

**HUBUNGAN HASIL PEMERIKSAAN ANTIGEN NON STRUKTURAL 1
(NS1) TERHADAP GEJALA, TANDA KLINIS DAN JUMLAH
TROMBOSIT PADA PASIEN SUSPEK INFEKSI DENGUE**

(Skripsi)

**Oleh
MUHAMAD JYULDI PRAYOGA**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2017**

**HUBUNGAN HASIL PEMERIKSAAN ANTIGEN NON STRUKTURAL 1
(NS1) TERHADAP GEJALA, TANDA KLINIS DAN JUMLAH
TROMBOSIT PADA PASIEN SUSPEK INFEKSI DENGUE**

Oleh
MUHAMAD JYULDI PRAYOGA

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN
pada
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2017**

ABSTRAK

HUBUNGAN HASIL PEMERIKSAAN ANTIGEN NON STRUKTURAL 1 (NS1) TERHADAP GEJALA, TANDA KLINIS DAN JUMLAH TROMBOSIT PADA PASIEN SUSPEK INFEKSI DENGUE DI RS URIP SUMOHARJO

Oleh

Muhamad Jyuldi Prayoga

Latar Belakang : Penegakkan diagnosis infeksi dengue sejak dini sangat penting. Saat ini telah dikembangkan suatu pemeriksaan terhadap antigen non struktural-1 dengue (NS1) yang dapat mendeteksi infeksi virus dengue dengan lebih awal bahkan pada hari pertama onset demam. Akan tetapi, tidak semua pusat layanan kesehatan, memiliki fasilitas laboratorium yang memadai untuk pemeriksaan NS1. Hitung trombosit dan gejala/tanda klinis merupakan indikator yang menjadi dasar diagnosis pada pusat layanan kesehatan dengan fasilitas yang terbatas.

Tujuan : Untuk mengetahui hubungan hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap gejala, tanda klinis dan jumlah trombosit pada pasien suspek infeksi dengue.

Metode : Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik dan Ruang Rawat Inap Rumah Sakit Urip Sumoharjo pada bulan Oktober-November tahun 2016. Jumlah sampel penelitian 30 orang ditentukan dengan teknik *consecutive sampling*. Pemeriksaan antigen NS1 dilakukan menggunakan metode *rapid immunochromatography test* dengan kit SD Biotec. Pemeriksaan trombosit dilakukan menggunakan hemanalyzer. Gejala dan tanda klinis pasien didapatkan dari rekam medis pasien.

Hasil : Uji *fisher's exact* mengenai hubungan antara hasil pemeriksaan NS1 terhadap jumlah trombosit didapatkan *p value* sebesar 0,031, dan hubungan antara hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap gejala dan tanda klinis didapatkan *p value* 0,115.

Simpulan : Terdapat hubungan yang bermakna antara hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap jumlah trombosit, namun tidak ada hubungan antara hasil pemeriksaan NS1 terhadap gejala dan tanda klinis pada pasien dengue.

Kata kunci : DBD, dengue, NS1, trombosit

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN NON STRUCTURAL 1 (NS1) ANTIGEN TEST RESULT TO SYMPTOMS, CLINICAL SIGNS AND PLATELETS COUNT ON PATIENTS WITH SUSPECTED DENGUE INFECTION IN URIP SUMOHARJO HOSPITAL

By

Muhamad Jyuldi Prayoga

Background: The diagnosis of dengue infection early on is very important. Currently it has developed an antigen non-structural 1 (NS1) examination of the dengue that can detect infection with the dengue virus early even on the first day of fever onset. However, not all health care centers have adequate laboratory facilities for inspection NS1 dengue. Platelet count and clinical manifestations are indicators which become the basis of a diagnosis in health centers with limited facilities.

Objective : To determine the relationship between the NS1 antigen test result to symptoms, clinical signs and platelets count in patients with suspected dengue infection.

Methods : This study uses an observational analytic method with a cross-sectional approach. Research conducted at the Clinical Pathology Laboratory and Inpatient Room of Urip Sumoharjo Hospital in October-November 2016. Total sample of 30 people is determined by consecutive sampling technique. NS1 antigen test performed using immunochromatography rapid test with SD Bioline™ kit. Platelet examination performed using hemanalyzer. Clinical signs and symptoms obtained from medical records of patients.

Results : Fisher's exact test of the relationship between the results of NS1 to platelets count obtained p value of 0.031, meanwhile the relationship between NS1 antigen test results against clinical signs and symptoms obtained p value of 0.115.

Conclusions : There is a significant correlation between the results of NS1 antigen test against platelet count, but there is no correlation between the results of NS1 against clinical signs and symptoms in patients with dengue.

Keyword : DBD, dengue, NS1, thrombocyte

Judul Skripsi : **HUBUNGAN HASIL PEMERIKSAAN ANTIGEN NON STRUKTURAL 1 (NS1) TERHADAP GEJALA, TANDA KLINIS DAN JUMLAH TROMBOSIT PADA PASIEN SUSPEK INFEKSI DENGUE DI RS URIP SUMOHARJO**

Nama Mahasiswa : **Muhamad Jyuldi Prayoga**

No. Pokok Mahasiswa : **1318011110**

Program Studi : **Pendidikan Dokter**

Fakultas : **Kedokteran**



dr. Ety Apriliana, S.Ked., M.Biomed
NIP. 197804292002122002

dr. Agustyas Tjiptaningrum, S.Ked., Sp. PK
NIP. 197208292002122001

II. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA.
NIP. 197012082001121001

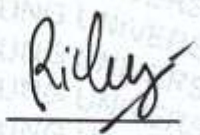
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : dr. Ety Apriliana, S.Ked., M.Biomed

Sekretaris : dr. Agustyas Tjiptaningrum, S.Ked., Sp.PK

**Penguji
Bukan Pembimbing : dr. M.Ricky Ramadhian, S.Ked., M.Sc**



2 Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Muhartono, S.Ked, M.Kes., Sp.PA
NIP. 197012082001121001

Tanggal lulus ujian skripsi : 18 Januari 2017

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul "HUBUNGAN HASIL PEMERIKSAAN ANTIGEN NON STRUKTURAL 1 (NS1) TERHADAP GEJALA, TANDA KLINIS DAN JUMLAH TROMBOSIT PADA PASIEN SUSPEK INFEKSI DENGUE DI RS URIP SUMOHARJO" adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, Desember 2016

Pembuat pernyataan,



Muhamad Jyuldi Prayoga

NPM 1318011110

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Cianjur, Jawa Barat, pada tanggal 22 September 1995, sebagai anak pertama dari 3 bersaudara dari Bapak Dadang Zaenal Abidin dan Ibu Iis Lisnawati.

Pendidikan Taman Kanak-kanak (TK) diselesaikan di TKIA Al-Azhar 18 Cianjur pada tahun 2004, Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SDIA Al-Azhar 18 Cianjur pada tahun 2009, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMPN 2 Cianjur pada tahun 2011, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMAN 1 Cianjur pada tahun 2013.

Tahun 2013, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur tes Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN).

Selama menjadi mahasiswa peneliti aktif dalam kegiatan organisasi kemahasiswaan, diantaranya sebagai anggota *Genital and Education Health* (Gen-C) tahun 2014-2015 dan staff eksternal Badan Eksekutif Mahasiswa (BEM) FK Unila tahun 2014-2015. Penulis juga pernah menjadi Asisten Dosen Laboratorium Anatomi FK Unila tahun 2015-2016.

*Bacalah dengan menyebut nama Tuhanmu
Dia telah menciptakan manusia dari segumpal darah Bacalah,
dan Tuhanmulah yang maha mulia
Yang mengajar manusia dengan pena,
Dia mengajarkan manusia apa yang tidak diketahuinya (QS: Al-'Alaq
1-5)*

Dengan ridho Allah SWT,
Kupersembahkan karya kecil ini untuk
Ayah dan Mama tercinta, dan Adik-
adikku tersayang

SANWACANA

Puji syukur Penulis ucapkan kehadiran Allah SWT, karena atas rahmat dan hidayah-Nya skripsi ini dapat diselesaikan. Sholawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW.

Skripsi dengan judul “*Hubungan Hasil Pemeriksaan Antigen Non Struktural I terhadap Gejala, Tanda Klinis dan Jumlah Trombosit pada Pasien Suspek Infeksi Dengue di RS Urip Sumoharjo*” ini, merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. dr. Ety Apriliana, M.Biomed., selaku Pembimbing Utama atas kesediaannya dalam meluangkan waktu disela-sela kesibukannya untuk memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran, nasehat, motivasi dan bantuan bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;

4. dr. Agustyas Tjiptaningrum, Sp.PK., selaku Pembimbing Pendamping atas semua bantuan, saran, bimbingan serta pengarahan yang luar biasa ditengah kesibukan beliau untuk membantu dalam penyusunan skripsi ini;
5. dr. M. Ricky Ramadhian, M.Sc., selaku Pembahas atas kesediaannya dalam memberikan koreksi, kritik, saran, nasehat, motivasi, dan bantuan untuk perbaikan penulisan skripsi yang dilakukan oleh penulis;
6. dr. Muhammad Yusran, M.Sc., SpM.(K), selaku Pembimbing Akademik dari semester satu hingga semester tujuh, atas kesediannya memberikan arahan, masukan, dan motivasi selama proses pembelajaran;
7. Ibunda tercinta, Iis Lisnawati, terimakasih untuk selalu mendoakan demi tercapainya semua cita-cita penulis. Terima kasih atas cinta dan kasih sayang yang telah diberikan. Terima kasih atas dukungan, nasihat, motivasi, dan segala pengorbanan yang telah dilakukan demi tercapainya masa depan yang baik bagi penulis;
8. Ayahanda, Dadang Zaenal Abidin, terimakasih untuk segala cinta dan kasih sayang yang selalu dipanjatkan dalam do'a. Terima kasih atas segala pengorbanan, dorongan, motivasi, dan pembelajaran hidup yang telah diberikan demi tercapainya cita-cita penulis;
9. Adik tercinta, Shafa Azzahra, Aviqa Ashya Nayyara dan Raya Rachman, terima kasih selalu mengibur disaat gundah gulana;
10. Seluruh Staf Dosen FK Unila atas ilmu dan pengalaman yang telah diberikan untuk menambah wawasan yang menjadi landasan untuk mencapai cita-cita;
11. Seluruh Staf Akademik, TU dan Administrasi FK Unila, serta pegawai yang turut membantu dalam proses penelitian skripsi;

12. Seluruh dokter, perawat, dan petugas di RS Urip Sumoharjo Bandarlampung yang selalu membantu selama proses penelitian;
13. Erviana Anggi Puteri, yang selalu memberikan motivasi, saran, semangat, dan do'a dalam proses kuliah sampai selesainya skripsi ini;
14. Tim skripsi, Adlia Ulfa Syafira, Anisa Wahyuni Nisa Arifa, Wahiddaturrohmah, terima kasih atas kerja sama dan kekompakan selama penelitian skripsi ini;
15. Sahabat setia yang telah menemani sejak masa SMP sampai sekarang, Jaki, Robby, Annisa, dan Ulil;
16. Teman-teman terdekat Aulian, Bayu, Benny, Teguh, Raju, Fuad, Tito, Dayat, Yogi, Satria, Fathan, Agus, Marco, Irfa, Tobel dan Stevi terima kasih atas kebersamaan dan bantuannya dalam proses belajar;
17. Keluarga Anatomi FK Unila, terima kasih atas kerja sama, ilmu, motivasi, dan kekeluarganya;
18. Angkatan 2013 dan seluruh keluarga besar FK Unila yang tidak bisa disebutkan satu persatu. Terimakasih atas kebersamaan dan kerja sama dalam mengemban ilmu.

Akhir kata, Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Akan tetapi, sedikit harapan semoga skripsi yang sederhana ini dapat berguna dan bermanfaat bagi kita semua. Amin YRA.

Bandar Lampung, Januari 2017

Penulis

Muhamad Jyuldi Prayoga

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR	iv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1.Latar Belakang	1
1.2.Rumusan Masalah	5
1.3.Tujuan Penelitian	5
1.4.Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Penyakit Dengue	7
2.1.1. Epidemiologi	7
2.1.2. Etiologi	9
2.1.3. Vektor	10
2.1.4. Transmisi	12
2.1.5. Patogenesis	13
2.1.6. Manifestasi Klinis	18
2.1.7. Klasifikasi Derajat Keparahan Penyakit	22
2.1.8. Diagnosis	23
2.1.9 Pemeriksaan Laboratorium	25
2.1.10. Terapi	27
2.2. Pemeriksaan Antigen NS1	28
2.3. Kerangka Teori	31
2.4. Kerangka Konsep	32
2.5. Hipotesis	32
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1. Desain Penelitian	33
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	33
3.3. Subjek Penelitian	33
3.3.1. Populasi Penelitian.....	33
3.3.2. Sampel Penelitian.....	34
3.4. Kriteria Ekslusi	36
3.5. Identifikasi Variabel.....	36
3.5.1. Variabel Bebas	36
3.5.2. Variabel Terikat	36
3.6. Definisi Operasional	37
3.7. Alat dan Bahan Penelitian.....	38
3.7.1. Alat Penelitian.....	38

3.7.2. Bahan Penelitian	38
3.8. Prosedur Penelitian	38
3.8.1. Prosedur Pemeriksaan Antigen NS1	38
3.8.2. Prosedur Pemeriksaan Trombosit	41
3.9. Alur Penelitian	43
3.10. Pengolahan dan Analisis Data.....	44
3.10.1. Pengolahan Data	44
3.10.2. Analisis Data	44
3.11. Etika Penelitian	45
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1. Hasil Penelitian	46
4.1.1. Analisis Univariat	47
4.1.2. Analisis Bivariat.....	50
4.2. Pembahasan.....	53
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	
5.1. Simpulan	61
5.2. Saran	61
DAFTAR PUSTAKA	63
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi derajat keparahan penyakit infeksi dengue.....	23
2. Definisi operasional	37
3. Hasil pemeriksaan antigen NS1	47
4. Gambaran jumlah trombosit pada pasien suspek infeksi dengue.....	48
5. Gejala dan tanda klinis pada pasien suspek infeksi dengue.....	49
6. Derajat keparahan penyakit pada sampel.....	49
7. Lama demam pada sampel	50
8. Hubungan hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap jumlah trombosit	51
9. Hubungan hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap gejala dan tanda klinis...	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur virus dengue	10
2. Hipotesis <i>secondary heterologous infection</i>	17
3. Manifestasi klinis infeksi virus dengue	18
4. Fase perjalanan infeksi dengue	19
5. Skema pemilihan metode diagnostik berdasarkan waktu perkiraan infeksi virus	27
6. Kerangka teori	31
7. Kerangka konsep	32
8. Alur penelitian	43

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Infeksi dengue saat ini merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia. Selama tiga dekade terakhir, telah terjadi peningkatan global yang cukup besar dalam frekuensi dan epidemi demam dengue (DD), demam berdarah dengue (DBD), dan sindrom syok dengue (SSD) seiring bertambahnya insidensi penyakit. Pada periode tahun 2000 hingga 2008 rata-rata jumlah kasus per tahun yaitu sebanyak 1.656.870 kasus, jumlah tersebut meningkat hampir tiga setengah kali lipat jika dibandingkan dengan jumlah kasus pada periode tahun 1990-1999 yang berjumlah 479.848 kasus (WHO, 2011).

Demam dengue (DD) dan demam berdarah dengue (DBD) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus dengue yang ditularkan melalui nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Penyakit ini ditandai dengan demam, nyeri otot dan/atau nyeri sendi, yang disertai leukopenia, ruam, limfadenopati, trombositopenia dan diatesis hemoragik (Jawetz, 2012; Suhendro *et al.*, 2009).

Dengue banyak ditemukan di daerah tropis maupun subtropis yang tersebar di wilayah Asia Tenggara, Pasifik Barat dan Karibia. Sejak tahun 1968 hingga tahun 2009, *World Health Association* mencatat Indonesia sebagai negara dengan kasus DBD tertinggi di Asia Tenggara. Indonesia merupakan negara endemis DBD kategori A dengan sebaran di seluruh wilayah tanah air (Kementerian Kesehatan RI, 2010; Suhendro *et al.*, 2009).

Sejak pertama kali ditemukannya kasus DBD di Kota Surabaya pada tahun 1968, telah terjadi peningkatan persebaran jumlah provinsi dan kabupaten/kota yang endemis DBD, dari 2 provinsi dan 2 kota, menjadi 32 (97%) provinsi dan 382 (77%) kabupaten/kota pada tahun 2009. Selain itu terjadi juga peningkatan jumlah kasus DBD, pada tahun 1968 hanya 58 kasus menjadi 158.912 kasus pada tahun 2009 (Kemenkes RI, 2009).

Kasus DBD di Provinsi Lampung selama tahun 2004-2014 cenderung berfluktuasi. Angka kesakitan DBD di Provinsi Lampung tahun 2014 sebesar 168 per 100.000 penduduk (diatas IR Nasional yaitu 51 per 100.000 penduduk). Jumlah tersebut penurunan dari tahun sebelumnya yaitu 58,08 per 100.000 penduduk. Akan tetapi, terjadi peningkatan *case fatality rate* (CFR) pada tahun dari sebesar 0,98% pada tahun 2013 menjadi 1,63% pada tahun 2014 (Departemen Kesehatan RI, 2015). Peningkatan CFR tersebut dapat terjadi akibat berbagai faktor, salah satunya adalah penanganan pasien yang tidak adekuat.

Perjalanan penyakit dengue dapat berkembang sangat cepat dalam beberapa hari, bahkan dalam hitungan jam penderita dapat masuk dalam keadaan kritis.

(Mariko *et al*, 2014). Syok dan gangguan organ telah terbukti menjadi faktor utama penyebab kematian pada infeksi dengue. (Soedarmo, 2005; Moi *et al.*, 2013; Paronavitane *et al.*, 2014). Trombositopenia dan kebocoran plasma merupakan penyebab terjadinya syok pada DBD. Penderita dengan manifestasi perdarahan memiliki rasio mortalitas 3-4 kali lebih besar dibandingkan dengan penderita tanpa manifestasi perdarahan. Trombositopenia adalah parameter penting dalam penanganan pasien DBD. Trombositopenia atau defisiensi trombosit, merupakan keadaan dimana trombosit dalam sistem sirkulasi jumlahnya dibawah normal (150.000-450.000/ μ l darah) (Nasronudin, 2007; Guyton, 2006).

Diagnosis infeksi dengue sedini mungkin sangat penting untuk mencegah perkembangan derajat keparahan penyakit ke dalam bentuk yang lebih serius. Namun diagnosis penyakit dengue sulit ditegakkan pada beberapa hari awal sakit karena gejala yang muncul tidak spesifik dan sulit dibedakan dengan penyakit infeksi lainnya sehingga dapat menyebabkan keterlambatan diagnosis. Penegakkan diagnosis penyakit dengue selain dengan menilai gejala klinis juga diperlukan pemeriksaan laboratorium untuk membantu diagnosis.

Diagnosis laboratorium infeksi dengue dapat ditegakkan dengan mendeteksi virus spesifik, sekuens genom, antibodi, dan antigen virus (Shu dan Huang, 2004). Virus dengue mempunyai dua macam protein yaitu protein struktural (E, M dan C) dan protein nonstruktural (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5). Saat ini telah ada pemeriksaan terhadap antigen nonstruktural 1

(NS1) yang dapat mendeteksi atau mendiagnosis infeksi virus dengue lebih awal, bahkan pada hari pertama onset demam karena protein NS1 bersirkulasi dalam konsentrasi tinggi dalam darah pasien selama awal fase akut. NS1 adalah glikoprotein yang berlimpah diproduksi oleh virus saat tahap awal infeksi yang ditemukan dalam sel-sel yang terinfeksi pada membran sel dan disekresi ke dalam ruang ekstraselular (Shu dan Huang, 2004; Libraty *et al.*, 2000).

Adanya pemeriksaan NS1 sangat bermanfaat karena dapat dilakukan terapi suportif dan pemantauan pasien dengan segera sehingga dapat mengurangi risiko komplikasi maupun kematian (Badave *et al.*, 2015). Pemeriksaan NS1 memiliki nilai diagnostik dengan sensitivitas yang baik pada fase akut penyakit yaitu sebesar 73,53% dengan spesifisitas 100%, hasil tersebut lebih baik dibandingkan dengan nilai diagnostik hitung trombosit, leukosit dan antibodi IgM anti dengue (Ahmed *et al.*, 2014; Suwandono *et al.*, 2011). Hasil penelitian lainnya yang dilakukan oleh Badave *et al.* (2015) menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang berbanding lurus antara hasil pemeriksaan NS1 positif dengan penurunan jumlah trombosit, namun ada beberapa sampel NS1 positif yang tidak mengalami penurunan jumlah trombosit.

Akan tetapi, tidak semua pusat layanan kesehatan, terutama di daerah perifer, memiliki fasilitas laboratorium yang memadai untuk pemeriksaan marker spesifik dengue seperti NS1. Hitung trombosit merupakan satu-satunya

pemeriksaan penunjang sederhana yang dapat dilakukan di daerah perifer dengan penghitungan menggunakan mikroskop.

Berdasarkan latar belakang di atas, pada penelitian ini peneliti bermaksud untuk mengetahui ada tidaknya hubungan hasil pemeriksaan NS1 terhadap gejala, tanda klinis dan jumlah trombosit pada pasien suspek infeksi dengue.

1.2. Rumusan Masalah Penelitian

Permasalahan yang dirumuskan pada penelitian ini adalah :

1. Apakah terdapat hubungan antara hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap gejala, tanda klinis infeksi dengue pada pasien suspek infeksi dengue di RS Urip Sumoharjo ?
2. Apakah terdapat hubungan antara hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap dan jumlah trombosit pada pasien suspek infeksi dengue di RS Urip Sumoharjo ?
3. Berapa persentase NS1 positif pada pasien suspek infeksi dengue di RS Urip Sumoharjo ?
4. Berapa persentase trombositopenia pada pasien suspek infeksi dengue di RS Urip Sumoharjo ?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui ada tidaknya hubungan hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap gejala dan tanda klinis infeksi dengue pada pasien suspek infeksi dengue

2. Mengetahui hubungan hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap jumlah trombosit pada pasien suspek infeksi dengue.
3. Mengetahui jumlah NS1 positif pada pasien suspek infeksi dengue di RS Urip Sumoharjo.
4. Mengetahui persentase trombositopenia pada pasien suspek infeksi dengue di RS Urip Sumoharjo.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Bagi ilmu pengetahuan, sebagai bahan referensi mengenai hubungan hasil pemeriksaan NS1 terhadap gejala, tanda klinis, dan jumlah trombosit pada infeksi dengue.
2. Bagi peneliti, menambah wawasan dalam penulisan karya tulis ilmiah dan infeksi dengue.
3. Bagi praktisi, dapat menjadi sumber informasi mengenai hubungan hasil pemeriksaan NS1, gejala, tanda klinis dan jumlah trombosit pada infeksi dengue.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Infeksi Dengue

Infeksi dengue merupakan penyakit viral endemis yang saat ini menjadi salah satu masalah kesehatan utama di dunia. Penyakit dengue disebabkan oleh virus dengue yang ditularkan melalui nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* (Shu dan Huang, 2004). Penyakit ini ditandai dengan demam, nyeri kepala berat, mialgia, artalgia, mual, muntah, nyeri retroorbital, dan ruam. Penyakit dapat berkembang dalam bentuk ringan sampai berat yang berupa manifestasi perdarahan dan syok, atau demam berdarah dengue dan sindrom syok dengue (Jawetz, 2012; Singhi *et al.*, 2007).

2.1.1. Epidemiologi

Virus dengue tersebar di seluruh dunia di daerah tropis. Sebagian besar di daerah subtropis dan tropis di dunia tempat vektor *Aedes* berada merupakan daerah endemik. Infeksi dengue merupakan penyakit menular akibat infeksi virus paling banyak menyerang manusia pada tahun 2008. Terdapat 50 juta atau lebih kasus dengue tiap tahunnya di seluruh dunia. Demam berdarah dengue merupakan penyebab kematian anak nomor satu di beberapa negara Asia (Jawetz, 2012).

Wabah dengue sering terjadi pada masyarakat perkotaan dimana tingkat kepadatan penduduk cukup tinggi. Transmisi demam berdarah biasanya terjadi saat musim hujan ketika suhu dan kelembaban kondusif bagi perkembangbiakan vektor (Jawetz, 2012; WHO, 2011).

Virus dengue dilaporkan telah menjangkiti lebih dari 100 negara, terutama di daerah perkotaan yang berpenduduk padat dan pemukiman di Brazil dan bagian lain Amerika Selatan, Karibia, Asia Tenggara, dan India. Jumlah orang yang terinfeksi diperkirakan sekitar 50 sampai 100 juta orang, setengahnya dirawat di rumah sakit dan mengakibatkan 22.000 kematian setiap tahun. Empat puluh persen populasi dunia atau sekitar 2,5 miliar orang tinggal di daerah endemis DBD yang memungkinkan terinfeksi virus dengue melalui gigitan nyamuk setempat (Candra, 2010).

Selama tiga dekade terakhir, telah terjadi peningkatan global yang cukup besar dalam frekuensi dan epidemi DD, DBD, dan sindrom syok dengue (SSD) seiring bertambahnya insidensi penyakit. Pada periode tahun 2000 hingga 2008 rata-rata jumlah kasus per tahun yaitu sebanyak 1.656.870 kasus, jumlah tersebut meningkat hampir tiga setengah kali lipat jika dibandingkan dengan jumlah kasus pada periode tahun 1990-1999 yang berjumlah 479.848 kasus (WHO, 2011).

World Health Organization (WHO) mencatat Indonesia sebagai negara dengan kasus DBD tertinggi di Asia Tenggara. Indonesia merupakan negara endemis DBD kategori A dengan sebaran di seluruh wilayah tanah air (Suhendro, 2009; Achmadi 2010). Kasus dengue di Indonesia pertama kali dilaporkan di Surabaya pada tahun 1968. Sejak tahun 1968 sampai tahun 2009 telah terjadi peningkatan persebaran jumlah provinsi dan kabupaten/kota yang menjadi wilayah endemis DBD, dari 2 provinsi dan 2 kabupaten/kota, menjadi 32 (97%) provinsi dan 382 (77%) kabupaten/kota pada tahun 2009. Selain itu terjadi juga peningkatan jumlah kasus DBD, pada tahun 1968 hanya 58 kasus menjadi 158.912 kasus pada tahun 2009 (Kemenkes RI, 2009).

Kasus DBD di Provinsi Lampung selama tahun 2004 – 2014 cenderung berfluktuasi. Angka kesakitan DBD di Provinsi Lampung tahun 2014 sebesar 16,8 per 100.000 penduduk (diatas IR Nasional yaitu 51 per 100.000 penduduk). Jumlah tersebut mengalami penurunan dari tahun sebelumnya yaitu 58,08 per 100.000 penduduk, akan tetapi terjadi peningkatan *case fatality rate* (CFR) pada tahun dari sebesar 0,98% pada tahun 2013 menjadi 1,63% pada tahun 2014 (Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, 2015).

2.1.2. Etiologi

Infeksi dengue disebabkan oleh virus dengue yang berdasarkan etiologinya termasuk golongan *arbovirus* atau virus yang ditularkan oleh artropoda yaitu nyamuk *Aedes aegypti* atau *Aedes albopictus*.

Berikut di bawah ini taksonomik virus dengue :

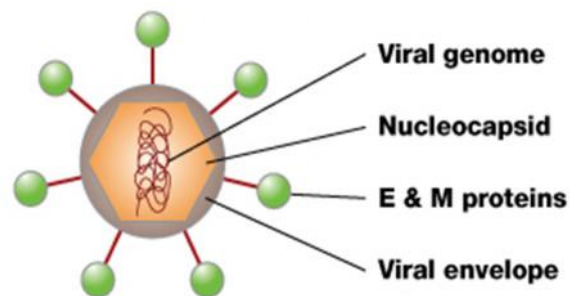
Famili : Flaviviridae

Genus : Flavivirus

Spesies : Dengue virus

Serotipe : DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4 (Jawetz, 2012).

Virus dengue merupakan virus dengan diameter 40-50 nm yang terdiri dari asam ribonukleat (RNA) rantai tunggal. Virus ini tersusun dari tiga gen protein struktural yang menyandikan nukleokapsid atau protein inti (C), *membrane associated protein* (M), protein *envelop* (E), dan tujuh protein nonstruktural (NS) protein NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5. Sifat biologis virus terletak pada protein E. Beberapa protein nonstruktural juga terlibat dalam proses replikasi virus (Singhi *et al.*, 2007). Struktur virus dengue dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Struktur Virus Dengue (Guzman, 2010).

2.1.3. Vektor

Virus dengue ditularkan ke tubuh *host* melalui gigitan nyamuk. Vektor utama DBD adalah *Aedes aegypti* sedangkan *Aedes albopictus* sebagai vektor potensialnya. *Aedes aegypti* dewasa berukuran lebih kecil

dibandingkan ukuran nyamuk rumah. Morfologinya cukup khas yaitu memiliki gambaran lira putih pada punggungnya. Nyamuk betina meletakkan telurnya di dinding tempat perindukannya 1-2 cm di atas permukaan air. Pertumbuhan dari telur hingga menjadi nyamuk dewasa memerlukan waktu kira-kira 9 hari (Departemen Parasitologi FK UI, 2008).

Tempat perindukan utama *Aedes aegypti* adalah tempat-tempat berisi air bersih yang letaknya berdekatan dengan rumah penduduk biasanya kurang dari 500 meter. Tempat perindukan dapat berupa tempayan, bak mandi, kaleng, kelopak daun tanaman dan tempat yang berisi air lainnya (Guzman *et al.*, 2010).

Nyamuk betina mengisap darah manusia pada siang hari. Pengisapan darah dilakukan dari pagi hari sampai petang dengan dua puncak waktu yaitu setelah matahari terbit (pukul 8.00-10.00) dan sebelum matahari terbenam (pukul 15.00-17.00). *Aedes aegypti* beristirahat di tempat berupa semak-semak, rerumputan, atau dapat juga di benda-benda yang tergantung dalam rumah, seperti pakaian. Nyamuk ini dapat hidup selama sepuluh hari di alam bebas. *Aedes aegypti* mampu terbang sejauh jarak 2 kilometer, walaupun umumnya jarak terbangnya cukup pendek yaitu kurang dari 40 meter (Departemen Parasitologi FK UI, 2008).

2.1.4. Transmisi

Nyamuk *Aedes aegypti* dapat mengandung virus dengue setelah menggigit manusia yang sedang mengalami viremia. Kemudian virus yang berada di kelenjar liur berkembang biak dalam waktu 8-10 hari (*extrinsic incubation period*) sebelum dapat ditularkan kembali kepada manusia pada saat gigitan berikutnya. Virus dalam tubuh nyamuk betina dapat ditularkan kepada telurnya (*transovarian transmission*), namun perannya dalam penularan virus tidak penting. Sekali virus dapat masuk dan berkembang biak di dalam tubuh nyamuk, nyamuk tersebut akan dapat menularkan virus selama hidupnya (infektif) (Sutaryo, 2004).

Transmisi dengue biasa terjadi saat musim hujan ketika suhu dan kelembaban kondusif bagi perkembangbiakan vektor pada habitat sekunder yang baik bagi kelangsungan hidup nyamuk. Selain mempercepat siklus hidup *Aedes aegypti*, suhu lingkungan juga mengakibatkan produksi nyamuk ukuran kecil, dan mengurangi masa inkubasi ekstrinsik virus. Nyamuk betina ukuran kecil dipaksa untuk mengambil lebih banyak makanan (darah) guna mendapatkan protein yang dibutuhkan untuk produksi telur. Hal tersebut menyebabkan peningkatan jumlah individu yang terinfeksi dan memungkinkan terjadinya epidemi (WHO, 2011).

Saat musim kemarau, beberapa faktor berkontribusi dalam inisiasi dan mempertahankan terjadinya epidemi dengue diantaranya : strain virus,

perilaku, kepadatan atau jumlah dan kapasitas vektor pada populasi vektor, kerentanan populasi manusia, dan pemajanan virus terhadap populasi tertentu. Jenis strain virus yang menginfeksi dapat mempengaruhi besar dan durasi viremia pada seseorang. Kerentanan populasi manusia dipengaruhi oleh faktor genetik dan status imun individu. (Bhatt *et al.*, 2013).

2.1.5. Patogenesis

Patogenesis terjadinya DBD hingga saat ini masih diperdebatkan. Teori yang banyak dianut adalah hipotesis infeksi sekunder (*secondary heterologous infection theory*) atau teori *antibody dependent enhancement* (ADE). Hipotesis infeksi sekunder menyatakan bahwa seseorang yang terinfeksi kedua kalinya dengan virus dengue yang berbeda, maka akan terjadi reaksi amnestik dari antibodi heterolog yang telah ada sebelumnya. Ikatan virus-antibodi non-netralisir ini mengaktifasi makrofag dan akan bereplikasi di dalam makrofag, sedangkan teori ADE menyatakan bahwa adanya antibodi yang timbul justru bersifat mempercepat replikasi virus pada monosit atau makrofag (Rena *et al.*, 2009).

Virus dengue masuk ke tubuh manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes sp.* Setelah masuk ke dalam tubuh manusia, virus dengue akan menuju organ sasaran yaitu sel kupffer hepar (Clyde *et al.*, 2006). Siklus intraseluler virus dengue hampir serupa dengan siklus virus lain yang juga tergolong dalam genus *flavivirus*. Infeksi virus dengue dimulai saat vektor

mengambil darah *host* dan memasukkan virus ke dalamnya. Virus dengue berikatan dan masuk ke dalam sel *host* melalui proses endositosis yang dimediasi oleh reseptor afinitas rendah seperti sel dendritik (Clyde *et al.*, 2006). Virus dengue juga dapat menginfeksi leukosit, jantung, ginjal, lambung, bahkan menembus sawar darah otak (Singhi *et al.*, 2007). Peningkatan aktivasi kekebalan, khususnya selama infeksi sekunder, menyebabkan respon sitokin menjadi berlebihan sehingga terjadi perubahan permeabilitas vaskular. Selain itu, produk virus seperti NS1 juga memainkan peran dalam mengatur aktivasi komplemen dan permeabilitas vaskular (Rena *et al.*, 2009).

Mekanisme imunopatogenesis infeksi virus dengue melibatkan respon humoral berupa pembentukan antibodi yang berperan dalam proses netralisasi virus, sitolisis yang dimediasi komplemen dan sitotoksitas yang dimediasi antibodi, limfosit T baik *T-helper* (CD4) dan *T cytotoxic* (CD8), monosit dan makrofag, sitokin serta aktivasi komplemen (Clyde *et al.*, 2006). Virus akan ditangkap, kemudian antigen virus diproses dengan cara dipecah secara proteolitik menjadi bagian yang lebih kecil oleh *antigen presenting cell* (APC) yaitu molekul histokompatibilitas (MHC) kelas I, atau makrofag dan sel dendritik. Setelah terpajan pada antigen yang sesuai, APC meninggalkan jaringan dan bermigrasi melalui pembuluh limfe ke kelenjar limfe, dan mengaktivasi sel *T helper* (CD4) dan sel *T cytotoxic* (CD8) yang menghasilkan limfokin dan interferon (Kumar *et al.*, 2007; Clyde *et al.*, 2006).

Selanjutnya, interferon akan mengaktifasi makrofag yang menyebabkan sekresi berbagai mediator inflamasi seperti TNF , IL-1, dan PAF (*platelet activating factor*), IL-6 dan histamin (Rena *et al.*, 2009). Peningkatan sekresi sitokin akan mengaktifasi mengaktifasi sistem komplemen (C3 dan C5) yang menyebabkan terbentuknya C3a dan C5a. Pelepasan C3a dan C5a menyebabkan peningkatan permeabilitas plasma dinding pembuluh darah dan pembesaran plasma dari ruang intravaskuler ke ekstrasvaskuler (*plasma leakage*), suatu keadaan yang berperan dalam terjadinya syok. Kenaikan kadar C3a mempunyai korelasi dengan berat ringan penyakit. Kadar C3a pada DBD dengan syok secara bermakna lebih tinggi daripada kelompok lain yang lebih ringan (Sutaryo, 2004).

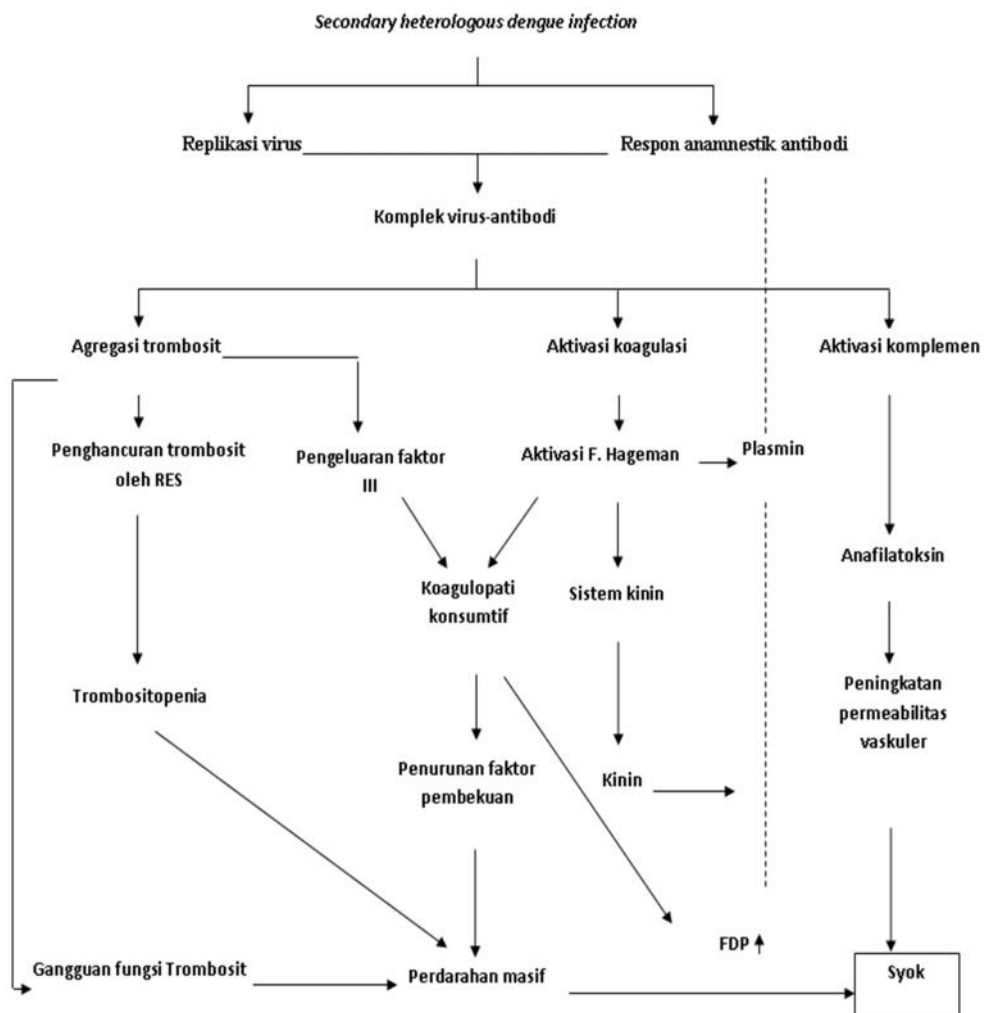
Fenomena perdarahan pada demam berdarah dengue dapat muncul dengan berbagai manifestasi diantaranya : uji torniket positif, petekie, ekimosis, purpura, perdarahan mukosa dan hemateemesis atau melena. Manifestasi perdarahan yang paling sering terjadi adalah petekie, memar, dan perdarahan pada tempat pengambilan darah. Epistaksis dan perdarahan gusi dapat terjadi tapi jarang. Biasanya perdarahan muncul ketika demam sudah mulai menurun (Singhi *et al.*, 2007).

Perdarahan terjadi akibat interaksi 3 komponen yaitu faktor pembuluh darah, faktor-faktor pembekuan dan trombosit. Trombositopenia adalah salah satu penyebab terjadinya perdarahan. Akan tetapi pada pasien DBD

yang mengalami trombositopenia tidak selalu disertai dengan perdarahan (Livina *et al.*, 2014).

Mekanisme terjadinya trombositopenia pada infeksi dengue belum sepenuhnya dimengerti. Beberapa hipotesis menyatakan bahwa virus dengue dapat menghambat fungsi dari sel progenitor sumsum sehingga terjadi penurunan kapasitas sel hematopoietik. Virus dengue dapat menginduksi hipoplasia sumsum tulang pada fase akut penyakit. Selain terjadi penurunan jumlah trombosit, juga terjadi gangguan fungsional dari sel-sel trombosit, hal tersebut terkait adanya deregulasi sistem kinin dan imunopatogenesis dengue (Azeredo *et al.*, 2015). Destruksi trombosit terjadi melalui pengikatan fragmen C3g, terdapatnya antibodi virus dengue, konsumsi trombosit selama proses koagulopati dan sekuestrasi di perifer. Gangguan fungsi trombosit terjadi melalui mekanisme gangguan pelepasan ADP, peningkatan kadar β -tromboglobulin dan PF4 yang merupakan pertanda degranulasi trombosit (Suhendro *et al.*, 2009). Selain itu, infeksi virus dengue akan menginduksi konsumsi trombosit berlebihan karena terjadinya koagulasi intravaskular menyeluruh, destruksi trombosit yang disebabkan peningkatan apoptosis, lisis oleh sistem komplemen dan pengaruh antibodi antitrombosit yang akan menyebabkan jumlah trombosit akan semakin menurun (Azeredo *et al.*, 2015).

Koagulopati terjadi sebagai akibat interaksi virus dengan endotel yang menyebabkan disfungsi endotel. Berbagai penelitian menunjukkan terjadinya koagulopati konsumtif pada demam berdarah dengue stadium III dan IV. Aktivasi koagulasi pada demam berdarah dengue terjadi melalui aktivasi jalur intrinsik (*tissue factor pathway*). Jalur intrinsik juga berperan melalui aktivasi faktor XIa namun tidak melalui aktivasi kontak (Suhendro *et al.*, 2009). Secara skematis, patogenesis infeksi dengue digambarkan pada gambar 1.

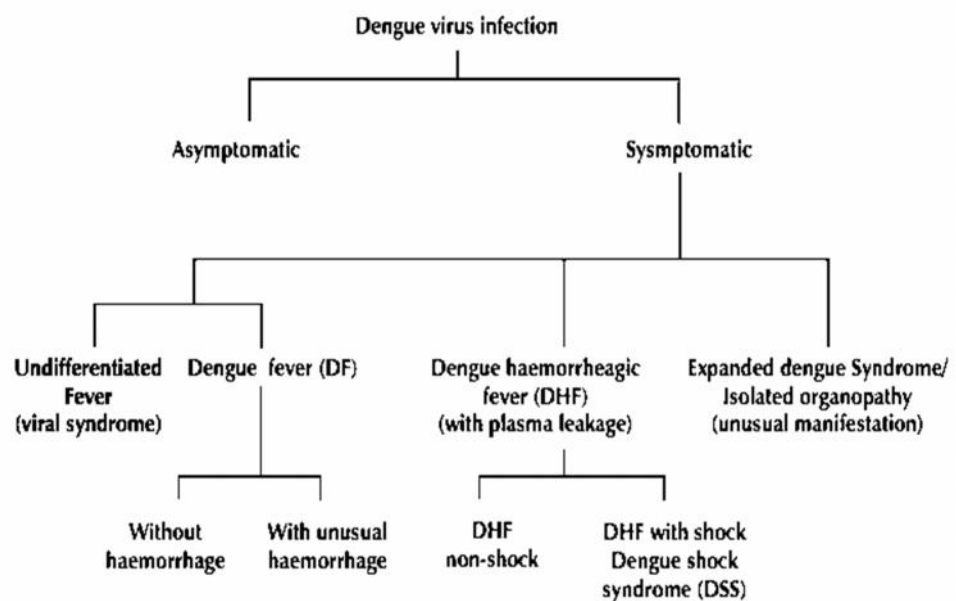


Gambar 2. Hipotesis *Secondary Heterologous Infection* (Suhendro *et al.*, 2009).

Selain akibat ikatan virus dengan antibodi, antigen NS1 juga berperan dalam terjadinya kebocoran plasma dan perdarahan pada infeksi dengue. Antigen NS1 akan berikatan dengan antibodi spesifik mengakibatkan apoptosis sel endotel vaskular dan aktivasi sistem komplemen yang berkontribusi dalam terjadinya kebocoran plasma dan lisisnya trombosit (Avirutnan *et al.*,2006).

2.1.6. Manifestasi Klinis

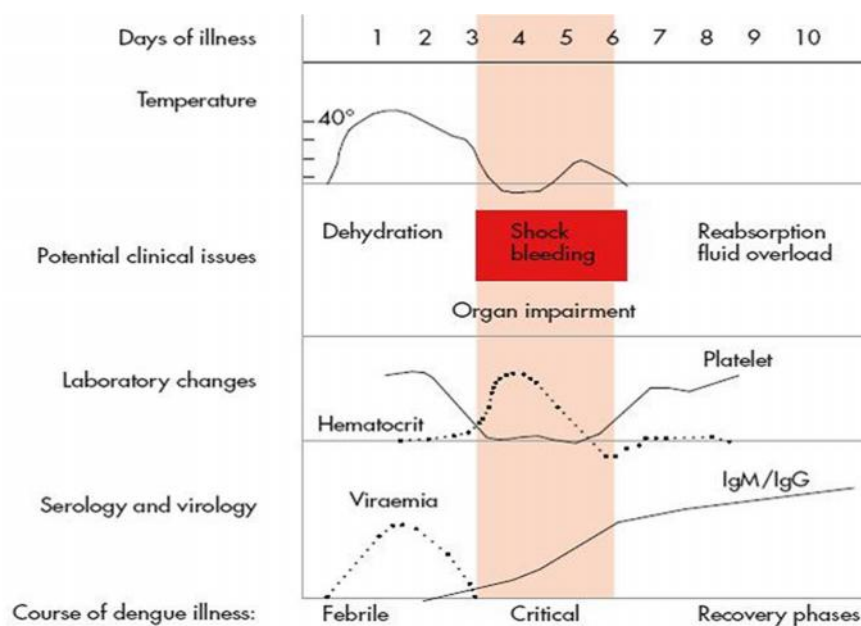
Manifestasi klinis infeksi virus dengue dapat bersifat asimtomatik, maupun simtomatik berupa demam tidak khas (*viral syndrome*), demam dengue, demam berdarah dengue, sindrom syok dengue (SSD), bahkan *expanded dengue syndrome* yang disertai organopati. Manifestasi klinis infeksi dengue dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 3. Manifestasi Klinis Infeksi Virus Dengue (WHO, 2011).

Infeksi oleh satu serotipe dengue memberikan imunitas seumur hidup terhadap serotipe tersebut, akan tetapi hanya terdapat *cross protective* jangka pendek terhadap serotipe lainnya. Manifestasi klinis yang muncul tergantung pada strain virus yang menginfeksi dan faktor *host*, seperti usia, dan status imunitas seseorang (WHO, 2011).

Pada infeksi dengue terdapat tiga fase perjalanan penyakit, yaitu fase demam, fase kritis dan fase penyembuhan (WHO, 2009), seperti yang dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 4. Fase Perjalanan Infeksi Dengue (WHO, 2009).

Pada umumnya pasien dengue mengalami fase demam selama 2-7 hari, yang diikuti oleh fase kritis selama 2-3 hari. Fase kritis terjadi saat pasien sudah tidak demam, pada fase tersebut pasien beresiko terjadi renjatan jika tidak mendapat pengobatan adekuat (Suhendro *et al.*, 2009).

Pada demam dengue setelah masa inkubasi intrinsik selama 4-6 hari, muncul gejala klinis non spesifik, gejala konstitusional, nyeri kepala, nyeri punggung, dan malaise. DD ditandai dengan dua atau lebih manifestasi klinis berikut: nyeri kepala, nyeri retroorbital, ruam, artralgia dan mialgia, manifestasi perdarahan (uji torniket positif, petekie), leukopenia dan pemeriksaan serologi dengue positif. Onset DD biasanya mendadak ditandai dengan demam tinggi, sakit kepala dan *flushing* (WHO, 2011).

Gejala klinis tersebut dapat berlangsung selama beberapa hari sampai beberapa minggu. Sementara itu, gejala klinis pada DBD serupa dengan DD akan tetapi terdapat tambahan gejala berupa fenomena perdarahan, trombositopenia, hepatomegali, dan sering kali terdapat gangguan sirkulasi. Manifestasi hemoragik yang dapat muncul pada DBD diantaranya adalah uji tourniquet positif, petekie, purpura, ekimosis, hematemesis dan melena (Guzman *et al.*, 2010).

Fase kritis pada infeksi dengue terjadi saat periode kebocoran plasma yang dimulai selama masa transisi dari fase febril ke fase afebril. Derajat dari peningkatan nilai hematokrit pada fase ini biasanya dapat menjadi indikator keparahan dari kebocoran plasma. Leukopenia yang progresif diikuti dengan penurunan jumlah trombosit secara cepat menandai terjadinya kebocoran plasma. Pada fase ini pada pasien tanpa peningkatan permeabilitas kapiler akan terjadi perbaikan klinik sedangkan pada pasien dengan peningkatan permeabilitas kapiler dapat

terjadi perburukan klinik sebagai akibat dari hilangnya volume plasma. Derajat dari kebocoran plasma tersebut bervariasi. Efusi pleura dan asites merupakan tanda adanya kebocoran plasma yang dapat dideteksi. Untuk menegakkan diagnosis dari keadaan tersebut dapat dilakukan foto polos dada dan USG abdomen (WHO, 2009).

Kehilangan plasma yang signifikan dapat menyebabkan syok hipovolemik. Syok ditandai dengan takikardi, tekanan nadi $<20\text{mmHg}$, hipotensi, kulit dingin dan lembab, dan *capillary refill time* yang melambat. Terjadinya syok biasanya didahului dengan adanya tanda bahaya diantaranya nyeri perut yang berat dan terus menerus, gelisah, letargi, penurunan kesadaran, muntah persiten, dan penurunan suhu yang mendadak (dari demam menjadi di bawah normal suhu tubuh) (Guzman *et al.*, 2010). Bila terjadi syok yang berkepanjangan dapat menyebabkan hipoperfusi jaringan, asidosis metabolik, *disseminated intravascular coagulation* (DIC), dan kerusakan organ seperti hepatitis, ensefalitis dan miokarditis (WHO, 2009).

Apabila pasien dapat bertahan selama 24-48 jam fase kritisnya, reabsorpsi bertahap cairan kompartemen ekstrasvaskuler akan berlangsung pada 48-72 jam berikutnya. Selanjutnya keadaan pasien akan membaik yang ditandai dengan meningkatnya nafsu makan, gejala gastrointestinal berkurang, status hemodinamik yang stabil dan adanya diuresis. Beberapa pasien mungkin terdapat ruam "*isles of white in the*

sea of red” dan pruritus. Bradikardia dan perubahan hasil elektrokardiografi dapat terjadi pada fase ini. (Hombach *et al.*, 2007).

Nilai hematokrit kembali stabil dikarenakan efek dari adanya reabsorpsi cairan ekstrasvaskuler. Jumlah leukosit biasanya akan meningkat kembali ke normal diikuti dengan peningkatan dari jumlah trombosit. Selama fase kritis atau fase penyembuhan, terapi cairan yang berlebihan dapat menyebabkan terjadinya edema pulmonal atau gagal jantung kongestif (WHO, 2009).

2.1.7. Klasifikasi Derajat Keparahan Penyakit

Meskipun dengue adalah suatu penyakit tunggal, akan tetapi penyakit ini memiliki berbagai gambaran klinis dan sering kali memiliki patogenesis klinis dan hasil akhir penyakit yang tak terduga. Gejala klinis pada pasien dengue bervariasi sesuai dengan tingkat keparahan (asimtomatik, ringan, atau berat) dan kelompok umur yang terkena (anak-anak atau orang dewasa) (Macedo *et al.*, 2014).

Regimen penatalaksanaan pasien infeksi dengue ditentukan berdasarkan derajat keparahan penyakitnya (Suhendro *et al.*, 2009). Pada tahun 2011, WHO mengembangkan suatu sistem klasifikasi derajat keparahan penyakit infeksi dengue yang digunakan sebagai pedoman diagnosis dan penentuan tatalaksana infeksi dengue. Derajat keparahan infeksi dengue diklasifikasikan menjadi 4 derajat seperti yang tertera pada tabel 1 (Macedo *et al.*, 2014).

Tabel 1. Klasifikasi derajat keparahan penyakit infeksi dengue (WHO,2011)

DD/DHF	Derajat	Tanda dan Gejala	Laboratorium
DD		Demam disertai 2 atau lebih tanda: Sakit Kepala, nyeri retroorbital, mialgia, artralgia, <i>rash</i> , manifestasi perdarahan, tidak terdapat bukti kebocoran plasma.	<ul style="list-style-type: none"> • Leukopenia (leukosit 5000 sel/mm³). • Trombositopenia (<150 000 sel/mm³). • Peningkatan hematokrit (5% – 10%). • tidak ditemukan bukti kebocoran plasma.
DBD	I	Demam, manifestasi perdarahan (uji torniket positif) dan bukti ada kebocoran plasma	Trombositopenia <100.000 sel/ mm ³ dan peningkatan hematokrit 20%.
DBD	II	Gejala seperti derajat I ditambah perdarahan spontan	Trombositopenia <100.000 sel/ mm ³ dan peningkatan hematokrit 20%.
DBD	III*	Gejala seperti derajat I atau II ditambah kegagalan sirkulasi (denyut nadi lemah, tekanan nadi rendah (20 mmHg), hipotensi, gelisah.	Trombositopenia <100.000 sel/ mm ³ dan peningkatan hematokrit 20%.
DBD	IV*	Gejala seperti grade III ditambah adanya syok dengan tekanan darah dan nadi tidak terukur.	Trombositopenia <100.000 sel/ mm ³ dan peningkatan hematokrit 20%.

*DBD derajat III dan IV disebut sindrom syok dengue (SSD)

2.1.8. Diagnosis

Diagnosis penyakit dengue dilakukan dengan melihat gejala klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium (Pusparini, 2004).

1. Demam Dengue (DD)

Diagnosis kemungkinan demam dengue dapat ditegakkan apabila terdapat demam akut disertai 2 atau lebih gejala : sakit kepala, nyeri retroorbital, mialgia, artralgia, nyeri tulang, ruam kulit,

manifestasi hemoragik leukopenia (5000 sel/mm^3), peningkatan hematokrit (5 – 10%) dan pemeriksaan serologi dengue positif atau ditemukan pasien DD/DBD yang sudah dikonfirmasi pada lokasi dan waktu yang sama.

Diagnosis pasti ditegakkan apabila terdapat kasus *probable* dengan minimal satu dari kriteria berikut : isolasi virus dengue dari serum pasien, terdapat peningkatan besar IgG serum (tes hemaglutinasi inhibisi) atau peningkatan antibodi IgM spesifik terhadap virus dengue deteksi virus dengue atau antigen virus pada jaringan, serum atau cairan serebrospinal melalui metode *immunohistochemistry*, *immunofluorescence* atau *enzyme-linked immunosorbent assay* dan deteksi sekuens genom virus melalui metode *reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR) (WHO, 2011).

2. Demam Berdarah Dengue (DBD)

Diagnosis DBD ditegakkan bila semua hal di bawah ini dipenuhi : demam atau riwayat demam akut, antara 2-7 hari, biasanya bifasik, terdapat minimal satu dari manifestasi perdarahan berupa uji torniket positif, petekie, ekimosis atau purpura, perdarahan yang berasal dari mukosa seperti, traktus gastrointestinal, lokasi injeksi, atau lokasi lainnya, jumlah trombosit 100.000 sel/mm^3 , dan terdapat minimal satu tanda kebocoran plasma sebagai berikut (WHO, 2011): peningkatan hematokrit 20% , penurunan hematokrit setelah mendapat terapi cairan, dan tanda kebocoran

plasma seperti efusi pleura, asites, atau hipoproteinemia (Kalayanarooj *et al.*, 2002).

3. Sindrom Syok Dengue (SSD)

Seluruh kriteria DBD dengan disertai tanda-tanda syok berikut ini : takikardi, ekstremitas dingin, *capillary refill time* melambat, nadi lemah, gelisah, penurunan kesadaran, tekanan nadi 20 mmHg dan hipotensi dibandingkan dengan standar sesuai umur (WHO, 2011).

2.1.9. Pemeriksaan Laboratorium

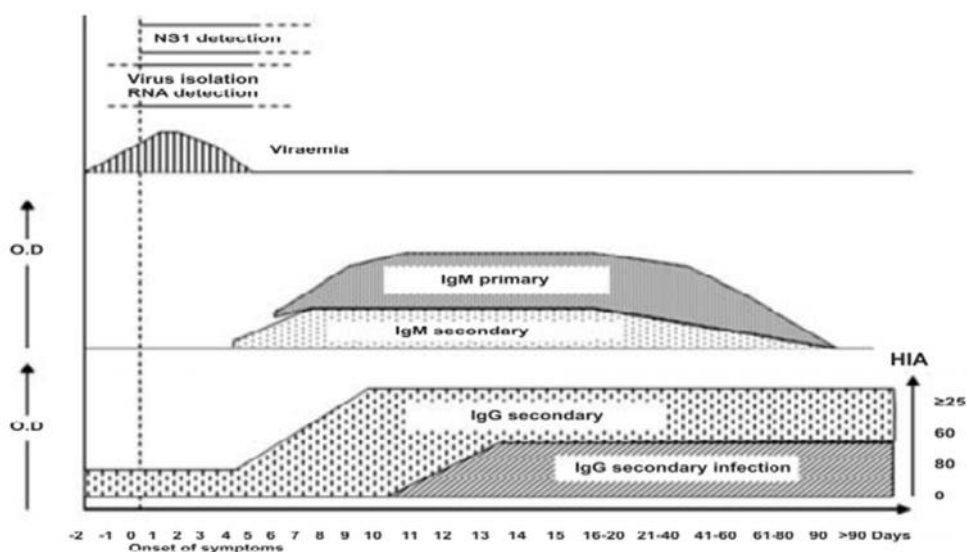
Pada umumnya diagnosis penyakit dengue sulit ditegakkan pada beberapa hari pertama sakit karena gejala yang muncul tidak spesifik dan sulit dibedakan dengan penyakit infeksi lainnya (Suwandono *et al.*, 2011). Diagnosis infeksi dengue hanya dengan berdasarkan sindrom klinis tidak dapat dipercaya sepenuhnya, sehingga diagnosis perlu dikonfirmasi menggunakan pemeriksaan laboratorium (Shu dan Huang, 2004).

Pemeriksaan laboratorium yang dapat dilakukan untuk mendiagnosis infeksi dengue diantaranya adalah : isolasi virus, deteksi asam nukleat virus, deteksi antigen virus, tes berdasarkan respon imunologi (IgM dan IgG anti dengue), dan analisis parameter hematologi (WHO, 2011). Parameter hematologi yang rutin diperiksa untuk menapis pasien tersangka demam dengue adalah melalui pemeriksaan kadar hemoglobin, hematokrit, jumlah trombosit, dan hapusan darah tepi

untuk melihat adanya limfositosis relatif dan gambaran limfosit plasma biru (Suhendro *et al.*, 2009).

Pemilihan pemeriksaan yang akan dilakukan untuk mendiagnosis penyakit dengue harus sesuai berdasarkan mekanisme patogenesis infeksi dengue. Waktu pemeriksaan yang dilakukan menentukan sensitivitas dan akurasi hasil pemeriksaan. Waktu pemeriksaan untuk mendeteksi antigen virus dilakukan pada 1-3 hari pertama sejak onset demam karena periode viremia pada DD/DBD cukup singkat (Kassim *et al.*, 2011). Pemeriksaan antigen NS1 dapat dilakukan pada hari pertama sampai hari ke-8 sejak onset demam. Pemeriksaan imunoserologi dilakukan dengan memeriksa IgM dan IgG terhadap dengue. IgM terdeteksi mulai hari ke 3-5, meningkat sampai minggu ke-3 dan menghilang setelah 60-90 hari, Hasil IgM positif biasanya menandakan adanya infeksi primer dengue. IgG mulai terdeteksi pada hari ke-11 pada infeksi primer, dan hari ke-2 pada infeksi sekunder (Suhendro *et al.*, 2009; WHO, 2009).

Pada gambar 4, digambarkan skema pemilihan metode diagnostik yang dapat digunakan berdasarkan waktu perkiraan infeksi virus dengue primer dan sekunder.



Gambar 5. Skema Pemilihan Metode Diagnostik Berdasarkan Waktu Perkiraan Infeksi Virus (Sumber : WHO, 2009).

2.1.10. Terapi

Prinsip utama terapi demam dengue adalah terapi suportif yaitu mengatasi kehilangan cairan plasma sebagai akibat peningkatan permeabilitas kapiler dan sebagai akibat perdarahan (IDAI, 2012). Terapi suportif yang adekuat dapat menurunkan kematian hingga kurang dari 1% (Suhendro *et al.*, 2009). Terapi yang dilakukan harus disesuaikan terhadap keadaan derajat keparahan penyakit pasien dan perlu diperhatikan ada atau tidaknya tanda-tanda bahaya pada infeksi dengue (WHO, 2011). Pada pasien infeksi dengue tanda-tanda vital dan tingkat hemokonsentrasi, dehidrasi dan ketidakseimbangan elektrolit harus dievaluasi segera dan dilakukan secara berkala (Behrman *et al.*, 2000).

2.2. Pemeriksaan Antigen NS1

Diagnosis laboratorium infeksi dengue dapat ditegakkan dengan mendeteksi virus spesifik, sekuens genom, antibodi, dan antigen virus (Shu dan Huang, 2004). Kultur virus atau PCR saat ini dianggap sebagai *gold standard* untuk mendeteksi virus dengue, namun memiliki keterbatasan dalam hal biaya dan teknis pengerjaannya. Saat ini telah dikembangkan suatu pemeriksaan terhadap antigen non struktural-1 dengue (NS1) yang dapat mendeteksi infeksi virus dengue dengan lebih awal bahkan pada hari pertama onset demam (da Costa *et al.*, 2014).

Virus dengue memiliki dua macam protein yaitu protein struktural (*envelope* (E) , *matrix* (M) dan *capsid* (C)) dan protein nonstruktural (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) (Libraty *et al.*, 2002). Protein E, protein Pr M dan protein NS1 memiliki sifat antigenik (Shu dan Huang, 2004). Protein nonstruktural NS1 pada virus dengue adalah suatu glikoprotein berukuran 46-50 kilodalton yang diekspresikan pada sel host yang terinfeksi baik itu *membrane associated* (mNS1) maupun *secreted* (sNS1) dan bukan merupakan bagian dari komponen struktur virion (Libraty *et al.*, 2002). NS1 diproduksi oleh semua *flavivirus* dan berperan penting dalam proses replikasi dan kelangsungan hidup virus (Guzman *et al.*, 2010).

NS1 berperan sebagai imunogen penting dalam infeksi dengue dan berperan dalam perlindungan terhadap penyakit terutama pada infeksi sekunder dimana ditemukan antibodi anti-CSF pada serum pasien. Respon antibodi tersebut berkontribusi dalam patogenesis infeksi dengue (Young *et al.*, 2000).

Kompleks NS1-antibodi akan mengaktivasi sistem komplemen yang selanjutnya menyebabkan kebocoran mikrovaskuler (Schlesinger, 2006). Bukti eksperimental menunjukkan bahwa antigen NS1 merupakan *toll-receptor 4 agonist* yang akan menstimulasi sel-sel mieloid untuk menghasilkan berbagai sitokin yang berkontribusi dalam derajat keparahan infeksi dengue, misalnya IL-10. Selain itu, antigen NS1 dapat merusak sel endotel secara langsung yang menyebabkan kebocoran plasma (Halstead, 2016).

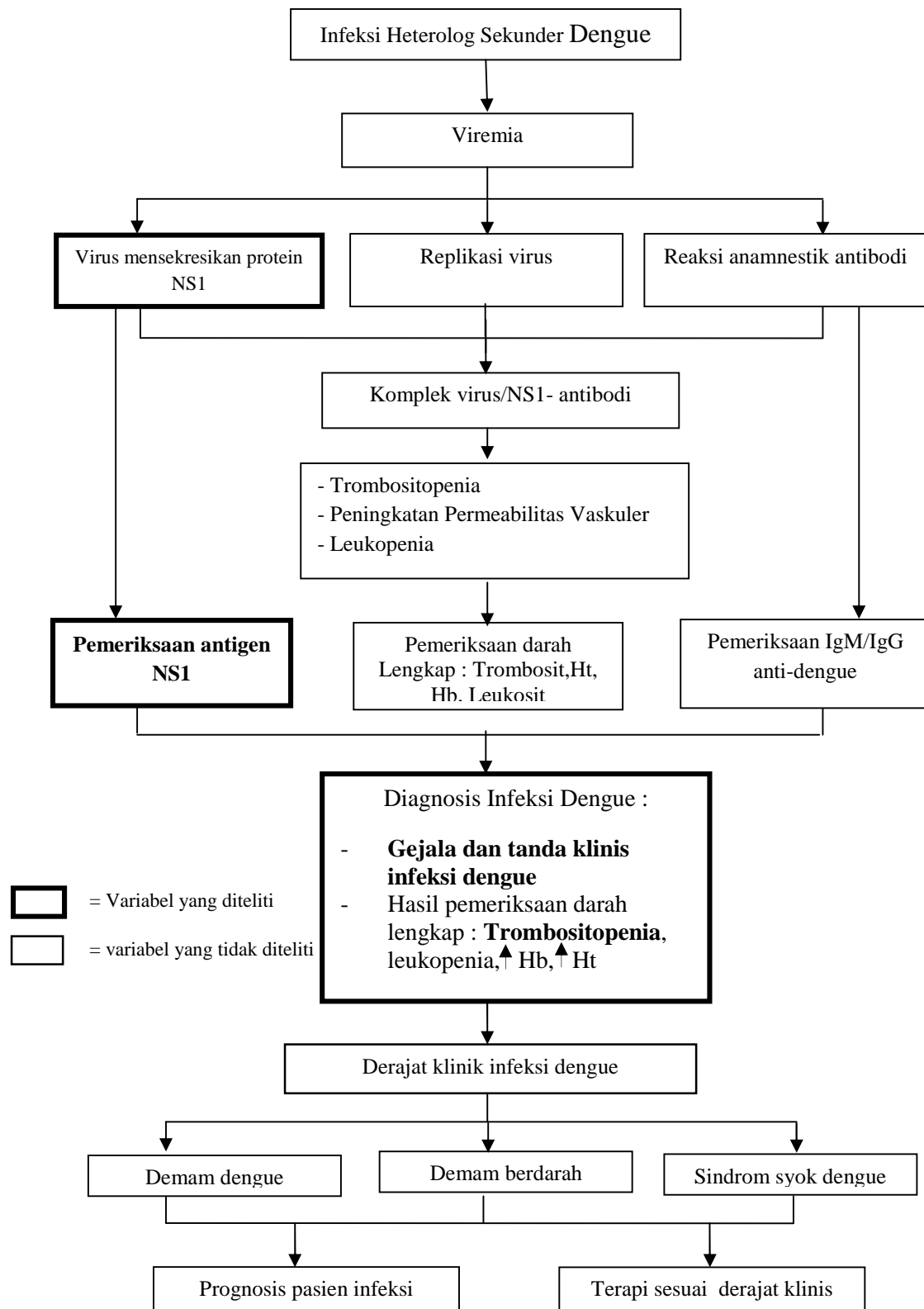
Antigen NS1 juga berperan dalam terjadinya trombositopenia pada infeksi dengue (Hottz *et al.*, 2011). Anti-nonstruktural protein-1 (NS1) menginduksi lisisnya trombosit yang dimediasi oleh sistem komplemen sehingga menyebabkan penurunan jumlah trombosit di sirkulasi. Selain itu, terdapat reaksi autoantibodi dengan target awal NS1 yang menyerang trombosit dan fibrinogen (Sun *et al.*, 2007). Proses autoantibodi tersebut disebabkan adanya mekanisme *molecular mimicry* karena bagian C-terminal pada NS1 menunjukkan sekuens yang homolog dengan integrin pada permukaan trombosit. Demikian pula, pada bagian yang berbeda, kapsid, protein M, dan protein E memiliki sekuens homolog dengan molekul koagulasi seperti thrombin, plasminogen dan *tissue plasminogen activator* (Falconar, 2007).

Penggunaan pemeriksaan antigen NS1 dalam penegakkan diagnosis dengue telah disarankan terutama pada fase awal sejak onset timbul demam (Kassim *et al.*, 2011). Beberapa studi mengungkapkan bahwa antigen NS1 dengue merupakan biomarker yang sangat penting dalam diagnosis infeksi dengue.

Antigen NS1 dapat dideteksi pada fase awal penyakit sebelum antibodi terbentuk (Young *et al.*, 2000; Alcon *et al.*, 2002; Ramirez *et al.*, 2009). Antigen NS1 dapat dideteksi sejak hari pertama sejak onset demam sampai hari ke-9. Pada fase tersebut sensitivitas pemeriksaan NS1 lebih baik dibandingkan pemeriksaan antibodi IgM (Alcon *et al.*, 2002). Saat ini, telah banyak dikembangkan berbagai metode untuk mendeteksi antigen NS1, diantaranya *antigen-capture ELISA*, *lateral flow antigen detection*, dan *rapid diagnostic test* menggunakan kit komersial (Blacksell *et al.*, 2008; Zainah *et al.*, 2009; Guzman *et al.*, 2010). Sensitivitas pemeriksaan antigen NS1 berkisar 63%-93,4% dengan spesifisitas 100% sama tingginya dengan spesifistas *gold standard* kultur virus. Namun, hasil negatif antigen NS1 tidak menyingkirkan adanya infeksi virus dengue (Suhendro *et al.*, 2009).

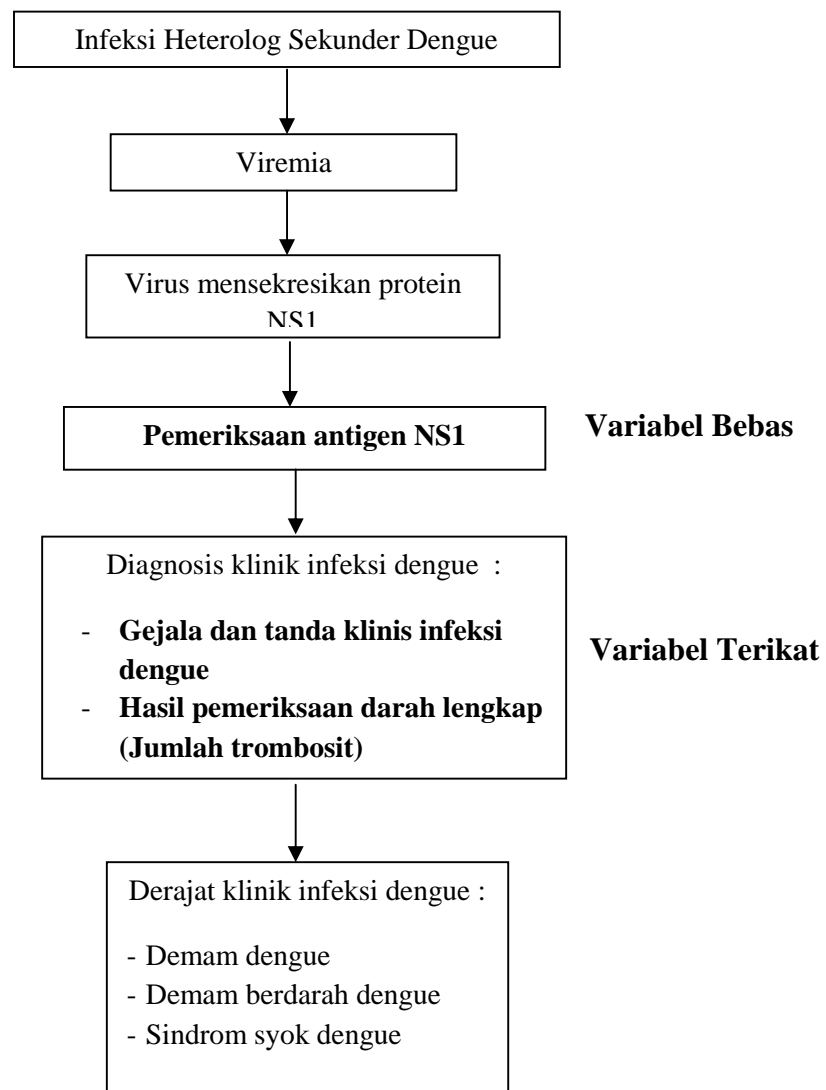
Selain digunakan sebagai alat diagnostik, hasil pemeriksaan antigen NS1 juga dapat menjadi prediktor derajat keparahan penyakit (Libraty *et al.*, 2002; Paronavitane *et al.*, 2014) Berdasarkan hasil penelitian, jumlah NS1 yang terdapat pada pasien dengan infeksi virus dengue memiliki korelasi dengan derajat keparahan penyakit dengue (Paronavitane *et al.*, 2014). Beberapa hasil studi lainnya menyatakan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara hasil positif pemeriksaan antigen NS1 dengan trombositopenia (Badave *et al.*, 2015; Santosh *et al.*, 2013).

2.3. Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka Teori

2.4. Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka Konsep

2.5. Hipotesis

1. Terdapat hubungan antara hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap gejala dan tanda klinis pada pasien suspek infeksi dengue.
2. Terdapat hubungan antara hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap jumlah trombosit pada pasien suspek infeksi dengue.

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap gejala, tanda klinis dan jumlah trombosit pada pasien suspek infeksi dengue di RS Urip Sumoharjo Bandarlampung.

3.2. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Mei-Desember 2016 di bagian Laboratorium Patologi Klinik dan rawat inap RS Urip Sumoharjo Bandarlampung.

3.3. Subjek Penelitian

3.3.1. Populasi

Populasi dalam penelitian adalah sejumlah subjek besar yang mempunyai karakteristik tertentu. Karakteristik subjek ditentukan sesuai dengan ranah dan tujuan penelitian (Sastroasmoro, 2007). Populasi terjangkau (*accessible population*) suatu penelitian adalah bagian dari populasi yang dapat dijangkau oleh peneliti. Dengan perkataan lain populasi terjangkau adalah bagian populasi yang

dibatasi oleh tempat dan waktu (Sastroasmoro, 2007). Populasi terjangkau untuk penelitian ini adalah pasien suspek infeksi dengue di RS Urip Sumoharjo Bandarlampung pada bulan Oktober-November 2016.

3.3.2. Sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah pasien suspek infeksi dengue di RS Urip Sumoharjo Bandarlampung pada bulan Oktober-November 2016 dengan kriteria lama sakit saat masuk rumah sakit 1-5 hari sejak onset demam.

Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah *consecutive sampling*. Pada *consecutive sampling*, semua subjek yang datang dan memenuhi kriteria pemilihan dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi. *Consecutive sampling* ini merupakan jenis *non-probability sampling* yang paling baik dan merupakan cara termudah. Sebagian besar penelitian klinis (termasuk uji klinis) menggunakan teknik ini untuk pemilihan subjeknya (Sastroasmoro, 2007).

Adapun jumlah sampel yang akan diambil adalah menggunakan rumus (Lemeshow 1990, dikutip dari Sastroasmoro, 2007).

$$n = \frac{Z\alpha^2 PQ}{d^2}$$

n = Besar sampel

Z = Kesalahan tipe I yang ditetapkan 5%, maka Z = 1,96

P = Proporsi hasil pemeriksaan NS1 positif dengan jumlah trombosit <100.000/mm³ = 0,77 (Badave *et al.*, 2015)

Q = 1-P = 1-0,77 = 0,23

d = Presisi (derajat penyimpangan yang diinginkan), yaitu sebesar 15%

Perhitungan :

$$n = \frac{Z\alpha^2 PQ}{d^2}$$

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,77 \times 0,23}{0,15^2}$$

$$n = \frac{0,68}{0,0225}$$

n = 30,2

n = 30,2, dibulatkan menjadi 30.

Jadi berdasarkan perhitungan, jumlah sampel pada penelitian ini adalah sebanyak 30 orang.

3.4. Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

- a. Pasien suspek dengue dengan lama sakit sejak onset demam lebih dari 5 hari.
- b. Pasien yang sedang mengonsumsi obat-obat yang mensupresi sumsum tulang.
- c. Pasien yang memiliki riwayat penyakit kelainan darah.
- d. Pasien dengan penyakit koinsiden lain, misalnya demam tifoid.
- e. Catatan medik tidak lengkap.
- f. Pasien dengan gejala dan tanda syok.

3.5. Identifikasi Variabel

3.5.1. Variabel Bebas

Variabel bebas (*independent variable*) pada penelitian ini adalah hasil pemeriksaan antigen nonstruktural 1 (NS1).

3.5.2. Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah gejala klinis infeksi dengue dan jumlah trombosit. Gejala klinis yang dimaksud pada penelitian ini adalah demam, yang disertai minimal 2 gejala berikut : sakit kepala, nyeri retroorbital, mialgia, artralgia, *rash*, dan manifestasi perdarahan sakit kepala, nyeri retroorbital, mialgia, artralgia, *rash*, dan manifestasi perdarahan seperti petekie, uji torniket positif, dan perdarahan spontan (WHO,2011)

3.6. Definisi Operasional Penelitian

Tabel 2. Definisi operasional penelitian

Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Pemeriksaan Antigen NS1	Pemeriksaan antigen NS1 adalah suatu pemeriksaan penunjang untuk mendeteksi infeksi virus dengue sejak fase awal penyakit (<i>Costa et al., 2014</i>). Pemeriksaan dilakukan terhadap sampel yang telah memenuhi kriteria inklusi penelitian.	Pemeriksaan dengan metode <i>immunochromatography</i> menggunakan <i>Rapid Diagnostic Test</i> di Laboratorium Patologi Klinik RS Urip Sumoharjo	Perangkat tes Dengue Dx NS1 Antigen merk SD Bioline™	0= Hasil negative (hanya terbentuk garis pada area C) 1= positif (garis pada area T dan C), hasil invalid = tidak terbentuk garis pada area C	Nominal
Gejala dan Tanda Klinis Infeksi Dengue	Gejala/tanda klinis pada pasien suspek infeksi dengue diantaranya adalah : demam disertai 2 atau lebih : sakit kepala, nyeri retroorbital, mialgia, artralgia, <i>rash</i> , manifestasi perdarahan (<i>WHO,2011</i>).	Anamnesis dan pemeriksaan fisik	Rekam medis dan set pemeriksaan fisik	0 = terdapat <2 gejala/tanda klinis infeksi dengue. 1 = terdapat 2 gejala/tanda klinis infeksi dengue.	Nominal
Jumlah trombosit	Jumlah trombosit yang akan diperiksa yaitu pada pasien suspek dengue.	Pemeriksaan menggunakan metode <i>langung</i> dengan	Hemanalizer	0 = trombosit >150.000/mm ³ , 1 = trombosit <150.000mm ³	Nominal

Tabel 2 (Lanjutan)

Nilai normal jumlah trombosit adalah 150.000- 450.000/mm ³	menggunakan hemanalizer di Laboratorium Patologi Klinik RS Urip Sumoharjo
--	---

3.7. Alat dan Bahan Penelitian

3.7.1. Alat Penelitian

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut : perangkat tes Dengue Dx NS1 Antigen, *disposable dropper* (sekali pakai), lembar petunjuk penggunaan, tabung reaksi yang tidak mengandung anti koagulan, alat sentrifugasi, spuit, torniket, rekam medis pasien suspek infeksi dengue di RS Urip Sumoharjo pada bulan Oktober-November 2016, alat tulis, dan program komputer statistika.

3.7.2. Bahan Penelitian

Bahan penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah serum pasien suspek infeksi dengue.

3.8. Prosedur Penelitian

3.8. 1. Prosedur Pemeriksaan Antigen NS1

1. Prinsip pemeriksaan

Rapid test NS1 adalah suatu tes in vitro dengan teknik pengujian *Immunochromatographic*. Setiap tes berisikan satu strip membran, yang telah dilapisi dengan anti-dengue *NS1 antigen capture* pada

daerah garis tes. Anti-dengue *NS1 antigen-colloid gold conjugate* dan serum sampel bergerak sepanjang membran menuju daerah garis tes (T) dan membentuk suatu garis yang dapat dilihat sebagai suatu bentuk kompleks antibodi-antigen-*antibody gold particle*. Dengue *Dx NS1 Antigen Rapid Test* memiliki dua garis hasil, garis T (garis tes) dan C (garis kontrol). Kedua garis ini tidak akan terlihat sebelum sampel ditambahkan. Garis C digunakan sebagai kontrol prosedur. Garis ini selalu muncul jika prosedur tes dilakukan dengan benar dan reagen dalam kondisi baik.

2. Pengambilan dan penyimpanan sampel

Sampel didapat berdasarkan kriteria inklusi yaitu pasien yang dicurigai menderita infeksi virus dengue di RS Urip Sumoharjo Bandarlampung. Darah vena pasien dikumpulkan ke dalam tabung reaksi (tidak mengandung antikoagulan seperti heparin, EDTA dan sodium sitrat), kemudian didiamkan selama 30 menit hingga darah membeku dan selanjutnya dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan 1500-2000 rpm selama 15-20 menit hingga didapatkan sampel serum. Sampel serum disimpan pada suhu 2-8° C jika sampel tidak segera digunakan. Sampel diadaptasikan terlebih dahulu pada suhu kamar saat akan digunakan.

3. Prosedur pengujian antigen NS1

- a. Tes dan sampel diadaptasikan terlebih dahulu pada suhu ruang apabila disimpan di lemari pendingin sebelumnya.

- b. Kantong tes dibuka dan dikeluarkan, kemudian diletakkan ditempat bersih, kering dan datar.
 - c. Tambahkan 3 tetes sampel kedalam sumur (*well*) sampel bertanda (S) dengan menggunakan *disposable dropper*.
 - d. Jika tes berjalan dengan baik, akan terlihat pergerakan warna ungu sepanjang jendela hasil menuju kebagian tengah tes.
 - e. Hasil diinterpretasikan setelah 15-20 menit.
 - f. Hasil positif akan tetap setelah 20 menit, tetapi untuk mencegah kesalahan hasil, jangan membaca hasil setelah 20 menit.
4. Interpretasi hasil pengujian
- a. Hasil negatif : jika hanya terbentuk garis pada area garis C.
 - b. Hasil positif : jika terbentuk garis pada area garis T dan C.
 - c. Hasil invalid : jika tidak terbentuk garis pada area garis C.
- Untuk hasil invalid dilakukan tes ulang.
5. Kontrol kualitas internal
- Garis kontrol (C) digunakan untuk kontrol prosedural. Garis kontrol akan selalu terbentuk apabila prosedur pengujian dilakukan dengan benar dan perangkat tes bekerja dengan baik.
6. Pengumpulan data rekam medis
- Data rekam medis yang dikumpulkan pada penelitian ini yaitu gejala klinis dan hasil pemeriksaan jumlah trombosit pada pasien

suspek infeksi dengue di RS Urip Sumoharjo pada bulan Oktober-November 2016.

3.8.2. Prosedur Pemeriksaan Trombosit

1. Prinsip pemeriksaan

Pemeriksaan trombosit dilakukan dengan cara langsung (dengan alat hitung otomatis) menggunakan *hematology analyzer*. *Hematology analyzer* bekerja dengan prinsip *flow cytometer*. *Flow cytometri* adalah metode pengukuran (=metri) jumlah dan sifat-sifat sel (=cyto) yang dibungkus oleh aliran cairan (=flow) melalui celah sempit. Ribuan sel dialirkan melalui celah tersebut sedemikian rupa sehingga sel dapat lewat satu per satu, kemudian dilakukan penghitungan jumlah sel dan ukurannya.

2. Pengambilan dan penyimpanan sampel

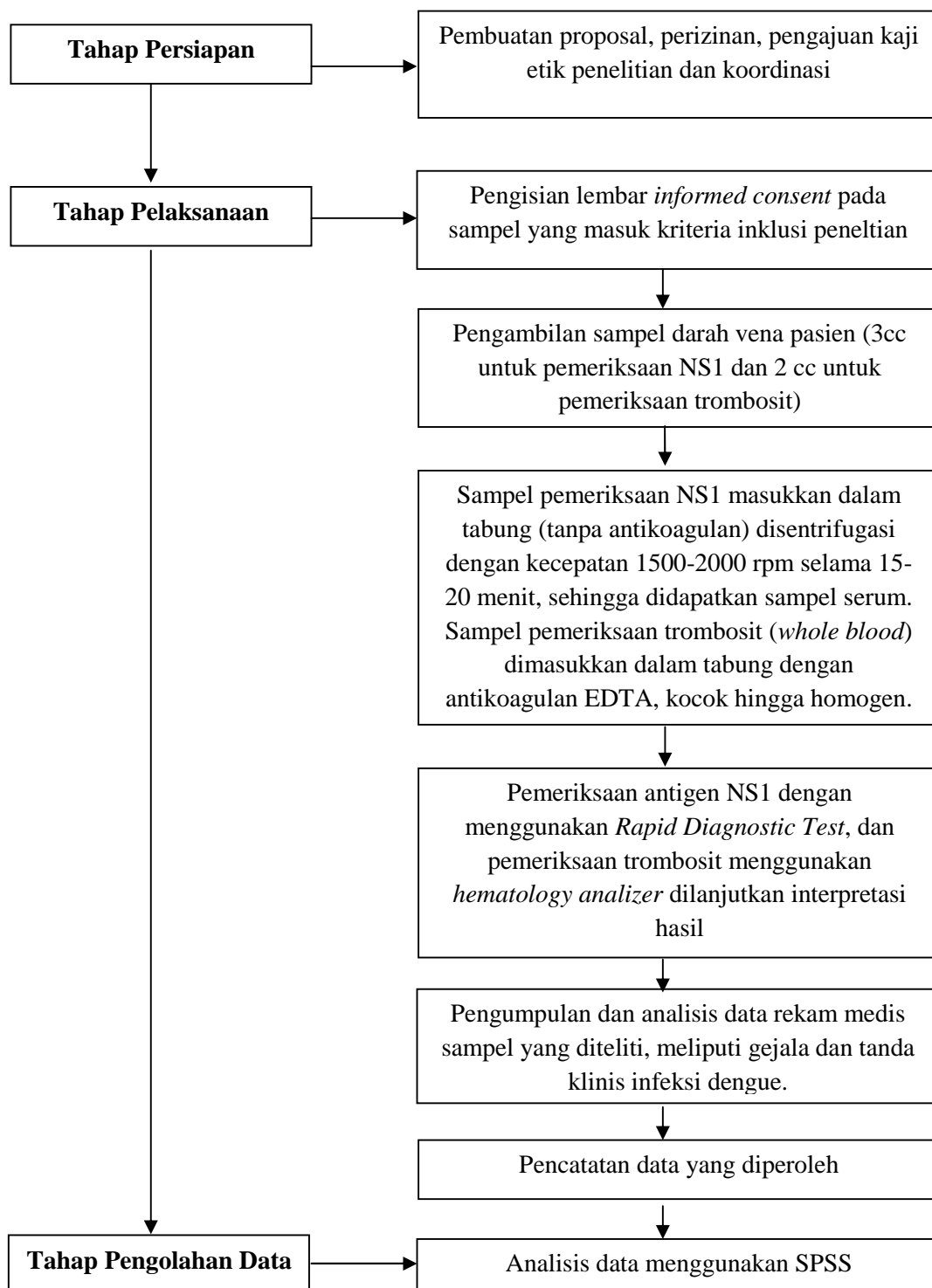
Sampel darah vena diambil dari vena mediana cubiti sebanyak 2 cc. Selanjutnya sampel dimasukkan ke dalam tabung dengan antikoagulan (EDTA). Secepat mungkin darah yang telah tercampur antikoagulan dihomogenkan dengan cara dikocok selama kurang lebih 1 menit. Sampel dapat stabil selama 4 jam pada suhu 18-25° C atau 24 jam pada suhu 2-8° C.

3. Pemeriksaan trombosit

- a. Kabel *power* dihubungkan ke stabilisator (stavo).
- b. Alat *hematology analyzer* dihidupkan dengan menekan saklar *on/off* yang ada di sisi kanan atas alat.

- c. Alat akan secara otomatis melakukan *self check* kemudian *background check*.
- d. Alat dipastikan dalam posisi *ready*.
- e. Sampel darah diperiksa kembali dan harus dipastikan sudah homogen dengan antikoagulan.
- f. Tekan tombol *whole blood* “WB” pada layar.
- g. Tekan tombol ID dan masukkan no sampel, tekan tombol *enter*.
- h. Tekan bagian atas dari tempat sampel yang berwarna ungu untuk membuka dan letakkan sampel dalam *adaptor*.
- i. Tempat sampel ditutup dan tekan tombol “RUN”.
- j. Hasil akan muncul pada layar secara otomatis.
- k. Hasil pemeriksaan dibaca dan dicatat.

3.9. Alur Penelitian



Gambar 8. Alur Penelitian

3.10. Pengolahan dan Analisis Data

3.10.1. Pengolahan Data

Data yang telah diperoleh dari proses pengumpulan data akan diubah kedalam bentuk tabel–tabel kemudian data diolah menggunakan program statistik komputer. Proses pengolahan data menggunakan program ini terdiri dari beberapa langkah berikut :

1. *Coding*, untuk mengkonversikan (menejermahkan) data yang dikumpulkan selama penelitian ke dalam simbol yang cocok untuk keperluan analisis.
2. *Data entry*, memasukkan data ke dalam komputer.
3. Verifikasi, memasukkan data pemeriksaan secara visual terhadap data yang telah dimasukkan ke dalam komputer.
4. *Output* komputer, hasil yang telah dianalisis oleh komputer kemudian dicetak.

3.10.2. Analisis Data

Analisis statistika untuk mengolah data yang diperoleh akan menggunakan program statistik pada komputer yaitu SPSS dimana akan dilakukan dua macam analisis data yaitu:

1. Analisis univariat

Analisis ini digunakan untuk menentukan distribusi dan frekuensi variabel bebas dan variabel terikat.

2. Analisis bivariat

Analisis bivariat adalah analisis yang digunakan untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat dengan menggunakan uji statistik.

Uji statistik yang digunakan dalam penelitian ini adalah Uji *chi square*. Alasan pemilihan Uji *chi square* karena kedua variabel yang diteliti merupakan variabel dengan data berbentuk skala kategorik. Apabila uji *chi square* tidak memenuhi syarat (nilai *expected count* yang kurang dari 5 >20%) maka dipilih uji alternatif yaitu uji *fisher exact* untuk tabel 2x2, uji *kolmogorov smirnov* untuk tabel 2xK (Notoatmodjo, 2007).

Untuk menguji kemaknaan, digunakan batas kemaknaan sebesar 5% ($= 0,05$). Hasil uji dikatakan ada hubungan yang bermakna bila nilai *value* ($value < 0,05$). Hasil uji dikatakan tidak ada hubungan yang bermakna secara statistik apabila nilai $value > (value > 0,05)$ (Dahlan, 2011).

3.11. Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan surat keterangan lolos kaji etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 098/UN26.8/DL/2017.

BAB 5

SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini, didapatkan simpulan sebagai berikut:

1. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap gejala dan tanda klinis infeksi dengue pada pasien suspek infeksi dengue.
2. Terdapat hubungan yang bermakna antara hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap jumlah trombosit pada pasien suspek infeksi dengue.
3. Persentase hasil NS1 positif pada pasien suspek infeksi dengue di RS Urip Sumoharjo sebesar 66,7%.
4. Persentase trombositopenia pada pasien suspek infeksi dengue di RS Urip Sumoharjo sebesar 83,3%.

5.2. Saran

Peneliti memberikan beberapa saran dari penelitian ini, antara lain:

1. Pemeriksaan laboratorium penting untuk dilakukan dalam penegakkan diagnosis infeksi dengue dikarenakan gejala klinik yang tidak spesifik.

2. Pemeriksaan antigen NS1 perlu dilakukan secara rutin karena dapat mendiagnosis pasien pada fase awal penyakit.
3. Peneliti selanjutnya dapat menganalisis hubungan hasil pemeriksaan NS1 terhadap parameter diagnosis infeksi dengue lainnya, seperti hematokrit, hemoglobin dan leukosit.
4. Peneliti selanjutnya dapat menganalisis hubungan hasil pemeriksaan NS1 terhadap masing-masing gejala/tanda klinis infeksi dengue.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed NH & Shobha B. 2014. Comparison of NS1 antigen detection ELISA, real time RT-PCR and virus isolation for rapid diagnosis of dengue infection in acute phase. *J Vector Borne Dis.* 51:194-9
- Alcon S, Talarmin A, Debruyne M, Falconar A, Deubel V, Flamand M. 2002. Enzyme-linked immunosorbent assay specific to dengue virus type 1 non-structural protein NS1 reveals circulation of the antigen in the blood during the acute phase of disease in patients experiencing primary or secondary infections. *J Clin Microbiol.* 40:376-81
- Avirutnan P, Punyadee N, Noisakran S, Komoltri C, Thiemmecca S, Auethavornanan K, et al. 2006. Vascular leakage in severe dengue virus infections: a potential role for the nonstructural viral protein NS1 and complement. *J Infect Dis.* 193:1078-88
- Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. 2000. Ilmu kesehatan anak nelson. Edisi 15. Vol. 2. Jakarta: EGC
- Badave GK, Swaroop PA, Rao PN. 2015. Importance of NS1 antigen detection and its association with platelet count for early diagnosis of dengue virus infection. *Int J Curr Microbiol App Sci.* 4(3):779-84.
- Bhatt S, Peter WG, Oliver JB, Jane PM, Andrew WF, Catherine LM, et al. 2013. The global distribution and burden of dengue. *Nature.* (7446):504-7. Tersedia dari: <http://doi.org/10.1038/nature12060>
- Candra A. 2010. Demam berdarah dengue: epidemiologi , patogenesis , dan faktor risiko penularan dengue hemorrhagic fever. *Aspirator.* 2(2):110-9
- Cheng HJ, Lei HY, Lin CF, Luo YH, Wan SW, Liu HS, et al. 2009. Anti-dengue virus nonstructural protein 1 antibodies recognize protein disulfide isomerase on platelets and inhibit platelet aggregation. *Molecular Immun.* 47:398-406.
- Clyde K, Kyle JL, Harris E. 2006. Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. *Journal of Virology.* 80(23):11418-31

- Dahlan SM. 2011. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan deskriptif, bivariat, dan multivariat. Edisi 5. Jakarta : Salemba Medik
- Da Costa VG, Marques SAC, Moreli ML. 2014. A meta-analysis of the diagnostic accuracy of two commercial NS1 antigen ELISA tests for early dengue virus detection. PLoS ONE. 9(4):1-12
- De Azeredo EL, Monteiro RQ, De-Oliveira PLM. 2015. Thrombocytopenia in dengue: interrelationship between virus and the imbalance between coagulation and fibrinolysis and inflammatory mediators. Hindawi Publishing Corporation. Vol. 2015:1-16
- Departemen Kesehatan RI. 2015. Profil Kesehatan Indonesia 2014. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
- Departemen Parasitologi FK UI. 2008. Buku Ajar Parasitologi Kedokteran. Edisi 4. Jakarta: Badan Penerbit FK UI
- Dinas Kesehatan Provinsi Lampung. 2015. Profil kesehatan Lampung Tahun 2014. Lampung : Dinas Kesehatan Provinsi Lampung.
- Duyen HT, Tran VN, Do TH, Vu TT, Hang NT, Kieu, Paul RY, et al. 2011. Kinetics of plasma viremia and soluble nonstructural protein 1 concentrations in dengue: differential effects according to serotype and immune status. J Infect Dis. 203(9):1292-300
- Falconar AK. 2007. Antibody responses are generated to immunodominant ELK/KLE-type motifs on the nonstructural-1 glycoprotein during live dengue virus infections in mice and humans: implications for diagnosis, pathogenesis, and vaccine design. Clin. Vaccine Immunol. 14: 493-504
- Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Nathan MB, Yoksan S. 2010. Dengue: a continuing global threat Europe PMC Funders Author Manuscripts. Nat Rev Microbiol 8.(120):7-16
- Halstead B. 2016. Pathogenesis of dengue: dawn of a new era [version 1; referees: 3 approved]. F1000 Faculty Rev.1353:1-8
- Hottz E, Neal DT, Guy AZ, Andrew SW, Fernando AB. 2011. Platelets in dengue infection. Drug Discovery Today: Disease Mechanisms Drug. Vol 8:1-2
- IDAI. 2012. Infeksi virus dengue. Dalam: Editor S.S. Poorwo Soedarmo, H. Garna, S.R. S. Hadinegoro & H.I. Satari. Buku ajar infeksi & pediatri tropis. Edisi 2. Jakarta: Badan Penerbit IDAI. hal155-180
- Jawetz. 2012. Mikrobiologi kedokteran Jawetz, Melnick, & Adelberg's. Edisi 25. Jakarta: EGC

- Kassim FM, Izati MN, Rogayah T, Apandi YM, Saat Z. 2011. Use of dengue NS1 antigen for early diagnosis of dengue virus infection. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 42(3):562-9
- Kalayanaroj S, Chansiriwongs V, Nimmanitya S. 2002. Dengue patients at the children's hospital, Bangkok: 1995–1999. *Dengue Bulletin*. 26: 33-43
- Kementerian Kesehatan RI. 2010. Buletin jendela epidemiologi : Demam berdarah dengue. 2:48
- Kittigul L, Pitakarnjanakul P, Sujirarat D, Siripanichgon K. 2007. The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection. *J Clin Virol*. 39(2):76-81
- Kulkarni RD, et al. 2011. Association of platelet count and serological markers of dengue infection-importance of NS1 antigen. *Indian J Med Microbiol*. 29:359-62
- Kumar V, Ramzi SC, Stanley LR. 2007. Buku ajar patologi Robbins. Ed.7. Jakarta: EGC. 1:115-9
- Libraty DH, Paul RT, Darren P, Timothy PE, Siripen K, Sharone G, et al. 2002. High circulating levels of the dengue virus nonstructural protein NS1 early in dengue illness correlate with the development of dengue hemorrhagic fever. *JID*. 186:1165-8
- Lin YS, Yeh TF, Lin CF. 2011. Molecular mimicry between virus and host and its implications for dengue disease pathogenesis. *Experiment Biol Med*. 236:515-23
- Livina A, Linda WA, Rotty A, Lucia P. 2014. Hubungan trombositopenia dan hematokrit dengan manifestasi perdarahan pada penderita demam dengue dan demam berdarah dengue. [Diakses tanggal 7 Mei]. Tersedia dari: <http://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/eclinic/article/view/3610>
- Macedo GA, Gonin MLC, Pone SM, Cruz OG, Nobre FF, Brasil P. 2014. Sensitivity and specificity of the World Health Organization dengue classification schemes for severe dengue assessment in children in Rio de Janeiro. *PLoS ONE*. 9(4):1-8
- Mariko R, Alkamar A, Putra AE. 2014. Uji diagnostik pemeriksaan antigen nonstruktural 1 untuk deteksi dini infeksi virus dengue pada anak. *Sari Pediatri*. 16(2):121-7
- Moi ML, Tsutomu O, Shigeru T, Chang KL, Akira K., Makiko I, et al. 2013. Detection of dengue virus NS1 by using ELISA as a useful laboratory diagnostic method for dengue virus infection of international travelers. *Journal of Travel Medicine*. 20(3):185-93

- Nasronudin. 2007. Terapi cairan pada demam berdarah dengue penderita dewasa. Dalam: Penyakit infeksi di Indonesia solusi kini & mendatang. Editor: Hadi U et al Surabaya: Airlangga University Press. hal79-86
- Paranavitane SA, Laksiri G, Achala K, Thiruni NA, Nilanka W, Chandima J, et al. 2014. Dengue NS1 antigen as a marker of severe clinical disease. *BMC Infectious Diseases*. 14:570.
- Pusparini. 2004. Kadar hematokrit dan trombosit sebagai indikator diagnosis infeksi dengue primer dan sekunder. *Jurnal Kedokteran Trisakti*. 23(2):51-6
- Rachman A, Harahap AR, Whidhyasih RM. 2013. The role of anti-dengue virus NS-1 and anti-protein disulfide isomerase antibodies on platelet aggregation in secondary dengue infection. *Acta Medica Indonesiana*.45:44-8
- Rena N, Utama S, Parwati T. 2009. Kelainan hematologi pada demam berdarah dengue. *J Peny Dalam*. 10:3
- Santosh ST, Chincholkar VV, Kulkarni DM, Nilekar SL, Ovhal RS, Halgarkar CS. 2013. A study of NS1 antigen and platelet count for early diagnosis of dengue infection. *Int J Curr Microbiol App Sci*. 2(12):40-44
- Sastroasmoro S, Ismael S. 2007. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta : Binarupa Aksara
- Schlesinger J. 2006. Flavivirus nonstructural protein NS1: complementary surprises. *PNAS*. 103(50):18879-80
- Shu P, & Huang J. 2004. Current advances in dengue. *American Society for Microbiology*. 11(4):642-50
- Singhi S, Kissoon N, Bansal A. 2007. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. *Jornal de Pediatria*. 83(2 Suppl): 22-35
- Suhendro, Nainggolan L, Chen K, Pohan HT. 2009. Demam berdarah dengue. Dalam : Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid III edisi V. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Hal 2773-9
- Sun DS, King CC, Huang HS, Shih YL, Lee CC, Tsai WJ, et al. 2007. Antiplatelet autoantibodies elicited by dengue virus non-structural protein 1 cause thrombocytopenia and mortality in mice. *J. Thromb. Haemost*. 5:2291-9

- Sutaryo. 2004. Dengue. Yogyakarta: Medika Fakultas Kedokteran UGM.
- Suwandono A, Parwati I, Irani P, Rudiman F. 2011. Perbandingan nilai diagnostik trombosit , leukosit , antigen NS1 dan antibodi IgM anti dengue. J Indon Med Assoc. 61(8):326-32
- WHO. 2009. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. France : WHO press
- WHO. 2011. Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. India: WHO press
- Young PR, Hilditch PA, Bletchly C, Halloran W. 2000. An antigen capture enzyme-linked immunosorbent assay reveals high levels of the dengue virus protein NS1 in the sera of infected patients. J Clin Microbiol. 38(3):1053-57
- Zainah S, Wahab AH, Mariam M. 2009. Performance of a commercial rapid dengue NS1 antigen immunochromatography test with reference to dengue NS1 antigen- capture ELISA. J Virol Methods. 155:157-60