

# DIAGNOSIS KLINIS DINI PENYAKIT DENGUE PADA PASIEN DEWASA

Cucunawangsih<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Pelita Harapan

## Abstract

*The emergence of dengue disease globally, especially in Indonesia is as a result of the influence of the increasing proportion of adult cases. Dengue virus infection often provide non-specific clinical symptoms and given the short period of infection, therefore rapid diagnostic laboratory tests, and identification of markers bed side easily obtained from dengue remains a priority. Early detection of dengue virus infection patients is substantial to confirm and control the clinical management. WHO (World Health Organization) and some studies suggest NS-1 antidengue detection with/or without IgM as the approaching factor to rule out other viral infection. The risk of severe dengue disease and hospitalization often diminish in older adult, hence indicating these patients should get benefit from early detection. It is suggested the group of adult patients present with fever and leucopenia should be tested for dengue. However, in case of fever, thrombocytopenia, leucopenia, and monocytosis are more consistently found in dengue patients rather than dengue negative cases.*

**Keywords:** dengue, NS-1, monocytosis, adult

## Abstrak

Menyebarnya penyakit dengue di dunia, khususnya Indonesia adalah sebagai akibat dari pengaruh meningkatnya proporsi kasus dewasa. Infeksi virus dengue seringkali memberikan gejala klinis non-spesifik dan singkatnya waktu infeksi, karena itu uji diagnostik laboratorium cepat, dan identifikasi penanda dengue yang dapat segera dilakukan dan mudah diperoleh tetap menjadi prioritas. Deteksi dini pada pasien infeksi virus dengue secara substansial ditujukan untuk mengkonfirmasi dan mengendalikan manajemen klinis. WHO (Organisasi Kesehatan Dunia) dan beberapa penelitian menunjukkan bahwa deteksi antidengue NS-1 dengan/atau tanpa IgM sebagai faktor indikator untuk menyingkirkan infeksi virus lainnya. Risiko kejadian penyakit dengue yang parah dan dirawat di rumah sakit sering tidak nampak pada pasien dewasa yang lebih tua, hal ini menunjukkan bahwa kelompok pasien ini harus mendapatkan manfaat dari deteksi dini. Pada pasien dewasa yang mempunyai gejala demam dan leukopenia harus dilakukan pemeriksaan terhadap virus dengue. Namun demikian, gejala klinis demam, trombotopenia, leukopenia, dan monositosis lebih konsisten ditemukan pada pasien terinfeksi virus dengue daripada kasus negatif.

**Kata kunci:** dengue, NS-1, monositosis, dewasa

pISSN: 1978-3094 • Medicinus. 2015;4(8):269-273

## PENDAHULUAN

Penyakit dengue yang disebabkan oleh virus dengue (DEN-V) dengan ke-empat serotipenya (DEN-1; DEN-2; DEN-3; dan DEN-4) telah menjadi endemik di negara tropis dan subtropis. Infeksi virus dengue menjadi salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas yang penting.<sup>1</sup> Indonesia merupakan salah satu negara tropis dengan wilayah endemik infeksi virus dengue dimana DEN-2 dan DEN-3 menjadi serotipe penyebab terbanyak.

Kasus infeksi virus dengue pertama kali dilaporkan di Filipina pada tahun 1953-1954. Sejak diketahui adanya kasus dengue di Surabaya dan Jakarta, Indonesia pada tahun 1968,<sup>4,5</sup> angka kejadian infeksi virus dengue terus meningkat, menyebar ke seluruh provinsi dan kepulauan di wilayah Indonesia<sup>2</sup>, serta menjadi masalah kesehatan masyarakat setiap tahunnya. Puncak wabah dengue terjadi pada tahun 2004 dengan 79.462 kasus yang dilaporkan setiap bulannya dan 954 kematian (CFR 1,2%). Daerah wabah yang terparah adalah Daerah Istimewa Ibukota Indonesia, Jakarta dengan jumlah kasus sebesar 2.768 dan CFR 7.6%. Data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2012 menunjukkan adanya penurunan angka

---

Cucunawangsih (✉)

Faculty of Medicine Universitas Pelita Harapan  
Jl. Boulevard Jend.Sudirman, Lippo Karawaci, Tangerang,  
Indonesia. Tel: +62-21-54210130; Fax: +62-21-54210133;  
Email: [cucunawangsih.fk@uph.edu](mailto:cucunawangsih.fk@uph.edu)

kejadian infeksi dengue menjadi 37,27/100.000 penduduk dengan proporsi yang lebih besar pada wanita 53,2% dan laki-laki 46,8%, dan angka kematian sebesar 0,90%. Kecenderungan menurunnya angka kematian dari waktu ke waktu disebabkan oleh meningkatnya tingkat kewaspadaan, protocol pengobatan, dan diagnostik yang lebih baik.

Dilain pihak, infeksi virus dengue menimbulkan beban ekonomi dan kesehatan yang substansial di wilayah Asia Tenggara dengan beban DALY (*disability-adjusted life year*) perjuta penduduk lebih tinggi dari 17 penyakit lain, seperti Japanese B encephalitis, infeksi saluran pernapasan atas, dan hepatitis B.<sup>8</sup> Karakteristik epidemiologi infeksi virus dengue selama 45 tahun terakhir di Indonesia telah berubah dengan meningkatnya jumlah penderita usia dewasa muda dan dewasa, KLB (Kejadian Luar Biasa) yang sebelumnya bersifat siklik telah berubah menjadi tidak teratur dan kasus dengue selalu ada setiap tahun.<sup>3,9</sup> Pola pergeseran ini memiliki konsekuensi terhadap pengawasan dan pencegahan yang ditargetkan.

Manifestasi klinis infeksi virus dengue bervariasi dari *flu-like syndrome* atau penyakit ringan yang dikenal sebagai klasik Demam Berdarah (DF) sampai ke bentuk yang lebih parah yaitu Demam Berdarah Dengue (DBD) dan berpotensi fatal menjadi *Dengue Shock Syndrome* (DSS) yang ditandai dengan koagulopati, dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah kapiler.<sup>10,11</sup> Infeksi ini sulit dibedakan dengan infeksi virus lain yang termasuk dalam arbovirus, seperti Japanese B encephalitis dan Chikungunya. Pada fase awal sakit, gejala dan tanda klinis beragam berupa demam tidak khas yang dapat disertai dengan nyeri retro-orbital, petekie meskipun tidak nampak pada semua penderita dengue sampai akhir sakit.<sup>12,13,14</sup> Hal ini akan menyulitkan dalam tatalaksana pengobatan/perawatan maupun surveilans untuk pencegahan penyebaran virus.

Pada tahun 2009 telah ditetapkan pedoman tatalaksana dengue oleh WHO Geneva. Meskipun pedoman ini lebih menekankan pada penggunaannya sebagai panduan untuk tatalaksana, dapat pula diterapkan penggunaannya untuk menentukan diagnosis awal infeksi virus dengue.<sup>16</sup> Pemeriksaan

seperti RT-PCR, isolasi virus, deteksi antigen NS-1, deteksi antibodi terhadap virus dengue diperlukan untuk membantu menegakkan diagnosis penyakit dengue.

## GAMBARAN KLINIS AWAL PENYAKIT DENGUE

Pada penelitian yang dilakukan oleh penulis tahun 2010-2011 di Tangerang, Indonesia dengan subyek penelitian dewasa/dewasa muda, rentang usia 16-64 tahun dan menderita panas/demam  $\leq 72$  jam. Gambaran klinis yang didapat berupa seluruh subyek penelitian (100%) mempunyai gejala demam; gejala mual/muntah/nyeriperut diderita oleh 86,9% pasien; dan 19% yang mempunyai gejala nyeri retro-orbita. Kebanyakan pasien (70%) mengeluh sakit kepala dan mialgia. Beberapa penelitian menemukan bahwa gejala sakit kepala, mual/muntah/nyeriperut sering muncul pada sebagian pasien. Nimmanitya melaporkan bahwa gejala ini lebih banyak ditemukan pada DF daripada DBD, dan pada pasien dewasa. Keluhan ini timbul sebagai akibat peningkatan permeabilitas pada mukosa saluran cerna, kongesti kandung empedu, atau akibat pelepasan mediator histamine/serotonin. Keadaan ini akan nampak pada pemeriksaan USG dengan adanya gambaran ascites/edema kandung empedu/pleural efusi.<sup>17</sup> Manifestasi perdarahan yang didapat berupa uji tourniquet positif, petekie, epistaksis, hematoma, dan perdarahan gusi. Hal ini sesuai dengan pernyataan bahwa jenis perdarahan pada demam dengue yang terbanyak adalah perdarahan kulit seperti uji *tourniquet* positif dengan/atau tanpa petekie. Adapun penyebab perdarahan itu sendiri adalah vaskulopati, trombositopenia, gangguan fungsi trombosit dan koagulasi intravaskular yang menyeluruh.

Karakteristik hematologi yang didapat berupa rerata jumlah trombosit  $158.179/\text{mm}^3$ ; jumlah leukosit 6141; hematocrit 39,49; limfosit 28; rerata netrofil batang adalah 1; dan monosit mempunyai rerata 9,45. Banyak penelitian telah membuktikan bahwa leukopenia (jumlah leukosit  $< 5000/\text{mm}^3$ ) merupakan indikator yang baik untuk membedakan kasus infeksi virus dengue dengan virus lainnya.<sup>13,15,20</sup> Mekanisme penurunan jumlah trombosit  $\leq 100.000/\text{mm}^3$  yang timbul beberapa hari setelah demam disebabkan oleh (1)

meningkatnya destruksi trombosit dalam sistem retikuloendotelial yang dipengaruhi oleh faktor kompleks imun (kompleks antigen-Dengue, immunoglobulin dan komplemen globulin); (2) masa paruh trombosit yang memendek menjadi 6,5 - 53 jam (normal 72-96 jam); (3) depresi sumsum tulang tahap hiposeluler pada hari ke 3 - 4 demam; (4) perubahan patologis system megakariosit; dan (5) koagulasi intravaskular. Monositosis pada awal sakit bersama-sama dengan leukosit menjadi indikator dalam menentukan diagnosis infeksi virus dengue serta berhubungan erat dengan infeksi sekunder.<sup>21-22</sup> Peningkatan hematokrit  $\geq 20\%$  menjadi indikator yang peka dalam menegakkan diagnosis DHF.<sup>16</sup> Namun demikian pemenuhan kriteria tersebut sulit dan banyak hal yang mempengaruhi nilai hematocrit seperti anemia, perdarahan dan pemberian terapi cairan.

## DIAGNOSIS DINI INFEKSI VIRUS DENGUE

Fitur klinis DF dan DBD/DSS yang sulit dibedakan pada fase awal sakit ( $\leq 3$  hari) dan perjalanan infeksi yang pendek akan membuat identifikasi terhadap perburukan/*severe dengue* sering kali sulit dilakukan.<sup>20</sup> Untuk itu kriteria diagnosis dengue yang dipakai saat ini di Indonesia adalah kriteria WHO 2009, yang menyatakan bahwa diagnosis infeksi virus dengue (*probable dengue*) adalah adanya (1) dua kriteria klinis (sakit kepala, mual/muntah/nyeriperut, nyeri retro-orbita, mialgia, atralgia, ruam kulit, uji tourniquet (+), dan manifestasi perdarahan spontan); (2) disertai hasil uji laboratorium konfirmasi seperti RT-PCR, isolasi virus, deteksi antigen NS-1, deteksi antibodi.

Terdapat dua tipe uji cepat dengue yang saat ini digunakan, yaitu deteksi antigen NS-1 dan/atau antibodi (IgG/IgM) dengue dengan

metode *immunochromatography*. Deteksi antigen NS-1 akan digunakan pada fase awal sakit, yaitu  $\leq 5$  hari pertama gejala klinis timbul,<sup>24</sup> sebaliknya deteksi antibodi akan dipakai setelah lima sakit. Beberapa penelitian menunjukkan pentingnya deteksi antigen NS-1 pada fase awalsakit, karena uji ini mempunyai nilai sensitifitas yang tertinggi pada 1-3 hari sakit, yaitu 88,7% - 93,9%<sup>12,23,24</sup> Nilai diagnosis definitive terhadap infeksi virus dengue akan meningkat bilamana dilakukan bersama-sama dengan deteksi antibody terutama IgM serta menurun pada infeksi sekunder.<sup>25</sup> Meskipun mudah dan memberikan kesempatan bagi klinisi untuk memberikan perawatan yang lebih dini kepada pasien, uji ini masih mempunyai kekurangan karena kurang sensitive bilamana dibandingkan dengan isolasi virus/deteksi RNA.

## KESIMPULAN

Dalam menegakkan diagnosis dan pemberian perawatan dini terhadap pasien dengan infeksi virus dengue, waktu menjadi hal yang sangat esensial karena dengan deteksi dan perawatan dini akan memberikan keluaran klinis yang lebih baik. Oleh karena tidak semua gejala dan tanda klinis dapat muncul pada setiap pasien, maka diperlukan adanya pemeriksaan penunjang lain sebagai konfirmasi penyakit dengue, seperti deteksi antigen NS-1 dan/atau deteksi antibodi IgM. Uji cepat ini telah dapat dilakukan di pusat layanan kesehatan primer yang dimungkinkan oleh situasi dan kondisi yang ada.

## Ucapan Terima Kasih

-

## Konflik Kepentingan

Tidak ada.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013; 496: 504-7. DOI: 10.1038/nature 12060.
2. Setiati TE, Wagenaar JF, De Kruif MD, Mairuhu AT, Van Gorp EC, et al. Changing epidemiology of dengue haemorrhagic fever in Indonesia. *Bull WHO*. 2006; 30: 1-14.

3. Ong SH, Yip JT, Chen YL, Liu W, Harun S, et al. Periodic re-emergence of endemic strains with strong epidemic potential—a proposed explanation for the 2004 Indonesian dengue epidemic. *Infect Genet Evol.* 2008; 8: 191-204. DOI: 10.1016/j.meegid.2007.12.005
4. Saroso JS. Dengue haemorrhagic fever in Indonesia. *Asian J Infect Dis.* 1978; 2:7-8.
5. Gubler DJ, Soeharyono, Nalim S, Saroso JS. Epidemic dengue haemorrhagic fever in rural Indonesia. *Asian J Infect Dis.* 1978; 2: 152–5.
6. Profil Kesehatan Indonesia. 2007.
7. Muhadir A. Epidemiology of dengue in Indonesia. *Dengue Vaccine Meeting.* 2013.
8. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA. Economic and disease burden of dengue in Southeast Asia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7(2): e2055. DOI:10.1371/journal.pntd.0002055.
9. Karyanti MR, Uiterwaal CSPM, Hadinegoro SR, Rovers MM, Heesterbeek H, Hoes AW, et al. The changing incidence of dengue haemorrhagic fever in Indonesia: A 45-year registry-based analysis. *BMC Infectious Diseases.* 2014; 14:412. DOI: 10.1186/1471-2334-14-412.
10. Potts JA, Rothman AL. Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illness in endemic populations. *Trop Med Int Health.* 2008; 13 (1): 1328-40.
11. Martina BEE, Koraka P, Osterhaus ADME. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clin Microbiol Rev.* 2009; 22: 564–81. DOI:10.1128/CMR.00035-09.
12. Kularatne S, Gawarammana IB, Kumarasiri PRV. Epidemiological, clinical features, laboratory investigations and early diagnosis of dengue fever in adults: A descriptive study in Sri Lanka. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2005; 35 (3): 686-92.
13. Dumas RP, Passos SRL, Oliveira RVC, Nogueira RMR, Georg I, Marzochi KBF. Clinical and laboratory features that discriminate dengue from other febrile illness: A diagnostic accuracy study in Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Infectious Diseases.* 2013; 13:77. DOI: 10.1186/1471-2334-13-77.
14. Martina BEE. Clinical course, pathogenesis and treatment of dengue: An overview. *Culture.* 2011; 32 (1): 1-8.
15. Kuno G. Emergence of the severe syndrome and mortality associated with dengue and dengue-like illness: historical records (1890 to 1950) and their compatibility with current hypotheses on the shift of disease manifestation. *Clinical Microbiology Review.* 2009; 22 (2): 186-201.
16. WHO. *Dengue: guideline of diagnosis, treatment, prevention, and control.* New ed. Geneva: WHO; 2009.
17. Rai R, B AV, A N. A study of ultrasonography findings in dengue fever. *IJHSR.* 2014; 4(10): 254-7.
18. Basuki PS, Budiyanto, Puspitasari D, Husada D, Darmowandono W, Ismoedijanto, et al. Application of revised dengue classification criteria as a severity marker of dengue viral infection in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2010; 41 (5): 1088-94.
19. Nimmannitya S. Clinical manifestations of dengue/dengue hemorrhagic fever. In: Thongchaeron P, editor. *Monograph on dengue? Dengue hemorrhagic fever.* New Delhi: World Health Organization Regional Office for South-East Asia. Regional Publication 1993; 22: 48-54.
20. Low JGH, Ong A, Tan LK, Chatterji S, Chow A, Lim WY, et al. The Early Clinical Features of Dengue in Adults: Challenges for Early Clinical Diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011; 5(5): e1191. DOI:10.1371/journal.pntd.0001191.
21. Malathesha MK, Ashwini HN. Hematological manifestations in dengue fever: An observational study. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences* 2014; 3 (9): 2245-50. DOI: 10.14260/jemds/2014/2133

22. Tsai JJ, Chan KS, Chang JS, Chang K, Lin CC, Huang JH, et al. Effect of serotypes on clinical manifestations of dengue fever in adults. *Journal of microbiology, immunology, and infections*. 2009; 42 (6): 471-8
23. Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, Wills B. Dengue. *N Engl J Med* 2012; 366: 1423-32
24. Solanke VN, Karmarkar MG, Mehta PR. Early dengue diagnosis: Role of rapid NS1 antigen, NS1 early ELISA, and PCR assay. *Trop J Med Res* 2015;18: 95-9
25. Chaterji S, Allen Jr. JC, Chow A, Leo YS, Ooi EE. Evaluation of the NS1 rapid test and the WHO dengue classification schemes for use as bedside diagnosis of acute dengue fever in adults. *Am J Trop*