

TESIS

**PERAN RADIKAL BEBAS (MALONDIALDEHID) SEBAGAI
BIOMARKER RENJATAN PADA DEMAM BERDARAH
DENGUE**

*FREE RADICAL (MALONDIALDEHID) AS A SHOCK
BIOMARKER IN
DENGUE HEMORRHAGIC FEVER*



IRA MEGASARI

NOMOR POKOK P1507213123

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2020

**PERAN RADIKAL BEBAS (MALONDIALDEHID) SEBAGAI
BIOMARKER RENJATAN PADA DEMAM BERDARAH
DENGUE**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

**Program Studi Biomedik
Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu**

Disusun dan Diajukan Oleh

IRA MEGASARI

Kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

HALAMAN PENGESAHAN

Judul Penelitian : PERAN RADIKAL BEBAS (MALONDIALDEHID)
SEBAGAI BIOMARKER RENJATAN PADA DEMAM
BERDARAH DENGUE
Nama : dr. Ira Megasari
Nomor Pokok : P1507213123
Program Studi : Ilmu Biomedik/Ilmu Kesehatan Anak
Konsentrasi : Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Makassar, 28 Juli 2020

Menyetujui :
Komisi Penasihat,


Prof. dr. Husein Albar, Sp.A(K)
Ketua


Prof. Dr. dr. H. Dasri Daud, Sp.A(K)
Anggota

Mengetahui
Ketua Program Studi Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin


Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc
NIP : 19770121 200312 2 003

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : IRA MEGASARI
No.Stambuk : P1507213123
Program Studi : Biomedik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 28 Juli 2020

Yang menyatakan



IRA MEGASARI

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini.

Penulisan tesis ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak (IPDSA) pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Biomedik, Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya kepada **Prof.dr. Husein Albar, Sp.A(K)** dan **Alm.dr.Herry D. Nawing, Sp.A** sebagai pembimbing materi dan penelitian yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa mengarahkan dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penyelesaian penulisan tesis ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **Prof.Dr.dr.H.Dasril Daud, Sp.A(K)** selaku pembimbing materi dan metodologi yang di tengah kesibukan beliau masih tetap memberikan waktu dan pikiran serta senantiasa mengarahkan dan membimbing penulis sejak awal penelitian hingga penyelesaian penulisan tesis ini.

Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan, yaitu **Dr.dr. Aidah Juliaty A. Baso, Sp.A(K), dr.Hadia Angriani, Sp.A(K), dan Dr. dr. Nadirah Rasyid Ridha, M.Kes, Sp.A(K)**. Ucapan terima kasih penulis juga sampaikan kepada :

1. Rektor, Direktur Program Pascasarjana, dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan di Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen dan Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (supervisor) atas bimbingan, arahan, dan asuhan yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Bapak Ketua Konsentrasi, Ketua Program Studi Biomedik, beserta Bapak dan Ibu staf pengajar pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Program Studi Biomedik Pascasarjana Universitas Hasanuddin atas bimbingannya selama penulis menjalani pendidikan.
5. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Unhas, dan Direktur RS jejaring atas kesediaannya memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.

6. Semua staf administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, paramedis RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS jejaring atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
7. Orangtua saya, ayahanda Hamid Nawing dan ibunda Hamsiah, serta kedua mertua saya yang senantiasa mendukung dan mendoakan sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan, saudara-saudara saya: Hariadi Nawing, Santi Riana Hamid, Aprini Hamid, serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini.
8. Suami saya tercinta Capt. Mulawarman Waris Adam, S.Si.T, M.Mar dan anak kesayangan saya Shafa Khairunnisa Adam atas pengertian dan kesabarannya dalam mendampingi penulis selama menjalani pendidikan serta memberikan dukungan moril kepada penulis.
9. Semua teman sejawat peserta PPDS ilmu kesehatan anak terutama teman seangkatan Januari 2014 : Rahmi Utami, Adi Prakoso, Ati Salami, Herlina, Haryati Indra Hatta, Haryanti K Huntoyungo, Badaria, Dina Kurniasi, Ati Rahmi, Dyah Aditya IKP, Ade Malikul, Asrul Salam dan Ismail Sabrin Lasulika, atas bantuan dan kerjasamanya, berbagi suka duka selama penulis menjalani pendidikan.
10. Semua Paramedis di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit satelit lainnya atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan

11. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu kesehatan anak di masa mendatang. Akhirnya, tak ada gading yang tak retak, tak lupa pula penulis memohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, Juli 2020

Ira Megasari

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMBUTAN	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	
	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
DAFTAR GAMBAR	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang Masalah.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	7
I.3 Tujuan Penelitian.....	7
I.3.1 Tujuan Umum	7
I.3.2 Tujuan Khusus	7
I.4 Hipotesis	8
I.5 Manfaat Penelitian.....	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
II.1 Demam Berdarah Dengue.....	9
II.1.1 Definisi	9
II.1.2 Epidemiologi	9

II.1.3 Etiologi.....	10
II.1.4 Host (Manusia).....	11
II.1.5 Patogenesis	13
II.1.6 Manifestasi Klinis.....	16
II.1.7 Laboratorium	22
II.1.8 Diagnosis	22
II.1.9 Penatalaksanaan	23
II.1.10 Prognosis.....	26
II.2 Malondialdehid	27
II.2.1 Radikal Bebas.....	27
II.2.2 Tipe Radikal Bebas.....	31
II.2.3 Sumber Radikal Bebas	31
II.2.4 Stres Oksidatif.....	36
II.2.5 Peroksidasi Lemak.....	42
II.2.6 Metabolisme MDA.....	47
II.3 Hubungan Malondialdehid dan DBD	48
BAB III KERANGKA TEORI DAN KONSEP	56
III.1 Kerangka Teori	56
III.2 Kerangka Konsep	57
BAB IV METODE PENELITIAN	58

IV.1	Desain Penelitian.....	58
IV.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	58
IV.3	Populasi Penelitian	58
IV.4	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	59
IV.5	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	59
	IV.6.1. Kriteria Inklusi	59
	IV.6.2. Kriteria Eksklusi	59
IV.6	Perkiraan Besar Sampel.....	60
IV.7.	Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	60
IV.8.	Cara Kerja	60
	IV.8.1. Alokasi Subyek	60
	IV.8.2. Prosedur Penelitian	61
	IV.8.3. Skema Alur Penelitian	61
IV.9.	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	62
	IV.9.1. Identifikasi Variabel	62
	IV.9.2. Klasifikasi Variabel	62
IV.10.	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	62
IV.11.	Pengolahan dan Analisis Data.....	67
	BAB V HASIL PENELITIAN	71
V.1	Jumlah Sampel.....	71
V.2	Karakteristik Sampel Penelitian	72
V.3.	Hubungan Berbagai Faktor Dengan Kadar MDA pada DBD-	

TR dan DBD-R	73
V.3.1. Kadar Malondialdehid berdasarkan jenis kelamin pada DBD-TR dan DBD-R.....	73
V.3.2. Kadar Malondialdehid berdasarkan status gizi pada DBD-TR dan DBD-R.....	74
V.4. Perbandingan kadar MDA pada DBD-TR dan DBD-R.....	75
V.5. Penentuan titik potong kadar MDA terhadap <i>outcome</i>	77
BAB VI PEMBAHASAN	83
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	92
V.1 Kesimpulan.....	92
V.2 Saran	92
DAFTAR PUSTAKA	93
LAMPIRAN	99

ABSTRAK

Latar Belakang. Walaupun telah banyak kemajuan dalam pengelolaan demam berdarah dengue (DBD), namun angka kesakitan dan kematian masih tinggi yang disebabkan renjatan dan perdarahan. Pada infeksi virus dengue, diproduksi ROS sebagai akibat dari pelepasan sitokin proinflamasi. ROS menyebabkan peroksidasi lipid membran sel dengan salah satu hasil akhir adalah molekul malondialdehid (MDA). Kadar MDA yang tinggi menunjukkan telah terjadi gangguan status antioksidan dalam plasma sehingga dapat dijadikan biomarker renjatan pada DBD.

Objektif. Untuk membandingkan kadar malondialdehid pada DBD tanpa renjatan (DBD-TR) dan DBD dengan renjatan (DBD-R) dan menilai kadar MDA yang dapat dijadikan biomarker renjatan.

Metode. Desain penelitian ini adalah cross sectional yang dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, rumah sakit jejaring, dan puskesmas rawat inap di kota Makassar, mulai bulan April 2019 sampai Februari 2020. Populasi penelitian adalah pasien berumur 1 bulan sampai 18 tahun dengan diagnosis klinis DBD ringan (DBD-TR) dan DBD berat (DBD-R). Sebanyak 73 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, yaitu DBD-TR dan DBD-R, kemudian dilakukan pengambilan sampel darah vena untuk pemeriksaan kadar malondialdehid. Analisis data menggunakan SPSS.

Hasil. Dari 73 sampel terdiri atas 56 pasien DBD-TR (76,7%) dan 17 pasien DBD-R (23,3%). Tidak terdapat perbedaan bermakna berdasarkan distribusi jenis kelamin, status gizi, dan usia antara kelompok DBD-TR dan DBD-R. Nilai rata-rata kadar MDA pada kelompok DBD-TR yaitu 2,46 nmol/ml dan rentangan 0,86 sampai 15,51 nmol/ml dan nilai rata-rata kadar MDA pada kelompok DBD-R yaitu 8,97 nmol/ml dengan rentangan 1,14 sampai 35,55 nmol/ml. Hasil uji Mann-Whitney U menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kadar MDA pasien DBD-TR dan DBD-R dengan nilai $p = 0,003$ ($p < 0,05$). Nilai cutt-off point kadar

MDA $< 2,18$ nmol/ml memiliki nilai diagnostik untuk menunjukkan bahwa DBD belum renjatan dengan nilai prediksi negatif 86,4%, OR 0,258 IK 95% (0,08-0,8).

Kesimpulan. Nilai rerata kadar MDA pada kelompok DBD-R dan kelompok DBD-TR sama-sama meningkat. Pada penelitian ini, nilai MDA $< 2,18$ nmol/ml dapat dijadikan sebagai biomarker tidak renjatan pada DBD.

Kata Kunci. Malondialdehid, demam berdarah dengue, biomarker, renjatan

ABSTRACT

Background. Although there have been many advances in the management of dengue hemorrhagic fever (DHF), the morbidity and mortality rates are still high due to shock and bleeding. In dengue virus infection, ROS is produced as a result of the release of proinflammatory cytokines. ROS causes lipid peroxidation of cell membranes with one end result being the malondialdehyde molecule (MDA). High MDA levels indicate impaired antioxidant status in plasma so that it can be used as a biomarker of shock in DHF.

Objectives. To compare the levels of malondialdehyde in DHF without shock (DBD-TR) and DHF with shock (DBD-R) and assess MDA levels that can be used as biomarkers of shock.

Methods. This cross sectional study was conducted at Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, network hospital, and inpatient puskesmas in Makassar, from April 2019 to February 2020. The study population was patients aged 1 month to 18 years with clinical diagnosis of mild DHF (DBD-TR) and severe DHF (DBD-R). A total of 73 patients who had fulfilled the inclusion and exclusion criteria were then subjected to venous blood sampling for examination of malondialdehyde levels. Data was analyzed using SPSS.

Results. Of the 73 samples consisting of 56 DBD-TR patients (76.7%) and 17 DBD-R patients (23.3%). There were no significant differences based on gender distribution, nutritional status, and age between the DBD-TR and DBD-R groups. The average value of MDA levels in the DBD-TR group was 2.46 nmol / ml and the range of 0.86 to 15.51 nmol / ml and the average value of MDA levels in the DBD-R group was 8.97 nmol / ml with range 1.14 to 35.55 nmol / ml. The Mann-Whitney U test results showed that there were significant differences with p value = 0.003 (p <0.05). The cutt-off point value of MDA level < 2.18 nmol / ml has a diagnostic value of showing shock not yet occur in DHF with negative predictive value 86.4%, OR 0,258 IK 95% (0,08-0,8).

Conclusion. The mean value of MDA levels in DBD-R and DBD-TR group had both increasing. In this study, MDA values < 2.18 nmol / ml can be used as biomarker that shock not occur in DHF.

Keywords. Malondialdehyde, dengue hemorrhagic fever, biomarker, shock

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar belakang masalah

Demam berdarah dengue (DBD) merupakan suatu penyakit demam akut yang disebabkan oleh virus dengue (VD) genus *Flavivirus*, famili *flaviviridae*, mempunyai 4 jenis serotipe yaitu Den-1, Den-2, Den-3 dan Den-4, melalui perantaraan nyamuk *Aedes aegypti* atau *Aedes albopictus*. Keempat serotipe dengue terdapat di Indonesia. Den-3 merupakan serotipe dominan dan banyak berhubungan dengan kasus berat, diikuti serotipe Den-2 (Pusponegoro, dkk., 2004).

Insiden terjadinya DBD meningkat secara tajam dalam 17 tahun terakhir, dan prevalensi DBD di Indonesia pada tahun 2017 sebesar 64.407 kasus (Profil kesehatan RI, 2017).

Demam Berdarah Dengue pertama kali dicurigai di Surabaya pada tahun 1968, selanjutnya kasus DBD berfluktuasi jumlahnya setiap tahun dan cenderung meningkat. (Soedarmo, S.S.P., 2005). DBD sampai saat ini masih merupakan salah satu masalah kesehatan utama, karena penyebarannya cenderung semakin luas sejalan dengan meningkatnya arus transportasi dan mobilitas penduduk (Ditjen P2M & PLP Depkes RI, 1992, Subdin P2M Dinkes propinsi SULSEL, 2002).

Berdasarkan jumlah kasus DBD, Indonesia menempati urutan ke dua setelah Thailand dengan angka kematian/*case fatality rate* (CFR) 2 % pada

tahun 1998, tetapi untuk DBD dengan renjatan masih tinggi (Soedarmo, S.S., 2005).

Pada tahun 2017 di Sulawesi Selatan, kejadian DBD merupakan yang tertinggi di Indonesia tercatat 105 per 100.000 penduduk dengan CFR 0,57%. Selama kurun waktu januari 1998 sampai desember 2005 di bagian ilmu kesehatan anak FK UNHAS/ RS Dr. Wahididn Sudirohusodo Makassar dirawat kasus DBD sebanyak 1157 orang yang terdiri dari 698 orang (60%) Demam Berdarah Dengue tanpa renjatan (DBD-TR) dan 459 orang (40%) DBD dengan renjatan (DBD-R). Jumlah pasien DBD-R yang meninggal sebanyak 88 orang (19%) (Ganda, I.J. dan Bombang, 2005).

Sampai saat ini masih sering dijumpai pasien DBD yang semula tidak tampak berat namun mendadak renjatan hingga meninggal dan sebaliknya ada juga yang tampak berat tetapi ternyata mengalami perbaikan dan sembuh. Bahkan beberapa infeksi dengue dapat berkembang menjadi komplikasi. Manifestasi klinis yang berbeda ini sering mempersulit dalam diagnosis maupun terapinya, sehingga pada akhirnya akan mempengaruhi *outcome* (luaran) pasien DBD. (Djoharman, S. dan Samsi, T.K., 1992).

Walaupun telah banyak kemajuan dalam pengelolaan DBD, namun angka kesakitan dan kematian masih tetap tinggi yang disebabkan renjatan dan perdarahan terutama pada Demam Berdarah Dengue dengan Renjatan (DBD-R).

Patogenesis DBD belum diketahui secara pasti. Hingga kini sebagian besar sarjana masih menganut *The secondary heterologous*

infection hypothesis yang menyatakan bahwa DBD terjadi bila seseorang setelah terinfeksi VD pertama kali, kemudian mendapat infeksi VD yang kedua dengan serotipe yang berbeda (Soedarmo, S.S.P.,dkk. 2002). Pada infeksi VD yang pertama terbentuk antibodi yang akan menetralkan VD yang serotipenya sama (homolog). Infeksi VD berikutnya dengan serotipe yang berbeda akan berikatan dengan antibodi yang sudah ada sebelumnya tapi tidak menetralkan. VD dan antibodi non netralisasi akan berikatan dengan reseptor Fc pada permukaan monosit/makrofag, kemudian VD masuk ke dalam makrofag sehingga terjadi replikasi virus dan mengaktivasi makrofag yang akan melepaskan sitokin yaitu *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α), Interleukin-1 (IL-1) dan Interleukin-12 (IL-12) (Baratawidjaja,K.G., 2006). *Tumor Necrosis Factor Alfa* yang diproduksi oleh makrofag yang teraktivasi, merupakan sitokin utama pada respons inflamasi akut terhadap mikroba. Efek biologi TNF- α adalah meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada permukaan endotel pembuluh darah yaitu *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-I), *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-I), *selectin* dan *integrin ligand* pada permukaan leukosit. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara tingginya kadar *soluble* VCAM-1 dan berat infeksi VD, demikian juga pada sepsis dan renjatan septik, tingginya kadar ICAM-1 dan VCAM-1 dalam plasma merupakan prediktor terjadinya gagal organ multipel (GOM) dan kematian (Setiati,T.E.,2004b; Murque,B., dkk, 2001; Whalen, M.J., dkk, 2001). Ekspresi molekul adhesi tersebut akan menyebabkan peningkatan

permeabilitas pembuluh darah dan migrasi leukosit ke tempat infeksi untuk menyingkirkan mikroba. Peningkatan permeabilitas pembuluh darah akan menyebabkan perembesan plasma (*plasma leakage*) dari ruang intravaskuler ke ruang interstisial sehingga terjadi peningkatan hematokrit, hipoproteinemia, hiponatremia, hipovolemia, dan adanya cairan dalam rongga pleura serta peritonium (WHO, 1999; Setiati, T.E., 2004b, Soegijanto, S., 2006).

Produksi TNF- α pada DBD akan memicu aktivasi dari Rac1 yang merupakan subunit sitosolik penting lainnya yang diperlukan untuk aktivasi NADPH oxidases. Aktivasi NADPH oxidases akan memicu produksi anion superoksida (O_2^-) yang merupakan suatu radikal bebas (*Reactive Oxygen Species/ROS*). O_2^- yang dihasilkan oleh mitokondria bereaksi dengan SOD mangan (MnSOD) dalam matriks mitokondria untuk menghasilkan hidrogen peroksida (H_2O_2). H_2O_2 dapat bereaksi dengan redoks logam aktif termasuk besi atau tembaga untuk menghasilkan radikal hydroperoxyl yang lebih lanjut melalui reaksi Fenton atau Haber-Weiss. Radikal hydroperoxyl merupakan oksidan yang jauh lebih kuat dari radikal anion superoksida dan dapat memulai oksidasi rantai fosfolipid tak jenuh ganda, sehingga menyebabkan gangguan fungsi membran. Selain itu, tautan silang VCAM-1 pada permukaan sel endotel menginduksi aktivasi Rac1 dan generasi ROS, dan mengakibatkan hilangnya adhesi sel-sel endotel. (Mittal, 2014)

Salah satu konsekuensi dari peningkatan ROS maka akan terjadi stress oksidasi yang akan mengakibatkan kerusakan sel, jaringan, dan

organ yang disebabkan oleh kerusakan oksidatif. Telah lama diketahui bahwa radikal bebas tingkat tinggi atau ROS dapat menyebabkan kerusakan langsung pada lipid. (Ayala, A., 2014)

Peroksidasi lipid membrane dapat menginduksi kematian sel. Peroksidasi lipid menyebabkan sel mengalami nekrosis atau apoptosis sehingga terjadi kerusakan molekuler sel yang dapat memfasilitasi perkembangan berbagai keadaan patologis. Peroksidasi lipid atau reaksi oksigen dengan lipid tak jenuh menghasilkan berbagai produk oksidasi. Produk utama utama peroksidasi lipid adalah malondialdehid (MDA). (Ayala, A., 2014)

Dari penjelasan diatas, infeksi virus dengue memproduksi ROS sebagai akibat dari pelepasan sitokin proinflamasi TNF- α dan IFN- γ serta stress oksidatif yang akan menyebabkan peroksidasi lemak dan menghasilkan molekul MDA. Semakin berat derajat DBD seorang pasien maka pelepasan TNF- α dan IFN- γ akan semakin banyak yang berakibat pada adanya kebocoran plasma dan juga meningkatkan kadar MDA. (Soundravally R, 2014).

Penelitian oleh Hartoyo dkk, 2017 tentang stres oksidatif pada Demam Berdarah Dengue menunjukkan adanya korelasi dengan kadar malondialdehid dan derajat DBD yaitu kadar malondialdehid secara signifikan lebih tinggi pada DBD derajat 3 dibandingkan dengan derajat 2 dan derajat 1. Hal ini menunjukkan bahwa infeksi termasuk infeksi virus dengue dapat memicu produksi dari ROS. Pada infeksi dengue, sitokin

proinflamasi disekresikan pada fase awal yang dapat berkontribusi pada stress oksidatif. (Hartoyo dkk, 2017)

Dari penjelasan diatas kadar ROS yang tinggi pada kasus DBD yang berat akan mengakibatkan terjadinya stres oksidatif sehingga terjadi kerusakan oksidatif pada protein, DNA dan lemak. Dari semua molekul tersebut yang paling rentan terhadap serangan radikal bebas adalah lemak, apabila ROS bereaksi dengan komponen asam lemak dari membran sel maka akan terjadi reaksi berantai yang dikenal dengan peroksidasi lemak. Reaksi peroksidasi lemak terjadi melalui tiga tahap yaitu inisiasi, propagasi dan terminasi. Hasil akhir dari reaksi berantai peroksidasi lemak adalah malondialdehid (MDA). Atas dasar itu, maka penelitian ini **penting** dilakukan untuk menilai kadar malondialdehid pada pasien DBD-TR dan DBD-R.

Adanya kadar malondialdehid yang tinggi menunjukkan bahwa pada pasien DBD memiliki gangguan status antioksidan dalam plasma sehingga dapat dijadikan penanda prognostik penting pada perkembangan penyakit. Oleh karena itu, penelitian ini **perlu** dilakukan agar dapat dilakukan intervensi klinis lebih intensif untuk mencegah terjadinya syok pada pasien DBD, misalnya dengan pemberian antioksidan.

Novel dari penelitian ini karena belum pernah dilakukan penelitian di Sulawesi-Selatan mengenai kadar malondialdehid yang dilanjutkan dengan menentukan titik potong batas kadar MDA sebagai biomarker renjatan pada pasien anak dengan DBD. Titik potong ini berbeda di tiap demografi,

tergantung banyak faktor seperti endemisitas dan reaksi imunitas. Diharapkan hasil penelitian ini dapat diterapkan dalam kondisi klinis sebagai pedoman manajemen pasien DBD yang lebih komprehensif dan memberikan wawasan ilmu yang bermanfaat sebagai rujukan penelitian mendatang.

I.2. Rumusan Masalah

Dengan memperhatikan latar belakang permasalahan di atas, maka dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

Apakah ada perbedaan kadar malondialdehid pada DBD-TR dan DBD-R dan berapa kadar MDA yang dapat dijadikan biomarker renjatan pada DBD?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Untuk membandingkan kadar malondialdehid pada DBD-TR dan DBD-R dan menilai kadar MDA yang dapat dijadikan sebagai biomarker renjatan.

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar malondialdehid pada DBD-TR.
2. Mengukur kadar malondialdehid pada DBD-R.
3. Membandingkan kadar malondialdehid pada DBD-TR dan DBD-R
4. Menentukan titik potong kadar MDA pada DBD-TR dan DBD-R
5. Menentukan spesifitas dan sensitivitas kadar MDA pada penderita DBD anak

6. Menentukan *odd ratio* kadar MDA sebagai penanda renjatan pada DBD anak

1.4 Hipotesis

Kadar malondialdehid lebih tinggi pada pasien DBD-R dibandingkan dengan pasien DBD-TR.

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan akan memberikan manfaat sebagai berikut :

1. Ilmu pengetahuan

Memberikan informasi ilmiah dan pengembangan ilmu tentang kadar malondialdehid pada DBD-TR dan DBD-R dan sebagai data dasar yang dapat dijadikan rujukan untuk penelitian selanjutnya dalam hal melihat tingkat keparahan infeksi virus dengue sebelum menjadi DBD-TR ataupun DBD-R.

2. Aplikasi klinis

Jika terbukti terdapat peningkatan kadar malondialdehid pasien DBD berat / DBD-R) maka dapat dijadikan sebagai biomarker pada dengue berat / *severe dengue*, sehingga dapat dilakukan intervensi dini lebih intensif untuk mencegah terjadinya dengue berat (dengan pemberian suplementasi antioksidan sebagai tambahan dalam tatalaksana DBD).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Demam Berdarah Dengue

II.1.1. Definisi

Demam Berdarah Dengue adalah penyakit infeksi akut yang disebabkan VD dan ditandai oleh empat manifestasi klinik utama: demam tinggi, fenomena hemoragik, hepatomegali dan tanda-tanda kegagalan sirkulasi. Infeksi VD memberi gambaran klinik bervariasi dari asimtomatik, *undifferentiated febrile illness, dengue fever, Dengue Hemorrhagic Fever (DHF / DBD-TR)* dan *Dengue Shock Syndrome (DSS / DBD-R)* (Sutaryo, 1998, WHO, 2005)

Dengue shock syndrome atau demam berdarah dengue dengan renjatan (DBD-R) adalah sindrom penyakit infeksi VD yaitu DBD yang disertai gangguan fungsi sirkulasi misalnya nadi cepat, lemah sampai tidak teraba, tekanan nadi ≤ 20 mmHg, tekanan darah menurun sampai tidak terukur, tangan dan kaki serta kulit teraba dingin/lembab (Soegijanto, S., 2006, WHO 1999).

II.1.2. Epidemiologi

Kasus pertama demam berdarah dengue di Indonesia dicurigai di Surabaya pada tahun 1968 dan di Jakarta pada tahun 1969. Pada tahun 1993 DBD telah menyebar ke seluruh propinsi di Indonesia (Soedarmo, S.S.P., Garna, H., Hadinegoro, S.R.S., dkk., 2008., Satari, 2011). Sejak tahun 1968 angka kesakitan rata-rata DBD di Indonesia terus meningkat

dari 0,05 (1968) menjadi 8,14 (1973), 8,65 (1983) dan mencapai angka tertinggi pada tahun 1998 yaitu 35,19 per 100.000 penduduk dengan jumlah pasien sebanyak 72.133 orang (Soedarmo, S.S.P., Garna, H., Hadinegoro, S.R,S., dkk., 2008., Satari, 2011).

Morbiditas dan mortalitas demam berdarah dengue bervariasi dan dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain virulensi virus, kepadatan vektor, tingkat penyebaran VD dan prevalensi serotipe virus dengue dan kondisi meteorologi setempat. Di Indonesia pengaruh musim terhadap DBD tidak begitu jelas, namun secara garis besar jumlah kasus meningkat antara september sampai februari dengan puncaknya pada bulan januari. (Sumarmo, S., 2008).

II.1.3. Etiologi

Penyebab DBD adalah virus dengue termasuk grup B *Arthropod Borne Virus (Arboviruses)* dan dikenal sebagai genus *flavivirus*, family *flaviviridae* yang mempunyai empat jenis serotipe yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4 (Sumarmo, S., 2008).

Semua *flavivirus* memiliki kelompok *epitop* pada semua selubung protein yang menimbulkan *cross-reaction* (reaksi silang) pada uji serologi, hal ini menyebabkan diagnosis pasti dengan uji serologi sulit ditegakkan. Infeksi oleh satu serotipe, menimbulkan imunitas protektif terhadap serotipe virus tersebut, tetapi tidak ada *cross protective* terhadap serotipe virus yang lain. Sehingga infeksi dengan salah satu serotipe akan menimbulkan antibodi seumur hidup terhadap serotipe yang bersangkutan

tetapi tidak ada perlindungan terhadap serotipe yang lain (Soegianto, S., 2004).

II.1.4. Host (Manusia)

Host adalah manusia yang peka terhadap infeksi virus dengue. Ada beberapa faktor yang mempengaruhi kepekaan, antara lain :

1. Umur

Umur adalah salah satu faktor yang mempengaruhi kepekaan terhadap infeksi VD. Infeksi VD dapat ditemukan pada semua umur (Sutaryo, 2004). Di Indonesia, Filipina, Thailand dan Malaysia, anak-anak yang terserang DBD paling banyak berumur 5-9 tahun (Soedarmo, S.S.P, 2005). Mayoritas kasus pada anak (95%) terdapat pada umur di bawah 15 tahun, sedang pada bayi (< 12 bulan) sekitar 5% dari seluruh kasus DBD-TR/DBD-R (Nguyen, T.H., dkk., 2004).

2. Jenis Kelamin

Pada umumnya laki-laki dan perempuan mempunyai perbandingan yang sama (Shepherd, S., 2003). Di Indonesia tidak ada perbedaan kejadian DBD-TR dan DBD-R pada laki-laki dan perempuan (Soedarmo, S.S.P.,2005). Penelitian di Vietnam menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara jenis kelamin dengan respon antibodi VD dan produksi sitokin (IFN γ dan TNF- α) pada pasien DBD-TR/DBD-R (Nguyen ,T.H., dkk, 2004).

3. Gizi

Demam berdarah dengue lebih sering menyerang anak dengan gizi baik, hal ini berhubungan dengan peningkatan antibodi dan adanya reaksi antigen antibodi yang cukup baik pada anak dengan gizi baik, sehingga terjadi infeksi VD yang berat (Soedarmo, S.S.P.,2005, Soegijanto, S, 2004a). Pada penelitian di Vietnam, dilaporkan tidak terdapat hubungan antara respon antibodi dan produksi sitokin (IFN γ dan TNF- α) dengan malnutrisi atau tanpa malnutrisi pada pasien DBD-TR dan DBD-R (Nguyen, T.H., dkk., 2004).

4. Genetik

Pada penelitian di Jakarta ditemukan bahwa sistim histokompatibilitas (HLA) lokus B35, AW33, CW4 dan DR7 banyak dijumpai pada DBD-R sedangkan BW51, BW62 dan DRA banyak dijumpai pada kasus DBD-TR. Hal ini menimbulkan dugaan bahwa faktor genetik memegang peranan untuk timbulnya kasus renjatan (Sutaryo, 2004; Mathew, A., dkk., 1998).

5. Populasi

Kejadian DBD lebih tinggi di daerah yang berpenduduk padat oleh karena mudah terjadi penularan/transmisi virus dengue. Pertambahan jumlah penduduk tanpa disertai perbaikan dari segi kesehatan akan terus menjadi masalah di masa yang akan datang (Sutaryo, 2004).

6. Mobilitas

Mobilitas penduduk memegang peranan pada proses transmisi penularan VD. Transportasi yang semakin lancar, urbanisasi, pengungsi dan transmigrasi menyebabkan perpindahan orang dari daerah yang ada pasien DBD ke daerah yang tidak ada pasien DBD atau sebaliknya. Virus dengue yang ada dalam tubuh manusia akan beredar ke mana saja mengikuti manusia (Sutaryo, 2004).

II.1.5. Patogenesis

Patogenesis DBD menjadi obyek penelitian yang menarik, menantang dan masih kontroversial. Hal tersebut menunjukkan bahwa mekanisme yang sesungguhnya tentang patofisiologi, hemodinamik dan biokimia dari DBD belum sepenuhnya diketahui secara jelas (Sutaryo, 2004).

Ada dua teori yang digunakan untuk menjelaskan patogenesis DBD yaitu teori infeksi sekunder (*the secondary heterologous infection hypothesis*) dan teori virulensi virus. Kedua teori tersebut dibuat berdasarkan bukti epidemiologi dan laboratorium (Setiati, T.E., 2004).

Hingga kini sebagian besar sarjana masih menganut teori *the secondary heterologous infection hypothesis* atau *the sequential infection hypothesis* yang menyatakan bahwa DBD dapat terjadi apabila seseorang setelah terinfeksi virus dengue pertama kali mendapatkan infeksi kedua dengan virus dengue serotipe lain dalam jarak waktu 6 bulan sampai 5 tahun (Soedarmo, S.S.P., Garna, H., Hadinegoro, S.R.S., dkk, 2008).

Hipotesis ini akan lebih jelas bila dikemukakan sebagai berikut: (Soedarmo, S.S.P., Garna, H., Hadinegoro, S.R.S., dkk., 2008., Tumbelaka, 2006) Seseorang yang pernah mengalami infeksi dengue maka serum antibodinya akan menetralsir virus dengue yang serotipenya sama (homolog). Pada infeksi yang berikutnya dengan serotipe virus yang berbeda, antibodi yang heterolog yang sudah ada sebelumnya akan berikatan dengan serotipe virus infeksi yang baru, tetapi tidak menetralsirnya. *Antibody-dependent enhancement (ADE)* merupakan proses dari ikatan salah satu serotipe virus dengue dengan antibodi *non-neutralizing* (kompleks antigen antibodi) yang masuk ke dalam sel mononuklear sehingga terjadi peningkatan replikasi virus dan mengaktivasi monosit/makrofag. Monosit/makrofag yang teraktivasi mengeluarkan mediator vasoaktif, yaitu TNF- α (*Tumor Necrosis factor- α*), IL-1 (*Interleukin-1*) dan IL-12 (*Interleukin-12*) mengakibatkan peningkatan permeabilitas vaskuler dan manifestasi perdarahan.

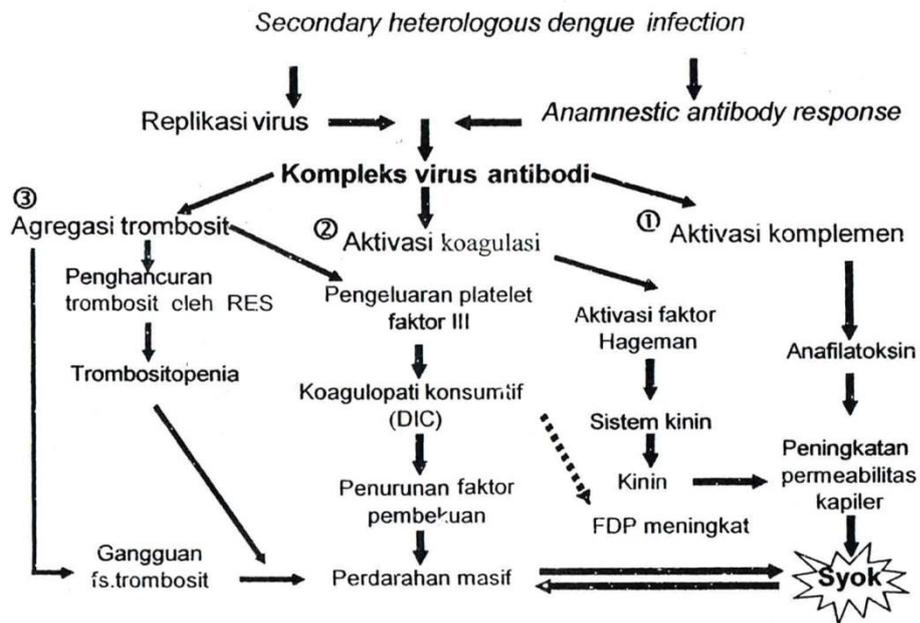
Efek biologi TNF- α adalah meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada permukaan endotel pembuluh darah yaitu *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) *selektin* dan *integrin ligand*, dan pada lekosit yaitu *selektin ligand* dan *integrin*. Ekspresi molekul adhesi tersebut akan menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Selain itu produksi TNF- α dalam jumlah yang besar dapat menghambat kontraktilitas miokard, menurunkan tekanan

darah (renjatan), trombosis intravaskuler dan ekspresi *tissue factor*. (Abbas, A.K., dan Lichtman, A.H., 2005).

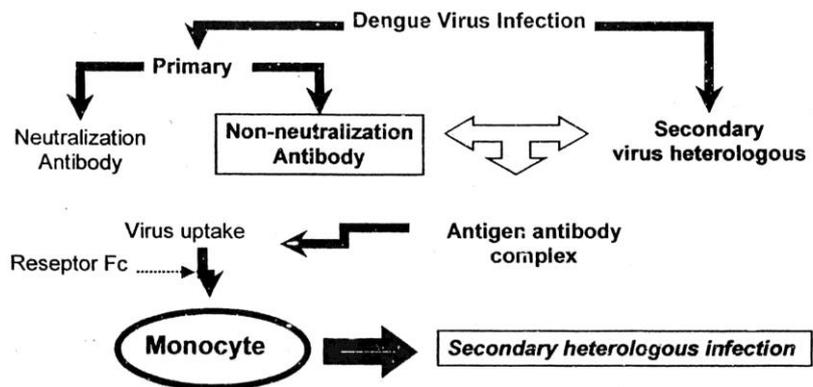
Peningkatan permeabilitas pembuluh darah akan menyebabkan perembesan plasma (*plasma leakage*) dari ruang intravaskuler ke ruang interstitial sehingga terjadi peningkatan hematokrit, hipoproteinemia, hipovolemia dan berkembang menjadi renjatan (WHO, 1999., Sutaryo, 2004., Soegijanto, S., 2006).

Kompleks imun (kompleks antigen antibodi) juga akan mengaktivasi komplemen jalur klasik. Aktivasi ini akan melepaskan *anafilatoksin* yaitu C3a dan C5a yang memacu sel mast dan basofil melepas histamin yang akan menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah (Baratwidjaja, 2006).

Teori virulensi virus mengenai patogenesis DBD mempunyai konsep dasar bahwa keempat serotipe virus dengue mempunyai potensi patogen yang sama dan gejala berat terjadi sebagai akibat serotipe virus dengue yang paling virulen (Soedarmo, S.S.P., Garna, H., Hadinegoro, S.R.S., dkk., 2008). Hipotesis ini menjelaskan bahwa timbulnya DBD tidak perlu dua kali infeksi, satu kali saja cukup bila virusnya virulen (Sutaryo, 2004).



Gambar 1. Patogenesis DBD (teori infeksi sekunder)



Gambar 2. Teori *antibodi dependent enhancement* (ADE).

II.1.6. Manifestasi Klinis

Infeksi VD pada manusia mengakibatkan spektrum manifestasi klinik yang bervariasi antara penyakit paling ringan (*mild undifferentiated febrile illness*), demam dengue (DD), DBD sampai DBD-R. Gambaran manifestasi

klinis yang bervariasi ini memperlihatkan sebuah fenomena gunung es, dengan kasus DBD dan DBD-R yang dirawat di rumah sakit sebagai puncak gunung es yang terlihat di atas permukaan laut, sedangkan kasus dengue ringan (*silent dengue infection* dan demam dengue) merupakan dasarnya (Satari, H.I., 2011., Soedarmo, S.S.P., Garna, H., Hadinegoro, S.R.S., dkk., 2008)

Demam berdarah dengue ditandai oleh 4 manifestasi klinis yaitu demam tinggi 2-7 hari, perdarahan terutama perdarahan kulit, hepatomegali dan kegagalan sirkulasi darah. Fenomena patofisiologi utama yang menentukan derajat penyakit dan membedakan DBD dan DD ialah peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah, menurunnya volume plasma, trombositopenia dan diatesis hemoragik (Soedarmo, S.S.P., Garna, H., Hadinegoro, S.R.S., dkk., 2008).

DBD didahului oleh demam mendadak disertai gejala klinik yang tidak spesifik seperti anoreksia, lemah, nyeri punggung, tulang, sendi dan kepala. Demam sebagai gejala utama terdapat pada semua kasus. Lama demam berkisar antara 2 – 7 hari (Soedarmo, S.S.P., Garna, H., Hadinegoro, S.R.S., dkk., 2008).

Manifestasi perdarahan pada DBD berupa perdarahan kulit, uji *tourniquet* positif, memar dan perdarahan pada tempat pengambilan darah vena. Jenis perdarahan yang terbanyak adalah perdarahan kulit seperti uji *tourniquet* positif, peteki, ekimosis dan perdarahan konjungtiva. Pemeriksaan *tourniquet* dapat memberikan hasil negatif atau positif lemah

selama masa syok. Peteki yang tersebar pada anggota gerak, muka seringkali ditemukan pada fase awal dari demam (Soegijanto, 2006., Soedarmo, S.S.P., Garna, H., Hadinegoro, S.R.S., dkk., 2008). Epistaksis dan perdarahan gusi jarang dijumpai, sedangkan perdarahan saluran pencernaan hebat lebih jarang lagi dan biasanya timbul setelah renjatan yang tidak dapat diatasi. Pada masa *konvalescens* seringkali ditemukan eritema pada telapak tangan/telapak kaki (Soedarmo, S.S.P., Garna, H., Hadinegoro, S.R.S., dkk., 2008).

Pembesaran hati pada umumnya dapat diraba pada permulaan penyakit dan pembesaran hati ini tidak sejajar dengan berat penyakit. Hati pada anak umur 4 tahun dan atau lebih dengan gizi baik biasanya tidak dapat diraba. Kewaspadaan perlu ditingkatkan apabila semula hati tidak teraba kemudian selama perawatan membesar dan atau pada saat masuk rumah sakit, hati sudah teraba dan selama perawatan menjadi lebih besar dan kenyal, hal ini merupakan tanda terjadinya syok. (Soedarmo, S.S.P., Garna, H., Hadinegoro, S.R.S., dkk., 2008).

Keadaan kegagalan sirkulasi ditandai dengan kulit pucat, teraba lembab dan dingin terutama pada ujung jari kaki, tangan dan hidung sedangkan kuku menjadi biru, nadi cepat dan lembut, kecil sampai tidak dapat diraba. Anak yang semula rewel, cengeng dan gelisah lambat laun kesadarannya menurun karena kegagalan sirkulasi serebral. Tekanan nadi menurun menjadi 20 mmHg atau kurang dan tekanan sistolik menurun sampai 80 mmHg atau lebih rendah. *Oliguria* sampai *anuria* terjadi karena

menurunnya perfusi darah ke arteri renalis (Soedarmo, S.S.P., Garna, H., Hadinegoro, S.R.S., dkk., 2008).

Pada kira-kira sepertiga kasus DBD setelah demam berlangsung beberapa hari, keadaan umum pasien tiba-tiba memburuk. Hal ini terjadi pada saat atau setelah demam turun, yaitu diantara hari sakit ke 3-7. Pasien seringkali mengeluh nyeri di daerah perut saat sebelum syok timbul. Syok yang terjadi selama periode demam, biasanya mempunyai prognosis buruk. Tatalaksana syok harus dilakukan secara tepat, oleh karena bila tidak pasien dapat masuk dalam syok berat (*profound shock*), tekanan darah tidak dapat diukur dan nadi tidak dapat diraba. Tatalaksana syok yang tidak adekuat akan menimbulkan komplikasi asidosis metabolik, hipoksia dan perdarahan gastrointestinal hebat. Sebaliknya, dengan pengobatan tepat (begitu pula pada kasus syok berat) masa penyembuhan cepat sekali terjadi. (Soedarmo, S.S.P., Garna, H., Hadinegoro, S.R.S., dkk., 2008).

Klasifikasi kasus yang disepakati sekarang berdasarkan panduan terbaru WHO 2009 adalah:

1. Dengue tanpa tanda bahaya (*dengue without warning signs*),
2. Dengue dengan tanda bahaya (*dengue with warning signs*), dan
3. Dengue berat (*severe Dengue*)

Kriteria dengue tanpa/dengan tanda bahaya :

Dengue probable :

- a. Bertempat tinggal di/bepergian ke daerah endemik dengue
- b. Demam disertai 2 dari hal berikut :

1. Mual, muntah
 2. Ruam
 3. Sakit dan nyeri kepala
 4. Uji torniket positif
 5. Lekopenia
 6. Adanya tanda bahaya
- c. Tanda bahaya adalah :
1. Nyeri perut terus-menerus
 2. Muntah berkepanjangan
 3. Terdapat akumulasi cairan
 4. Perdarahan mukosa
 5. Letargi, lemah
 6. Pembesaran hati > 2 cm
 7. Kenaikan hematokrit seiring dengan penurunan jumlah trombosit yang cepat. (WHO, 2009)

Kriteria dengue berat:

1. Kebocoran plasma berat, yang dapat menyebabkan renjatan (DBD-R), akumulasi cairan dengan distress pernafasan.
2. Perdarahan hebat, sesuai pertimbangan klinisi
3. Gangguan organ berat, hepar (AST atau ALT \geq 1000, gangguan kesadaran, gangguan jantung dan organ lain). (WHO, 2009)

II.1.7. Laboratorium

Pemeriksaan darah lengkap harus selalu dilakukan pada pasien DBD, hampir 70% pasien memperlihatkan leukopeni ($< 5000/\mu\text{l}$), yang akan kembali normal sewaktu memasuki fase penyembuhan pada hari sakit ke-6 atau ke-7 (Satari, H.I., 2011)

Pemeriksaan serial darah rutin yang memperlihatkan turunnya jumlah leukosit, trombosit dan peningkatan nilai hematokrit, yang menunjukkan adanya perubahan hemostatik dan bocornya plasma merupakan petanda penting dini diagnosis DBD (Satari, H.I., 2011).

Penurunan jumlah trombosit $< 100.000/\mu\text{l}$ ditemukan antara hari sakit ke 3-7. Peningkatan hematokrit (hemokonsentrasi) dapat dilihat dari peningkatan nilai hematokrit $\geq 20\%$. dibandingkan dengan nilai hematokrit pada masa sebelum sakit atau masa *konvalescens*. Peningkatan kadar hematokrit merupakan bukti adanya kebocoran plasma, walau dapat terjadi pula pada kasus derajat ringan meskipun tidak sehebat pada keadaan syok (Soedarmo, S.S.P., Garna, H., Hadinegoro, S.R.S., dkk., 2008).

Saat ini uji serologi Dengue IgM dan IgG seringkali diperiksa. Pada infeksi primer, IgM akan muncul dalam darah hari ke-3 dan mencapai puncaknya pada hari ke-5 dan kemudian menurun serta menghilang setelah 60-90 hari. IgG baru muncul kemudian dan terus ada dalam darah. Pada infeksi sekunder, IgM (70%) dan IgG (90%) dapat terdeteksi lebih dini yaitu pada hari ke-2. Bila ditemukan hasil IgM dan IgG negatif, tetapi gejala tetap menunjukkan kecurigaan DBD, dianjurkan untuk mengambil sampel

kedua dengan jarak 3-5 hari bagi infeksi primer dan 2-3 hari bagi infeksi sekunder. (Satari, H.I., 2011).

II.1.8. Diagnosis

Untuk menegakkan diagnosis klinis DBD, WHO (1997) menentukan beberapa patokan gejala klinis dan laboratorium. (Satari, H.I., 2011., Soedarmo, S.S.P., Garna, H., Hadinegoro, S.R.S., dkk., 2008).

Gejala klinis :

1. Demam tinggi, mendadak dan terus menerus selama 2-7 hari.
2. Manifestasi perdarahan baik melalui *uji tourniquet* positif ataupun bentuk perdarahan lain berupa peteki, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis dan atau melena.
3. Hepatomegali.
4. Renjatan yang ditandai dengan nadi cepat dan lemah sampai tidak teraba, tekanan nadi menyempit (≤ 20 mmHg) atau hipotensi (sistol ≤ 80 mmHg) sampai tak terukur disertai kulit dingin, lembab dan gelisah.

Laboratorium

1. Trombositopenia : trombosit kurang dari $100.000/\text{mm}^3$ disertai waktu perdarahan memanjang
2. Hemokonsentrasi (peningkatan nilai hematokrit $\geq 20\%$).

Ditemukannya dua atau tiga patokan klinis disertai trombositopenia dan hemokonsentrasi sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DBD. Dengan patokan ini 87% kasus tersangka DBD dapat didiagnosis dengan tepat, yang dibuktikan oleh pemeriksaan serologis.

Diagnosis definitif infeksi VD hanya dapat dilakukan di laboratorium dengan cara isolasi virus, deteksi antigen virus atau RNA dalam serum atau jaringan tubuh, dan deteksi antibodi spesifik dalam serum pasien. Dikenal 5 jenis uji serologik yang biasa dipakai untuk menentukan adanya infeksi VD, yaitu (WHO, 2005) :

1. Uji hemaglutinasi inhibisi (*Haemagglutination Inhibition test = HI test*)
2. Uji komplemen fiksasi (*Complement Fixation test = CF test*)
3. Uji netralisasi (*Neutralization test = NT test*)
4. IgM Elisa (*Mac Elisa*).
5. IgG Elisa.

Pembagian Derajat DBD Menurut WHO (1997)

- Derajat I : Demam disertai gejala tidak khas dan satu-satunya manifestasi perdarahan adalah uji *tourniquet* positif.
- Derajat II : Derajat I disertai perdarahan spontan di kulit dan atau perdarahan lain.
- Derajat III : Ditemukannya kegagalan sirkulasi yaitu nadi cepat dan lemah, tekanan nadi menurun (≤ 20 mmHg) atau hipotensi disertai kulit dingin, lembab dan pasien menjadi gelisah.
- Derajat IV : syok berat, nadi tidak dapat diraba dan tekanan darah tidak dapat diukur.

II.1.9. Penatalaksanaan

Tatalaksana DBD dibagi menjadi 3 bagian yaitu 1) Tersangka DBD, 2) kasus DBD derajat I & II, 3) kasus DBD derajat III & IV.

1. Tersangka DBD

Bila pasien hanya mengeluh demam, tetapi keingingan makan dan minum masih baik. Untuk mengatasi demam tinggi yang mendadak diberikan obat analgetik paracetamol 10 – 15 mg/kg BB setiap 6-8 jam diulang jika demam masih diatas 38,5 °C. Salisilat tidak dianjurkan karena mempunyai resiko terjadinya penyulit perdarahan dan asidosis. Sebagian besar kasus DBD yang berobat jalan ini adalah kasus DBD yang menunjukkan manifestasi demam hari pertama dan hari kedua tanpa menunjukkan penyulit lainnya. Apabila pasien DBD ini menunjukkan manifestasi penyulit hipertermi dan konvulsi sebaiknya kasus ini dianjurkan di rawat inap. (Kemenkes, 2007)

2. DBD derajat I & II

Pada hari ke 3, 4, dan 5 demam dianjurkan rawat inap karena resiko terjadinya renjatan. Apabila pasien tidak dapat minum atau muntah terus menerus, sebaiknya diberikan infus NaCL 0,45% : dekstrosa 5% dipasang dengan tetesan rumatan sesuai berat badan. Disamping itu perlu dilakukan pemeriksaan Ht, Hb 6 jam dan trombosit setiap 2 jam. Apabila selama observasi keadaan umum membaik yaitu anak nampak tenang, tekanan nadi kuat, tekanan darah stabil, diuresis cukup, dan kadar Ht cenderung turun minimal dalam 2 kali pemeriksaan berturut-turut, maka tetesan dikurangi menjadi 5 ml/kgBB/jam. Apabila dalam observasi selanjutnya tanda vital tetap stabil, tetesan dikurangi menjadi 3ml/kgBB/jam dan akhirnya cairan dihentikan setelah 24-48

jam. Apabila pada tindak lanjut telah terjadi perbaikan klinis dan laboratorium, anak dapat dipulangkan. Tetapi bila kadar Ht cenderung naik dan trombosit menurun, anak tampak gelisah, nafascepat (distres pernafasan), frekuensi, nadi meningkat, diuresis kurang, tekanan nadi < 20 mmHg memburuk, disertai peningkatan Ht, maka tetes dinaikkan menjadi 10 ml/kgBB/jam, setelah 1 jam tidak ada perbaikan tetes dinaikkan menjadi 15 ml/kgBB/jam. (Kemenkes, 2007).

3. DBD dengan renjatan (DBD derajat III dan IV)

Derajat IV : infus kristaloid (ringer laktat/asetat) diguyur atau dapat dibolus 100 – 200 ml (bila jumlah tetesan yang diharapkan tidak tercapai) sampai nadi teraba dan tensi mulai terukur dalam 15-30 menit.

Derajat III : infus kristaloid(ringer laktat/asetat) dengan kecepatan tetesan 20 ml/kgBB/jam. Setelah renjatan teratasi, tekanan sistolik >90 mmHg, nadi jelas teraba, amplitudo nadi cukup besar maka kecepatan tetesan diubah 10 ml/kgBB/jam selama 4-6 jam. Bila keadaan umum tetap baik, jumlah cairan yang diberikan disesuaikan dengan keadaan klinik dan nilai hematokrit yaitu biasanya sekitar 5-7 ml/kgBB/jam (1,5 – 2 tetes/kgBB/menit) dan jenis cairan ringer asetat : dextrose 5% = 1 : 1. infus dipertahankan 48 jam setelah renjatan teratasi.

Pada keadaan pasien dengan renjatan berat atau renjatan tidak teratasi, yang dengan pengobatan infus dengan cara dan kecepatan yang dianjurkan dalam satu jam tidak memberi respon, dapat diberikan cairan plasma atau pengganti plasma (ekspander plasma/Dextran L) dengan

kecepatan 10 – 20 ml/kgBB/jam dan maksimal 20 – 30 ml/kgBB/hari. Disini dipasang 2 infus, satu untuk ringer asetat dan satu lagi untuk Dextran (Setiati, T.E., 2006).

Apabila syok masih belum teratasi, pasang CVP untuk mengetahui kebutuhan cairan dan pasang kateter urin untuk mengetahui jumlah urin. Apabila CVP normal (> 10 mmH₂O), maka diberikan dopamin. Terapi suportif lainnya yaitu pemberian Oksigen 2-4 liter/menit pada DBD dengan renjatan dan koreksi asidosis metabolik dan elektrolit. (Kemenkes, 2007)

II.1.10. Prognosis

Prognosis DBD sangat tergantung pada pengenalan awal terjadinya perembesan plasma yang dapat diketahui dari peningkatan kadar hematokrit dan penurunan jumlah trombosit (Soedarmo, S.S.P., dkk., 2002). Ada beberapa keadaan yang merupakan petunjuk prognosis buruk pada pasien DBD-TR dan DBD-R, antara lain:

1. Keterlambatan diagnosis. Seringkali terdapat kesulitan dalam menentukan diagnosis dengan menggunakan kriteria WHO, misalnya pada pasien dengan anemia dan terdapat gejala yang tidak spesifik (Soedarmo, S.S.P., dkk., 2002)
2. Keterlambatan mendapat penanganan oleh karena pasien telah mengalami renjatan di rumah sehingga menyebabkan renjatan yang berkepanjangan dan irreversibel (Laksono, I.S., 2007).
3. Renjatan yang tidak teratasi dalam 1 jam pertama tatalaksana karena kebocoran vaskuler yang hebat atau tata laksana renjatan yang tidak

adekuat, sehingga akan menimbulkan komplikasi asidosis metabolik, hipoksia dan perdarahan gastrointestinal yang hebat (Soedarmo, S.S.P., dkk., 2002).

4. DBD-R dengan jumlah trombosit $< 50.000 \text{ mm}^3$, gangguan faktor pembekuan darah dan *Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)* akan menyebabkan perdarahan hebat gastrointestinal (hematemesis dan melena) (Soegijanto, S., 2006).
5. DBD-TR atau DBD-R disertai kesadaran menurun dengan atau tanpa kejang disebut ensefalopati DBD. Ensefalopati DBD diduga akibat disfungsi hati, edema otak, perdarahan kapiler serebral dan kelainan metabolik (Laksono, I.S., 2007).

II.2 Malondialdehid

II.2.1. Radikal Bebas

Radikal bebas adalah suatu molekul atau ion yang mengandung satu elektron yang tidak berpasangan. Senyawa ini merupakan zat antara yang berusia pendek, sangat reaktif dan berenergi tinggi, sehingga memiliki kecenderungan menarik elektron dari molekul lainnya dan memicu reaksi berantai. Radikal bebas dihasilkan dari pemutusan ikatan kovalen secara homolitik dimana terbentuk dua fragmen yang memiliki elektron tak berpasangan dan bersifat radikal (Lobo V dkk., 2010).

Radikal bebas dapat didefinisikan sebagai molekul atau fragmen molekul yang mengandung satu atau lebih elektron pada atom atau molekul

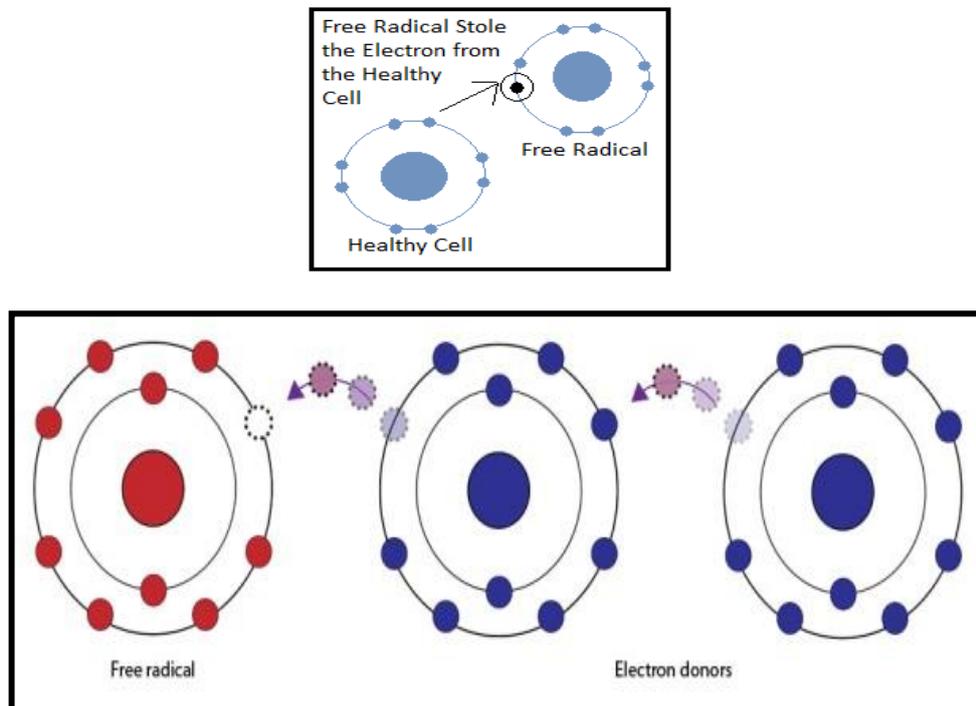
orbital. Dalam konsentrasi yang tinggi, radikal bebas akan membentuk stres oksidatif, suatu proses penghancuran yang dapat merusak seluruh sel tubuh. Proses kerusakan tubuh ini terjadi bila tidak diimbangi dengan kadar antioksidan tubuh yang baik. Radikal bebas merupakan molekul yang kehilangan satu atau lebih elektron pada permukaan kulit luarnya. Contohnya, O_2 merupakan struktur normal dengan elektron yang lengkap dari oksigen. Bila kehilangan elektronnya, struktur kimianya berubah menjadi O_2^- atau dinamakan superoksida yang merupakan salah satu radikal bebas (Pham-Huy dkk., 2008).

Atom terdiri dari nukleus, proton, dan elektron. Jumlah proton (bermuatan positif) dalam nukleus menentukan jumlah dari elektron (bermuatan negatif) yang mengelilingi atom tersebut. Elektron mengelilingi, atau mengorbit sebuah atom dalam satu atau lebih lapisan. Jika satu lapisan penuh, elektron akan mengisi lapisan kedua. Lapisan kedua akan penuh jika telah memiliki 8 elektron, dan seterusnya. Gambaran struktur terpenting sebuah atom dalam menentukan sifat kimianya adalah jumlah elektron pada lapisan luarnya. Suatu bahan yang elektron lapisan luarnya penuh tidak akan terjadi reaksi kimia. Karena atom-atom berusaha untuk mencapai keadaan stabilitas maksimum, sebuah atom akan selalu mencoba untuk melengkapi lapisan luarnya dengan:

1. Menambah atau mengurangi elektron untuk mengisi maupun mengosongkan lapisan luarnya.

2. Membagi elektron-elektronnya dengan cara bergabung bersama atom yang lain dalam rangka melengkapi lapisan luarnya.

Atom sering kali melengkapi lapisan luarnya dengan cara membagi elektron-elektron bersama atom yang lain. Dengan membagi elektron, atom-atom tersebut bergabung bersama dan mencapai kondisi stabilitas maksimum untuk membentuk molekul. Oleh karena radikal bebas sangat reaktif, maka mempunyai spesifitas kimia yang rendah sehingga dapat bereaksi dengan berbagai molekul lain, seperti protein, lemak, karbohidrat, dan DNA. Dalam rangka mendapatkan stabilitas kimia, radikal bebas tidak dapat mempertahankan bentuk asli dalam waktu lama dan segera berikatan dengan bahan sekitarnya. Radikal bebas akan menyerang molekul stabil yang terdekat dan mengambil elektron, zat yang terambil elektronnya akan menjadi radikal bebas juga sehingga akan memulai suatu reaksi berantai, yang akhirnya terjadi kerusakan pada sel tersebut (Lobo V dkk., 2010).



Gambar 3. Radikal bebas

Radikal bebas dapat terbentuk in-vivo dan in-vitro secara:

1. Pemecahan satu molekul normal secara homolitik menjadi dua.
Proses ini jarang terjadi pada sistem biologi karena memerlukan tenaga yang tinggi dari sinar ultraviolet, panas, dan radiasi ion.
2. Kehilangan satu elektron dari molekul normal.
3. Penambahan elektron pada molekul normal.

Pada radikal bebas, elektron yang tidak berpasangan tidak mempengaruhi muatan elektrik dari molekulnya, dapat bermuatan positif, negatif ataupun netral (Droge W., 2002).

II.2.2. Tipe Radikal Bebas

Radikal bebas terpenting dalam tubuh adalah radikal derivat dari oksigen yang disebut kelompok oksigen reaktif (*reactive oxygen species/ROS*), termasuk di dalamnya adalah triplet ($3O_2$), tunggal (singlet/ $1O_2$), anion superoksida (O_2^-), radikal hidroksil ($-OH$), nitrit oksida (NO^-), peroksinitrit ($ONOO^-$), asam hipoklorus ($HOCl$), hidrogen peroksida (H_2O_2), radikal alkoxy (LO^-), dan radikal peroksil (LO_2). Radikal bebas yang mengandung karbon (CCL_3^-) yang berasal dari oksidasi radikal molekul organik. Radikal yang mengandung hidrogen hasil dari penyerangan atom H (H^-). Bentuk lain adalah radikal yang mengandung sulfur yang diproduksi dari oksidasi 4 glutathion menghasilkan radikal thiy ($R-S^-$). Radikal yang mengandung nitrogen juga ditemukan misalnya radikal fenyldiazine (Husain N dkk., 2012).

Kelompok Oksigen Reaktif	
O_2^-	Radikal superoksida (<i>Superoxide Radical</i>)
$-OH$	Radikal hidroksil (<i>Hydroxyl Radical</i>)
ROO^-	Radikal peroksil (<i>Peroxyl Radical</i>)
H_2O_2	Hidrogen Peroksida (<i>Hydrogen peroxide</i>)
1O_2	Oksigen tunggal (<i>Single oxygen</i>)
NO	Nitrit oksida (<i>Nitric oxide</i>)
$ONOO$	Nitrit peroksida (<i>Nitric peroxide</i>)
$HOCl$	Asam hipoklor (<i>Hypochlorous acid</i>)

Tabel 1. Jenis ROS

II.2.3. Sumber Radikal Bebas

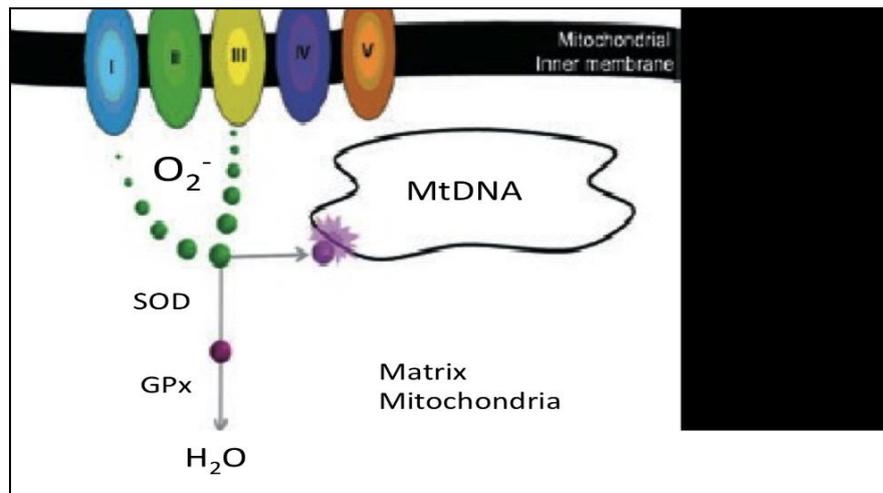
Radikal bebas dapat berasal dari:

1. Endogen

Senyawa radikal dapat berasal dari proses biologis normal namun bisa terdapat dalam jumlah berlebihan. Radikal dari sistem biologi terlibat dalam penggunaannya dalam metabolisme asam arakhidonat melalui biosintesis eikosanoid, sebagai senyawa antara dan atau produk dalam reaksi yang dikatalisis enzim, misalnya pada rantai transpor elektron di mitokondria, dan bagian dari respon jaringan dalam melawan mikroorganisme. Selain itu juga dapat berasal dari faktor NO dan iskemia reperfusi yang melibatkan metabolisme xantin oleh xantin oksidase.

- Mitokondria :

Diantara berbagai organel dalam sel, mitokondria adalah tempat utama pembentukan ROS selama proses metabolisme normal. Beberapa studi meyakini bahwa 90% pembentukan ROS dihasilkan di mitokondria (Fletcher AE., 2010). Umumnya, mitokondria merupakan sumber yang paling penting dari ROS dimana produksi ROS seluler berlangsung secara terus menerus. Hal ini merupakan hasil dari transpor rantai elektron yang terletak di membran mitokondria, yang penting untuk produksi energi dalam sel (Valco dkk.,2006).



Gambar 4. Pembentukan ROS di Mitokondria

Rangkaian transport elektron fosforilasi oksidatif dalam mitokondria menghasilkan ROS sebagai hasil samping yang tidak dapat dihindari. Rangkaian transport elektron tersebut meliputi kompleks satu sampai empat dan ATP sintase yang terletak pada membran dalam mitokondria. Kurang lebih 80% superoksida yang terbentuk pada kompleks I dan III, dilepas pada ruang diantara membran dalam mitokondria, sedangkan 20% sisanya dilepas ke matriks mitokondria. Permeabilitas *transition pore mitochondria* (PTPM) di membran luar mitokondria memungkinkan superoksida bocor ke sitoplasma, yang kemudian diubah menjadi H_2O_2 baik di matriks mitokondria atau di sitoplasma oleh SOD. Berbagai data mutakhir menunjukan bahwa hidrogen peroksida dapat menembus membran sel melalui aquaporin spesifik seperti aquaporin 8. Aquaporin 8 telah dapat dideteksi pada membran dalam mitokondria dan menunjukan fungsi sebagai saluran air dan hidrogen peroksida.

- Peroksisom

Peroksisom merupakan tempat kedua terbanyak dalam memproduksi radikal bebas. Pada saat berlangsungnya proses transpor elektron, terbentuk O_2 dan H_2O_2 . Autooksidasi dari sitokrom P-450 dan oksidasi dari NADPH oleh NADPH dehidrogenase akan memicu terbentuknya O_2^- . Aktivasi nukleofil melalui proses reduksi oleh flavin monooxygenase sistem merupakan proses lain terbentuknya ROS di mikrosom (Cederbaum Al., 2015). Di dalam organel respirasi, superoksi dan hidrogen peroksida dibentuk dari reaksi yang dikatalisis oleh enzim xanthin oksidase pada matriks dan membran peroksisom.

- Enzim

Beberapa enzim dapat memproduksi O_2^- dalam sel. Dalam keadaan hipoksia, oksidase xantine dan hipoxantine oleh xantine oksidase menghasilkan O_2^- yang akan memicu kerusakan sel. Indole amine dioxigenase, enzim yang umumnya terdapat di jaringan kecuali di hati, terlibat dalam pembentukan O_2^- . Tryptophan dehydrogenase yang terdapat di sel hati juga memproduksi O_2^- ketika bereaksi dengan triptofan (Murphy MP., 2009).

- Makrofag

Makrofag dapat memproduksi ROS dalam perannya melawan mikroorganisme, partikel asing dan stimulus-stimulus lain. Aktivasi fagosit memicu suatu *respiratory burst*, yang ditandai dengan peningkatan *uptake* O_2 , metabolisme glukosa dan penggunaan NADPH. NADPH-oksidas mengkatalisis reaksi tersebut, dan memicu pembentukan ROS (Bae YS

dkk., 2009), menghasilkan superoksida dan halogen radikal sebagai agen yang sitotoksik untuk membunuh mikroorganisme yang telah di fagosit (Halliwell B.,2006).

2. Eksogen

Senyawa radikal yang berasal dari lingkungan misalnya radiasi, asap rokok, senyawa pencemar lingkungan, makanan olahan, olahraga yang berlebihan, dan obat-obatan. Konsumsi lemak yang berlebihan khususnya lemak tidak jenuh sangat berpotensi menimbulkan radikal bebas. Lemak tidak jenuh mudah sekali dioksidasi atau terserang radikal hidroksil membentuk radikal lemak peroksida. Oksigen berlebihan saat beraktivitas masuk melalui pernafasan lalu menyebabkan reaksi yang kompleks dalam tubuh dan menghasilkan produk-produk sampingan berupa radikal bebas atau muncul dalam metabolisme normal lemak.

- Obat-obatan

Beberapa macam obat dapat meningkatkan produksi radikal bebas dalam bentuk peningkatan tekanan oksigen. Bahan-bahan tersebut bereaksi bersama hiperoksida dapat mempercepat tingkat kerusakan. Termasuk di dalamnya antibiotika kelompok quinolon atau berikatan logam untuk aktifitasnya (nitrofurantoin), obat kanker seperti bleomycin, anthracyclines (adriamycin), dan methotrexate, yang memiliki aktifitas pro-oksidan. Selain itu, radikal juga berasal dari fenilbutason, beberapa asam fenamat dan komponen aminosalisilat dari sulfasalasin dapat

menginaktifasi protease, dan penggunaan asam askorbat dalam jumlah banyak mempercepat peroksidasi lemak (Conklin., 2004).

- Radiasi

Radioterapi memungkinkan terjadinya kerusakan jaringan yang disebabkan oleh radikal bebas. Radiasi elektromagnetik (sinar X, sinar gamma) dan radiasi partikel (partikel elektron, photon, neutron, alfa dan beta) menghasilkan radikal primer dengan cara memindahkan energinya pada komponen seluler seperti air. Radikal primer tersebut dapat mengalami reaksi sekunder bersama oksigen yang terurai atau bersama cairan seluler (Conklin., 2004).

II.2.4. Stres Oksidatif

Stress oksidatif didefinisikan sebagai sebagai suatu keadaan dimana terdapat ketidakseimbangan antara proses oksidasi oleh radikal bebas dan proses penetralan oleh antioksidan dalam tubuh. Pada keadaan stress oksidatif terbentuk *reactive oxygen species* (ROS) yang terdiri dari radikal bebas oksigen (superoksida) dan derivatnya (radikal hidroksil) yaitu O_2^- , OH dan H_2O_2 . (Yoshikawa T dkk., 2002).

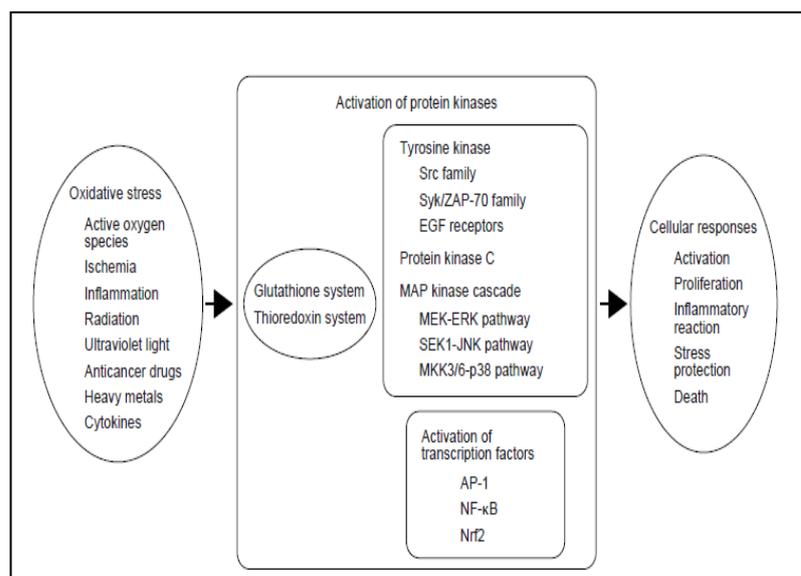
Stres oksidatif adalah gangguan dalam keseimbangan antara radikal bebas (FR), *reactive oxygen species* (ROS), dan mekanisme pertahanan antioksidan endogen (Vishal dkk.,2005), atau yang lebih sederhana, adalah gangguan dalam keseimbangan antara oksidan–antioksidan (Chandra J dkk.,2000). Baik oksidan dan antioksidan sama-sama penting untuk metabolisme normal, transduksi sinyal dan regulasi fungsi seluler. Oleh

karena itu, setiap sel dalam tubuh manusia mempertahankan kondisi homeostasis antara oksidan dan antioksidan (Poli G dkk.,2004).

Stres oksidatif dapat mengakibatkan cedera pada semua komponen seluler yang penting seperti protein, DNA dan membran lemak, yang dapat menyebabkan kematian sel. Stres oksidatif telah terbukti terlibat dalam berbagai proses fisiologis dan patologis, termasuk pada kerusakan DNA, proliferasi, adhesi dan kelangsungan hidup sel. Bahkan terdapat beberapa penelitian yang memberikan bukti kuat terhadap keterlibatan stres oksidatif pada proses karsinogenesis (Chen X. dkk, 2012, Birben dkk, 2012, Athar M., 2002).

ROS tidak hanya memiliki efek sitotoksik, tetapi juga memiliki peran penting dalam modulasi *messenger* yang mengatur fungsi penting dari membran sel, yang untuk pertahanan hidup. Hal ini mempengaruhi status redoks intraseluler, NF- κ B. Mitokondria dianggap sebagai sumber utama dari ROS. Dalam sel yang kurang mitokondria, kerusakan yang disebabkan oleh TNF- α dan NF- κ B yang tergantung pada produksi IL-6 ditekan. Ini juga telah menunjukkan bahwa antimycin A, suatu inhibitor dari *mitochondrial electron transport*, meningkatkan jumlah ROS intraseluler dan juga meningkatkan aktivasi dari NF- κ B. Dalam sel yang mengalami istirahat, NF- κ B terikat dengan I κ B dan tetap tinggal dalam sitoplasma. Sinyal ekstraseluler menyebabkan disosiasi dari 2 molekul dan I κ B menjadi terurai kemudian NF- κ B akan berpindah ke nukleus dan mengaktifkan transkripsi (Teppo HR., 2017, Bowie dan O'neil, 2000).

Kaskade fosforilasi yang menghasilkan kompleks NF- κ B/ I κ B telah terbukti tergantung pada interaksi antar protein yang berasal dari aktivasi reseptor IL-1 dan reseptor TNF. Aktivasi NF- κ B membutuhkan sinyal yang berasal dari *active oxygen species*. Keterlibatan *active oxygen species* dalam pelepasan NF- κ B sebagian disebabkan oleh I κ B yang mengalami fosforilasi melalui sekelompok kinase yang terlibat dalam kaskade fosforilasi. Induksi thioedoksin oleh *active oxygen species* juga terlibat dalam aktivasi NF- κ B, karena thioedoksin memberikan NF- κ B kemampuan untuk mengikat DNA dalam proses yang diatur oleh reaksi redoks. NF- κ B tampaknya menjadi kunci faktor transkripsi untuk menjelaskan hubungan stres oksidatif dengan berbagai macam penyakit yang berkaitan dengan gaya hidup dan mengidentifikasi mekanisme yang tepat yang terlibat mengarah pada pengembangan terapi baru untuk berbagai penyakit (Choudhary, 2013, Viatour P., dkk, 2005, Masutani, dkk, 2007).



Gambar 5. Stres oksidatif dan respon seluler

ROS adalah molekul yang tidak berpasangan dan oleh karena itu sangat tidak stabil dan sangat reaktif. ROS hanya dapat bertahan dalam hitungan *millisecond* (10^{-9} - 10^{-12}) sebelum bereaksi dengan molekul lain untuk menstabilkan dirinya (Lobo, 2010). Diketahui berbagai macam ROS, namun yang paling banyak dipelajari karena efeknya yang berbahaya dan merusak adalah superoksida ($O^{\cdot-}$), hidroksil (OH), dan perhidroksil (O_2H) (Katakwar dkk, 2016, Das K dan Aryadeep R, 2014).

Kerusakan jaringan akibat serangan ROS dikenal dengan stres oksidatif, sedangkan faktor yang dapat melindungi jaringan terhadap ROS disebut antioksidan. Berbagai jaringan yang dapat mengalami kerusakan akibat ROS diantaranya adalah DNA, lemak dan protein (Birben E, dkk, 2012, Bhattacharyya, 2014).

Interaksi ROS dengan basa dari DNA dapat merubah struktur kimia DNA, apabila tidak direparasi akan mengalami mutasi yang dapat diturunkan, terutama bila terjadi pada DNA sel germinal baik di dalam ovarium maupun di testis, sedangkan kerusakan DNA pada sel somatik dapat mengarah pada inisiasi keganasan. Reaksi ROS terhadap lemak tidak jenuh membran sel dan plasma lipoprotein menyebabkan pembentukan lemak peroksida (malondialdehid) yang secara kimiawi dapat memodifikasi protein dan basa asam nukleat. Selain itu ROS secara kimia juga dapat memodifikasi langsung asam amino dalam protein, sehingga tidak lagi dikenal sebagai milik sendiri (*self*) tetapi sebagai *nonself* oleh sistem imun. Antibodi yang dihasilkan juga akan bereaksi silang dengan

protein dari jaringan normal, sebagai awal dari munculnya berbagai macam penyakit autoimun (Birben E, dkk, 2012, Bhattacharyya, 2014).

Modifikasi kimia dalam protein dan lemak pada lipoprotein (LDL) menyebabkan LDL tidak lagi dapat dikenal oleh reseptor LDL hati, akibatnya LDL tidak dapat dibersihkan oleh hati. Sebaliknya, LDL akan diambil oleh reseptor makrofag, yang kemudian membuat makrofag mempunyai ukuran lebih besar dan menginfiltrasi lapisan pembuluh darah di bawah endothelium, terutama bila sudah terjadi kerusakan endothelium sebelumnya. Infiltrasi LDL tersebut kemudian ditutup oleh akumulasi kolesterol yang tidak teresterifikasi.

Keadaan ini menyebabkan plak aterosklerosis berkembang, sehingga pembuluh darah menjadi tersumbat. Selain itu kerusakan tirosin residu dalam protein akibat ROS juga dapat mengarahkan pembentukan dihidroksiphenilalanin yang selanjutnya mampu bereaksi secara non enzimatis untuk membentuk radikal bebas baru. (Elahi M, 2009, Phaniendra dkk, 2015, dr Groot LJ, dkk, 2000).

Salah satu penyebab kerusakan sel atau jaringan adalah karena terjadinya stress oksidatif oleh radikal bebas. Sistem biologi dapat terpapar oleh radikal bebas baik yang terbentuk endogen oleh proses metabolisme tubuh maupun eksogen seperti pengaruh radiasi ionisasi. Radikal bebas bersifat sangat reaktif, dapat menimbulkan perubahan biokimiawi dan merusak berbagai komponen sel hidup seperti protein, lemak, karbohidrat dan nukleat. Membran sel terutama terdiri dari komponen-komponen

lemak. Serangan radikal bebas terhadap komponen lemakakan menimbulkan reaksi peroksidasi lemak yang menghasilkan produk yang bersifat toksik terhadap sel. Dengan bertambahnya usia, kerusakan sel akibat stres oksidatif tadi menumpuk selama bertahun-tahun sehingga terjadi penyakit-penyakit degeneratif, keganasan, kematian sel-sel vital tertentu yang pada akhirnya akan menyebabkan proses penuaan (Elahi M, 2009, Phaniendra dkk, 2015, dr Groot LJ, dkk, 2000).

Akibat serangan radikal bebas maka akan terbentuk produk oksidatif yang sering digunakan sebagai *marker* untuk menilai stress oksidatif, dengan penilaian yang akurat terhadap *marker* tersebut dapat diketahui kondisi patologis yang terjadi pada tubuh seseorang. *Biomarker* dapat ditemukan dalam darah, urin, dan cairan tubuh lainnya. Beberapa *marker*/petanda yang digunakan adalah malondialdehid (MDA), 4-hidroksinenal akibat peroksidasi lemak, isoprostan akibat kerusakan asam arakidonat, 8-hidroksiguanin dan thiaminglikol akibat kerusakan DNA (Marocco I, 2017).

Malondialdehid (MDA) merupakan salah satu senyawa produk dari reaksi peroksidasi lemak yang digunakan sebagai *marker* (petanda) terjadinya stres oksidatif. Pada keadaan stres oksidatif yang tinggi, terjadi peningkatan kadar MDA serum secara signifikan. Bila keadaan stres oksidatif teratasi, kadar MDA kembali menurun. MDA merupakan salah satu produk final dari peroksidasi lemak. Senyawa ini terbentuk akibat degradasi

radikal bebas OH terhadap asam lemak tak jenuh yang nantinya ditransformasi menjadi radikal yang sangat reaktif (Ayala A, dkk, 2014).

Berikut 3 macam target kerusakan oleh radikal bebas :

1. DNA dan RNA

Radikal bebas dapat memutus cincin deoksiribosa, menyebabkan kerusakan basa, terjadi mutasi, kesalahan translasi, dan menghambat sintesis protein.

2. Protein

Pada protein yang terserang radikal bebas dapat terjadi agregasi dan *cross linking*, fragmentasi, modifikasi gugus thiol, menyebabkan perubahan transpor ion, peningkatan influks kalsium, dan perubahan aktivitas enzim.

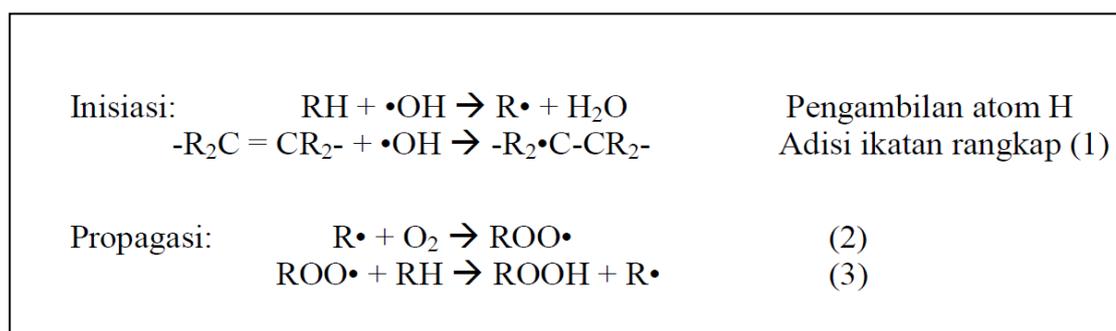
3. Lemak

Radikal bebas dapat mengakibatkan lemak kehilangan ketidakejenuhan, membentuk metabolit reaktif yang mengubah fluiditas, permeabilitas membran dan mempengaruhi enzim yang terikat membran. Lemak tidak jenuh merupakan target yang paling rentan karena mengandung banyak ikatan rangkap.

II.2.5 Peroksidasi Lemak

Oksidasi lemak terdiri dari tiga tahap utama, yaitu inisiasi, propagasi, dan terminasi (Ayala A dkk., 2014). Lemak yang diserang bisa berasal dari aliran darah, seperti kolesterol dan lemak netral, juga dapat berasal dari asupan makanan, yaitu lemak tidak jenuh (Devi GS dkk., 2000). Pada tahap

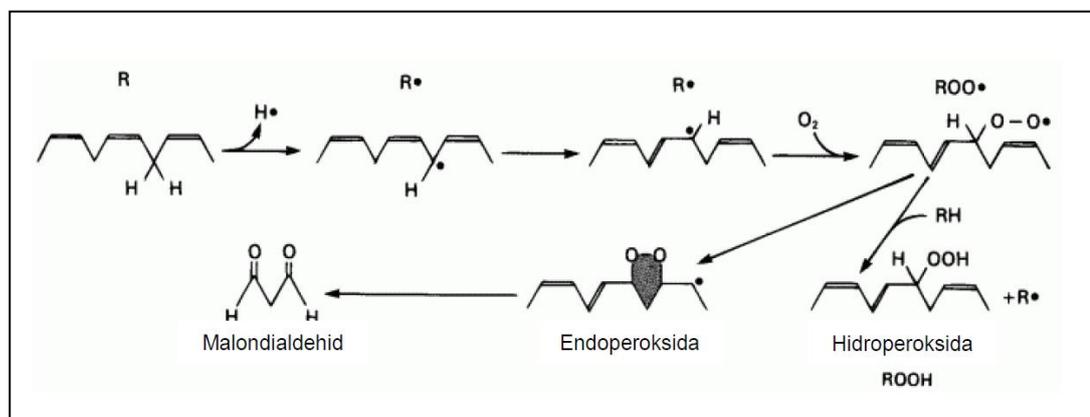
inisiasi terjadi pembentukan radikal asam lemak, yaitu suatu senyawa turunan asam lemak yang bersifat tidak stabil dan sangat reaktif akibat dari hilangnya satu atom hidrogen atau adisi pada karbon rangkap. Lemak tidak jenuh mudah diserang radikal pada rantai asil karena memiliki sistem 1,4-pentadien yang memungkinkan pengambilan atom hidrogen dari salah satu gugus metilen-CH₂- membentuk radikal karbon. Keberadaan ikatan rangkap karbon melemahkan ikatan karbon hidrogen dan memfasilitasi pengambilan atom hidrogen. Pada tahap propagasi, penghilangan atom hidrogen melibatkan penyusunan ulang ikatan sebagai stabilisasi dengan pembentukan konjugasi diena, yang mudah diserang oleh oksigen membentuk radikal peroksil ROO^o (2) (Barrera G dkk., 2012). Radikal peroksil lebih lanjut akan menyerang asam lemak lain menghasilkan hidroperoksida (ROOH) dan radikal asam lemak baru melalui reaksi berantai hingga menghasilkan lebih banyak lagi hidroperoksida (Aikens dan Dix, 1991).



Gambar 6. Tahapan peroksidasi lemak

Pada tahap terminasi, sesama radikal dapat bergabung menjadi molekul yang tidak reaktif atau bereaksi dengan senyawa antioksidan

sesudah senyawa tersebut terbentuk. Hati dan ginjal merupakan tempat kegiatan oksigen radikal dan peroksidasi lemak terbanyak. Peroksida lemak bersifat adhesif terhadap molekul lain, memiliki potensial aksi yang sedang, dan aksi yang panjang dalam sel, tetapi juga tidak dapat dikeluarkan melalui ginjal dan tetap tinggal di dalam tubuh (Ayala A dkk., 2014). Lemak hidroperoksida dapat terurai dan dikatalisis oleh logam transisi menghasilkan senyawa karbonil rantai pendek seperti aldehida dan keton yang bersifat sitotoksik. Pemecahan ikatan karbon selama peroksidasi lemak menyebabkan pembentukan alkanal seperti malondialdehid. Proses peroksidasi lemak hingga terbentuknya malondialdehid dapat terlihat seperti pada gambar.



Gambar 7. Proses peroksidasi lemak hingga terbentuk malondialdehid

Malondialdehid merupakan dialdehid tiga karbon yang sangat reaktif yang juga dapat diperoleh dari hidrolisis pentosa, deoksiribosa, heksosa, beberapa asam amino dan DNA. Senyawa ini dapat berinteraksi dengan thiol protein, gugus asam amino, crosslink lemak dan protein, dan agregasi

protein. Selain itu juga dapat dihasilkan alkenal seperti 4-hidoksinonenal dan senyawa alkana (Ayala A dkk., 2014).

Malondialdehid (MDA) merupakan salah satu senyawa produk dari reaksi peroksidasi lemak yang digunakan sebagai *marker* (petanda) terjadinya stres oksidatif. Pada keadaan stres oksidatif yang tinggi, terjadi peningkatan kadar MDA serum secara signifikan. Bila keadaan stres oksidatif teratasi, kadar MDA kembali menurun. MDA merupakan salah satu produk final dari peroksidasi lemak. Senyawa ini terbentuk akibat degradasi radikal bebas OH terhadap asam lemak tak jenuh yang nantinya ditransformasi menjadi radikal yang sangat reaktif. Proses terbentuknya MDA dapat dijelaskan sebagai berikut, radikal bebas oksigen O_2^* diproduksi melalui proses enzimatik dan non enzimatik (Ayala A, dkk, 2014).

- **Produksi MDA Melalui Proses Enzimatik**

MDA dapat dihasilkan secara *in vivo* sebagai produk sampingan dari proses enzimatik selama biosintesis tromboksan A_2 . TXA_2 merupakan metabolit aktif dari asam arakidonat yang dibentuk melalui sintesis tromboksan A_2 pada endoperoksida prostaglandin atau prostaglandin H_2 (PGH_2). PGH_2 dulunya dihasilkan oleh aksi siklooksigenase pada asam arakhidonat (Ayala A, dkk, 2014).

- **Produksi MDA Melalui Proses Non Enzimatik**

Satu campuran dari hidroperoksida lemak yang terbentuk selama proses peroksida lemak. Radikal peroksil dari hidroperoksida dengan ikatan ganda-cis homolitik yang bergabung menjadi kelompok peroksil

mengakibatkan siklisasi lebih mudah dilakukan oleh radikal intramolekuler untuk membentuk ikatan ganda dan radikal baru. Melalui proses non enzimatis reaksi radikal oksigen dependen, AA merupakan prekursor utama endoperoksida bisiklik, yang kemudian mengalami reaksi lebih lanjut dengan atau tanpa keterlibatan senyawa lain untuk menghasilkan MDA. Namun, eikosanoid lainnya dapat juga dihasilkan oleh proses non enzimatis reaksi radikal oksigen dependen yang menjadi prekursor dari bisiklik endoperoksida dan MDA. Penelitian terakhir telah membahas jalur untuk pembentukan non enzimatis dari MDA di bawah kondisi tertentu (Ayala A, dkk, 2014).

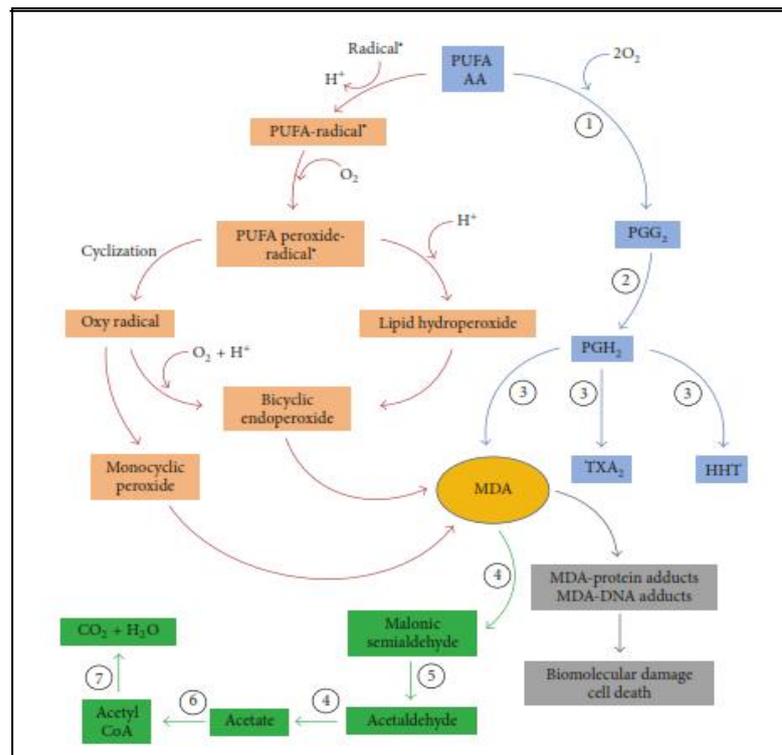
Malondialdehid (MDA) secara luas banyak digunakan sebagai salah satu indikator peroksidasi lemak yang dapat ditentukan dalam suatu pengukuran dengan menggunakan asam tiobarbiturat. Metode pengukuran ini disebut *TBA-reactant* substansi (TBARs) (Ayala A, dkk, 2014, Tsikas D, 2017).

MDA telah digunakan selama bertahun-tahun sebagai *biomarker* yang tepat untuk peroksidasi lemak dari asam lemak omega-3 dan omega-6 karena reaksi dengan asam tiobarbiturat (TBA) yang relatif mudah dilakukan. Tes TBA dapat memprediksi reaktivitas TBA terhadap MDA untuk menghasilkan warna merah pada kromogen; tes ini digunakan pertama kali pada makanan oleh ahli kimia untuk mengevaluasi degradasi autooksidatif dari lemak dan minyak. Namun, tes asam tiobarbiturat (TBARs) dikenal tidak spesifik karena menyebabkan hanya digunakan untuk pemeriksaan

kuantifikasi MDA dari sampel *in vivo*. Beberapa teknologi untuk menentukan jumlah total dan MDA bebas, seperti spektrometri massa gas kromatografi (GC-MS/MS), spektrometri cairan kromatografi (LC-MS/MS) dan beberapa pemeriksaan berbasis derivatisasi, telah berkembang selama beberapa dekade. Karena MDA merupakan salah satu *marker* yang paling banyak digunakan dan terpercaya untuk menentukan stres oksidatif pada kondisi-kondisi klinis dan juga karena MDA memiliki reaktivitas yang tinggi dan toksisitas yang rendah, mendasari penggunaan MDA menjadi sangat relevan untuk riset biomedis (Ayala A, dkk, 2014).

II.2.6. Metabolisme MDA

MDA dapat terbentuk melalui metabolisme secara enzimatis atau dapat melalui reaksi protein seluler dan jaringan atau DNA yang akan mengakibatkan kerusakan biomolekuler. Penelitian awal menunjukkan bahwa jalur biokimia untuk metabolisme MDA melibatkan oksidasi mitokondrial aldehid dehidrogenase yang kemudian diikuti oleh dekarboksilasi untuk menghasilkan asetaldehid, yang teroksidasi oleh aldehid dehidrogenase menjadi asetat dan selanjutnya menjadi CO₂ dan H₂O. Di sisi lain, phosphoglucose isomerase mungkin bertanggung jawab untuk metabolisme sitoplasma MDA untuk metilglyoxal (MG) dan lebih lanjut untuk D-laktat oleh enzim dari sistem glyoxalase dengan menggunakan GSH sebagai kofaktor. Sebagian dari MDA diekskresikan dalam urin sebagai berbagai enaminal (RNH-CH-CH-CHO) seperti N-epsilon (2-propenal) lisin atau N-2-(propenal) serin (Ayala A, dkk, 2014).



Gambar 8. Metabolisme MDA (Ayala A, dkk, 2014)

II.3 Hubungan Malondialdehida dan DBD

Produksi radikal bebas merupakan mekanisme imunologi penting dan terjadi melawan infeksi virus. Keseimbangan antara pro-oksidan dan antioksidan dalam tubuh dapat terganggu akibat makromolekul yang mengalami kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas. Gangguan keseimbangan ini berkontribusi terhadap beragam penyakit, termasuk komplikasi penyakit akibat virus. Dalam infeksi virus, sitokin proinflamasi disekresi selama fase awal bisa berkontribusi terhadap stres oksidatif, yang dapat berkontribusi terhadap patogenesis. (Soundravally R, 2008)

Ada banyak strategi yang digunakan virus untuk mengatasinya sistem pertahanan host untuk menciptakan infeksi yang dinamis. Sudah

dikenal sejak beberapa tahun terakhir bahwa varietas besar virus dapat menyebabkan kerusakan DNA sel dan menginduksi respon kerusakan DNA. Dengan demikian, integritas genom inang dikatakan berada di bawah kendali agen virus yang terus-menerus menyerang DNA inang. Beberapa virus dari kelompok Flavivirus telah dipelajari dari interaksi host virus dan diketahui menginduksi kerusakan DNA dalam sistem kekebalan tubuh inang. dari (i) mekanisme inaktivasi atau perbaikan DNA atau (ii) kerusakan DNA berlebih di luar kapasitas perbaikan sel. Secara umum, keberadaan kerusakan DNA mengarah ke aktivasi protein perbaikan. Dengan cara lain, adanya peningkatan kerusakan DNA mewakili kekurangan dalam kapasitas perbaikan DNA inang. Selanjutnya, semakin banyak bukti menunjukkan bahwa virus menginduksi ROS dan produksi spesies nitrogen reaktif (RNS) dapat berkontribusi untuk kerusakan oksidatif genom inang. (Cherupanakkal, C 2018)

Infeksi sekunder dengan serotipe multipel ditemukan sebagai salah satu faktor risiko untuk perkembangan DBD oleh fenomena yang disebut peningkatan dependen-antibodi, yang mengarah pada keadaan viremia yang tinggi. Namun, mekanisme di balik status viremia yang tinggi ini menyebabkan patologi DBD masih belum jelas. Dalam hal ini, telah diusulkan keterlibatan DENV yang berasal dari stres oksidatif (OS) pada beratnya demam berdarah. Ini didasarkan pada kemampuan mereka untuk memicu pelepasan sitokin pro-inflamasi, termasuk TNF-alpha, berpartisipasi dalam aksi kolektif dalam imunopatogenesis penyakit

dengue. Menurut definisi, OS adalah gangguan dalam keseimbangan antara produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dan pertahanan antioksidan. Hartoyo dkk, sebelumnya dengan jelas menunjukkan bahwa OS mungkin terlibat dalam patomekanisme DBD dan tampaknya lebih tinggi dengan derajat yang lebih tinggi dari DBD. (Hartoyo E, 2017)

Baru-baru ini, telah ditunjukkan bahwa banyak infeksi, termasuk infeksi virus seperti virus dengue memicu produksi ROS. Pada infeksi dengue, sitokin proinflamasi yang dikeluarkan selama fase awal dapat berkontribusi pada stres oksidatif, yang mungkin berkontribusi terhadap patogenesis. Mekanisme dasar dapat dijelaskan dengan dua cara berbeda, yaitu: 1) Virus dengue dapat menyebabkan proses yang dikenal sebagai *respiratory burst*. *Respiratory burst* adalah istilah yang digunakan ketika neutrofil diaktifkan melalui aksi NADPH oksidase dan menghasilkan produksi ROS yang dapat sangat efektif untuk membunuh mikroorganisme, yang menginduksi virus. 2) OS ini adalah hasil dari interaksi antara molekul adhesi pada kedua fagosit dan permukaan sel endothelial vaskular di lokasi inflamasi jaringan selama infeksi dengue. 3) OS pada pasien DBD dapat dibentuk melalui pembentukan heme oxygenasi-1 (HO-1) oleh monosit. Hal ini didasarkan pada penyelidikan baru-baru ini membandingkan produksi HO-1 oleh monosit in vivo di berbagai penyakit inflamasi akut. Kadar mRNA HO-1 yang meningkat secara signifikan terlihat pada penyakit inflamasi akut menunjukkan bahwa produksi monosit dari HO-1 berfungsi sebagai agen anti inflamasi yang kuat dalam mengendalikan cedera sel yang berlebihan

di hadapan stres oksidatif dan sitokinemia. 4) Infeksi virus dengue dapat mengganggu metabolisme zat besi intraseluler; ini dapat memicu reaksi Fenton, sehingga menghasilkan radikal hidroksil, yang sangat toksik bagi sel. Ini didasarkan pada hasil sebelumnya yang mengamati pembentukan ROS dan viabilitas sel selama pengobatan infeksi dengue dengan chelator besi permeable membrane. Hasilnya menunjukkan bahwa pengobatan dengan chelator besi ini dapat mengurangi pembentukan ROS dan meningkatkan viabilitas sel selama infeksi dengue. 5) Infeksi Dengue dapat memengaruhi antioksidan yang bersifat enzimatik. (Hartoyo E, 2017)

Fenomena patofisiologi utama yang menentukan berat penyakit dan membedakan DBD dari dengue klasik ialah meningginya permeabilitas dinding pembuluh darah, menurunnya volume plasma, terjadinya hipotensi, trombositopenia dan diatesis hemoragik (Abbas, A. K. dan Lichtman, A. H., 2005).

TNF α berhubungan dengan beberapa respon biologik. Peningkatan level serum dari TNF α merupakan hubungan yang signifikan dengan kenaikan hematokrit, yang mana hemokonsentrasi merupakan gambaran *capillary leakage* pada bayi-bayi dengan DBD/DBD-R (Abbas, A.K. dan Lichtman, A.H., 2005, Nguyen, T.H., dkk.,2004).

Peningkatan TNF α berkorelasi dengan manifestasi hemoragik dan berperan penting dalam *severity* dan patogenesis DBD/DBD-R (Soegijanto, S. 2006). Endotel adalah lapisan sel yang terdapat di permukaan dalam pembuluh darah. Pada infeksi virus dengue, endotel secara langsung dapat

terinfeksi oleh virus dengue (DEN). Karena terinfeksi, maka endotel akan merespons dengan mengeluarkan sitokin antara lain TNF α . Pemaparan endotel dengan TNF α dapat menyebabkan apoptosis (Soegijanto, S., 2006).

Inflammatory cytokine, mediator inflamasi, anafilatoksin, dan kemokin menyebabkan endotel berkontraksi dan menyebabkan timbulnya celah pada pembuluh darah yang berakibat plasma ke luar dari pembuluh darah ke ruangan interstitial. Apabila terjadi kejadian apoptosis karena infeksi virus dengue dan induksi TNF α , maka plasma *leakage* semakin menghebat. Vasodilatasi pembuluh darah yang sebelumnya sudah mengalami destruksi karena mediator inflamasi semakin memperburuk keadaan plasma *leakage* dan berujung dengan timbulnya renjatan (Soegijanto, S., 2006).

Produksi TNF- α pada DBD akan memicu aktivasi dari Rac1 yang merupakan subunit sitosolik penting lainnya yang diperlukan untuk aktivasi NADPH oxidases. Aktivasi NADPH oxidases akan memicu produksi anion superoksida (O_2^-) yang merupakan suatu radikal bebas (*Reactive Oxygen Species/ROS*). O_2^- yang dihasilkan oleh mitokondria bereaksi dengan SOD mangan (MnSOD) dalam matriks mitokondria untuk menghasilkan hidrogen peroksida (H_2O_2). H_2O_2 dapat bereaksi dengan redoks logam aktif termasuk besi atau tembaga untuk menghasilkan radikal hydroperoxyl yang lebih lanjut melalui reaksi Fenton atau Haber-Weiss. Radikal hydroperoxyl merupakan oksidan yang jauh lebih kuat dari radikal anion superoksida dan

dapat memulai oksidasi rantai fosfolipid tak jenuh ganda, sehingga menyebabkan gangguan fungsi membran. (Mittal, 2014)

Salah satu konsekuensi dari peningkatan ROS maka akan terjadi stress oksidasi yang akan mengakibatkan kerusakan sel, jaringan, dan organ yang disebabkan oleh kerusakan oksidatif. Telah lama diketahui bahwa radikal bebas tingkat tinggi atau ROS dapat menyebabkan kerusakan langsung pada lipid. (Ayala, A., 2014)

Peroksidasi lipid secara umum dapat digambarkan sebagai proses oksidan seperti radikal bebas dengan penyisipan oksigen menghasilkan radikal peroksil lipid dan hidroperoksida. Menanggapi peroksidasi lipid membran maka sel-sel dapat meningkatkan kelangsungan hidup sel atau menginduksi kematian sel. Pada keadaan tingkat peroksidasi lipid menengah atau tinggi (kondisi toksik) tingkat kerusakan oksidatif melebihi kapasitas perbaikan, dan sel-sel menyebabkan apoptosis atau nekrosis, kedua proses tersebut pada akhirnya menyebabkan kerusakan sel molekuler yang dapat memfasilitasi perkembangan berbagai keadaan patologis. Peroksidasi lipid atau reaksi oksigen dengan lipid tak jenuh menghasilkan berbagai produk oksidasi. Produk utama utama peroksidasi lipid adalah lipid hidroperoksida (LOOH). Di antara banyak aldehyd yang berbeda yang dapat dibentuk sebagai produk sekunder selama peroksidasi lipid yakni malondialdehyde (MDA). (Ayala, A., 2014)

Renjatan pada DBD akan menyebabkan iskemia pada usus, dan juga iskemia pada jaringan lain. Pada waktu terjadi iskemia usus, terjadi

translokasi bakteri dari lumen usus ke dalam sirkulasi. Endotoksin sebagai komponen kapsul dari bakteri gram negatif akan mudah masuk ke dalam sirkulasi pada kejadian renjatan yang diikuti iskemia berat. Endotoksin akan mengaktivasi kaskade sitotoksin terutama TNF α dan interleukin1 (IL-1). Telah dibuktikan bahwa endotoksemia berhubungan erat dengan kejadian renjatan pada DBD (Soegijanto, S.,2006).

ROS dapat menyerang asam lemak tak jenuh ganda dan memulai peroksidasi lipid, suatu proses yang pada akhirnya dapat menyebabkan hilangnya fungsi membran dan integritasnya dalam DBD. Salah satu produk akhir dari peroksidasi lipid adalah MDA. (Hartoyo E, 2017)

Di sisi lain, sitokin berperan penting dalam evolusi infeksi dengue yang berat. Produksi dan peningkatan regulasi sitokin sebagai respons terhadap Infeksi DENV bertanggung jawab untuk perkembangan komplikasi seperti edema serebral, peningkatan hematokrit, dan trombositopenia. Sitokin proinflamasi seperti tumor necrosis factor alpha (TNF- α) dan interferon gamma (IFN- γ) telah ditemukan meningkat pada demam berdarah yang berat dan telah dikaitkan dengan tingkat beratnya penyakit. Pelepasan radikal bebas selama infeksi virus dengue dilaporkan meningkatkan produksi sitokin proinflamasi. Soundravally dkk, telah mengamati peningkatan yang signifikan pada penanda oksidatif protein dan cedera lipid selama fase awal infeksi dengue. Penelitian ini memperkirakan tingkat MDA pada semua kelompok klinis untuk melihat apakah suatu perubahan dalam status redoks memiliki hubungan dengan

status inflamasi. Tingkat MDA ditemukan secara signifikan meningkat pada semua kelompok uji dibandingkan dengan kontrol yang kelompok tidak terinfeksi. Mirip dengan pola ekspresi TNF- α , tingkat MDA tampaknya lebih tinggi pada kelompok penyakit berat dibandingkan dengan kasus DD. Dengan demikian, hubungan positif yang signifikan diamati antara penanda cedera oksidasi lipid ini dan kadar TNF- α dalam kasus dengan penyakit yang berat. Dalam studi Wang et al., peningkatan kadar TNF- α yang signifikan diamati pada DENV tikus yang terinfeksi tipe 2, sedangkan kadar TNF- α yang berkurang diperoleh pada pemberian antioksidan. (Soundravally R, 2008)

Hal ini menunjukkan bahwa adanya antioksidan bisa menghambat pelepasan sitokin proinflamasi dengan menghambat respon stres oksidatif yang diinduksi virus dan cedera oksidatif. Soundravally dkk, menunjukkan tingkat MDA yang tinggi dan sitokin proinflamasi TNF- α pada infeksi virus dengue. Rasio TNF- α dengan IFN- γ ditemukan berkorelasi positif dengan MDA, yang mengarah pada pemahaman sitokin proinflamasi dikaitkan dengan respons stres oksidatif pada infeksi demam berdarah. (Soundravally R 2008).