

TESIS

**PERAN PROTEIN MANNOSE BINDING LECTIN (MBL) TERHADAP
PENYAKIT DEMAM BERDARAH DENGUE DERAJAT 2**



Oleh :

RIA AMELIA

**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2015

**PERAN PROTEIN MANNOSE BINDING LECTIN (MBL) TERHADAP
PENYAKIT DEMAM BERDARAH DENGUE DERAJAT 2**

TESIS

Untuk memperoleh Gelar Magister

Dalam Program Studi Imunologi

Pada Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga



Oleh :

RIA AMELIA
NIM : 091214353008

SEKOLAH PASCASARJANA

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2015


LEMBAR PENGESAHAN

Tesis ini Telah Disetujui


Pada Tanggal 23 Februari 2015

OLEH

PEMBIMBING KETUA


Prof. Dr. Yoes Prijatna Bachlan, dr., M.Sc., Sp. ParK.
NIP. 19431028 197203 1 001

PEMBIMBING


Dr. Rini Puspitaningrum, M.Biomed.
NIP: 19681004 200112 2 001

Mengetahui
Ketua Program Studi Immunologi
Pascasarjana Universitas Airlangga



Prof. Dr. I Ketut Sudiana, MS
NIP: 19550705 198003 1 005

PENETAPAN PENGUJI TESIS

Tesis ini diuji oleh Panitia Penguji Tesis

Pada Program Studi Imunologi

Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya

Pada Tanggal: 21 Januari 2015

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr., M.Sc., Sp. ParK.

Anggota :

- 1. Dr. Rini Puspitaningrum, M.Biomed**
- 2. Prof. Dr. Ariyanto Harsono. Dr. Sp. A (K)**
- 3. Prof. Dr. Suwarno, drh., M.Si**
- 4. Boediono, dr., M.Kes**

SURAT PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis yang berjudul "**PERAN PROTEIN MANNOSE BINDING LECTIN (MBL) TERHADAP PENYAKIT DEMAM BERDARAH DENGUE DERAJAT 2**". Bagian atau keseluruhan tesis ini tidak pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademis pada bidang studi dan/atau Universitas lain dan tidak pernah dipublikasi/ditulis oleh individu selain penyusun kecuali bila dituliskan dengan format kutipan dalam isi penulisan tesis.

Apabila ditemukan bukti bahwa pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan ketentuan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 9 Januari 2015



Ria Amelia
NIM : 091214353008

Ucapan Terima Kasih

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT, atas karunia-Nya sehingga terselesaikannya tesis ini. Tesis ini dibuat sebagai persyaratan untuk mencapai gelar Magister di Program Studi Imunologi, Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Terima kasih tak terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya penulis ucapkan kepada Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr., M.Sc., Sp. ParK sebagai pembimbing ketua yang telah memberikan dorongan, bimbingan dan saran.

Terima kasih sebesar-besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya juga penulis ucapkan kepada Dr. Rini Puspitaningrum, M.Biomed sebagai pembimbing yang telah memberikan kesempatan melakukan penelitian, pengalaman belajar berbagai teknik di laboratorium, serta memberikan bimbingan dan saran selama penelitian.

Tesis ini dapat disusun dengan baik karena banyak masukan dan dukungan dari berbagai pihak yang berupa informasi, arahan, dan bimbingan serta dorongan semangat, oleh karena itu penulis ucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. H. Fasich, Apt selaku Rektor Universitas Airlangga.
2. Prof. Dr. Sri Hajati, SH. MS., selaku Direktur Program Pascasarjana, Universitas Airlangga.
3. Prof. Dr. I Ketut Suidiana, drs. M.Si., selaku ketua program studi imunologi program pascasarjana, Universitas Airlangga yang telah dengan

sabar mengajar dan membimbing penulis selama menjadi mahasiswa Program Studi Imunologi, Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

4. Prof. Dr. Ariyanto Harsono. Dr. Sp. A (K) selaku dosen dan penguji yang telah memberikan materi ilmu imunologi klinik yang sangat aplikatif dan bermanfaat dalam penyusunan tesis ini.
5. Prof. Dr. Suwarno, drh., M.Si selaku dosen dan penguji yang sangat bersahabat dan selalu memberikan saran selama penelitian dan penulisan tesis ini.
6. dr. Boediono, M.Kes. selaku dosen dan penguji yang sabar dalam memaparkan ilmu statistik kepada penulis sehingga sangat membantu dalam penyusunan tesis ini.
7. Orang tuaku tersayang Bapak Musa dan Ibu Ta'ati yang telah memberikan dorongan moral dan materil yang berharga. Sehingga dapat dijadikan bekal untuk kehidupanku di masa depan.
8. Program Beasiswa Unggulan DIKTI yang telah memberikan beasiswa selama menempuh pendidikan Magister.
9. Staf Akademik dan Tata Usaha Program Pascasarjana Universitas Airlangga yang sangat cepat, dan tanggap dalam membantu penulis selama menjadi mahasiswa S2 Imunologi .
10. Teman-teman S2 Imunologi angkatan 2012 atas kebersamaannya selama masa studi. Lilik malikah, S.Kep, Tanti, Laksmi selaku teman kosan selama di Surabaya yang sangat membantu selama tinggal di Surabaya.

Akhir kata penulis sangat mengharapkan saran dan kritik yang membangun demi kesempurnaan tesis ini. Semoga tulisan ini dapat bermanfaat bagi para pembaca.

Surabaya, 9 Januari 2015

RINGKASAN

Ria Amelia

Protein *Mannose Binding Lectin* (MBL) merupakan protein yang berperan dalam sistem imun innate. Protein MBL termasuk dalam kelompok *Pattern Recognize Receptor* (PRR) soluble yang dapat mengenali molekul *Pathogen Associated Molecular Pattern* (PAMP). Protein *Mannose binding lectin* memiliki ujung gugus C-terminal Lectin sehingga dapat berikatan dengan ligan karbohidrat gugus *N-linked glycosylation* (N-Glycan) pada envelop virus dengue (DENV). Ikatan antara Protein *Mannose Binding Lectin* dengan DENV dapat mengaktifasi sistem komplemen jalur lectin, opsonisasi fagositosis dan menstimulasi reaksi inflamasi. Ketiga mekanisme tersebut menyebabkan gejala klinik Demam Berdarah Dengue (DBD) derajat 2 yang ditandai dengan adanya gejala klinik seperti trombositopenia dan kebocoran plasma.

Penelitian bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar protein mannose binding lectin terhadap nilai trombosit dan hematokrit pada DBD derajat 2. Penelitian dilakukan dengan metode cross-sectional terhadap 50 pasien DBD di Rumah sakit Cipto Mangunkusomo dan Cijantung, Jakarta selama bulan Mei-oktober 2014. Hasil penelitian menunjukkan nilai rata-rata kadar protein MBL pada pasien DBD derajat 2 pada kelompok anak-anak $3138.1 \pm 1833.52 \text{ ng/mL}$ dan kelompok dewasa $3437,32 \pm 1509,67 \text{ ng/mL}$. Rata-rata nilai trombosit kelompok anak $89.769 \pm 22.616 \text{ sel/mL}$ dan kelompok dewasa $82.135 \pm 26083 \text{ sel/mL}$. Rata-rata nilai hematokrit kelompok anak $37,85 \pm 4,7 \%$ dan kelompok dewasa $40,63 \pm 5,1 \%$.

Keberadaan antibodi IgM/IgG antidengue juga dideteksi pada penelitian ini dengan menggunakan teknik imunokromatografi. Hasil deteksi IgM/ IgG menunjukkan kelompok anak sebanyak 5 anak terdeteksi adanya IgM yang menandakan kelima sampel anak tersebut terinfeksi primer DENV, sedangkan 6 anak telah deteksi adanya IgG dan 2 anak terdeteksi adanya IgM/IgG. Kelompok dewasa sebanyak 3 orang terdeteksi adanya IgM, 26 orang telah deteksi adanya IgG dan 8 orang terdeteksi adanya IgM/IgG. Kadar protein MBL pada infeksi sekunder lebih tinggi dibandingkan dengan infeksi primer dengan nilai rata-rata $3.388 > 3.207$ ng/ mL. Dari hasil tersebut menunjukkan keberadaan antibodi IgM+ IgG pada DBD derajat 2 diduga tidak mengurangi atau menghambat produksi protein MBL.

Perhitungan uji korelasi pearson menunjukkan tidak ada hubungan antara kadar protein MBL dengan nilai trombosit dan hematokrit pada kelompok anak dan kelompok dewasa. Hasil tersebut menunjukkan bahwa protein MBL tidak memiliki hubungan terhadap trombositopenia dan kebocoran plasma yang merupakan tanda klinis penyakit DBD derajat 2. Hal ini mungkin dikarenakan adanya antibodi IgM/IgG yang juga berperan dalam menetralisasi DENV melalui sistem imun adaptif. Faktor penyebab utama gejala trombositopenia dan kebocoran plasma pada penyakit DBD khususnya derajat 2 memang sampai saat ini belum diketahui. Hal ini dikarenakan kompleksnya kinerja sistem imun yang berusaha untuk mengeliminasi dan menghalangi DENV bereplikasi dalam sel target.

Kadar protein MBL yang lebih tinggi pada infeksi sekunder dan tidak ada hubungan antara protein MBL terhadap trombositopenia dan kebocoran plasma.

Hal ini menunjukkan bahwa peranan protein MBL pada penyakit DBD derajat 2 diduga lebih berperan dalam mengeliminasi virus dengue melalui opsonisasi-fagositosis daripada aktivasi sistem komplemen jalur lectin. Selain itu, Protein MBL diduga mampu menetralkan virus dengue. Hal ini didukung oleh Fuchs, A., *et al*, 2010 yang menyatakan Protein MBL mempercepat pembersihan pecahan antigen DENV dalam intravaskular secara efisien. Penelitian lebih lanjut disarankan untuk memperjelas peranan protein MBL pada penyakit Demam Berdarah Dengue derajat 2.



SUMMARY

Mannose Binding Protein Lectin (MBL) is a protein that plays a role in the innate immune system. MBL protein belongs to a group Pattern Recognize Receptor (PRR) soluble molecule that can recognize Pathogen Associated molecular Pattern (PAMP). Mannose binding lectin protein has a C-terminal end groups lectin that can bind to the carbohydrate ligand N-linked glycosylation group (N-Glycan) to envelop the dengue virus (DENV). The bond between the protein Mannose Binding Lectin with DENV can activate the lectin pathway of the complement system, opsonisafagocytosis and stimulate an inflammatory reaction. The third mechanism causing clinical symptoms of Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) grade 2 which is characterized by the presence of clinical symptoms such as thrombocytopenia and plasma leakage.

The research aims to determine relationship of mannose binding lectin protein content of platelet and hematocrit values in DHF grade 2. The study was conducted using cross-sectional to 50 dengue patients in Cipto Mangunkusomo Hospital and Cijantung Hospital, Jakarta during on may until october 2014. The results of research shows average of MBL protein levels in patients with DHF grade 2 in the group of children 3138.1 ± 1833.52 ng /mL and adult groups $3437.32 \pm 1509,67$ ng / mL. Average of platelet children group 89769 ± 22616 cells /mL and 82135 ± 26083 adult groups of cells /mL. Average of hematocrit children group $37.85 \pm 4.7\%$ and adult group $40.63 \pm 5.1\%$.

Presence of IgM / IgG anti dengue was also detected in this study using immunochromatography technique. Results of detection of IgM / IgG showed groups of children as much as 5 children detectable IgM. Its means 5 children

infected with DENV primary. 6 children have been detected of IgG and 2 children detectable IgM IgG. Adult group were three people detectable IgM, 26 people have been the detection of IgG and eighth people detected IgM IgG. MBL protein levels in secondary infections is higher than the primary infection with an average value of $3.388 > 3.207$ ng / mL. The results indicate the presence of IgM + IgG antibodies to dengue degree 2 is not expected to reduce or inhibit the production of MBL protein

The results of Pearson correlation test showed no correlation between level of MBL protein with platelet and hematocrit values in the group of children and adult groups. Its means no relationship to thrombocytopenia and plasma leakage clinical signs of DHF grade 2. This is probably due to presence of antibodies IgM / IgG were also play a role neutralizing DENV through adaptive immune system. Factors causing symptoms of thrombocytopenia and plasma leakage in DHF particular degree 2 is unknown. This is due to complexity of the immune system's performance that seeks to eliminate and determine DENV replicate in target cells.

MBL protein levels were higher in secondary infection and there was no correlation between MBL protein to thrombocytopenia and plasma leakage. This suggests that the role of MBL protein in DHF grade 2 more suspected role in eliminating dengue virus through opsonisafagocytosis compared with the activation a lectin pathway of the complement system. In addition, MBL protein was able to neutralize suspected dengue virus. This is supported by Fuchs, A., *et al*, 2010 which stated that the MBL protein can accelerate cleaning DENV antigen fractions in intravascular efficiently. Further research is recommended to clarify the role of MBL protein in disease Dengue degree 2.