN

Terdapat perbedaan rerata ekspresi *FcγRII (CD32)* monosit infeksi Dengue primer dan sekunder. Di infeksi Dengue primer ekspresi *FcγRII (CD32)* monosit lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan yang sekunder.

DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization. Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever Revised and expanded edition. India, WHO Press, 2011; 1-2.
- Malavige GN, Fernando S, Fernando DJ, Seneviratne SL. Dengue virus infection. *Postgrad Med J*. 2004; 80: 588-601.
- Kementerian Kesehatan RI. Subdirektorat Pengendalian Arbovirolosis – Dit PPBB –Ditjen PP dan PL. Informasi Umum Demam Berdarah Dengue. 2011; Halaman 1-5.http://www.pppl.depkes.go.id/_asset/_download/INFORMASI_UMUM_DBD_2011.pdf. Diakses tanggal 6 September 2013
- Tsai JJ, Chan KS, Chang JS, Chang K, Lin CC, Huang J.N. Effect of serotypes on clinical manifestations of dengue fever in adults. *J. Microbiol Immunol Infect*. 2009; 42 (6): 471-8.
- Srikiatkacorn A, Green S. Markers of dengue disease severity. *Microbiol Immunol*. 2010; 338: 67-82.
- Raekiansyah, M., Sudiro, M.T. Genetic variation among dengue virus that possibly correlate with pathogenesis. *Med J Indones*. 2004; 13: 190-4.
- Noisakran S, Perng CG. Alternate Hypothesis on the Pathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever (DHF)/Dengue Shock Syndrome (DSS) in Dengue Virus Infection. *Experimental Biology and Medicine*. 2008; 233: 401-408.
- Lei HY, Huang KJ, Lin YS, Yeh TM, Liu HS, Liu CC. Immunopathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever. *American Journal of Infectious Diseases*, 2008; 4 (1): 1-9.
- Gujarati TW, Ambila G. Virus antibody dynamics in primary and secondary dengue infections. *Journal of mathematical biology manuscript*. 2010; 37: 1-27.
- Soegijanto S. Patogenesis dan Perubahan Patofisiologi Infeksi Virus Dengue. Ed 2., Surabaya, Airlangga University Press, 2008; halaman 1-15.
- Halstead SB. Antibody, macrophages, dengue virus infection, shock, and hemorrhage: a pathogenetic cascade. *Rev Infect Dis*. 1989; 11: 830-839.
- Sullivan MA, Killen HM. The differentiation state of monocytic cells affects their susceptibility to infection and the effects of infection by dengue virus. *J Gen Virol*. 1994. 75 (Pt 9): 2387-2392.
- Rodrigo WWSI. The role of human *FcγR* in antibody mediated dengue virus neutralization: Implicated for dengue disease pathogenesis. Thesis: 2011; 1-122.
- Ubol S and Halstead SB. Mini review: How innate immune mechanism contribute to antibody-enhanced viral infections. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2010; Dec: 1829-1835.
- Clyde K, Kyle JL, Harris E. Recent Advances in Deciphering Viral and Host Determinants of Dengue Virus Replication and Pathogenesis. *Journal of Virology*. 2006; 12: 11418-11431.
- Halstead SB. Dengue Vaccines Where Are We Now? <http://fk.ugm.ac.id/wp-content/upload/2013/11/scott-Halstead-dengue-vaccine-jogja-nov-13>. diakses tanggal 25 April 2014.
- Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, Innis BL, Nimmannitya S, Suntayakorn. Dengue Viremia Titer, Antibody Response Pattern, and Virus Serotype Correlate with Disease Severity. *Journal of Infectious Disease*. 2000; 181 (1):2-9.
- Gonzales OE, Castro G, Kouri J, Perez E, Martinez S, Vazquez D, et al. Classical dengue hemorrhagic fever resulting from two dengue infection spaced 20 years or more apart: Havana Dengue 3 Epidemic 2001-2002. *J. Infect. Dis*. 2005; 9:280-285.
- Sabin AB. Research on dengue during world war II. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1952; 1: 30-50.
- Gibbons RV, Kalanarooj S, Jarman RG, Nisalak A, Vaughn DW, Endi TP, et al. Analisis of Repeat Hospital Admissions for Dengue to Estimate the Frequency of Third or Fourth Dengue Infections Resulting in Admissions and Dengue Hemorrhagic Fever and Serotype Sequences. *Am J Trop Med Hyg*. 2007; 77 (5): 910-913.
- Aryati. Molecular epidemiology of dengue virus in Indonesia. Pustak penelitian dan pengabdian kepada masyarakat Universitas Airlangga. 2006 <http://www.penelitian.unair.ac.id>. Diakses 10 April 2013.
- Aryati, Dengue serotype distribution in Indonesia in the year 2010. Summary report of ASEAN Dengue Conference 2011.
- Gomez F, Chien P, King M, Dermott MC, Levinson AL, Rossman MD, Schreiber AD. Monocyte Fc gamma receptor recognition of cell-bound and aggregated IgG. *Blood*. 1989; 44:1058-1065.
- Littau R, Kurane I, Ennis FA. Human IgG Fc receptor II mediates antibody-dependent enhancement of dengue virus infection. *Journal of Immunol*. 1990; 144: 3183-3186.
- Holt C. Expression of Fc gamma receptor on peripheral blood monocytes and evaluation of their role in phagocytosis using a novel method. *Upsala Universited*. 2006; 1: 1-30.
- Boonnak K, Slike BM, Donofrio GC, Marovich MA. Human *FcγRII* Cytoplasmic Domains Differentially Influence Antibody Mediated Dengue Virus Infection. *Journal of Immunology*. 2013; 4: 1-8.
- Hogarth PM. Fc receptors are major mediators of antibody based inflammation in autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol*. 2002; 14: 798-802.
- Dai XM, Jayapal H K, Tay R, Reghunathan G, Lin CT, Too YT, et al. Differential signal transduction, membrane trafficking, and immune effector functions mediated by Fc-gammaRI versus Fc-gammaRIIa. *Blood*. 2009; 114: 318-327.
- Tsai TT, Chuang YJ, Lin YS, Wan SW, Chen CL, Lin CF. An emerging role for the antiinflammatory cytokine interleukin-10 in dengue virus infection. *Journal of Biomedical Science*. 2013; 20 (40): 1-9.
- Chaturvedi UC, Nagar R, Shrivastava R. Macrophage & Dengue Virus: Friend or foe? *Indian J Med Res*. 2006; 124: 23-40.
- Lei HY, Huang KJ, Lin YS, Yeh TM, Liu HS, Liu CC. Immunopathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever. *American Journal of Infectious Diseases*. 2008; 4 (1): 1-9.
- Sierra B, Perez AB, Vogt K, Garcia G, Schmolke K, Aguirre E, et al. Secondary heterologous dengue infection risk: Disequilibrium between immune regulation and inflammation?. *Cellular Immunology*. 2010; 262: 134-140.
- Rothman AL, Ennis FA. Immunopathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever. *Virology*. 1999; 257: 1-6.