

Faktor-Faktor yang Memengaruhi Keparahan Derajat Infeksi Dengue pada Pasien Anak

Clara Arta Uli Rahel¹, Ety Apriliana², Linda Septiani³, Tri Umiana Soleha²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Infeksi dengue adalah suatu penyakit infeksi yang ditularkan oleh nyamuk, khususnya spesies *Aedes* yang telah terinfeksi ke manusia. Virus dengue (DENV) yang terdiri dari empat serotipe, yakni DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4. Infeksi virus dengue di manusia, khususnya pada pasien anak dapat menimbulkan gejala yang berbeda antara pasien satu dengan pasien lainnya. Untuk memudahkan penggolongan kondisi pasien tersebut, WHO melakukan penggolongan derajat keparahan klinis infeksi dengue, yakni demam dengue, demam berdarah dengue yang terdiri dari empat tingkatan, dan *dengue shock syndrome*. Progresivitas infeksi dengue yang bervariasi ini menjadi dasar untuk dapat mengetahui faktor-faktor yang dapat memengaruhi keparahan derajat infeksi dengue ditinjau dari karakteristik, gejala klinis, dan hasil laboratoris pasien.

Kata Kunci: Demam berdarah dengue, *dengue shock syndrome*, demam dengue, infeksi dengue,

Factors that Influence the Severity of Dengue Infection in Pediatric Patients

Abstract

Dengue infection is an infectious disease transmitted by mosquitoes, especially *Aedes* species which have been infected to humans. Dengue virus (DENV) consists of four serotypes, namely DEN-1, DEN-2, DEN-3, and DEN-4. Dengue virus infection in humans, especially in pediatric patients, can cause different symptoms from one patient to another. To make it easier to classify the patient's condition, WHO has classified the clinical severity of dengue infection, namely dengue fever, dengue hemorrhagic fever which consists of four levels, and dengue shock syndrome. The varying progression of dengue infection is the basis for knowing the factors that can influence the severity of the degree of dengue infection in terms of the patient's characteristics, clinical symptoms and laboratory results.

Keywords: Dengue infection, Dengue Hemorrhagic Fever, Dengue shock syndrome, Dengue Fever

Korespondensi: Clara Arta Uli Rahel. Alamat Jl. Siwo Ratu No. 1, Kec. Rajabasa, Bandar Lampung, Phone: 081327696591, e-mail: claraartaulirahel@gmail.com

Pendahuluan

Kasus infeksi dengue merupakan kasus infeksi yang umum terjadi di seluruh dunia, khususnya di negara tropis, termasuk kawasan asia tenggara, khususnya Indonesia. WHO melaporkan pada tahun 2019 terjadi 5,2 juta¹ kasus infeksi dengue di seluruh dunia dimana kawasan Asia Tenggara termasuk kawasan dengan jumlah kasus terbanyak, yakni sebesar 658.301 kasus², tingginya kasus tersebut juga terjadi di Indonesia dimana pada tahun 2022 tercatat ada sebanyak 143.000 kasus infeksi dengue³.

Masifnya angka kasus tersebut sejalan dengan tingginya prevalensi angka kematian akibat infeksi kasus dengue dimana Indonesia mencatatkan angka 1.236 kasus kematian pada tahun 2022³. Angka kematian yang melonjak ini disebabkan oleh bervariasinya perjalanan

penyakit infeksi dengue pada pasien, khususnya pasien anak. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa angka kematian ini berkaitan dengan karakteristik, gejala klinis, dan hasil laboratoris pasien yang dapat menentukan derajat keparahan dan tatalaksana penanganan yang tepat kepada pasien⁴

Isi

WHO membagi infeksi dengue menjadi beberapa kategori yakni demam dengue, dan demam berdarah dengue yang terbagi menjadi 4 tingkatan, dimana tingkatan 3 dan 4 sudah digolongkan menjadi *dengue shock syndrome*¹ Klasifikasi terdahulu, WHO membagi infeksi dengue menjadi 3 kategori, yakni *dengue without warning signs*, *dengue with warning signs*, dan *severe dengue fever*⁵.

Infeksi dengue memiliki patogenesis yang hingga saat ini belum dapat dipastikan, tetapi ada beberapa teori imunopatogenitas yang diyakini turut berperan dalam proses infeksi dengue. Teori tersebut adalah teori *antibody dependent enhancement* (ADE) yang melibatkan respon imunitas humoral⁶ dan juga teori "*The secondary heterologous infection hypothesis*" yang menyatakan bahwa infeksi dengue yang mengarah kepada demam berdarah dengue dapat terjadi bila seseorang terinfeksi ulang virus dengue dengan tipe yang berbeda. Re-infeksi tersebut menyebabkan reaksi amnestik antibodi sehingga mengakibatkan konsentrasi kompleks imun yang tinggi dalam tubuh⁷.

Patogenesis infeksi dengue tersebut membuat gejala klinis yang muncul pada pasien kadang timbul tidak seragam, dimana hal tersebut bergantung pada karakteristik, gejala klinis dan hasil laboratoris masing-masing pasien, yang menjadikan ketiga hal tersebut menjadi faktor risiko dalam menentukan derajat keparahan infeksi dengue. Karakteristik pasien dapat dilihat dari usia, jenis kelamin dan status gizi. Gejala klinis yang umumnya terjadi dan berisiko adalah nyeri perut, muntah, dan manifestasi perdarahan. Hasil laboratoris yang umumnya diperiksa dalam kasus infeksi dengue adalah trombosit, leukosit, dan hematokrit⁴.

Dalam kasus infeksi dengue, usia merupakan salah satu faktor risiko yang penting dan dapat memengaruhi perjalanan penyakit. Pada bayi patogenesis infeksi dengue berlangsung lebih kompleks, hal ini terkait dengan fisiologi vaskular, usia dan kematangan imunologi, sel memori yang diturunkan dari ibu⁸. Pada anak-anak, kategori usia ≥ 5 tahun merupakan kategori usia terbanyak terserang infeksi virus dengue dan dapat berlanjut menjadi DSS⁸.

Hal ini disebabkan karena kategori usia 5–10 tahun adalah kategori usia anak-anak sudah mulai aktif melakukan aktifitas diluar ruangan sehingga banyak bertemu dengan nyamuk dengue yang menjadi vektor dalam infeksi ini. Teori lainnya yang mendukung adalah proses perkembangan sistem imunitas dan mikrovaskular yang membuat kebocoran plasma lebih rentan terjadi pada kategori usia tersebut^{9,10}.

Jenis kelamin merupakan salah satu faktor risiko dalam infeksi dengue yang hubungannya masih bervariasi. Di Indonesia 51% penderita infeksi dengue didominasi oleh laki-laki³. Penelitian lain yang dilakukan di Surabaya menemukan bahwa 51,2% pasien anak yang terinfeksi dengue berjenis kelamin perempuan¹¹. anak laki-laki lebih berisiko mengalami infeksi daripada perempuan karena produksi immunoglobulin dan antibodi secara genetika dan hormonal pada perempuan lebih efisien memproduksi immunoglobulin dibanding laki-laki¹². faktor hormonal dimana hormon glikoprotein memengaruhi perkembangan sel fagosit mononuklear dan sel granulosit sebagai respon pertahanan tubuh¹³. Teori-teori tersebut menyebabkan jenis kelamin merupakan faktor risiko yang memengaruhi derajat keparahan infeksi dengue.

Status gizi pasien merupakan karakteristik vital yang dapat memengaruhi derajat infeksi dengue. Pada pasien dengan status gizi kurang, cenderung mengalami infeksi dengue lebih parah akibat menurunnya imunitas tubuh dalam melawan infeksi virus dengue (DENV). Gizi buruk menyebabkan pembentukan antibodi spesifik terhadap antigen masih diproduksi rendah sehingga menyebabkan produksi interferon (INF) oleh makrofag tidak dapat berfungsi optimal menghentikan replikasi dan penyebaran infeksi ke sel yang sehat. Selain itu, antibodi terhadap virus dengue (DENV) di dalam tubuh akan membentuk *Antibody Dependent Enhancement* (ADE) yang meningkatkan infeksi dan replikasi virus¹⁴.

Selain gizi buruk, status gizi lebih dan obesitas juga berpengaruh dengan derajat keparahan infeksi dengue. Peran leptin sebagai mediator utama dari perubahan keseimbangan kekebalan pada individu yang mengalami obesitas dan sudah terbukti meningkatkan fagositosis makrofag. Peningkatan kadar leptin dan SOCS3 berkorelasi dengan penurunan respons interferon tipe 1, yang berfungsi sebagai penggerak sistem kekebalan bawaan yang penting dalam melakukan aktivitas antivirus¹⁵.

Proses viremia virus didalam tubuh manusia dapat menimbulkan gejala klinis yang dirasakan oleh pasien. Gejala yang umumnya

terjadi adalah nyeri perut, muntah, mialgia, manifestasi perdarahan dan nyeri kepala. Gejala lain yang dapat ditemukan setelah dilakukannya pemeriksaan fisik dan penunjang adalah hepatomegali, kebocoran plasma (efusi pleura dan asites)^{8,9,10}.

Nyeri perut merupakan salah satu gejala gastrointestinal yang umum dijumpai pada tampilan klinis pasien infeksi dengue, dengan persentase 96% dari total kasus dengue¹⁶. Nyeri perut terjadi pada pasien infeksi dengue akibat adanya perdarahan gastrointestinal dan/atau hepatomegali. Penelitian lain menyatakan bahwa nyeri perut terjadi akibat penurunan tekanan darah ke organ viseral pada fase syok atau pre-syok, terjadi hipoksia jaringan yang dapat menimbulkan nyeri perut. 66,7% pasien penderita DSS yang mengalami nyeri perut¹⁷.

Gejala gastrointestinal lain yang sangat umum dijumpai di Indonesia adalah muntah. Penelitian yang dilakukan di Vietnam menunjukkan bahwa 67,5% pasien yang mengalami infeksi dengue parah menunjukkan gejala klinis muntah¹⁸. Pada kasus infeksi dengue, muntah diawali dengan rasa mual yang disebabkan oleh virus dengue yang menyebar sampai ke traktus gastrointestinal, lalu mengaktifkan pusat muntah di medula oblongata melalui nervus vagus. Muntah yang terjadi dapat berlanjut dan dapat meningkatkan risiko syok karena dehidrasi sehingga diperlukan terapi anti-emetik¹⁹.

Manifestasi perdarahan merupakan suatu *warning sign* yang menandakan infeksi dengue telah berkembang dari demam dengue ke demam berdarah dengue. Manifestasi perdarahan yang terjadi pada pasien dapat bervariasi, khususnya pada pasien anak, uji tourniquet positif (+) dan epistaksis adalah contoh manifestasi perdarahan yang sering ditemukan pada anak-anak, gejala perdarahan lain seperti gusi berdarah, melena dan hematemesis juga dapat terjadi, meskipun lebih umum dijumpai pada orang dewasa²⁰.

Kondisi hepatomegali umumnya ditemukan dalam pemeriksaan fisik pada pasien anak yang terinfeksi dengue. Keterlibatan organ hepar dalam infeksi dengue umumnya terasa sebagai nyeri perut pada regio hipokondrium kanan dan penyakit kuning. Hepatomegali umumnya lebih sering ditemukan pada kasus

infeksi dengue berat atau bahkan kasus sindrom syok dengue^{21,22}.

Penegakan diagnosis infeksi dengue umumnya membutuhkan hasil laboratoris yang valid. Pemeriksaan NS-1, antibodi IgG dan IgM, dan pemeriksaan darah lengkap merupakan pemeriksaan rutin yang umumnya dilakukan kepada pasien yang terkena infeksi dengue. Trombosit merupakan salah satu indikator penentu derajat keparahan infeksi dengue pada pasien. Pada kasus DSS 72% pasien mengalami kondisi trombositopenia dimana nilai trombosit <100.000/mikroliter. Trombositopenia pada infeksi dengue terjadi akibat depresi fungsi sumsum tulang, peningkatan megakariosit di sumsum tulang, pemendekan kelangsungan hidup trombosit, dan peningkatan konsumsi trombosit. Trombositopenia terjadi pada hari ke-1 hingga hari ke-4 sakit, dan juga dapat disebabkan oleh cedera endotel yang mengakibatkan aktivasi Von Willebrand Factor (Vwf)²³.

Leukosit merupakan salah satu komponen darah yang berperan penting dalam kondisi melawan infeksi dengue, dimana akibat perannya dalam melawan virus umumnya pasien mengalami leukopenia ringan sampai leukositosis sedang²⁴. Keadaan leukositosis yang terjadi pada pasien anak ini tidak dapat dianggap sepele, penelitian yang dilakukan di Taiwan menemukan bahwa kasus leukositosis 67% terjadi pada pasien DSS dan ditemukan pada 66% kasus kematian akibat infeksi dengue. Hal ini menyebabkan leukositosis merupakan prediktor buruk dalam pemeriksaan hematologi infeksi virus²⁵.

Pemeriksaan darah yang menjadi parameter adalah hematokrit, dimana pada kasus infeksi dengue, umumnya terjadi peningkatan hematokrit yang disebabkan oleh penurunan kadar plasma darah akibat kebocoran vaskuler. Nilai hematokrit akan menurun apabila terjadi hemodilusi, akibat penurunan kadar seluler darah atau peningkatan kadar plasma darah, seperti pada anemia. Rehidrasi yang adekuat pada pasien sebelum mendapat perawatan di rumah sakit juga memengaruhi nilai hematokrit^{26,27}.

Simpulan

Derajat keparahan infeksi dengue pada pasien anak dapat dipengaruhi oleh karakteristik, gejala klinis, dan juga hasil laboratoris. Karakteristik yang menjadi faktor risiko adalah usia, jenis kelamin dan status gizi. Untuk gejala klinis, yang menjadi faktor risiko adalah nyeri perut, muntah, dan manifestasi perdarahan. Hasil laboratoris yang menjadi faktor risiko adalah trombosit, leukosit, dan hematokrit.

Daftar Pustaka

1. WHO. Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. India: WHO Regional Office for South-East Asia. 2011
2. WHO. Handbook for clinical management of dengue. Geneva: World Health Organization. 2012
3. Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Kementerian Kesehatan RI. Laporan Kasus Demam Berdarah Dengue Tahun 2022. 2023.
4. Yulianto, A., Laksono, I. S., & Juffrie, M. Faktor Prognosis Derajat Keparahan Infeksi Dengue. *Sari Pediatri*. 2016. 198-204.
5. WHO. Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. 2009.
6. Suhendro, Nainggolan, L., Chen, K., & Pohan, H. T. Demam Berdarah Dengue. i S. Setiati, I. Alwi, A. W. Sudoyo, M. Simadibrata, B. Setiyohadi, & A. F. Syam, Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam (ss. 539-548). Jakarta: Interna Publishing. 2014.
7. Sukohar, A. Demam Berdarah Dengue (DBD). *Medula*. 2014. 1-15.
8. Armenda S, Rusmawatingtyas D, Makrufardi F, Arguni E. Factors associated with clinical outcomes of pediatric dengue shock syndrome admitted to pediatric intensive care unit: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;66:102472.
9. Pratiwi, R., Yuniati, & Buchori, M. Hubungan Usia, Jenis Kelamin, Dan Status Perdarahan Terhadap Terjadinya Komplikasi Pada Anak Dengan Infeksi Dengue Di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *Jurnal Sains Dan Kesehatan Vol 3 (2)*. 2021. 1-6.
10. Srisuphanunt, M., Puttaruk, P., Kooltheat, N., Katzenmeier, G., & Wilairatana, P. Prognostic Indicators for the Early Prediction of Severe Dengue Infection: A Retrospective Study in a University Hospital in Thailand. *Tropical Medicine and Infectious Disease* 2022. 7, 1-10.
11. Sari, R. C., Kahar, H., & Puspitasari, D. Pola Jumlah Trombosit Pasien Infeksi Virus Dengue Yang Dirawat Di SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya . *Sari Pediatri* 19(1). 2017. 1-6.
12. Hernawan, B., & Afrizal, A. 2020. Hubungan Antara Jenis Kelamin Dan Usia Dengan Kejadian Dengue Syok Sindrom Pada Anak Di Ponorogo. *Proceeding Book Call For Paper Thalamus: Medical Research For Better Health*. 2020
13. Permatasari, D. Y., G. R., & Novitasari, A. Hubungan Status Gizi, Umur, Dan Jenis Kelamin Dengan Derajat Infeksi Dengue Pada Anak. *Jurnal Kedokteran Muhammadiyah Vol 2 (1)*. 2013. 1-5.
14. Kharisma, P. L., Muhyi, A., & Rachmi, E. Hubungan Status Gizi, Umur, Jenis Kelamin Dengan Derajat Infeksi Dengue Pada Anak Di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *Jurnal Sains Kesehatan. Medula Medika Vol 15 (1)*. 2021.
15. Baiduri, S., Husada, D., Puspitasari, D., Kartina, L., Basuki, P. S., & Ismoedijanto. Prognostic Factors Of Severe Dengue Infections In Children. *Indonesian Journal Of Tropical And Infectious Disease, [S.L.]*, Vol 8 (1). 2020. 44-54.
16. Seipalla, F., Dharmawati, I., & Wiyasihati, S. I. Prevalence And Hemodynamic Outcome Of Dengue Shock Syndrome In Children Attending The Department Of Pediatrics, Dr. Soetomo General Hospital. *Essential: Essence Of Scientific Medical Journal*. 2020. 12-16.
17. Pongpan, S., Wisitwong, A., Tawichasria, C., & Patumanonda, J. Prognostic Indicators for Dengue Infection Severity. *Int J Clin Pediatr* 2(1), 2013. 12-18.
18. Tuan, N. M., Nhan, H. T., Chau, N. V., Hung, N. T., Tuan, H. M., Tram, T. V., Simmons, C. P. An Evidence-Based Algorithm for Early Prognosis of Severe Dengue in the

- Outpatient Setting. *Clinical Infectious Diseases*. 2017. 656-664.
19. Kurniawan, M., Juffrie, M., Rianto, B.U.D. Hubungan Tanda dan Gejala Klinis terhadap Kejadian Syok pada Pasien Demam Berdarah Dengue (DBD) di RS PKU Muhammadiyah Gamping Daerah Istimewa Yogyakarta. *Medula Medika Vol 1 (18)*. 2015
20. Podung, G. C., Tatura, S. N., Mantik, & M. F. Faktor Risiko Terjadinya Sindroma Syok Dengue pada Demam Berdarah Dengue. *Jurnal Biomedik*. 13(2). 2021.161-166.
21. V.N, P., & G, M. Study of gastrointestinal manifestations in Dengue fever. *Int J Adv Med*. Oct 6(5). 2019. 1476-1488.
22. Dhanwada, S., & R., S. S.. A Study of Various Hepatic Manifestations in Dengue Fever and Their Correlation with Severity of Dengue Fever. *International Journal of Contemporary Pediatric*. 2020. 527-531.
23. Senavong, P., Yamamoto, Keomoungkhoun, E., Prasith, N., Somoulay, V., Kariya, T., Hamajima, N. Factors Associated With Severe Dengue In Savannakhet Province, Lao People's Democratic Republic. *Nagoya Journal Of Medical Science* 83(4). 2021. 749–763.
24. Nugraha, G. Panduan Pemeriksaan Laboratorium Hematologi Dasar Edisi 2. Jakarta: Trans Info Media. 2017.
25. Lee, I.-K., Huang, C.-H., Huang, W.-C., Chen, Y.-C., Tsai, C.-Y., Chang, K., & Chen, Y.-H. Prognostic Factors In Adult Patients With Dengue: Developing Risk Scoring Models And Emphasizing Factors Associated With Death ≤ 7 Days After Illness Onset And ≤ 3 Days After Presentation. *Journal Of Clinical Medicine*. 2018. 1-15.
26. Hidayat, Rusmini, H., Prasetya, T., & Setiawan, H. Jumlah Leukosit Dan Derajat Klinis Penderita Infeksi Dengue Di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung. *Jurnal Ilmu Dan Teknologi Kesehatan Terpadu (JITKT)*. 2021. 45-52.
27. Tanjung, A. H., Nurnaningsih, N., & Laksono, I. S. Jumlah Leukosit, Neutrofil, Limfosit, Dan Monosit Sebagai Prediktor Infeksi Dengue Pada Anak Dengan Gizi Baik Di Fasilitas Kesehatan Dengan Sumber Daya Terbatas. *Sari Pediatri Vol 17 (3)*, 2015. 1-15.