

Hubungan Kadar Kolesterol Total dan Kadar Albumin dengan Kebocoran Plasma pada Demam Berdarah Dengue

Andini Winda Yati¹, Ronald Martua Nababan²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Ahmad Yani, Kota Metro, Lampung

Abstrak

Demam Berdarah *Dengue* (DBD) adalah infeksi yang disebabkan oleh virus *Dengue*. Demam Berdarah *Dengue* memberikan manifestasi klinis berupa kebocoran plasma yang menjadi pembeda dengan Demam *Dengue* (DD). Sitokin adalah salah satu faktor penyebab terjadinya kebocoran plasma. Kebocoran plasma yang terjadi menyebabkan adanya perpindahan plasma dari intravaskuler ke ekstrasvaskuler yang menyebabkan penurunan kadar albumin di dalam darah. Sitokin yang dilepaskan sebagai respon inflamasi terhadap respon fisiologis (infeksi, pembedahan, trauma) dapat menurunkan kadar albumin serum dengan beberapa mekanisme, yaitu peningkatan permeabilitas pembuluh darah sehingga albumin akan berdifusi ke ruang ekstrasvaskuler. Selain itu, adanya peningkatan degradasi dan penurunan sintesis akibat aktivasi TNF- α , yang menurunkan transkripsi gen albumin. Sitokin juga memiliki hubungan timbal balik dengan kadar kolesterol. Kolesterol terlibat dalam regulasi kadar sitokin yang juga mempengaruhi fungsi imunitas didalam tubuh *Host*, sedangkan sitokin mempengaruhi kadar kolesterol dengan mempengaruhi enzim *hydroxymethylglutaryl* (HMG) koenzim A *reduktase* (CoA) yang terlibat dalam sintesis kolesterol. Beberapa penelitian menjelaskan bahwa adanya korelasi antara kadar kolesterol total dan kadar albumin dengan derajat infeksi *dengue* atau keparahan kebocoran plasma. Semakin tinggi derajat infeksi *dengue*, kadar kolesterol dan kadar albumin semakin rendah.

Kata kunci: Albumin, DBD, infeksi virus, kolesterol total

The Association of Total Cholesterol Level and Albumin Level with Plasma Leakage in Dengue Hemorrhagic Fever

Abstract

Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) is an infection caused by *Dengue* virus. *Dengue* Hemorrhagic Fever provides a clinical manifestation of plasma leakage that is differentiated by *Dengue* Fever (DD). Cytokine is one of the factors causing plasma leakage. Plasma leakage that occurs causes the transfer of plasma from the intravascular to the extravascular causing a decrease in albumin levels in the blood. The cytokines released as an inflammatory response to physiological responses (infection, surgery, trauma) can decrease serum albumin levels by several mechanisms, namely increased permeability of the blood vessels so that albumin diffuses into the extravascular space. In addition, there is an increase in degradation and decreased synthesis due to TNF- α activation, which decreases transcription of albumin gene. Cytokines also have a reciprocal relationship with cholesterol levels. Cholesterol is involved in the regulation of cytokine levels that also affect the immune function in the host's body, whereas cytokines affect cholesterol levels by affecting the enzyme *hydroxymethylglutaryl* (HMG) coenzyme A *reductase* (CoA) involved in cholesterol synthesis. Some studies explain that there is a correlation between total cholesterol levels and albumin levels with degrees of *dengue* infection or plasma leak severity. The higher the degree of *dengue* infection, cholesterol levels and albumin levels are lower.

Keywords: Albumin, DHF, virus infection, cholesterol total

Korespondensi: Andini Winda Yati, alamat perum puri kencana blok e no.14 sukarama bandar lampung, HP 082280205858, Andiniwindaaa@gmail.com

Pendahuluan

Sebelum tahun 1970 hanya 9 negara yang mengalami wabah Demam Berdarah *Dengue* (DBD), namun sekarang DBD menjadi penyakit endemik pada lebih dari 100 negara, diantaranya adalah Afrika, Amerika, Mediterania Timur, Asia Tenggara dan Pasifik Barat telah melewati 1,2 juta kasus pada tahun

2008 dan lebih dari 2,3 juta kasus pada tahun 2010.¹

Pada tahun 2015, tercatat sebanyak 126.675 penderita DBD di 34 provinsi di Indonesia, dan 1.229 orang di antaranya meninggal dunia. Jumlah tersebut lebih tinggi dibandingkan tahun sebelumnya, yakni sebanyak 100.347 penderita DBD dan sebanyak

907 penderita meninggal dunia pada tahun 2014. Hal ini dapat disebabkan oleh perubahan iklim dan rendahnya kesadaran untuk menjaga kebersihan lingkungan.²

Menurut Depkes RI tahun 2013 DBD merupakan penyakit yang disebabkan oleh gigitan nyamuk *Aedes* yang terinfeksi dengan salah satu dari empat virus *dengue*.³ DBD adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh satu dari empat virus *dengue* berbeda dan ditularkan melalui nyamuk terutama *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* yang ditemukan di daerah tropis dan subtropis diantaranya kepulauan di Indonesia hingga bagian utara Australia.⁴

DBD akan menyebabkan terjadinya pergeseran cairan dan protein terutama albumin karena adanya kerusakan endotel pembuluh darah.⁵ Penurunan kadar albumin digunakan sebagai penanda awal kebocoran plasma, yang artinya perjalanan penyakit infeksi *dengue* menjadi bertambah berat.⁶ Selain itu, produksi sitokin juga berhubungan dengan metabolisme lipid. Lipid terlibat dalam produksi sitokin sehingga dapat memodifikasi respon imun *host*, demikian juga sitokin dapat mempengaruhi metabolisme lipid.⁷ Hasil penelitian Suvarna JC (2009) menyebutkan bahwa kadar kolesterol terendah tampak pada SSD dan tertinggi 3 pada DD. Penelitian lainnya menyebutkan bahwa kondisi hipolipidemia terjadi pada pasien-pasien yang mengalami fase kritis yaitu fase dimana kebocoran plasma yang terjadi semakin berat.^{7,8}

Isi

Demam berdarah *dengue* (DBD) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus *dengue* yang dapat menyebabkan perembesan plasma yang ditandai dengan hemokonsentrasi (peningkatan hematokrit) atau penumpukan cairan di rongga tubuh. Manifestasi klinis yang timbul antara lain demam, nyeri otot/sendi yang disertai leukopenia, ruam, limfadenopati, trombositopenia dan diatesis hemoragik.⁹

Manifestasi klinis penyakit infeksi virus *dengue* bervariasi, dari asimtomatik, demam yang tidak jelas (*undifferentiated fever*), Demam *Dengue* (DD) atau *Dengue Fever* (DF), dan Demam Berdarah *Dengue* (DBD) atau *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF). Demam *dengue* merupakan manifestasi klinis yang ringan dan DBD termasuk di dalamnya Sindrom Syok *Dengue* (SSD) merupakan manifestasi

klinis yang berat.¹⁰ Diagnosis penyakit DD dan DBD didasarkan pada kriteria WHO 1997, dimana perbedaan mendasar diantara keduanya adalah adanya kebocoran plasma pada DBD yang tidak didapatkan pada DD.¹¹

Kolesterol adalah lipid amfipatik yang merupakan komponen struktural esensial pembentuk membran sel serta lapisan eksterna lipoprotein plasma. Hampir separuh jumlah kolesterol tubuh berasal dari sintesis (700mg/hari), dan sisanya berasal dari makanan sehari-hari.¹² Dalam darah, kolesterol membentuk rangkaian lipoprotein yang dibedakan menjadi rangkaian *High Density Lipoprotein* (HDL), *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dan *Low Density Lipoprotein* (LDL).¹³

Lipoprotein berperan dalam proses patofisiologi respon imun tubuh selama terjadinya proses infeksi virus. Lipoprotein akan mengikat virus dan mengurangi efek toksiknya. Adanya perubahan profil lipoprotein dalam darah disebabkan oleh induksi sitokin-sitokin selama proses infeksi berlangsung.¹² Metabolisme lipid mempunyai keterkaitan yang bersifat dua arah. Lipid terlibat dalam regulasi kadar sitokin dan dengan demikian dapat merubah respon kekebalan *host*, disisi lain sitokin diketahui memiliki kemampuan untuk mengubah metabolisme lipid dan IL-1 (*Interleukin 1*) menurunkan kadar kolesterol serum dengan mempengaruhi enzim *Hydroxymethylglutaryl* (HMG) koenzim A *reduktase* (CoA) dalam sintesis kolesterol.¹³

Albumin merupakan protein utama dalam plasma manusia dan menyusun sekitar 60% dari total protein plasma. Albumin memiliki massa molekul yang relatif rendah (kurang lebih 69 kDa) dan konsentrasi yang tinggi sehingga albumin bertanggung jawab atas 75-80% dari tekanan osmotik plasma manusia.¹² Fungsi albumin lainnya adalah kemampuannya untuk mengikat berbagai macam ligand yang mencakup asam lemak bebas (FFA), kalsium, hormon, dan steroid serta beberapa jenis obat juga terikat dengan albumin.¹⁴

Pada pasien infeksi virus *dengue*, kadar albumin akan menurun seiring beratnya penyakit. Keadaan hipoalbuminemia (<3,5 g/dL) pada infeksi virus *dengue* berkaitan dengan adanya proses inflamasi akut. Sitokin (TNF, IL-6) yang dilepaskan sebagai respon inflamasi terhadap infeksi dapat menurunkan

kadar albumin serum dengan beberapa mekanisme, yaitu peningkatan permeabilitas pembuluh darah sehingga albumin akan berdifusi ke ruang ekstrasvaskuler. Selain itu, adanya peningkatan degradasi dan penurunan sintesis akibat aktivasi TNF- α , yang menurunkan transkripsi gen albumin.¹⁵

Endotel memegang peranan penting dalam patogenesis terjadinya kebocoran plasma.^{15,16} Sitokin proinflamasi yang dihasilkan karena adanya infeksi akan mengaktifkan endotelium, memperbesar celah antara endotelium dan menyebabkan terjadinya kebocoran plasma. Meningkatnya kadar penanda aktivasi endotel seperti *Intercellular Molecul Adhesi-1* (ICAM-1), *sel Vascular Molekul Adhesi* (VCAM), *E-selectin* terkait dengan terjadinya kebocoran plasma.¹⁷⁻²¹

Peningkatan TNF- α dan IL-6 pada DBD telah dilaporkan oleh Hadinegoro.²² Sedangkan Suharti menemukan peningkatan TNF- α , IL-1 β dan IL-1Ra pada DBD.²³⁻²⁵ Pada infeksi yang berat ekspresi VCAM-1 pada sel endotel berlebihan sehingga dilepaskan ke dalam sirkulasi dalam bentuk terlarut (soluble VCAM-1). Jadi molekul adhesi terlarut merupakan petanda aktivasi atau kerusakan endotel.²⁶⁻²⁷ Sitokin juga dapat menimbulkan berbagai perubahan pada fungsi sel endotel yaitu peningkatan sekresi faktor *von Willebrand* (vWF), *tissue factor* (TF), *platelet activating factor* (PAF), *plasminogen activator inhibitor* (PAI) prostasiklin (PGI2), dan *nitric oxide* (NO) serta penurunan *tissue plasminogen activator* (tPA) dan trombomodulin.^{28,29} Oleh karena itu pada disfungsi endotel terjadi peningkatan permeabilitas vaskular dan aktivasi sistem koagulasi yang berujung kepada kebocoran plasma.²⁸

Pada beberapa penelitian menjelaskan bahwa adanya korelasi antara kadar kolesterol dan kadar albumin dengan terjadinya kebocoran plasma yang mengindikasikan semakin beratnya infeksi *dengue* yang terjadi. Adanya kaitan secara dua arah dari sitokin dan kolesterol, dimana sitokin juga mempengaruhi terjadinya kebocoran plasma dan kebocoran plasma mengakibatkan terjadinya penurunan kadar albumin dalam darah. Hubungan antara kadar kolesterol dan kadar albumin dengan kebocoran plasma adalah semakin beratnya kebocoran plasma yang terjadi pada infeksi virus *dengue*, semakin rendah kadar kolesterol

dan kadar albumin dalam darah. Hal ini terbukti dalam beberapa penelitian yang telah dilakukan.

Penelitian yang telah dilakukan oleh Van Gorp *et al.* pada tahun 2002 mendapatkan hasil bahwa semakin berat infeksi *dengue* yang diderita maka semakin rendah kadar kolesterolnya. Penelitian lain yang dilakukan oleh Rachmawati DN pada tahun 2012 mendapatkan hasil bahwa semakin berat infeksi *dengue* yang diderita maka kadar albumin dan kadar kolesterolnya semakin rendah pula. Penelitian lain yang dilakukan oleh Suvarna JC pada tahun 2009 dan Suharti C pada tahun 2011 mendapatkan hasil yang sama, yaitu turunnya kadar kolesterol pada penderita dengan infeksi virus *dengue* berkorelasi dengan tingkat keparahan infeksi yang terjadi.

Ringkasan

Demam berdarah *dengue* (DBD) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus *dengue* yang dapat menyebabkan perembesan plasma. DBD memberikan manifestasi klinis berbeda pada setiap derajat beratnya penyakit, kebocoran plasma adalah salah satu pembeda antara demam *dengue* dan demam berdarah *dengue*.

Endotel memegang peranan penting pada mekanisme terjadinya kebocoran plasma. Kolesterol dan lipoprotein mempunyai pengaruh besar dalam proses yang terjadi pada endotelium. Sitokin diketahui memiliki kemampuan untuk mengubah metabolisme lipid dan IL-1 menurunkan kadar kolesterol serum dengan mempengaruhi enzim *hydroxymethylglutaryl* (HMG) koenzim A *reduktase* (CoA). Pada beberapa penelitian menjelaskan bahwa adanya korelasi antara kadar kolesterol dan kadar albumin dengan terjadinya kebocoran plasma yang mengindikasikan semakin beratnya infeksi *dengue* yang terjadi. Adanya kaitan secara dua arah dari sitokin dan kolesterol, dimana sitokin juga mempengaruhi terjadinya kebocoran plasma dan kebocoran plasma mengakibatkan terjadinya penurunan kadar albumin dalam darah. Hubungan antara kadar kolesterol dan kadar albumin dengan kebocoran plasma adalah semakin beratnya kebocoran plasma yang terjadi pada infeksi virus *dengue*, semakin rendah kadar kolesterol dan kadar albumin

dalam darah. Hal ini terbukti dalam beberapa penelitian yang telah dilakukan.

Simpulan

Terdapat hubungan antara kadar kolesterol total dan kadar albumin dengan kebocoran plasma akibat infeksi virus *dengue*. Sitokin merupakan salah satu faktor yang menyebabkan terjadinya kebocoran plasma dan menyebabkan keluarnya plasma ke ekstrasvaskuler yang menyebabkan penurunan kadar albumin darah. Berkurangnya kadar kolesterol dalam darah disebabkan oleh peningkatan sitokin yang menghambat sintesis

kolesterol, dan kolesterol juga bekerja mengikat virus dan menurunkan sifat toksiknya saat terjadi infeksi *dengue*. Adanya hubungan antara kadar kolesterol dan kadar albumin pada infeksi virus *dengue* tersebut dapat diterapkan dalam praktik sehari-hari. Pemeriksaan serial kadar kolesterol dan albumin dapat menjadi penanda potensial untuk mendeteksi dini adanya kebocoran plasma. Dapat juga digunakan untuk mengetahui derajat infeksi *dengue*, dimana semakin tinggi atau berat derajat infeksi *dengue* maka kadar kolesterol total maupun kadar albumin akan semakin rendah.

Daftar Pustaka

1. WHO. Dengue dan severe dengue [internet]. World Health Organization; 2014 [disitasi tanggal 12 Juni 2017]. Tersedia dari: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Infodatin: situasi DBD di Indonesia. Jakarta: Kemenkes RI; 2016.
3. Depkes RI. Riset kesehatan dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI; 2013.
4. Vyas MP, Jatin M. Dengue hemorrhagic Fever [internet]. USA: MedlinePlus; 2013 [disitasi tanggal 12 Juni 2017]. Tersedia dari: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001374.html>.
5. Hapsari MD, Kusumawati NR, Saeharto TP. Update demam berdarah dengue pada anak. Edisi I. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2010.
6. Villar LA, Diaz FA, Martinez RA. Biochemical alteration as marker of dengue hemorrhagic. Am J Trop Med Hyg. 2008; 78(3):370-4.
7. Gorp E, Suharti C, Mairuhu AT, Dolmans WM, Der VJ, Demacker PM, Dkk. Changes in the plasma lipid profile as a potential predictor of clinical outcome in dengue hemorrhagic fever. Amsterdam: Clin Infect Dis; 2009; 12(1):3-6.
8. Suvarna JC, Rane PP. Serum lipid profile: a predictor of clinical outcome in dengue infection. India: Trop Med Int Health; 2009; 11(2):3-6.
9. Suhendro, Neinggolan L, Chen K, Pohan HT. Demam berdarah dengue. Jakarta: Interna Publishing; 2008. hlm.10-50
10. Sutaryo. Perkembangan patogenesis demam berdarah dengue. Naskah lengkap pelatihan bagi Dokter Spesialis Anak dan Dokter Spesialis Penyakit Dalam dalam tatalaksana kasus DBD. 1999. Jakarta: BP FKUI. hlm.32-43.
11. Depkes RI. Pedoman tatalaksana infeksi dengue di sarana pelayanan kesehatan. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2005.
12. Feingold KR, Hardardottir I, Grunfeld C. Beneficial effects of cytokine induced hyperlipidemia. Z Ernährungswiss; 1998. hlm.66-74.
13. Ly H, Francone OL, Fielding CJ. Endotoksin memimpin TNF untuk mengurangi plasma dan penurunan aktivitas LCAT mRNA hati LCAT tingkat pada hamster Suriah. J Lipid Res. 1995; 36(1):1254-63.
14. Nimmanitya S. Clinical manifestation of dengue/ dengue hemorrhagic fever. SEARO. 1993. hlm.48-54.
15. Basu A, Chaturvedi UC. Vascular endothelium: the battlefield of dengue viruses. FEMS Immunol Med Microbiol. 2008; 53(2):287-99.
16. Anderson R, Wang S, Osioy C, Issekutz AC. Activation of endothelial cells via antibody dependent-enhanced dengue virus infection of peripheral blood monocytes. J Virol. 1997. hlm.4(2):26-32.
17. Murgue B, Cassar O, Deparis X. Plasma concentrations of sVCAM-1 and severity of

- dengue infections. *J Med Virol*. 2001; 65(1):97-104.
18. Cardier JE, Rivas B, Romano E, Torhman AL, Perez- Perez C, Ochoa M, Dkk. Evidence of vascular damage in dengue disease: demonstration of high level of soluble cell adhesion molecules and circulating endothelial cells. *Endothelium*. 2006; 13(1):335-40.
 19. Stapleton PA, Goodwill AG, James ME. Hypercholesterolemia and microvascular dysfunction: interventional strategies [internet]. *Journal of inflammation*, Pubmed Central; 2009 [disitasi tanggal 12 Juni 2017]. Tersedia dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2996379/?tool=pubmed>.
 20. Levine DM, Parker TS, Donnelly TM, Walsh A, Rubin AL. In vivo protection against endotoxin by plasma high density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90(1):204-40.
 21. Ly H, Francone OL, Fielding CJ. Endotoksin memimpin TNF untuk mengurangi plasma dan penurunan aktivitas LCAT mRNA hati LCAT tingkat pada hamster Suriah. *J Lipid Res*. 1995; 36(1):254-63.
 22. Halstead SB. Dengue fever and dengue hemorrhagic fever. Dalam: *Nelson's textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders; 2004. hlm.1092-4.
 23. Van Gorp, Suharti C, Mairuhu AT, Dolmans WM, Der VJ, Demacker PM et al. Changes in the plasma lipid profile as a potential predictor of clinical outcome in dengue hemorrhagic fever [internet]. *Amsterdam: Clin Infect Dis*; 2009 [disitasi tanggal 11 Juni 2017]. Tersedia dari: <http://://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Changes+in+the+Plasma+Lipid+Profile+as+a+Potential+Predictor+of+Clinical+>
 24. Peralta R. Hypoalbuminemia [internet]. Dominican Republic: Emedicine Medscape; 2010 [diperbarui tanggal 16 agustus 2016; disitasi tanggal 11 Juni 2017]. Tersedia dari: <http://emedicine.medscape.com/article/166724-overview>
 25. Hadinegoro SR. Telaah endotoksemia pada perjalanan penyakit demam berdarah dengue: perhatian khusus pada syok, produksi TNF- α , dan interleukin-6 sebagai factor predictor demam berdarah dengue berat [Disertasi]. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 1996.
 26. Suharti C. Dengue hemorrhagic fever in Indonesia: the role of cytokines in plasma leakage, coagulation and fibrinolysis [Thesis]. Netherland : Nijmegen Universiteit; 2001.
 27. Whalen MJ, Doughty LA, Carlos TM, Wisnewski SR, Kochanek PM, Carcillo JA, Dkk. Inter cellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 are increased in plasma of children with sepsis-induced multiple organ failure. *Crit Care Med*. 2000; 28(2): 260-7.
 28. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, Dkk. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 1998; : 9(3)527- 61.
 29. Holvoet P, Collen D. Thrombosis and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 1999; 8(3):20-8.