

Hasil Penelitian

HUBUNGAN IMUNOGLOBULIN M (IgM) DAN IMUNOGLOBULIN G (IgG) DENGAN DERAJAT KEPARAHAN PASIEN INFEKSI DENGUE DI RSUD. DR. M. HAULUSSY DAN RS. SUMBER HIDUP AMBON PERIODE 2018

Putri Ulandari¹ Vina Z. Latuconsina², Halidah Rahawarin²

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura

²Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura

Corresponding author email: ptryulndry@gmail.com

Abstrak

Virus dengue yang telah diinjeksi melalui gigitan nyamuk *Aedes* akan menyebar melalui darah dan menyebabkan keadaan viremia primer. Keadaan ini akan merangsang sistem imun tubuh untuk mengeliminasi infeksi dengue, termasuk sekresi imunoglobulin M dan imunoglobulin G. Mekanisme sistem imun yang berbeda-beda akan berdampak pada derajat keparahan infeksi dengue. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan imunoglobulin M dan imunoglobulin G dengan derajat keparahan pasien infeksi dengue di RSUD. Dr. M. Haulussy dan RS. Sumber Hidup Ambon periode 2018. Penelitian ini merupakan penelitian analitik pendekatan *cross-sectional* yang menggunakan data sekunder. Jumlah sampel dalam penelitian ini adalah 26 pasien yang diambil dengan teknik *purposive sampling*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan infeksi primer terdapat pada derajat keparahan ringan, sedangkan pasien dengan infeksi sekunder didapatkan pada semua derajat keparahan. Hasil analisis menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara imunoglobulin M dan imunoglobulin G dengan derajat keparahan pasien infeksi dengue ($p=0,237$).

Kata Kunci: Infeksi dengue, IgM, IgG, derajat keparahan.

Abstract

The dengue virus that has been injected through the bite of the Aedes mosquito will spread through the blood and cause primary viremia. That will stimulate the immune system to eliminate dengue infection, include the secretion of immunoglobulin M and immunoglobulin G. Different immune system mechanisms will have an impact on the severity of infection. This study aims to determine the correlation between immunoglobulin M and immunoglobulin G with the severity of dengue infection patients at RSUD. Dr. M. Haulussy and RS. Sumber Hidup Ambon in 2018. This research is an analytic cross-sectional approach that uses secondary data. The number of samples was 26 patients with purposive sampling. The result showed primary infections were at mild severity, while the secondary infection was found all severity. The analytic concluded there is no relation between immunoglobulin M and immunoglobulin G with the severity of dengue infection ($p=0,237$).

Keywords: Dengue infection, IgM, IgG, severity.

Pendahuluan

Infeksi dengue masih menjadi salah satu masalah kesehatan utama. Infeksi dengue adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus famili *Flaviviridae* dan ditularkan oleh vektor nyamuk *Aedes*.¹⁻³ Setelah masa inkubasi selama 4-10 hari, infeksi virus dengue dapat terjadi secara asimtomatik maupun simtomatik. Secara simtomatik, infeksi virus dengue dapat menyebabkan *undifferentiated fever*, demam dengue (DD), demam berdarah dengue (DBD), hingga sindrom syok dengue (SSD).⁴

Beberapa dekade belakangan ini, insidensi kasus dengue meningkat secara dramatis. Tiga negara anggota *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa jumlah kasus infeksi dengue tahun 2010 meningkat dari <0,5 juta menjadi >3,34 juta.⁵ Sebelum tahun 1970, hanya terdapat 9 negara yang merupakan daerah epidemik DBD. Namun sekarang terdapat lebih dari 100 negara pada wilayah WHO yang merupakan daerah endemik.¹ Wilayah Amerika, Asia Tenggara, dan Pasifik Barat merupakan wilayah dengan dampak paling parah, dimana 70% beban penyakit global berasal dari wilayah Asia.⁵ Di wilayah Asia Tenggara, rerata laporan kasus infeksi dengue setiap negara pada wilayah Asia Tenggara memiliki variasi. Namun, berdasarkan data yang dikumpulkan oleh WHO jelas menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kasus infeksi

selama dekade terakhir.⁴ Pada tahun 2003 kasus infeksi dengue dilaporkan terdapat pada 8 negara di wilayah Asia Tenggara. Pada tahun 2009 kasus infeksi dengue dapat dijumpai pada semua negara di wilayah ini kecuali di negara Korea.^{4,6} Pada tahun 2010 dilaporkan bahwa 187.333 kasus infeksi dengue secara global berasal dari wilayah Asia Tenggara. Saat ini 8 negara pada wilayah ini merupakan negara hiperendemik infeksi dengue dimana keempat serotipe virus dengue dapat ditemukan.⁴ Kasus infeksi dengue dengan manifestasi klinis berat menjadi endemik pada beberapa negara di wilayah Asia Tenggara,⁶ termasuk Indonesia.

Kasus DBD di Indonesia pertama kali ditemukan di kota Surabaya tahun 1968 sebanyak 58 kasus dengan 24 kasus diantaranya meninggal dunia dengan angka kematian (AK) 41,3 %.² Semenjak saat itu penyebaran kasus infeksi ini semakin meluas hingga ke 34 wilayah provinsi di Indonesia.⁷ Selama kurun waktu 10 tahun terakhir, rerata insidensi DBD mengalami kenaikan dan penurunan. Pada tahun 2009 hingga 2011 terjadi penurunan drastis sebesar 27,67 per 100.000 penduduk, kemudian mengalami peningkatan secara perlahan hingga pada tahun 2016 mengalami peningkatan drastis sebesar 78,85 per 100.000 penduduk.⁸ Namun, mulai pada tahun 2017 sampai 2018 mengalami penurunan IR hingga sebesar 24,73 per 100.000 penduduk.^{8,9} Meskipun demikian

terdapat 30 provinsi di Indonesia yang memiliki IR kurang dari 49 per 100.000 penduduk. Hal ini terjadi peningkatan dibandingkan tahun 2016 yang terdapat 10 provinsi dengan IR kurang dari 49 per 100.000 penduduk.⁸

Menurut data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2015 IR DBD provinsi Maluku sebesar 4,63 per 100.000 penduduk.⁷ Pada tahun 2017 mengalami peningkatan IR sebesar 5,22 per 100.000 penduduk.⁸ Pada tahun 2018 kasus DBD di provinsi Maluku mengalami peningkatan signifikan. Data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menunjukkan bahwa kasus DBD di provinsi Maluku pada tahun 2018 mengalami peningkatan dari tahun 2017 yakni sebesar IR 17,87 per 100.000 penduduk (317 kasus).⁹ Peningkatan kasus DBD di Indonesia didukung oleh keadaan negara yang memiliki iklim tropis dan berada pada zona khatulistiwa sehingga memudahkan perkembangbiakan vektor dan penyebaran infeksi ke wilayah perkotaan maupun pinggir kota.^{3,8}

Vektor nyamuk *Aedes* yang telah mengandung virus *Flaviviridae* akan menyebarkan virus tersebut kepada manusia melalui gigitan. Setelah diinjeksi oleh gigitan nyamuk *Aedes* ke dalam dermis, virus dengue melakukan replikasi pertama pada sel dendritik *Langerhans* dan keratinosit.^{10,11} Sel-sel yang terinfeksi akan memasuki sistem limfatik dan merangsang sekresi sitokin serta

menstimulus aktivasi sel-sel imun lainnya seperti monosit dan makrofag.¹² Virus kemudian akan menyebar melalui darah dan menyebabkan keadaan viremia primer.¹⁰ Keadaan ini akan merangsang sistem imun tubuh untuk mengeliminasi infeksi dengue. Sistem imun tersebut antara lain sistem imun bawaan yang terdiri dari makrofag, sel pembunuh alami, dan sistem komplemen, serta sistem imun adaptif berupa aktivasi sel T dan sekresi imunoglobulin M (IgM) dan imunoglobulin G (IgG). Mekanisme sistem imun yang berbeda-beda akan berdampak pada peningkatan permeabilitas vaskular akibat adanya peningkatan sekresi sitokin inflamasi. Hal ini dapat memperparah kebocoran plasma yang terjadi pada pasien.¹³⁻¹⁵

Sistem imun juga memiliki peran dalam derajat keparahan infeksi dengue. Hal ini dikarenakan infeksi dengue oleh serotipe yang berbeda akan merangsang pembentukan reaksi imunitas yang baru serta mengakibatkan reaksi silang dengan imunitas yang telah terbentuk akibat infeksi serotipe sebelumnya.⁴ Infeksi pertama kali oleh serotipe dengue disebut infeksi primer, sedangkan infeksi kedua oleh serotipe yang berbeda dari sebelumnya disebut infeksi sekunder. Meskipun manifestasi klinik infeksi primer dan sekunder memiliki kemiripan, tetapi penanda antibodi dalam serum penderita berbeda. Infeksi primer ditandai oleh adanya peningkatan cepat antibodi IgM dalam serum pasien, sedangkan

infeksi sekunder ditandai oleh adanya peningkatan cepat antibodi IgG dalam serum pasien.^{16,17}

Penelitian yang dilakukan oleh Yulianto¹⁸ menunjukkan bahwa terdapat 35 kasus DD dengan IgM positif, 41 kasus DBD derajat I dan II dengan IgM positif, dan 55 kasus DBD derajat III dan IV dengan IgM positif (*p value* 0,975). Selain itu, didapatkan bahwa 23 kasus DD dengan IgG positif, 35 kasus DBD derajat I dan II dengan IgG positif, dan 53 kasus DBD derajat III dan IV dengan IgG positif (*p value* 0,046).¹⁸

Pada penelitian yang dilakukan oleh Aryati¹⁹ didapatkan bahwa terdapat 19 kasus infeksi primer dan 42 kasus infeksi sekunder. Dari 19 kasus infeksi primer terdapat 7 kasus DD, 8 kasus DBD derajat I, 3 kasus DBD derajat II, dan 1 kasus DBD derajat III (*p value* 0,26). Pada kasus infeksi sekunder terdapat 3 kasus DD, 20 kasus DBD derajat I, 16 kasus DBD derajat II, dan 3 kasus DBD derajat III (*p value* 0,26).¹⁹ Hal ini dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan antara jenis infeksi dengan derajat keparahan infeksi.

Penelitian oleh Mariko²⁰ yang dilakukan pada pasien DBD bayi didapatkan 12 kasus DBD yang terdiri dari 8 kasus infeksi primer dan 4 kasus infeksi sekunder. Pada 8 kasus infeksi primer, terdapat 1 kasus DD, 1 kasus DBD derajat I, 2 kasus DBD derajat II, dan 4 kasus DBD derajat IV. Pada 4 kasus infeksi

sekunder terdapat 2 kasus DBD derajat II dan 2 kasus DBD derajat IV.²⁰

Penelitian yang dilakukan oleh Intansari²¹ menunjukkan bahwa terdapat 22 kasus infeksi primer dimana terdiri dari 13 kasus DD dan 7 kasus DBD. Selain itu ditemukan 32 kasus infeksi sekunder yang terdiri dari 21 kasus DD dan 11 kasus DBD. Uji kemaknaan penelitian ini adalah *p value* 1,00.²¹ Hal ini disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan antara jenis infeksi dengan derajat keparahan infeksi.

Penelitian di Provinsi Maluku mengenai infeksi dengue khususnya hasil pemeriksaan serologi dan derajat keparahan penyakit belum dilakukan. Oleh karena itu penelitian ini dilakukan bertujuan untuk menganalisa adakah hubungan antara hasil pemeriksaan serologi antibodi IgM dan IgG positif dengan derajat keparahan pada pasien infeksi dengue di RSUD. Dr. M. Haulussy dan RS. Sumber Hidup Ambon.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik pendekatan *cross sectional*. Penelitian menggunakan data sekunder pasien infeksi dengue di RSUD. Dr. M. Haulussy dan RS. Sumber Hidup Ambon periode 2018. Sampel penelitian diambil dengan teknik *purposive sampling*. Kriteria inklusi penelitian adalah pasien infeksi dengue yang melakukan pemeriksaan serologi antibodi IgM dan IgG.

Kriteria eksklusi antara lain data tidak memiliki variabel penelitian yang lengkap dan pasien menderita penyakit lain yang berpengaruh terhadap perubahan status serologi dan hematologi seperti infeksi virus Chikungunya, koinfeksi malaria, penyakit keganasan darah, dan penyakit autoimun seperti *immune thrombocytopenic purpura* (ITP), *thrombotic thrombocytopenic*, dan *systemic lupus erythematosus* (SLE). Analisis yang digunakan adalah analisis univariat dan analisis bivariat dengan uji *Chi-square* ($\alpha=0,05$).

Hasil

Hasil penelusuran data rekam medik menunjukkan bahwa terdapat 28 pasien yang terdiagnosis infeksi dengue di RSUD. Dr. M. Haulussy Ambon, sedangkan di RS. Sumber Hidup Ambon adalah 27 pasien. Jumlah data sampel dari kedua rumah sakit tersebut yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi adalah 26 sampel.

Tabel 1.1 Distribusi pasien infeksi dengue RSUD. Dr. M. Haulussy dan RS. Sumber Hidup Ambon periode 2018 berdasarkan usia dan jenis kelamin.

| Karakteristik | Total | % |
|---------------|-----------|-------------|
| Jenis Kelamin | | |
| Laki-laki | 16 | 61,5% |
| Perempuan | 10 | 38,5% |
| Usia | | |
| 0 – 5 tahun | 13 | 50% |
| 6 – 11 tahun | 7 | 26,9% |
| 12 – 25 tahun | 4 | 15,4% |
| 26 – 45 tahun | 0 | 0% |
| 46 – 65 tahun | 2 | 7,7% |
| >65 tahun | 0 | 0% |
| JUMLAH | 26 | 100% |

Hasil analisis univariat menunjukkan infeksi dengue lebih banyak ditemukan pada pasien laki-laki yakni 16 pasien (61,5%). Hasil penelusuran data rekam medik juga menunjukkan bahwa infeksi dengue paling banyak ditemukan pada kelompok usia ≤ 5 tahun yakni 13 pasien (50%) dan paling sedikit pada kelompok usia >25 tahun yakni 2 pasien (7,7%).

Hasil analisis univariat derajat keparahan menunjukkan jumlah pasien paling banyak ditemukan pada DBD derajat I yakni 9 pasien (34,6%). Terdapat 8 pasien (30,8%) DD, 6 pasien (23,1%) DBD derajat II, 2 pasien (7,69%) DBD derajat III, dan 1 pasien (3,8%) DBD derajat IV.

Tabel 1.2 Derajat keparahan pasien infeksi dengue di RSUD. Dr. M. Haulussy dan RS. Sumber Hidup Ambon periode 2018.

| Derajat Keparahan | Jumlah Pasien | | Total | % |
|-------------------|---------------|-----------|-----------|-------------|
| | Laki-laki | Perempuan | | |
| DD | 4 | 4 | 8 | 30,8% |
| DBD derajat I | 6 | 3 | 9 | 34,6% |
| DBD derajat II | 4 | 2 | 6 | 23,1% |
| DBD derajat III | 1 | 1 | 2 | 7,69% |
| DBD derajat IV | 1 | 0 | 1 | 3,8% |
| JUMLAH | | | 26 | 100% |

Hasil analisis univariat hasil pemeriksaan serologi menunjukkan jenis infeksi dengue yang terbanyak ditemukan adalah jenis infeksi dengue sekunder yakni 23 pasien (88,5%). Jumlah pasien dengan IgM-IgG positif adalah 18 pasien (69,2%), IgM positif-IgG negatif adalah 3 pasien (11,5%), dan IgG positif-IgM negatif adalah 5 pasien (19,2%).

Tabel 1.3 Hasil pemeriksaan serologi pasien infeksi dengue di RSUD. Dr. M. Haulussy dan RS. Sumber Hidup Ambon periode 2018.

| Hasil Pemeriksaan Serologi | Jumlah Pasien | | Total | % |
|----------------------------|---------------|-----------|-----------|-------------|
| | Laki-laki | Perempuan | | |
| IgM Positif | 1 | 2 | 3 | 11,5% |
| IgG Positif | 3 | 2 | 5 | 19,2% |
| IgM-IgG Positif | 12 | 6 | 18 | 69,2% |
| JUMLAH | | | 26 | 100% |

Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa IgM positif terdistribusi pada derajat keparahan DD (6 pasien), DBD derajat I (8 pasien), dan DBD derajat II (6 pasien). Hasil uji *Chi-square* memiliki $p=0,116$ ($p>0,05$) yang menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara IgM anti-dengue dengan derajat keparahan pasien. Pasien dengan IgG

positif dapat ditemukan pada semua derajat keparahan, tetapi paling banyak ditemukan pada DD (6 pasien), DBD derajat I (8 pasien), dan DBD derajat II (6 pasien). Uji *Chi-square* memiliki $p=0,628$ ($p>0,05$) menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara IgG anti-dengue dengan derajat keparahan pasien. Pasien dengan IgM-IgG positif banyak ditemukan pada derajat keparahan DD (4 pasien), DBD derajat I (7 pasien), dan DBD derajat II (6 pasien). Uji *Chi-square* memiliki $p=0,237$ ($p>0,05$) menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara IgM-IgG anti-dengue dengan derajat keparahan pasien infeksi dengue.

Tabel 1.4 Hubungan hasil pemeriksaan serologi IgM-IgG dengan derajat keparahan infeksi dengue

| Profil Serologi | Derajat Keparahahan | | | | | Jumlah | Uji Chi Square |
|--------------------------|---------------------|---------------|----------------|-----------------|----------------|------------|----------------|
| | DD | DBD derajat I | DBD derajat II | DBD derajat III | DBD derajat IV | | |
| IgM | | | | | | | |
| Positif | 6 | 8 | 6 | 1 | 0 | 21 (80,8%) | 0,116 |
| Negatif | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 5 (19,2%) | |
| IgG | | | | | | | |
| Positif | 6 | 8 | 6 | 2 | 1 | 23 (88,5%) | 0,628 |
| Negatif | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 (11,5%) | |
| IgM-IgG | | | | | | | |
| IgM-IgG positif | 4 | 7 | 6 | 1 | 0 | 18 (69,2%) | 0,237 |
| IgM positif, IgG negatif | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 (11,5%) | |
| IgM negatif, IgG positif | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 5 (19,2%) | |

Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan infeksi dengue cenderung lebih banyak ditemukan pada laki-laki dibandingkan perempuan yakni 16 pasien (61,5%). Penelitian ini sejalan

dengan penelitian Aryati¹⁹ yang menunjukkan infeksi dengue pada laki-laki adalah 59%.¹⁹ Penelitian yang dilakukan oleh Siregar²² di Tangerang juga menunjukkan laki-laki memiliki resiko lebih besar terinfeksi virus dengue

dibandingkan perempuan (OR 4,99; $p=0,065$; 95% CI: 2,05-12,14).²²

Penelitian menunjukkan bahwa infeksi dengue banyak ditemukan pada pasien dengan kelompok usia ≤ 5 tahun yakni 13 pasien (50%). Hal yang sejalan ditemukan dalam penelitian oleh Hakim²³ di Cirebon yang menemukan bahwa terdapat hubungan signifikan antara kelompok usia dengan status infeksi virus dengue (*odds ratio* = 3,151).²³ Penelitian oleh Faldy²⁴ dkk juga menemukan bahwa kelompok usia <12 tahun memiliki risiko 19,06 kali terkena DBD. Hal ini kemungkinan disebabkan karena imunitas tubuh kelompok usia tersebut masih rendah.²⁴ Spesifitas respon imun dan memori imunologik yang tersimpan pada kelompok usia tersebut belum sempurna. Selain itu, fungsi makrofag dan pembentukan antibodi spesifik masih kurang sehingga tubuh sulit menghambat replikasi virus.²⁵

Jenis infeksi yang banyak ditemukan pada pasien infeksi dengue di RSUD. Dr. M. Haulussy dan RS. Sumber Hidup Ambon periode 2018 adalah jenis infeksi sekunder, yakni 23 pasien atau sebesar 88,5%. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Jatmiko²⁶ yang menunjukkan tidak ditemukannya pasien dengan infeksi primer.²⁶ Hasil ini sama dengan hasil penelitian oleh Khurram²⁷ dkk yang menunjukkan bahwa proporsi pasien infeksi sekunder lebih banyak ditemukan dibandingkan infeksi primer.²⁷ Penelitian oleh

Trisnadewi²⁸ juga menunjukkan bahwa prevalensi infeksi sekunder untuk menjadi DBD lebih tinggi dibandingkan infeksi primer.²⁸

Infeksi primer dengue seringkali bersifat subklinis sehingga pasien tidak memeriksakan diri karena tidak menyadari bahwa ia telah terinfeksi.²⁹ Hal ini menyebabkan jumlah kasus infeksi primer pada data rekam medis rawat inap rumah sakit cenderung lebih sedikit dibandingkan dengan infeksi sekunder. Akibat manifestasi klinis yang ditimbulkan oleh infeksi primer adalah ringan, identifikasi jenis infeksi primer dibutuhkan pemeriksaan lanjutan berupa pemeriksaan serologi. Selain itu, hasil pemeriksaan serologi IgM sebagai penanda infeksi primer dapat memberikan hasil negatif palsu. Hal ini diakibatkan oleh pengambilan sampel serum untuk pemeriksaan RDT banyak dilakukan dalam lima hari pertama sakit dimana IgM dapat belum terdeteksi.³⁰

Distribusi pasien infeksi primer cenderung ditemukan dengan derajat keparahan ringan. Berbeda dengan infeksi primer, pasien infeksi sekunder dengan serotipe berbeda maupun serotipe yang sama dari infeksi sebelumnya dapat ditemukan pada semua derajat keparahan. Hal ini mendukung teori bahwa infeksi sekunder umumnya lebih berat daripada infeksi primer.³¹ Manifestasi yang berat mendorong pasien atau keluarga pasien mencari pertolongan.²⁶

Setelah diinjeksi oleh gigitan nyamuk *Aedes* ke dalam dermis, virus dengue melakukan replikasi pertama pada sel dendritik Langerhans dan keratinosit, yang kemudian memasuki peredaran darah.^{32,33} Virus yang memasuki peredaran darah akan berikatan dengan sel target seperti sel makrofag, monosit, sel endotelial, sumsum tulang, sel stroma, dan sel hepar yang dibantu oleh NS1.^{32,34} Hal ini menstimulus aktivasi sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif.³⁵

Perikatan virus dengue dengan sel akan merangsang sekresi sitokin inflamasi seperti IFN, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, dan TNF- α yang berdampak pada permeabilitas vaskular. Sekresi sitokin inflamasi yang berlebihan akan mengakibatkan perubahan permeabilitas vaskular. Hal ini berdampak pada keparahan kebocoran plasma sehingga manifestasi klinis yang timbul berat.³⁶⁻³⁸ NS1 mungkin juga mengaktifasi sistem komplemen yang dapat menstimulasi ekspresi kuat sitokin inflamasi dan memperparah kebocoran plasma.^{13,14}

Beratnya manifestasi klinis infeksi sekunder juga dapat disebabkan oleh ADE. ADE berpotensi meningkatkan virulensi yang menyebabkan kaskade imunopatogenik dan respon sitokin inflamasi yang berlebihan.^{31,39} Respon tersebut meningkatkan permeabilitas vaskular yang berdampak pada perkembangan infeksi yang lebih parah.³¹ Selain ADE,

antibodi anti-NS1 yang berikatan dengan NS1 yang berada pada membran sel dapat mengaktifasi jalur transduksi sinyal seluler dan sel NF- κ B yang mengakibatkan peningkatan replikasi virus dan sekresi sitokin inflamasi.⁴⁰ Antibodi anti-NS1 juga dapat berikatan dengan antigen tubuh seperti sel endotel dan platelet sehingga menyebabkan reaksi silang. Reaksi ini mengakibatkan apoptosis sel endotel dan penghambatan agregasi platelet.⁴¹ Hal tersebut dapat menyebabkan kebocoran plasma, koagulopati, dan trombositopenia.^{41,42,43}

Selain ADE dan reaksi silang antibodi, sel T memori juga memiliki peran dalam memediasi patofisiologi DBD.⁴⁴ Reaksi silang antara sel T memori dengan virus dengue serotipe berbeda dari infeksi sebelumnya mengakibatkan munculnya reaktivitas silang yang tinggi berafinitas rendah. Hal tersebut menyebabkan sel T tidak efisien dalam membunuh sel terinfeksi dan mengeliminasi virus dengue. Reaksi silang sel T memori juga meningkatkan sekresi sitokin inflamasi dan kemokin yang berpengaruh pada permeabilitas vaskular.^{45,46}

Meskipun distribusi pasien infeksi primer cenderung ditemukan pada derajat keparahan ringan dan pasien infeksi sekunder dapat ditemukan pada semua derajat keparahan, uji *Chi-square* penelitian memiliki nilai $p > 0,05$ yang menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara hasil

pemeriksaan serologi dengan derajat keparahan pasien infeksi dengue. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Khurram²⁷ dkk yang menunjukkan bahwa tidak ditemukan perbedaan derajat keparahan antara pasien infeksi primer dengan pasien infeksi sekunder.²⁷ Hal tersebut dapat disebabkan oleh beberapa faktor yang mempengaruhi derajat keparahan, yakni antara lain usia, genetik, gizi, serta serotipe dan genotipe virus dengue.

Status gizi kurang memiliki risiko lebih besar terjadi penularan infeksi dengue. Selain itu, status gizi kurang berdampak pada respon imunitas selular yang rendah sehingga respon imun dan memori imunologik tidak berkembang dengan baik. Hal ini dikarenakan pada pasien gizi kurang memiliki Pada pasien dengan status gizi kurang terjadi penurunan jumlah sel T-helper CD₄⁺ dan rasio CD₄⁺/CD₈⁺ yang lebih rendah. Status gizi rendah juga berdampak pada penurunan komponen kompleman dan produksi sitokin tertentu seperti IL-2 dan TNF sehingga mempengaruhi respon imun dalam mengeliminasi virus.²⁸

Serotipe dan genotipe virus berpengaruh pada respon imun tubuh. Di Indonesia dapat ditemukan keempat serotipe virus dengue dengan berbagai variasi genotipe dan serotipe.⁴⁷ Adanya variasi serotipe virus dengue mempengaruhi inefektivitas virus pada *host* dan vektor.⁴⁸ Selain itu, perbedaan genotipe juga berpengaruh pada virulensi yang

memiliki peran dalam derajat keparahan infeksi dengue.⁴⁹

Kesimpulan

Berdasarkan usia, infeksi dengue di RSUD. Dr. M. Haulussy dan RS. Sumber Hidup Ambon paling banyak ditemukan pada usia ≤5 tahun yakni 13 kasus (50%). Berdasarkan jenis kelamin, infeksi dengue cenderung ditemukan pada laki-laki dibandingkan perempuan yakni 16 kasus (61,5%). Tidak terdapat hubungan bermakna antara IgM anti-dengue dengan derajat keparahan pasien infeksi dengue ($p=0,116$). Tidak terdapat hubungan bermakna antara IgG anti-dengue dengan derajat keparahan pasien infeksi dengue ($p=0,628$). Tidak terdapat hubungan bermakna antara IgM-IgG anti-dengue dengan derajat keparahan pasien infeksi dengue ($p=0,237$).

Saran

Bagi peneliti yang ingin melanjutkan atau mengembangkan penelitian ini diharapkan dapat melihat dan menjelaskan faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi status serologi dan derajat keparahan pasien infeksi dengue.

Referensi

1. Cogan JE. WHO fact sheet: Dengue and severe dengue [internet]. 2019 Apr [cited 2019 Apr 19]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
2. Pusat Data dan Surveilans Epidemiologi Kementerian Kesehatan RI. DBD di Indonesia tahun 1968-2009. In: Buletin

- Jendela Epidemiologi. Vol 2. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2010.
3. World Health Organization. Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. Geneva: WHO Press; 2009.
 4. Kalra NL, Prasittisuk C, Dash AP, editors. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue haemorrhagic fever: Revised and expanded edition. India: WHO Regional Office for South-East Asia; 2011.
 5. World Health Organization. Dengue and severe dengue [internet]. 2019 Nov [cited 2019 Nov 19]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
 6. World Health Organization. Global strategy for dengue prevention and control, 2012-2020. Geneva: WHO Press; 2012.
 7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Infodatin: Situasi DBD di Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2016.
 8. Indrayani YA, Wahyudi T. Infodatin: Situasi penyakit demam berdarah di Indonesia tahun 2017. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2017.
 9. Kurniawan R, Hardhana B, Yudianto, Siswanti T, editors. Data dan informasi: Profil Kesehatan Indonesia 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2019.
 10. Martina BE, Koraka P, Osterhaus AD. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clinical Microbiology Reviews*. 2009; 22(4): 564-81.
 11. Limon-Flores AY, Perez-Tapia M, Estrada-Gracia, Vaughan G, Escobar-Gutierrez J, Calderon-Amador SE, et al. Dengue virus inoculation to human skin explants: an effective approach to assess in situ the early infection and the effects on cutaneous dendritic cells. *International Journal of Experimental Pathology*. 2005; 86(5): 323-34.
 12. Durbin AP, Vargas MJ, Wanionek K, Hammond SN, Gordon A, Rocha C, et al. Phenotyping of peripheral blood mononuclear cells during acute dengue illness demonstrates infection and increased activation of monocytes in severe cases compared to classic dengue fever. *Virology*. 2008; 376(2): 429-35.
 13. Avirutnan P, Punyadee N, Noisakran S, Komoltri C, Thiemmecca S, Auetgavornanan, et al. Vascular leakage in severe dengue virus infections: a potential role for the nonstructural viral protein NS1 and complement. *Journal of Infectious Diseases*. 2006; 193(8): 1078-88.
 14. Avirutnan P, Fuchs A, Hauhart RE, et al. Antagonism of the complement component C4 by flavivirus nonstructural protein NS1. *The Journal of Experimental Medicine*. 2010; 297(4): 793-806.
 15. Avirutnan P, Zhang L, Punyadee N, Manuyakorn A, Puttikhunt C, Kasinrerak W, et al. Secreted NS1 of dengue virus attaches to the surface of cells via interaction with heparan sulfate and chondroitin sulfate E. *PLoS Pathogens*. 2007; 3(11):e183.
 16. Simmons CP, Halstead SB, Rothman A, Harris E, Srean G, Rico-Hesse R, et al. Understanding pathogenesis, immune response and viral factors. In: World Health Organization. Report on dengue 1-5 October 2006. Geneva: WHO Press; 2007. Report No. TDR/SWG/08.
 17. World Health Organization. National guidelines for clinical management of dengue fever. New Delhi: WHO Country Office for India; 2015.
 18. Yulianto A, Laksono IS, Juffrie M. Faktor prognosis derajat keparahan infeksi dengue. *Sari Pediatri*. 2016; 18(3):198-203.
 19. Aryati, Wardhani P, Rochaeni A, Akualing JS, Hadi U. Anti dengue IgG/IgM ratio for secondary adult dengue infection in Surabaya. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 2017; 24(1): 81-5.
 20. Mariko E, Hadinegoro SR. Profil klinis, laboratorium, dan serologi infeksi virus dengue pada bayi. *Sari Pediatri*. 2016; 16(6): 441-6.

21. Intansari US, Sukorini U, Sari SI. FC γ II (CD32) monosit di infeksi dengue primer dan sekunder. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 2015; 22(1): 42-7.
22. Siregar D, Djadja I, Arminsih R. Analysis of the risk factors of dengue hemorrhagic fever (DHF) in rural populations in Panongan subdistrict, Tangerang 2016. In *The 1st International Conference on Global Health* [internet]. KnE Life Sciences; 2017 [cited 2019 Aug 25]. Available from : <https://knepublishing.com/index.php/Kne-Life/article/view/1373/3153>
23. Hakim L, Kusnandar AJ. Hubungan status gizi dan kelompok umur dengan status infeksi virus dengue. *Aspirator*. 2012; 4(1): 34-45.
24. Faldy R, Kaunang WPJ, Pandelaki AJ. Pemetaan kasus demam berdarah dengue di Kabupaten Minahasa Utara. *Jurnal Kedokteran Komunitas dan Tropik*. 2015; 3(2): 73-81.
25. Permatasari DY, Ramaningrum G, Novitasari A. Hubungan statis gizi, umur, dan jenis kelamin dengan derajat infeksi dengue pada anak. *Jurnal Kedokteran Muhammadiyah*. 2015; 2(1): 24-8.
26. Jatmiko SW. Status serologis tidak mempengaruhi profil hematologi anak terinfeksi virus dengue. *Biomedika*. 2017; 9(1): 50-4
27. Khurram M, Qayyum W, JMumtaz S, Umar M, Bushra H, Jawad-ul-Hassan S. Dengue hemorrhagic fever: Comparison of patients with primary and secondary infections. *Journal of Infection and Public Health*. 2014; 7: 489-95
28. Trisnadewi L, Wande IN. Pola serologi IgM dan IgG pada infeksi demam berdarah dengue (DBD) di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar, Bali bulan Agustus sampai September 2014. *E-Jurnal Medika*. 2016; 5(8): 1-5.
29. Soedarmo SPS, Garna H, Hadinegoro SRS, Satari HI. *Buku ajar infeksi dan Pediatri Tropis*. Jakarta: IDAI; 2008: 155-81.
30. World Health Organization. *National guidelines for clinical management of dengue fever*. New Delhi: WHO Country Office for India; 2015.
31. Sellahewa KH. Pathogenesis of dengue haemorrhagic fever and its impact on case management. *Infectious Diseases*. 2013; 2013: article ID 571646.
32. Martina BE, Koraka P, Osterhaus AD. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clinical Microbiology Reviews*. 2009; 22(4): 564-81.
33. Limon-Flores AY, Perez-Tapia M, Estrada-Gracia, Vaughan G, Escobar-Gutierrez J, Calderon-Amador SE, et al. Dengue virus inoculation to human skin explants: an effective approach to assess in situ the early infection and the effects on cutaneous dendritic cells. *International Journal of Experimental Pathology*. 2005; 86(5): 323-34.
34. Modhiran N, Watterson D, Muller DA, Panetta AK, Sester DP, Liu L, et al. Dengue virus NS1 protein activates cells via Toll-like receptor 4 and disrupts endothelial cell monolayer integrity. *Science Translational Medicine*. 2015. 7(304): 304ra142.
35. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologi dasar abbas: Fungsi dan kelainan sistem imun*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
36. Kurane I, Ennis EA. Cytokines in dengue virus infections: role of cytokines in the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Seminars in Virology*. 1994; 5(6): 443-8.
37. Green S, Pichyangkul S, Vaughn DW, et al. Early CD69 expression on peripheral blood lymphocytes from children with dengue hemorrhagic fever. *Journal of Virology*. 1999; 180(5): 1429-35.
38. Mukerjee R, Chaturvedi UC, Dhawan R. Dengue virus induced human cytotoxic factor: production by peripheral blood leucocytes in vitro. *Clinical and Experimental Immunology*. 1995; 102(2): 262-7.
39. Halstead SB. Neutralization and antibody-dependent enhancement of dengue viruses. *Advances in Virus Research*. 2003; 60: 421-67.

40. Lin CF, Chiu SC, Hsiao YL, Wan SW, Lei HY, Shiau AL, et al. Expression of cytokine, chemokine, and adhesion molecules during endothelial cell activation induced by antibodies against dengue virus non-structural protein 1. *Journal of Immunology*. 2005; 174(1): 395-403.
41. Sun DS, King CC, Huang HS, Shih YL, Lee CC, Tsai WJ, et al. Antiplatelet autoantibodies elicited by dengue virus non-structural protein 1 cause thrombocytopenia and mortality in mice. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007; 5: 2291-9
42. Wan SW, Lu YT, Huang CH, Lin CF, Anderson R, Liu HS, et al. Protection against dengue virus infection in mice by administration of antibodies against modified nonstructural protein 1. *PLoS One*. 2014; 9(3): e92495.
43. Pang X, Zhang R, Cheng G. Progress towards understanding the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Virologica Sinica*. 2017; 32(1): 16-22.
44. Mathew A, Rothman AL. Understanding the contribution of cellular immunity to dengue disease pathogenesis. *Immunology Review*. 2008; 225: 300-13.
45. Malavige GN, Huang LC, Salimi M, Gomes L, Jayaratne SD, Ogg GS. Cellular and cytokine correlates of severe dengue infection. *PLoS One*. 2012; 7:e50387.
46. Kurane I, Matsutani T, Suzuki R, Takasaki T, Kalayanarooj S, Green S, et al. T-cell responses to dengue virus in humans. *Tropical Medicine and Health*. 2011; 39: 45-51.
47. Sasmono RT, Taurel AF, Prayitno A, Sitompul H, Yohan B, Hayati RF. Dengue virus serotype distribution based on serological evidence in pediatric urban population in Indonesia. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2018; 12(6): e0006616.
48. Ritchie SA, Pyke AT, Hall-Mendelin S, Day A, Mores CN, Christofferson RC, et al. An explosive epidemic of DENV-3 in Cairns, Australia. *PLoS One*. 2013; 8: e68137.
49. Mammen MP, Lyons A, Innis BL, Sun W, McKinney D, Chung RC, et al. Evaluation of dengue strains for human challenge studies. *Vaccine*. 2014; 32: 1488-94.