

**HUBUNGAN HASIL PEMERIKSAAN ANTIGEN NON-STRUKTURAL 1
(Ag NS1) DENGAN DIAGNOSIS PENYAKIT INFEKSI DENGUE
DI RS URIP SUMOHARJO BANDARLAMPUNG**

(Skripsi)

**Oleh
SITI MAIMUNAH**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2018**

**HUBUNGAN HASIL PEMERIKSAAN ANTIGEN NON-STRUKTURAL 1
(Ag NS1) DENGAN DIAGNOSIS PENYAKIT INFEKSI DENGUE
DI RS URIP SUMOHARJO BANDARLAMPUNG**

Oleh

SITI MAIMUNAH

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2018**

ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN NON STRUCTURAL ANTIGEN 1 (Ag NS1) RESULT TEST TO DIAGNOSTIC OF DENGUE INFECTION DISEASE IN RS URIP SUMOHARJO BANDAR LAMPUNG

By

SITI MAIMUNAH

Background: Early diagnosis of dengue infection is important. At present there has been developed an examination of non structural antigen 1 (Ag NS1) that can detect dengue infection from the first day of fever. However, not all healthcare providers provide such antigenic testing facilities so that the WHO 2011 criterion remains the basis for the diagnosis of dengue infection diseases. This study aims to determine the relationship of examination results Ag NS1 with diagnosis of dengue infection in RS Urip Sumoharjo Bandarlampung.

Method: This research is an observational research with cross sectional approach and sampling using consecutive sampling method with amount of 20 samples. The study was conducted at Urip Sumoharjo Hospital Bandarlampung in October-December 2017. Ag NS1 examination was done using rapid immunochromatography test method, complete blood examination was done by using hemanalyzer as well as signs and symptoms obtained from the patient's medical record.

Result: Gamma correlation test on relation of Ag NS1 examination result with clinical diagnosis of dengue infection disease has p value of 0,2, meaning there is no significant correlation between result of examination of Ag NS1 with clinical diagnosis of dengue infection disease. This is due to the low positivity of the results of the Ag NS1 examination which is only 10%, this figure is thought to be caused because most of the samples are examined in advanced phase fever.

Conclusion: This study did not show any significant association between Ag NS1 examination result and diagnosis of dengue infection disease.

Keywords: Ag NS1, dengue, diagnostic

ABSTRAK

HUBUNGAN HASIL PEMERIKSAAN ANTIGEN NON-STRUKTURAL 1 (Ag NS1) DENGAN DIAGNOSIS PENYAKIT INFEKSI DENGUE DI RS URIP SUMOHARJO BANDARLAMPUNG

Oleh

SITI MAIMUNAH

Latar Belakang: Penegakan diagnosis infeksi dengue sejak dini penting dilakukan. Saat ini telah dikembangkan suatu pemeriksaan terhadap antigen non struktural 1 (Ag NS1) yang dapat mendeteksi infeksi dengue sejak hari pertama demam. Akan tetapi, tidak seluruh pusat pelayanan kesehatan menyediakan fasilitas pemeriksaan antigen tersebut sehingga kriteria WHO tahun 2011 masih menjadi dasar penegakkan diagnosis penyakit infeksi dengue. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan hasil pemeriksaan Ag NS1 dengan diagnosis penyakit infeksi dengue di RS Urip Sumoharjo Bandarlampung.

Metode Penelitian: Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional* dan pengambilan sampel menggunakan metode *consecutive sampling* dengan jumlah sebanyak 20 sampel. Penelitian dilakukan di RS Urip Sumoharjo Bandarlampung pada bulan Oktober-Desember 2017. Pemeriksaan Ag NS1 dilakukan menggunakan metode *rapid immunochromatography test*, pemeriksaan darah lengkap dilakukan dengan menggunakan hemanalyzer serta tanda dan gejala diperoleh dari rekam medis pasien.

Hasil Penelitian: Uji *correlation gamma* mengenai hubungan hasil pemeriksaan Ag NS1 dengan diagnosis klinis penyakit infeksi dengue memiliki p value sebesar 0,2 yang berarti tidak ada hubungan bermakna antara hasil pemeriksaan Ag NS1 dengan diagnosis klinis penyakit infeksi dengue. Hal ini terjadi akibat rendahnya positivitas hasil pemeriksaan Ag NS1 yang hanya 10%, angka ini diduga disebabkan karena sebagian besar sampel diperiksa pada demam fase lanjut.

Kesimpulan: Penelitian ini tidak menunjukkan adanya hubungan bermakna antara hasil pemeriksaan Ag NS1 dengan diagnosis penyakit infeksi dengue.

Kata Kunci: Ag NS1, dengue, diagnosis

Judul Skripsi : **HUBUNGAN HASIL PEMERIKSAAN
ANTIGEN NON-STRUKTURAL 1 (Ag NS1)
DENGAN DIAGNOSIS PENYAKIT INFEKSI
DENGUE DI RS URIP SUMOHARJO
BANDARLAMPUNG**


Nama Mahasiswa : Siti Maimunah

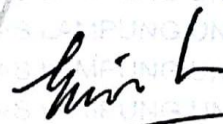
No. Pokok Mahasiswa : 1418011203

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

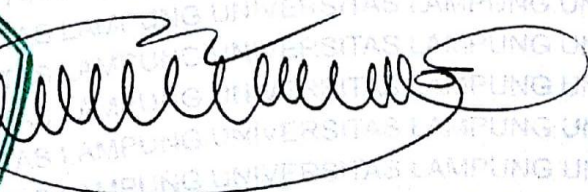



dr. Ety Apriliana, S.Ked., M.Biomed
NIP. 19780429200212 2 002


**Prof. Dr. dr. Efrida Warganegara, S.Ked.,
M.Kes., Sp.MK**
NIP. 19501223197710 2 001



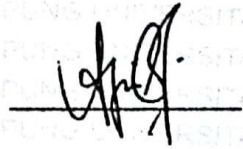
Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA
NIP. 19701208200112 1 001

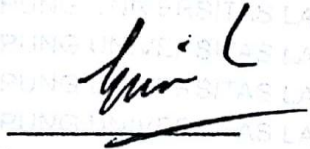
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

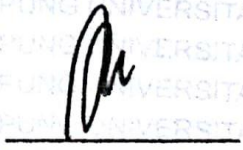
Ketua : dr. Ety Apriliana, S.Ked., M.Biomed.



**Sekretaris : Prof. Dr. dr. Efrida Warganegara,
S.Ked., M.Kes., Sp.MK**



**Penguji
Bukan Pembimbing : dr. Tri Umiana Soleha, S.Ked., M.Kes.**



Dekan, Fakultas Kedokteran



**Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA
NIP. 19701208200112 1 001**

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 30 Januari 2018

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Skripsi dengan judul Hubungan Hasil Pemeriksaan Antigen Non-Struktural 1 (Ag NS1) dengan Diagnosis Penyakit Infeksi Dengue di RS Urip Sumoharjo Bandar Lampung adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut dengan plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

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

Bandar Lampung, 30 Januari 2018

Pembuat pernyataan,



Siti Maimunah

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Sidomulyo, Mesuji, pada tanggal 29 Februari 1996 dari pasangan Bapak Surahmad dan Ibu Muti'ah. Penulis merupakan anak terakhir dari enam bersaudara.

Pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) diselesaikan oleh penulis selama 2 tahun di TK PKK Sidomulyo Mesuji pada tahun 2002, kemudian penulis melanjutkan pendidikan dasar di Sekolah Dasar (SD) Negeri 01 Sidomulyo dan selesai pada tahun 2008, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMP Negeri 29 Bandarlampung pada tahun 2011 dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMA Negeri 9 Bandarlampung pada tahun 2014.

Pada tahun 2014, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Selama menjadi mahasiswa penulis aktif mengikuti kegiatan organisasi baik internal maupun eksternal, diantaranya penulis pernah menjabat sebagai bendahara umum Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina periode 2015-2016, anggota muda KBM BEM Universitas Lampung pada tahun 2014-2015, anggota bidang ilmiah Lampung University Medical research (LUNAR) pada tahun 2014-2016, dan sebagai anggota bidang Kajian Keislaman dan Advokasi Forum Ukhuwah Lembaga Dakwah Fakultas Kedokteran Indonesia (FULDFK) periode

2016-2017. Penulis juga tercatat sebagai Asisten Dosen Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung tahun 2015-2017.

Selama menjadi mahasiswa FK Unila, penulis pernah meraih medali perak pada Regional Medical Olimpiad bidang Urologi-Reproduksi pada tahun 2017. Di tahun yang sama penulis juga mewakili FK Unila di ajang Indonesian International Medical Olimpiad di Medan Sumatera Utara. Selain itu, Penulis juga pernah menjadi delegasi dalam kegiatan Musyawarah Nasional FULDFK di Surakarta pada tahun 2014 dan di Medan Sumatera Utara pada tahun 2015.

“Sesungguhnya bersama Kesulitan itu ada kemudahan”

(QS. Al-Insyirah: 5)

Skripsi ini penulis persembahkan kepada

Bapak dan Ibu yang tak pernah lelah

mendoakan dan memberi semangat kepada

anak-anaknya

SANWACANA

Puji syukur Penulis ucapkan kehadirat Allah Subhanahu Wa Ta'ala, karena atas rahmat dan hidayah-Nya skripsi ini dapat diselesaikan. Sholawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad Sholallahu 'Alaihi Wassalam.

Skripsi dengan judul “Hubungan Hasil Pemeriksaan Antigen Non Struktural 1 (Ag Ns1) dengan Diagnosis Penyakit Infeksi Dengue di RS Urip Sumoharjo Bandarlampung” 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, S. Ked., M.Biomed., selaku Pembimbing Utama atas kesediaannya dalam meluangkan waktu di sela-sela kesibukannya untuk memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran, nasehat, motivasi dan bantuan bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;

4. Prof. Dr. dr. Efrida Warganegara, S.Ked., M.Kes., Sp.MK., selaku Pembimbing Dua atas semua bantuan, kritik, saran dan arahan yang membangun kepada penulis di tengah kesibukan beliau demi terselesaikannya skripsi ini dengan baik;
5. dr. Tri Umiana Soleha, S.Ked., M.Kes., selaku Pembahas atas kesediaannya dalam memberikan koreksi, kritik, saran, nasehat, motivasi, dan bantuan untuk perbaikan penulisan skripsi yang dilakukan oleh penulis;
6. Ibunda, Muti'ah, terimakasih atas kasih sayang luar biasa yang selalu tercurah kepada penulis, terimakasih atas doa, motivasi, pengorbanan dan kerja keras selama ini demi terwujudnya masa depan penulis yang lebih baik;
7. Ayahanda, Surahmad, terimakasih telah menjadi tauladan yang sangat baik dalam kehidupan penulis. Terimakasih untuk doa, kasih sayang, perhatian, motivasi, pelajaran hidup, pengorbanan dan kerja keras yang selalu tercurah selama ini demi terwujudnya cita-cita penulis;
8. Mas Jalal, Mbak Ning, Mas Nuri, Mbak Lela, dan Mas Ipul, terimakasih banyak atas curahan cinta kepada si bungsu, terimakasih juga untuk setiap pengorbanan, bimbingan, serta motivasi yang luar biasa demi tercapainya cita-cita penulis;
9. dr. Adityo Wibowo, S.Ked., selaku Pembimbing Akademik atas waktu dan setiap bantuan serta motivasi yang luar biasa kepada penulis selama proses pembelajaran;

10. Keluarga besar di Mesuji dan Pekalongan Lampung Timur yang setia memberikan motivasi kepada penulis;
11. Seluruh Staf Dosen FK Unila atas ilmu dan pengalaman yang telah diberikan untuk menambah wawasan yang menjadi landasan untuk mencapai cita-cita;
12. Seluruh Staf Akademik, TU dan Administrasi FK Unila, serta pegawai yang turut membantu dalam proses penelitian skripsi;
13. Seluruh dokter, perawat, dan petugas di RS Urip Sumoharjo Bandarlampung yang selalu membantu selama proses penelitian;
14. Arilinia Pratiwi, Fitriani Antika Dhamayanti, Aminah Zahra, Rani Tiara, Annisa Yulida Syani, dan Annisa Abdillah, yang selalu punya cara untuk menghibur dan memotivasi penulis, yang selalu bersedia membantu penulis dalam keadaan apapun.
15. Satriawan Dini Hariyanto, terimakasih atas bantuan, doa dan motivasi yang telah diberikan kepada penulis.
16. Keluarga besar Palemers yang tidak dapat disebutkan satu per satu atas setiap motivasi dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis.
17. Muty Hardani dan Amrita Kirana atas kekompakan dan kerjasama selama penelitian.
18. Tutor Ligo dan Sahabat Ligo dari semester satu hingga sekarang, terimakasih banyak atas setiap kasih sayang, ilmu, dan motivasi yang tercurah kepada penulis;

19. Osy Lu'lu Alfarossi, Achmad Agus Purwanto, Angga Hendro Priyono dan seluruh anggota FSI Ibnu Sina atas setiap ilmu, ukhuwah dan motivasinya selama ini.
20. Sahabat-sahabat penulis di SDN 1 Sidomulyo, SMPN 29 Bandarlampung, dan SMAN 9 Bandarlampung, terimakasih atas pengalaman dan kebahagiaan yang telah terukir dalam memori penulis;
21. Keluarga Histologi FK Unila, terima kasih atas kerja sama, ilmu, motivasi, dan kekeluarganya;
22. Teman-teman seperjuangan RMO dan IMO 2017 : Ninis, Zafira, Iffat, Lulu, Debby, Wulan, Fitria, Gusti, Rama, Muhlis, Toriq, terimakasih atas ilmu dan pengalaman serta kekompakan selama ini.
23. Angkatan 2014 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. Aamiin.

Bandarlampung, 30 Januari 2018

Penulis

Siti Maimunah

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah Penelitian	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Infeksi Dengue	6
2.1.1. Epidemiologi.....	6
2.1.2. Etiologi.....	8
2.1.3. Vektor dan Transmisi.....	9
2.1.4. Patogenesis.....	11
2.1.5. Gambaran klinis	14
2.1.6. Derajat Klinik Infeksi Dengue	18
2.1.7. Pemeriksaan Penunjang	21
2.1.7.1. Pemeriksaan Darah Lengkap.....	21
2.1.7.2. Pemeriksaan Laboratorium Lain	26
2.1.7.3. Pemeriksaan Radiologis	27
2.1.7.4. Pemeriksaan Ag NS1	27
2.1.8. Terapi	30
2.2. Kerangka Teori.....	31
2.3. Kerangka Konsep	32

2.4. Hipotesis Penelitian.....	32
--------------------------------	----

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian.....	33
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	33
3.3. Subjek Penelitian.....	33
3.3.1. Populasi.....	33
3.3.2. Sampel.....	34
3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	35
3.4.1. Kriteria Inklusi	35
3.4.2. Kriteria Eksklusi.....	35
3.5. Identifikasi Variabel	36
3.5.1. Variabel Bebas	36
3.5.2. Variabel Terikat	36
3.6. Definisi Operasional.....	36
3.7. Alat dan Bahan Penelitian	37
3.7.1. Alat Penelitian.....	37
3.7.2. Bahan Penelitian.....	37
3.8. Prosedur Penelitian.....	37
3.8.1. Prosedur Pemeriksaan Antigen NS1	37
3.8.2. Prosedur Pemeriksaan Darah Lengkap	40
3.8.3. Prosedur Pengambilan Data Tanda dan Gejala.....	41
3.9. Alur Penelitian.....	42
3.10. Pengolahan dan Analisis Data.....	43
3.10.1. Pengolahan Data.....	43
3.10.2. Analisis Data	43
3.11. Etika Penelitian	44

BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian	45
4.1.1. Analisis Univariat.....	45
4.1.2. Analisis Bivariat.....	47
4.2. Pembahasan	49

BAB 5 SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan.....	55
5.1.1. Umum.....	55
5.1.2. Khusus.....	55
5.2. Saran.....	56

DAFTAR PUSTAKA57

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi Diagnosis Penyakit Infeksi Dengue menurut Kriteria WHO Tahun 2011.....	20
2. Definisi Operasional Variabel Penelitian.....	36
3. Hasil Pemeriksaan Ag NS1.....	45
5. Diagnosis Penyakit Infeksi Dengue.	46
6. Lama Demam pada Sampel.	47
7. Hubungan Hasil Pemeriksaan Ag NS1 dengan Diagnosis Penyakit Infeksi Dengue.....	48
8. Hubungan Hasil Pemeriksaan Ag NS1 dengan Lama Demam.....	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Hipotesis <i>Secondary Heterologous Infection</i>	13
2. Fase-Fase Infeksi Dengue	15
3. Derajat Klinik Infeksi Dengue	19
4. Kerangka Teori.....	31
5. Kerangka Konsep.....	32
6. Alur Penelitian	42

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Surat Persetujuan Etik
- Lampiran 2. Informed Consent
- Lampiran 3. Hasil Uji Correlation Gamma
- Lampiran 4. Surat Izin Pre-Survey Penelitian
- Lampiran 5. Dokumentasi Kegiatan

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit infeksi dengue merupakan salah satu permasalahan kesehatan dunia. Peningkatan frekuensi kejadian infeksi dengue terjadi secara global selama tiga dekade terakhir. Setiap sepuluh tahun, rata-rata kasus infeksi dengue dilaporkan terus meningkat. Pada periode tahun 1990 hingga 1999 rata-rata jumlah kasus per tahun yaitu sebanyak 479.848 kasus, jumlah tersebut meningkat hampir tiga setengah kali lipat menjadi 1.656.870 kasus pada tahun 2000 hingga 2008 (World Health Organization, 2011).

Infeksi dengue banyak terjadi di daerah tropis dan subtropis, dimana Asia menduduki peringkat pertama sebagai wilayah dengan jumlah penderita demam berdarah dengue (DBD) terbanyak setiap tahunnya. Sementara itu, *World Health Organization* (WHO) menobatkan Indonesia sebagai negara dengan kasus DBD tertinggi di Asia Tenggara sejak tahun 1968 hingga 2009 (Kementerian Kesehatan RI, 2010). Pada tahun 2015 jumlah penderita DBD di Indonesia sebanyak 129.650 kasus (*IR/Incidence Rate*= 50,75 per 100.000 penduduk) dan dengan jumlah kematian sebanyak 1.071 orang (*CFR/Case Fatality Rate* = 0,83%). Data tersebut menunjukkan adanya peningkatan

dibanding tahun sebelumnya dengan kasus sebanyak 100.347 serta IR 39,80 (Kementerian Kesehatan RI, 2016).

Lampung merupakan salah satu provinsi di Indonesia yang berpotensi mengalami Kejadian Luar Biasa (KLB) mengingat jumlah kasus dan luas penyebaran infeksi dengue yang terus meningkat. *Incidence Rate* (IR) DBD di Provinsi Lampung selama tahun 2010 –2015 cenderung selalu mengalami perubahan. Pada tahun 2015 jumlahnya sebesar 36,91 per 100.000 penduduk, angka ini berada di bawah IR Nasional yaitu 51 per 100.000 penduduk dengan Angka Bebas Jentik (ABJ) kurang dari 95%. Distribusi IR DBD di Kabupaten Kota menyatakan bahwa IR tertinggi ditemukan di Kota Metro dan Kabupaten Pringsewu sedangkan CFR tertinggi ada di Kabupaten Mesuji (Dinkes Provinsi Lampung, 2015).

Infeksi dengue memiliki gejala yang bervariasi dan masih sulit dibedakan dengan penyakit infeksi lain terutama pada fase awal demam. Pemeriksaan trombosit, immunoglobulin M (IgM) dan G (IgG) anti dengue umumnya baru menampakkkan hasil yang bermakna setelah demam hari ke-4 sehingga penanganan infeksi dengue sering kali terlambat. Pemeriksaan lain untuk diagnosis pasti infeksi dengue diperoleh dari isolasi virus dengue ataupun dengan deteksi antigen virus RNA dengue menggunakan teknik RT-PCR (*Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction*) namun kedua teknik tersebut cukup rumit untuk dilakukan (Suhendro, Nainggolan, Chen *et al.*, 2009).

Dewasa ini, telah dikembangkan jenis pemeriksaan baru terhadap Antigen Non-Struktural 1 (NS1) dengue yaitu glikoprotein yang dihasilkan oleh semua jenis Flavivirus yang penting untuk replikasi dan kelangsungan hidup virus. deteksi Antigen Non-Struktural 1 (Ag NS1) dengue yang beredar di sirkulasi pada fase awal demam telah menjadi diagnosis spesifik untuk virus dengue, namun pemeriksaan ini memiliki sensitivitas yang bervariasi (Alcon, Talamini, Debruyne *et al.*, 2010).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa positivitas antigen NS1 dengue berbeda-beda berdasarkan hari sakit. Ag NS1 terdeteksi pada fase akut sampai dengan hari ke-10 demam pada pasien infeksi virus dengue (Hang, Nguyet, Trung *et al.*, 2009). Pada penelitian lain disebutkan bahwa positivitas Ag NS1 tertinggi terjadi pada hari ke-2 demam dan semakin menurun seiring meningkatnya lama onset demam (Puspitasari, Dewi, & Aryati, 2013). Sedangkan, pada penelitian di Cina tahun 2006 didapatkan sensitivitas Ag NS1 yang tetap tinggi (81,8%-91,9%) hingga hari ke-7 demam (Hu, Di, Ding *et al.*, 2011).

Meskipun sensitivitas dari pemeriksaan Ag NS1 cukup tinggi namun pemeriksaan ini masih belum dapat dilakukan di seluruh pusat pelayanan kesehatan, terutama di daerah perifer. Sehingga, gejala klinis yang muncul dan pemeriksaan darah lengkap masih menjadi pilihan utama untuk mendiagnosis infeksi dengue. Berdasarkan uraian di atas, peneliti bermaksud melakukan penelitian untuk menganalisis hubungan hasil pemeriksaan Ag

NS1 terhadap diagnosis penyakit infeksi dengue berdasarkan kriteria WHO 2011.

1.2. Rumusan Masalah Penelitian

Berdasarkan latar belakang di atas, permasalahan yang diajukan pada penelitian ini adalah: Apakah terdapat hubungan hasil pemeriksaan Ag NS1 dengan diagnosis penyakit infeksi virus dengue berdasarkan kriteria WHO 2011 di RS Urip Sumoharjo Bandarlampung.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan hasil pemeriksaan Ag NS1 dengan diagnosis infeksi dengue berdasarkan kriteria diagnosis menurut WHO 2011.

1.3.2. Tujuan Khusus

Untuk mengetahui bagaimana profil hasil pemeriksaan Ag NS1 berdasarkan hari pemeriksaannya.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Bagi Praktisi

Memberikan pengetahuan mengenai hubungan hasil pemeriksaan Ag NS1 dengan diagnosis penyakit infeksi dengue berdasarkan keiteria WHO 2011 sehingga dapat memberikan gambaran sejauh mana pemeriksaan Ag NS1 dapat dijadikan dasar diagnosis penyakit infeksi dengue.

2. Bagi Peneliti

Penelitian ini dapat menambah wawasan dalam penyusunan karya tulis ilmiah dan memperkaya pengetahuan tentang infeksi dengue.

3. Bagi institusi

Hasil penelitian ini dapat menjadi sumbangan informasi untuk menambah pengetahuan di bidang kedokteran.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Infeksi Dengue

Infeksi dengue adalah infeksi yang ditularkan melalui gigitan nyamuk, disebabkan oleh virus dengue. Penyakit ini merupakan salah satu masalah utama kesehatan yang dihadapi oleh lebih dari 100 negara tropis dan subtropis. Penyakit ini dapat bersifat asimtomatis atau dapat pula berkembang menjadi *undifferentiated fever*, demam dengue (DD), demam berdarah dengue (DBD), dan sindrom syok dengue (DSS) (WHO, 2011; Jawetz *et al.*, 2012). Pada DD tanda dan gejala yang muncul tidak khas seperti demam, ruam, limfadenopati, trombositopenia, dan diathesis hemoragik. Pada DBD, keadaan tersebut diperparah dengan adanya kebocoran plasma yang ditandai dengan peningkatan hematokrit atau penumpukan cairan di rongga tubuh. Sedangkan demam berdarah dengue yang ditandai dengan adanya renjatan/syok disebut sebagai sindrom renjatan dengue atau sindrom syok dengue (Suhendro, Nainggolan, Chen *et al.*, 2009).

2.1.1. Epidemiologi

Infeksi dengue merupakan penyakit menular akibat infeksi virus paling banyak menyerang manusia pada tahun 2008 (Jawetz,

Melnick & Adelberg, 2012). Peningkatan frekuensi kejadian infeksi dengue terjadi secara global selama tiga dekade terakhir. Rata-rata kasus infeksi dengue dilaporkan terus meningkat setiap sepuluh tahun. Pada periode tahun 2000 hingga tahun 2008 rata-rata jumlah kasus per tahun adalah sebanyak 1.656.870 kasus, angka ini meningkat hampir tiga setengah kali lipat dari periode sebelumnya yaitu sebanyak 479.848 kasus per tahun (World Health Organization, 2011).

Infeksi virus dengue paling sering terjadi di daerah dengan iklim tropis dan subtropis, dimana Asia menduduki peringkat pertama sebagai wilayah dengan jumlah penderita demam berdarah dengue (DBD) terbanyak setiap tahunnya. Sementara itu, Indonesia sebagai salah satu negara di Asia Tenggara dinobatkan sebagai negara dengan kasus DBD tertinggi oleh *World Health Organization* (WHO) sejak tahun 1968 hingga 2009 (Kementerian Kesehatan RI, 2010). Jumlah penderita DBD di Indonesia sebanyak 129.650 kasus (*IR/Incidence Rate* = 50,75 per 100.000 penduduk) dan dengan jumlah kematian sebanyak 1.071 orang (*CFR/Case Fatality Rate* = 0,83%) pada tahun 2015. Sedangkan pada tahun sebelumnya sebanyak 100.347 serta IR 39,80 (Kementerian Kesehatan RI, 2016).

Lampung merupakan salah satu provinsi di Indonesia yang memiliki potensi mengalami Kejadian Luar Biasa (KLB). Hal ini

dapat dilihat dari jumlah kasus dan luas penyebaran infeksi dengue yang terus meningkat. Di Provinsi Lampung selama tahun 2010 – 2015, IR DBD cenderung selalu mengalami perubahan. Pada tahun 2015 jumlahnya sebesar 36,91 per 100.000 penduduk, angka ini berada dibawah IR Nasional yaitu 51 per 100.000 penduduk dengan Angka Bebas Jentik (ABJ) kurang dari 95%. Distribusi IR DBD di Kabupaten Kota yang ada di Provinsi Lampung menunjukkan bahwa IR tertinggi ditemukan di Kota Metro dan Kabupaten Pringsewu sedangkan CFR tertinggi ditemukan di Kabupaten Mesuji (Dinkes Provinsi Lampung, 2015).

Data dinas kesehatan kota Bandarlampung menyebutkan bahwa pada tahun 2010 jumlah penderita DBD di Bandarlampung mencapai 763 orang dengan jumlah kematian mencapai 16 orang. Pada tahun 2011, jumlah penderita DBD di Bandarlampung menurun menjadi 413 orang dan 7 orang meninggal. Pada tahun 2012, terjadi peningkatan jumlah penderita DBD di Bandarlampung mencapai orang dan meninggal 11 orang, jumlah tersebut merupakan tertinggi dibanding dengan kabupaten lain (Sukohar, 2014).

2.1.2. Etiologi

Penyebab dari DD/DBD adalah infeksi virus dengue, yang termasuk dalam genus Flavivirus dan famili Flaviviridae. Virus ini memiliki 4 serotipe yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4.

Keseluruhan serotipe tersebut dapat menyebabkan DD atau DBD dengan DEN-3 sebagai serotipe yang paling banyak ditemukan di Indonesia. (Suhendro, Nainggolan, Chen *et al.*, 2009) Meskipun secara antigenik keempat serotipe tersebut serupa, namun terdapat perbedaan dalam perlindungan-silang setelah infeksi salah satu dari serotipe tersebut. Diduga, *secondary infection* dengan serotipe lain atau *multiple infection* dengan serotipe yang berbeda dapat menyebabkan keparahan dari infeksi dengue (World Health Organization, 2011).

Virus dengue memiliki diameter 40-50 nm, terdiri dari asam ribonukleat (RNA) rantai tunggal. Virus ini tersusun dari tiga gen protein struktural berupa nukleokapsid atau protein inti (C), *membrane associated protein* (M), protein *envelop* (E), dan tujuh protein nonstruktural (NS) yaitu protein NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5. Dari kedua protein tersebut yang mempunyai sifat antigenik adalah : protein E, protein Pr M, dan protein NS1. (Singhi, Kissoon, & Banzal, 2007).

2.1.3 Vektor dan Transmisi

Vektor utama penyebaran virus dengue adalah nyamuk *Aedes aegypti* sedangkan nyamuk *Aedes albopictus* sebagai vektor potensialnya. Kedua nyamuk tersebut memiliki genus *Aedes* dari famili *Culicidae*, ukurannya lebih kecil dibandingkan dengan ukuran rata-rata nyamuk lain. Nyamuk ini dapat hidup dengan baik

pada ketinggian 1.000 hingga 1.500 meter di atas permukaan laut. Siklus hidup nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* dimulai dari telur, larva, pupa, kemudian dewasa. Proses dari telur menjadi nyamuk dewasa paling tidak membutuhkan waktu 7-8 hari pada *Aedes aegypti*, sementara *Aedes albopictus* membutuhkan waktu 7-9 hari dan nyamuk dewasa dapat bertahan hidup kurang lebih selama tiga minggu (Centre for Disease Control and Prevention, 2012).

Tempat perindukan utama *Aedes aegypti* adalah tempat-tempat yang menampung air bersih yang letaknya berdekatan dengan rumah penduduk, biasanya kurang dari 500 meter. Tempat perindukan dapat terbagi menjadi buatan dan alamiah. Contoh tempat perindukan buatan diantaranya tempayan, bak mandi, pot bunga, kaleng bekas, botol, atau barang lain yang berpotensi dapat menampung air hujan sedangkan contoh tempat perindukan alamiah seperti kelopak daun tanaman, tempurung kelapa, tonggak bamboo dan lubang pohon yang berisi air hujan (Departemen Parasitologi FK UI, 2008).

Nyamuk betina mengisap darah manusia pada siang hari baik di dalam atau di luar rumah. Pengisapan darah dilakukan dari pagi hari hingga petang dengan dua puncak waktu yaitu setelah matahari terbit (pukul 8.00-10.00) dan sebelum matahari terbenam (pukul 15.00-17.00). Nyamuk betina dewasa di alam bebas selama sepuluh

hari. *Aedes aegypti* mampu terbang sejauh jarak 2 kilometer, walaupun umumnya jarak terbangnya cukup pendek yaitu sekitar 40 meter (Departemen Parasitologi FK UI, 2008).

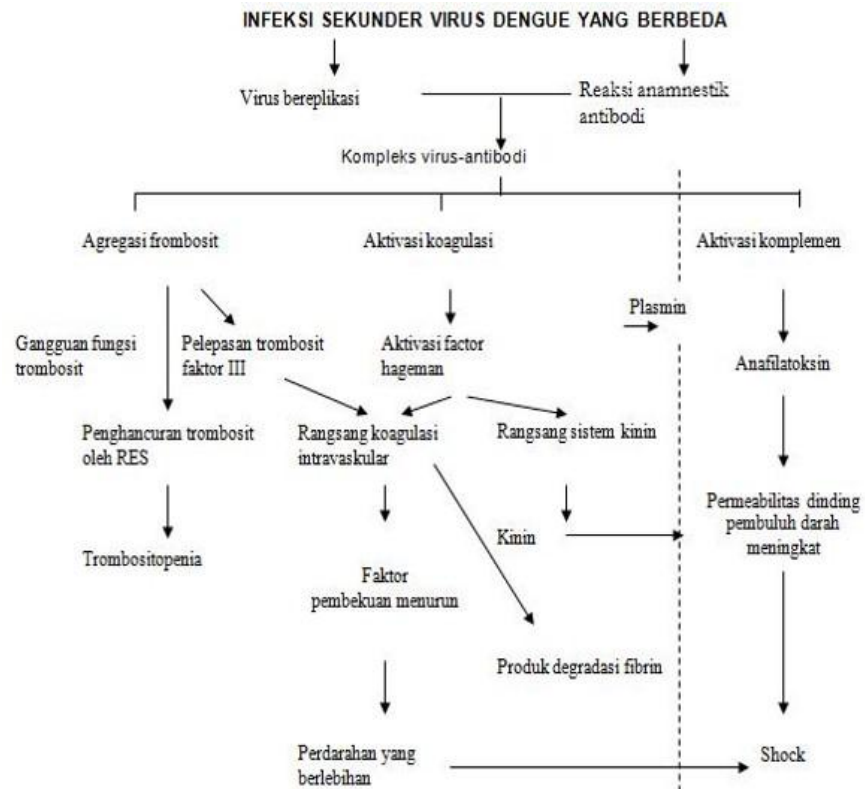
Transmisi virus dengue dapat terjadi melalui gigitan nyamuk *Aedes* betina. Mulanya, nyamuk menggigit manusia yang terinfeksi selama fase viremia yang bermanifestasi dua hari sebelum onset demam dan berakhir 4-5 hari pasca onset. Setelah menghisap darah terinfeksi, virus bereplikasi di dalam lapisan sel epitelial *midgut* dan selanjutnya ke dalam *haemocoel* untuk menginfeksi kelenjar saliva. Virus ini juga dapat menginfeksi telur nyamuk yang sedang berkembang. Periode inkubasi ekstrinsik (IEP) berakhir mulai dari 8 hingga 12 hari dan nyamuk akan tetap terinfeksi sepanjang hidupnya. Transmisi ini biasanya terjadi selama musim hujan karena temperatur dan kelembaban mendukung untuk terjadinya perkembangbiakan nyamuk (World Health Organization, 2011).

2.1.4. Patogenesis

Patogenesis terjadinya demam berdarah hingga saat ini masih belum jelas. Mekanisme imunopatologi diduga kuat menjadi faktor yang paling berperan dalam terjadinya demam berdarah dengue dan sindrom renjatan dengue. Respon imun yang diketahui berperan adalah: a) respons humoral berupa pembentukan antibodi yang berperan dalam menetralkan virus, sitolisis dan sitotoksitas yang masing-masing dimediasi oleh komplemen dan antibodi. Antibodi

berperan dalam mempercepat replikasi virus dengue pada monosit atau makrofag. Hipotesis ini disebut *antibody dependent enhancement* (ADE); b) respons imun seluler yang dimediasi oleh limfosit T baik T-helper (CD4) maupun T-sitotoksik (CD8). Diferensiasi T-helper yaitu TH1 akan menghasilkan interferon gamma, IL-2 dan limfokin, sedangkan TH2 memproduksi IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10; c) mekanisme opsonisasi antibodi dalam proses fagositosis yang dilakukan oleh monosit dan makrofag. Namun proses fagositosis ini menyebabkan replikasi virus dan sekresi sitokin oleh makrofag meningkat; d) pembentukan C3a dan C5a akibat aktivasi komplemen oleh kompleks imun (Suhendro, Nainggolan, Chen *et al.*, 2009).

Pada tahun 1973, Halstead mengajukan hipotesis *secondary heterologous* yang menyatakan bahwa DBD terjadi bila seseorang terinfeksi ulang oleh virus dengue dengan tipe berbeda. Re-infeksi menyebabkan reaksi amnestic antibodi yang mengakibatkan konsentrasi kompleks imun meningkat (Suhendro, Nainggolan, Chen *et al.*, 2009).



Gambar 1. Hipotesis *Secondary Heterologous Infection*.
(Suhendro, Nainggolan, Chen *et al.*, 2009)

Hipotesis di atas menyatakan bahwa pasien yang mengalami infeksi kedua kalinya dengan serotipe virus dengue yang heterolog akan memiliki risiko lebih besar untuk menderita Demam Berdarah Dengue dan Sindrom Syok Dengue. Antibodi yang telah ada sebelumnya akan mengenali virus lain yang telah menginfeksi dan selanjutnya membentuk kompleks antigen-antibodi yang kemudian berikatan dengan reseptor dari membran sel leukosit. Hal tersebut membuat antibodi tidak mampu menetralkan virus sehingga virus akan bebas melakukan replikasi dalam sel makrofag. Dihipotesiskan juga mengenai *antibody dependent enhancement* (ADE), yaitu suatu proses yang akan meningkatkan infeksi

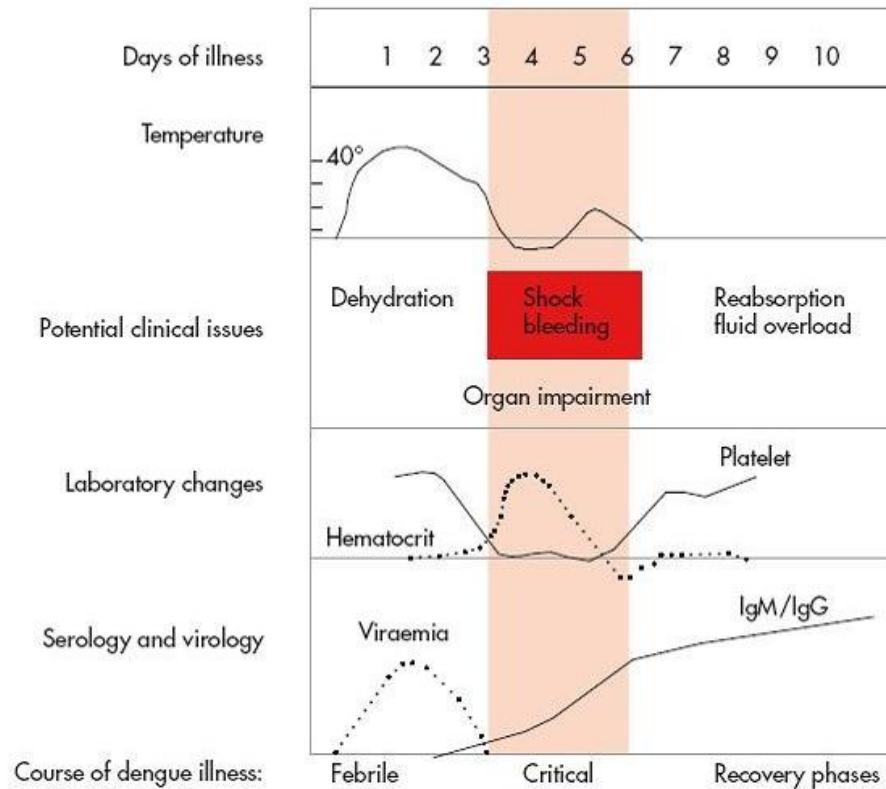
sekunder pada replikasi virus dengue di dalam sel mononuklear yaitu terbentuknya kompleks imun dengan virus yang berkadar antibodi rendah dan bersifat subnetral dari infeksi primer. Kompleks imun melekat pada reseptor sel mononukleus fagosit (terutama makrofag) untuk mempermudah virus masuk ke sel dan meningkatkan multiplikasi. Kejadian ini menimbulkan viremia menjadi lebih hebat dan semakin banyak sel makrofag yang terinfeksi. Sedangkan respon pada infeksi tersebut terjadi sekresi mediator vasoaktif yang meningkatkan kemungkinan terjadinya keadaan hipovolemia dan syok (Suhendro, Nainggolan, Chen *et al.*, 2009).

2.1.5. Gambaran klinis

Infeksi virus dengue merupakan suatu penyakit sistemik yang memiliki spektrum klinik yang luas. Setelah masa inkubasi kemudian diikuti oleh tiga fase penyakit yaitu fase demam, fase kritis, dan fase penyembuhan. Pada penyakit dengan manifestasi klinik yang kompleks seperti DBD, terapinya relatif sederhana, murah, dan sangat efektif bisa menyelamatkan hidup selama dilakukan terapi yang efektif dan efisien. Kunci keberhasilan dalam terapi adalah mengenal dan memahami gejala dan tanda yang timbul selama fase-fase tersebut, hal ini akan memudahkan dalam memberikan terapi sehingga memberikan hasil terapi yang memuaskan. Pengenalan gejala dan tanda awal pada pasien infeksi

dengue merupakan bagian penting yang menentukan keberhasilan terapi pasien tersebut (World Health Organization, 2009).

Fase – fase Infeksi Dengue :



Gambar 2. Fase-Fase Infeksi Dengue.
(World Health Organization, 2009)

1. Fase Demam

Penyakit ini didahului oleh demam tinggi yang mendadak, terus menerus, berlangsung 2-7 hari dan biasanya terdapat tanda – tanda *flushing* pada wajah, eritema kulit, mialgia, artralgia, nyeri kepala, anoreksia, mual, dan muntah. Tes tourniquet yang positif pada fase ini meningkatkan kemungkinan adanya infeksi virus dengue. Monitoring

terhadap adanya tanda bahaya sangat penting untuk mengenali progresifitas penyakit ke dalam fase kritis. Perdarahan ringan seperti petekie dan perdarahan pada membran mukosa dapat terjadi pada fase ini. Perdarahan vaginal dan perdarahan gastrointestinal dapat pula terjadi pada fase ini walaupun sangat jarang. Hepatomegali dapat terjadi dalam beberapa hari setelah demam. Tanda awal abnormalitas pada pemeriksaan darah adalah terjadinya penurunan jumlah leukosit (leukopeni) (World Health Organization, 2009).

2. Fase Kritis

Saat suhu tubuh mulai turun ke $37,5^{\circ}\text{C}$ - 38°C atau dibawahnya yang terjadi pada hari ke 3-6 dari perjalanan penyakit, dapat terjadi peningkatan permeabilitas kapiler ditandai dengan peningkatan nilai hematokrit. Tanda tersebut menandai awal dari terjadinya fase kritis.

Selama fase febril menuju afebril, pasien tanpa peningkatan permeabilitas kapiler akan mengalami perbaikan tanpa melalui fase *critical*. Pasien dengan peningkatan permeabilitas kapiler dapat memiliki manifestasi klinis berupa *warning sign* sebagai hasil dari kebocoran plasma. *Warning sign* merupakan tanda dimulainya fase *critical*. Pasien menjadi buruk keadaannya ketika temperatur menurun ke $37,5^{\circ}\text{C}$ - 38°C atau kurang dan

terus berada di bawah level ini, biasanya terjadi pada hari ke-3 sampai ke-8 (World Health Organization, 2011).

Leukopenia progresif diikuti penurunan jumlah platelet secara cepat dan peningkatan hematokrit di atas batas normal mengindikasikan kebocoran plasma. Periode klinis signifikansi kebocoran plasma biasanya berakhir selama 24-48 jam. Derajat hemokonsentrasi merefleksikan keparahan kebocoran plasma yang akan berkurang dengan terapi cairan intravena. Pengukuran hematokrit adalah esensial bagi sinyal dibutuhkannya terapi cairan. Efusi pleura dan ascites biasanya hanya terdeteksi setelah terapi intravena kecuali bila kebocoran plasma terjadi dengan signifikan (World Health Organization, 2011).

3. Fase *Recovery*

Jika pasien dapat bertahan selama 24-48 jam fase kritis, maka reabsorpsi gradual cairan kompartemen esktravaskular akan mengikuti di 48-72 jam berikutnya. Perbaikan gejala umum, kembalinya selera makan, gejala gastrointestinal yang membaik, stabilitas hemodinamik, dan diuresis membaik merupakan tanda fase ini. Begitu pula dengan peningkatan hitung sel darah putih dan stabilitas hematokrit (World Health Organization, 2011).

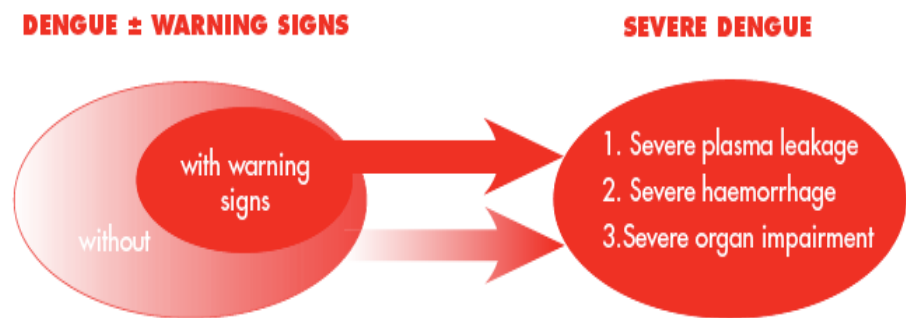
2.1.6. Derajat Klinik Infeksi Dengue

Infeksi dengue mempunyai manifestasi klinik yang luas. Kebanyakan pasien DBD memiliki manifestasi klinik yang ringan, beberapa pasien lainnya dapat memiliki manifestasi klinik yang progresif menjadi berat, ditandai dengan adanya kebocoran plasma dengan atau tanpa adanya perdarahan. Rehidrasi intravena merupakan pilihan terapi utama, intervensi dengan terapi ini dapat mengurangi CFR hingga dibawah 1% pada dengue berat. Pengelompokan pasien dari kelompok dengue ringan hingga dengue berat sangat penting dilakukan karena dapat mencegah pasien dengan dengue ringan agar tidak progresif menjadi dengue berat. Triase, terapi yang tepat, dan keputusan petugas medis untuk memberikan terapi rawat jalan atau rawat inap pada pasien infeksi dengue dipengaruhi oleh derajat klinik infeksi dengue (Suhendro, Nainggolan, Chen *et al.*, 2009).

WHO pada tahun 1997 mengklasifikasikan infeksi virus dengue menjadi dua kelompok yaitu kelompok asimtomatik dan kelompok simptomatik. Kelompok simptomatik dikelompokkan lagi menjadi tiga kategori, yaitu *undifferentiated fever*, demam dengue (DD), dan demam berdarah dengue (DBD). Pada tahun 2009, WHO mengklasifikasikan infeksi dengue berdasarkan derajat keparahannya. Pasien infeksi dengue diklasifikasikan menjadi dengue tanpa tanda bahaya, dengue dengan tanda bahaya, dan

dengue berat. Perlu diingat bahwa setiap pasien dengue tanpa tanda bahaya dapat selalu berkembang menjadi dengue berat. Pengklasifikasian kelompok berdasarkan derajat keparahan ini penting dilakukan sebagai bahan pertimbangan petugas medis untuk menentukan terapi dan observasi pasien.

WHO pada tahun 2009 membagi derajat klinik pasien infeksi dengue sebagai berikut :



Gambar 3. Derajat Klinik Infeksi Dengue.
(World Health Organization, 2009)

Banyaknya laporan mengenai kesulitan dari petugas medis untuk mengaplikasikan kriteria derajat klinik tersebut pada pasien bersamaan dengan meningkatnya kasus dengue berat yang tidak memenuhi kriteria derajat WHO menjadi bahan pertimbangan untuk dibuatnya klasifikasi DBD yang baru. Pengklasifikasian DD, DBD, SSD saat ini banyak digunakan di berbagai negara.

Tabel 1. Klasifikasi Diagnosis Penyakit Infeksi Dengue menurut Kriteria WHO Tahun 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 $\geq 20\%$.
DBD	II	Gejala seperti derajat I ditambah perdarahan spontan	Trombositopenia < 100.000 sel/ mm ³ dan peningkatan hematokrit $\geq 20\%$.
DBD*	III	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 $\geq 20\%$.
DBD*	IV	III ditambah adanya syok dengan tekanan darah dan nadi tidak terukur.	Trombositopenia < 100.000 sel/ mm ³ dan peningkatan hematokrit $\geq 20\%$.

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

Sumber: World Health Organization, 2011

2.1.7. Pemeriksaan Penunjang

2.1.7.1. Pemeriksaan Darah Lengkap

Pemeriksaan darah lengkap meliputi pemeriksaan terhadap sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit (Turgeon, 2004). Pentingnya pemeriksaan darah lengkap tidak dapat diremehkan karena dapat digunakan sebagai prosedur untuk skrining, dan sangat membantu untuk menunjang diagnosis dari berbagai penyakit. Pemeriksaan darah lengkap dapat digunakan untuk melihat kemampuan tubuh pasien dalam melawan penyakit dan dapat digunakan sebagai indikator untuk mengetahui kemajuan pasien dalam keadaan penyakit tertentu seperti infeksi, pemeriksaan darah lengkap tersebut diantaranya adalah pemeriksaan jumlah leukosit, kadar hemoglobin, hematokrit, dan jumlah eritrosit (Barbara, 1984).

Pemeriksaan darah yang biasanya dilakukan untuk menapis pasien tersangka demam berdarah dengue adalah melalui pemeriksaan jumlah trombosit, nilai hematokrit, jumlah leukosit, kadar hemoglobin dan hapusan darah tepi untuk melihat adanya limfositosis relatif disertai gambaran limfosit plasma biru (LPB) (Suhendro, Nainggolan, Chen *et al.*, 2009).

Pemeriksaan darah lengkap sebaiknya dilakukan untuk mengonfirmasi diagnosis. Tes tambahan lainnya sebaiknya dilakukan jika ada indikasi. Tes tambahan tersebut seperti tes fungsi hepar, glukosa, serum elektrolit, urea dan creatinin, bicarbonate atau lactate, kardiak enzim, dan ECG.

a. Pemeriksaan Jumlah Trombosit

Penurunan jumlah trombosit menjadi $\leq 100.000/\text{mm}^3$ atau kurang dari 1-2 trombosit/lapangan pandang besar (lpb) dengan rata-rata pemeriksaan dilakukan pada 10 lpb. Pada umumnya trombositopenia terjadi sebelum ada peningkatan hematokrit dan terjadi sebelum suhu turun. Jumlah trombosit $\leq 100.000/\text{mm}^3$ biasanya ditemukan antara hari ketiga sampai ketujuh (Hadinegoro, Soegijanto, Wuryadi *et al.*, 2006).

Trombositopenia pada infeksi dengue terjadi melalui mekanisme supresi sumsum tulang dan destruksi serta pemendekan masa hidup trombosit (Suhendro, Nainggolan, Chen *et al.*, 2009).

Gambaran sumsum tulang pada fase awal infeksi menunjukkan keadaan hiposelular dan supresi megakariosit. Setelah keadaan nadir tercapai akan

terjadi peningkatan proses hematopoiesis termasuk megakariopoiesis, Kadar trombopoetin dalam darah pada saat terjadi trombositopenia justru menunjukkan kenaikan, hal ini menunjukkan terjadinya stimulasi trombopoiesis sebagai mekanisme kompensasi terhadap keadaan trombositopenia. Destruksi trombosit terjadi melalui pengikatan fragmen C3g, terdapatnya antibodi anti NS1 VD, konsumsi trombosit selama proses koagulopati dan sekuestrasi di perifer. Gangguan fungsi trombosit terjadi melalui mekanisme gangguan pelepasan ADP, peningkatan kadar b-tromboglobulin dan PF4 yang merupakan petanda degranulasi trombosit (Suhendro, Nainggolan, Chen *et al.*, 2009).

b. Pemeriksaan Jumlah Leukosit

Jumlah leukosit normal, tetapi biasanya menurun dengan dominasi sel neutrofil. Selanjutnya pada fase akhir demam, jumlah leukosit dan sel neutrofil bersama-sama menurun sehingga jumlah sel limfosit secara relatif meningkat. Peningkatan jumlah sel limfosit atipikal atau limfosit plasma biru (LPB) >4% di daerah tepi dapat dijumpai pada hari ketiga sampai

hari ketujuh.(Hadinegoro, Soegijanto, Wuryadi *et al.*, 2006).

Terjadinya leukopeni pada infeksi dengue disebabkan karena adanya penekanan sumsum tulang akibat dari proses infeksi virus secara langsung ataupun karena mekanisme tidak langsung melalui produksi sitokin-sitokin proinflamasi yang menekan sumsum tulang (Rena, Utama & Parwati, 2009). Sebuah telaah pustaka mengenai proses ini terjadi dalam 6 fase yaitu fase pertama saat terjadi supresi sumsum tulang di hari 3-4 infeksi, fase kedua saat timbulnya respon inflamasi dari sumsum tulang pejamu, selanjutnya fase ketiga saat hari keempat atau kelima bebas panas terjadi fase nadir dari neutrofil. Fase keempat terjadi hampir secara simultan aktivasi sistem imun yang akan menetralkan viremia dan mempercepat eliminasi sel yang terinfeksi. Fase kelima masa pemulihan dan terakhir terjadi resolusi sitopenia (Setrkraising, Bongsebandhu, Varophani *et al.*, 2007).

c. Pemeriksaan Nilai Hematokrit

Nilai hematokrit adalah besarnya volume sel-sel eritrosit seluruhnya didalam 100 mm^3 darah dan dinyatakan dalam %. Peningkatan nilai hematokrit

menggambarkan hemokonsentrasi selalu dijumpai pada DBD, merupakan indikator yang peka akan terjadinya kebocoran plasma, sehingga perlu dilakukan pemeriksaan hematokrit secara berkala. Pada umumnya penurunan trombosit mendahului peningkatan hematokrit. Hemokonsentrasi dengan peningkatan hematokrit $\geq 20\%$ mencerminkan peningkatan permeabilitas kapiler dan perembesan plasma (Hadinegoro, Soegijanto, Wuryadi *et al.*, 2006). Perlu mendapat perhatian, bahwa nilai hematokrit dipengaruhi oleh penggantian cairan atau adanya perdarahan. Nilai rujukan nilai hematokrit normal menurut Dacie untuk pria dewasa adalah 40 - 54 % dan untuk wanita dewasa adalah 37 - 54 % (Dacie & Lewis, 1977). Beberapa penyakit lain yang dapat mempengaruhi peningkatan nilai hematokrit diantaranya adalah dehidrasi, diare berat, polisitemia vera, asidosis diabetikum, *transcient ischemic attack* (TIA), eklampsia, trauma, pembedahan, dan luka bakar (Sutedjo, 2007).

d. Pemeriksaan Kadar Hemoglobin

Terjadi peningkatan kadar hemoglobin pada beberapa kasus infeksi dengue karena timbulnya

kebocoran/perembesan pembuluh darah sehingga cairan plasmanya akan keluar dan menyebabkan terjadinya hemokonsentrasi. Hemoglobin dikatakan meningkat ketika kadarnya > 14 gr/100ml (Gandasoebrata, 2013).

2.1.7.2. Pemeriksaan Laboratorium Lain

Selain pemeriksaan darah lengkap, pemeriksaan lain yang dapat dilakukan untuk penegakkan diagnosis infeksi dengue adalah sebagai berikut;

- a. Pemeriksaan PT (*Prothrombin Time*), APTT (*Activated Partial Thromboplastin Time*), Fibrinogen, D-Dimer, atau FDP (*Fibrin Degradation Product*) pada keadaan yang dicurigai terjadi perdarahan atau kelainan koagulasi.
- b. Pemeriksaan protein/albumin plasma
- c. SGOT/SGPT dapat meningkat
- d. Ureum, kreatinin: untuk menilai fungsi ginjal.
- e. Elektrolit: sebagai parameter pemantauan pemberian cairan.
- f. Imunoserologi IgM dan IgG.
- g. Uji HI (*Hemaglutinasi inhibition*): untuk kepentingan surveilans (Suhendro, Nainggolan, Chen *et al.*, 2009).

2.1.7.3. Pemeriksaan Radiologis

Pada foto toraks terutama pada SSD dapat ditemukan efusi pleura, terutama disebelah hemitoraks kanan. Pemeriksaan foto toraks sebaiknya dilakukan dalam posisi lateral dekubitus kanan (pasien tidur disisi kanan). Asites dan efusi pleura dapat dideteksi dengan pemeriksaan Ultrasonografi (USG). (Suhendro, Nainggolan, Chen *et al.*, 2009).

2.1.7.4. Pemeriksaan Ag NS1

Gold standard untuk mendeteksi virus dengue saat ini adalah kultur virus atau PCR, namun biaya yang besar dan teknis pengerjaan yang sulit masih menjadi kendala pemeriksaan ini. Saat ini telah dikembangkan suatu pemeriksaan terhadap antigen non struktural-1 dengue (Ag NS1) yang dapat mendeteksi virus dengue dengan lebih awal bahkan pada hari pertama onset demam (Da Costa, Marques-Silva dan Moreli, 2014).

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa Ag NS1 merupakan *tollreceptor 4 agonist* yang akan menstimulasi sel-sel mieloid untuk menghasilkan berbagai sitokin seperti IL-10 yang berkontribusi dalam derajat keparahan infeksi dengue. Selain itu, Ag NS1 dapat merusak sel

endotel secara langsung sehingga dapat menyebabkan kebocoran plasma (Halstead, 2015).

Ag NS1 juga berperan dalam terjadinya trombositopenia pada infeksi dengue (Hottz, Tolley, Zimmerman *et al.*, 2011). NS1 menginduksi lisisnya trombosit yang dimediasi oleh sistem komplemen sehingga menyebabkan penurunan jumlah trombosit di sirkulasi. Selain itu, reaksi autoantibodi dapat terjadi dengan target awal NS1 yang menyerang trombosit dan fibrinogen (Sun, King, Huang *et al.*, 2007). sehingga Ag NS1 diduga berperan dalam terjadinya trombositopenia pada infeksi dengue (Hottz, Tolley, Zimmerman *et al.*, 2011). Proses autoantibodi yang terjadi disebabkan adanya mekanisme *molecular mimicry* karena bagian C-terminal pada NS1 memiliki sekuens yang homolog dengan integrin pada permukaan trombosit. Demikian pula, pada bagian kapsid, protein M, dan protein E memiliki sekuens homolog dengan molekul koagulasi seperti thrombin, plasminogen dan *tissue plasminogen activator* (Falconar, 2007). Pemeriksaan Ag NS1 dalam penegakkan diagnosis dengue telah disarankan terutama pada fase awal sejak onset timbul demam (Kassim, Izati, TgRogayah *et al.*, 2011). Beberapa studi sepakat bahwa Ag NS1 dengue merupakan biomarker yang sangat penting dalam diagnosis infeksi dengue

karena Ag NS1 dapat dideteksi pada fase awal penyakit sebelum antibodi terbentuk (Young, Hilditch, Bletchly *et al.*, 2000; Alcon, Talamin, Debruyne *et al.*, 2010).

Penelitian terbaru menyebutkan bahwa titer Ag NS1 terdeteksi tinggi serum pasien selama pada fase akut infeksi. Antigen ini dapat dideteksi baik pada infeksi primer maupun infeksi sekunder, titer antigen pada infeksi primer lebih tinggi dibanding infeksi sekunder. Ag NS1 dapat dideteksi dalam darah mulai dari hari pertama hingga 9 setelah onset demam (Anand, Sistla, Dhodapkar *et al.*, 2016). Pada fase tersebut sensitivitas pemeriksaan Ag NS1 lebih baik dibandingkan pemeriksaan antibodi IgM (Alcon, Talamin, Debruyne *et al.*, 2010). Saat ini, berbagai metode telah banyak dikembangkan untuk mendeteksi antigen NS1, diantaranya *antigen-capture ELISA*, *lateral flow antigen detection*, dan *rapid diagnostic test* menggunakan kit komersial (Zainah, Wahab, Mariam *et al.*, 2009; Guzman, Halstead, Artsob *et al.*, 2010).

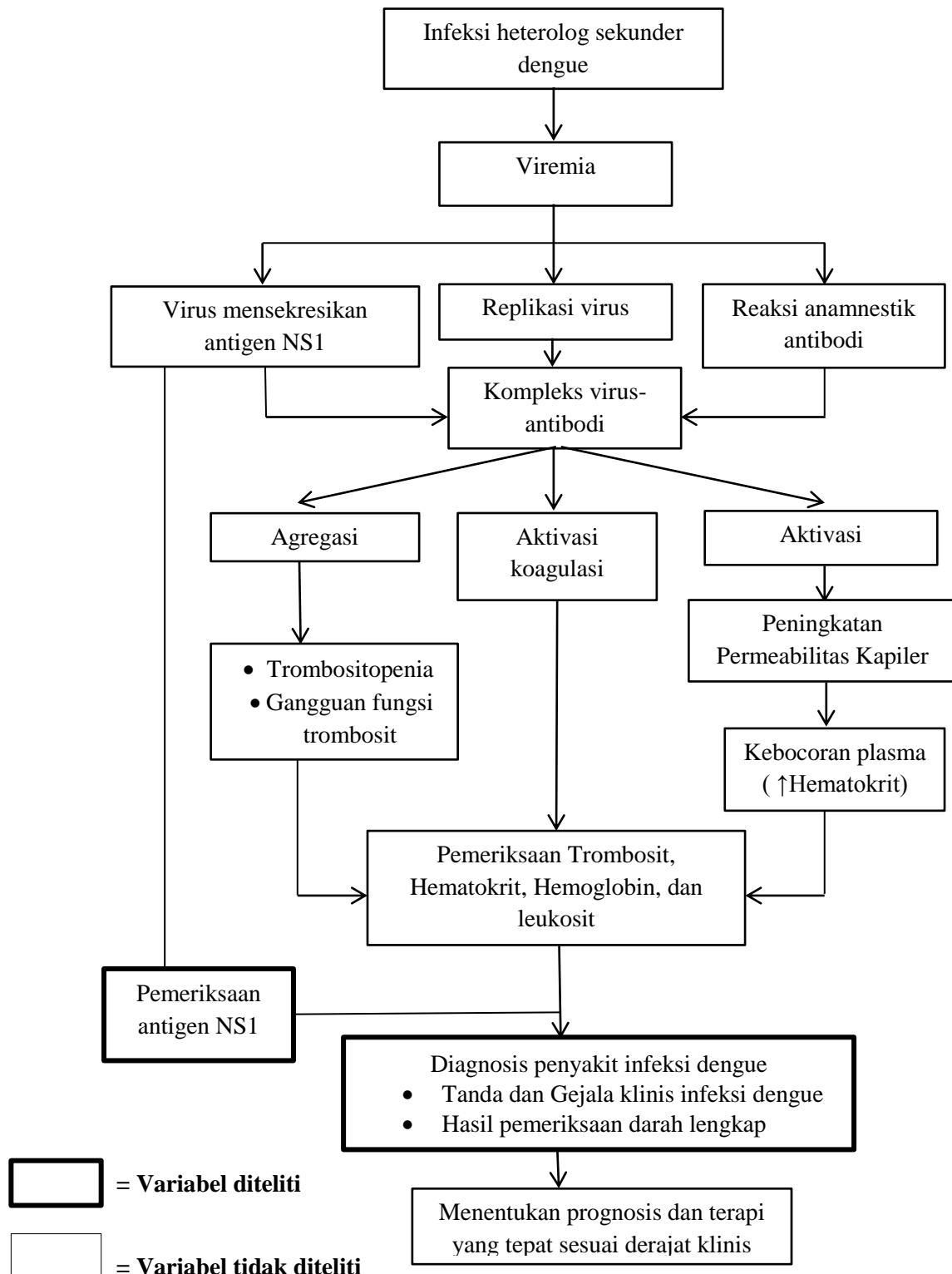
Sensitivitas pemeriksaan Ag NS1 cukup tinggi berkisar antara 63%-93,4% dengan spesifisitas 100% sama tingginya dengan spesifistas *gold standard* kultur virus. Namun, hasil negatif Ag NS1 belum bisa menyingkirkan

adanya infeksi virus dengue (Suhendro, Nainggolan, Chen *et al.*, 2009). Selain digunakan sebagai alat diagnostik, hasil pemeriksaan Ag NS1 juga dapat dijadikan sebagai prediktor derajat keparahan penyakit. Berdasarkan hasil penelitian, titer NS1 yang terdapat pada pasien dengan infeksi virus dengue memiliki korelasi dengan derajat keparahan penyakit dengue (Paranavitane, Gomes, Kamaladasa *et al.*, 2014).

2.1.8. Terapi

Prinsip utama dalam penanganan demam dengue adalah terapi suportif, terapi suportif yang adekuat dapat menurunkan angka kematian hingga kurang dari 1%. Dalam penanganan DBD, pemeliharaan volume cairan sirkulasi merupakan tindakan paling penting. Asupan cairan pasien harus tetap diperhatikan, terutama cairan oral. Suplemen cairan juga dibutuhkan untuk mencegah dehidrasi dan hemokonsentrasi secara bermakna jika asupan oral pasien tidak dapat dipertahankan (Suhendro, Nainggolan, Chen *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 (World Health Organization, 2011).

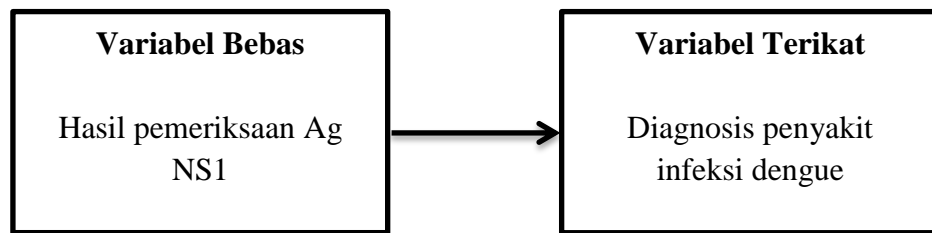
2.2. Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

(Suhendro, Nainggolan, Chen *et al.*, 2009; Hottz, Tolley, Zimmerman *et al.*, 2011; Sun, King, Huan *et al.*, 2007)

2.3. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep

2.4. Hipotesis Penelitian

1. H1= Hasil pemeriksaan Ag NS1 memiliki hubungan bermakna dengan diagnosis penyakit infeksi dengue berdasarkan kriteria diagnosis menurut WHO 2011.
2. H0 = Hasil pemeriksaan Ag NS1 tidak memiliki hubungan bermakna dengan diagnosis penyakit infeksi dengue berdasarkan kriteria diagnosis menurut WHO 2011.

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan hasil pemeriksaan Ag NS1 dengan diagnosis penyakit infeksi dengue di RS Urip Sumoharjo Bandarlampung.

3.2. Waktu dan Tempat Penelitian

Pengambilan sampel dilakukan di bangsal rawat inap RS Urip Sumoharjo Bandarlampung dan pemeriksaan laboratorium dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik RS Urip Sumoharjo Bandarlampung. Penelitian telah dilaksanakan pada bulan Oktober – Desember 2017.

3.3. Subjek Penelitian

3.3.1. Populasi

Populasi dalam penelitian adalah seluruh pasien suspek infeksi dengue berdasarkan kriteria WHO 2011 di RS Urip Sumoharjo Bandarlampung pada bulan Oktober - Desember 2017.

3.3.2. Sampel

Sampel merupakan bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Sampel yang digunakan pada penelitian adalah pasien suspek infeksi dengue di RS Urip Sumoharjo Bandarlampung pada bulan Oktober-Desember 2017 dengan kriteria lama sakit saat masuk rumah sakit 1-7 hari sejak onset demam. Dalam penelitian ini, teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *consecutive sampling*. Pada *consecutive sampling*, semua subjek yang datang dan memenuhi kriteria pemilihan dijadikan sampel penelitian sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi (Sastroasmoro, 2014).

Adapun jumlah sampel yang diambil diukur berdasarkan rumus perhitungan deskriptif data kategorik (Lameshow 1990, dikutip dari Sastroasmoro, 2014).

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

n = Besar sampel

Z α = Kesalahan tipe I yang ditetapkan sebesar 5%, sehingga Z α + 1,96

P = Proporsi hasil pemeriksaan Ag NS1 positif pada fase akut demam : 87,6% (Dussart, Petit, Labeau *et al.*, 2008).

Q = 1-P = 1-0,876 = 0,124

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

Perhitungan:

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

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,876 \times 0,124}{0,15^2}$$

$$n = \frac{0,42}{0,0225}$$

$$n = 18,6$$

n = 18,6 dibulatkan menjadi 20.

Jadi berdasarkan perhitungan, jumlah sampel pada penelitian ini adalah sebanyak 20 orang.

3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.4.1. Kriteria Inklusi

- a. Pasien dengan onset demam 1-7 hari.
- b. Pasien dengan usia lebih dari 5 tahun.

3.4.2. Kriteria Eksklusi

- a. Pasien yang memiliki riwayat penyakit kelainan darah, misalnya anemia, hemofilia, leukemia, polisitemia vera.
- b. Pasien dengan penyakit koinsiden yang lain, misalnya demam typhoid.

3.5. Identifikasi Variabel

3.5.1. Variabel Bebas

Variabel bebas (*independent variable*) pada penelitian ini adalah hasil pemeriksaan Ag NS1.

3.5.2. Variabel Terikat

Variabel terikat (*dependent variable*) pada penelitian ini adalah diagnosis penyakit infeksi dengue berdasarkan kriteria diagnosis WHO 2011.

3.6. Definisi Operasional

Tabel 2. Definisi Operasional Variabel Penelitian

Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat ukur	Hasil Ukur	Skala ukur
Diagnosis penyakit infeksi dengue	Diagnosis yang dinilai berdasarkan kriteria WHO 2011 diklasifikasikan menjadi DD, DBD I, DBD II, dan SSD	Tanda dan gejala dinilai berdasarkan hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik & pemeriksaan darah lengkap dilakukan menggunakan hemanalizer	Hemana-lizer, set perlengkapan pemeriksaan fisik, dan rekam medis	1 = DD 2 = DBD I 3 = DBD II 4 = SSD	Ordinal
Hasil pemeriksaan Antigen NS1	Salah satu pemeriksaan penunjang untuk mendeteksi virus dengue sejak fase awal penyakit.	Pemeriksaan dilakukan dengan metode <i>immunochromatography</i> menggunakan Rapid Diagnostic Test	Perangkat tes Dengue Dx NS1 Antigen merk SD Bioline™	0= Hasil negatif (hanya terbentuk garis pada area C) 1= positif (garis pada area T dan C)	Ordinal

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, tabung reaksi dengan antikoagulan EDTA, alat hemanalizer, alat sentrifugasi, spuit, turniket, rekam medis pasien suspek infeksi dengue di RS Urip Sumoharjo Bandarlampung pada bulan Oktober - Desember 2017, alat tulis, dan program komputer statistika.

3.7.2. Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah *whole blood* dan serum pasien suspek infeksi dengue.

3.8. Prosedur Penelitian

3.8.1. Prosedur Pemeriksaan Antigen NS1

1. Prinsip percobaan

Rapid test NS1 merupakan suatu tes satu langkah untuk menentukan antigen NS Dengue virus secara kualitatif pada serum manusia. Tes ini dilakukan 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 akan bergerak sepanjang membran menuju daerah garis tes (T) dan membentuk sebuah garis yang dapat menunjukkan suatu bentuk kompleks antibodi-antigen-*antibody gold particle*. Dengue *Dx NS1 Antigen Rapid Test* memiliki dua garis hasil, yaitu garis T sebagai garis tes dan C sebagai garis kontrol. Kedua garis ini tidak akan tampak sebelum sampel ditambahkan. Garis C digunakan sebagai kontrol prosedur, artinya garis ini hanya akan muncul jika prosedur tes dilakukan dengan benar dan reagen yang digunakan dalam kondisi baik (Kementerian Kesehatan RI, 2011).

2. Pengambilan dan penyimpanan sampel

Sampel diperoleh dari pasien yang memenuhi kriteria inklusi penelitian. Darah vena pasien diambil kemudian dimasukkan ke dalam tabung reaksi yang tidak mengandung antikoagulan seperti heparin, EDTA dan sodium sitrat. Setelah itu, didiamkan selama 30 menit hingga darah tersebut membeku. Selanjutnya darah disentrifugasi dengan kecepatan 1500-2000 rpm selama 15-20 menit hingga didapatkan sampel serum. Sampel serum dapat disimpan pada suhu 2-8° C jika tidak segera digunakan, saat akan digunakan, sampel serum perlu diadaptasikan terlebih dahulu pada suhu kamar (Kementerian Kesehatan RI, 2011).

3. Prosedur pengujian antigen NS1

- a. Lakukan penyesuaian pada tes dan sampel pada suhu ruang apabila sebelumnya disimpan di lemari pendingin.
- b. Keluarkan tes dari kantong tes, kemudian letakkan di tempat bersih, kering dan datar.
- c. Tambahkan 3 tetes sampel kedalam sumur (*well*) sampel bertanda (S) dengan menggunakan *disposable dropper*.
- d. Akan tampak pergerakan warna ungu sepanjang jendela hasil menuju ke bagian tengah tes jika tes dilakukan dengan benar.
- e. Hasil dapat diinterpretasikan setelah 15-20 menit.
- f. Hasil positif akan tetap terbaca setelah 20 menit. Meskipun demikian, untuk mencegah kesalahan, sebaiknya pembacaan dilakukan tidak lebih dari 20 menit (Kementerian Kesehatan RI, 2011).

4. Interpretasi hasil pengujian

- a. Hasil negatif : hanya terbentuk garis pada area garis C.
- b. Hasil positif : terbentuk garis pada area garis T dan C.
- c. Hasil invalid : tidak terbentuk garis pada area garis C. Perlu dilakukan tes ulang pada hasil invalid (Kementerian Kesehatan RI, 2011).

3.8.2. Prosedur Pemeriksaan Darah Lengkap

1. Prinsip pemeriksaan

Pemeriksaan darah lengkap dilakukan secara langsung menggunakan *hematology analyzer*. Alat ini bekerja dengan menggunakan prinsip *flow cytometer*. *Flow cytometry* digunakan untuk menganalisis sifat fisiologis dan kimia sel yang menyediakan informasi tentang ukuran, struktur, dan interior sel (Sysmex Europe, 2015).

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 (Sysmex Europe, 2015).

3. Pemeriksaan darah lengkap

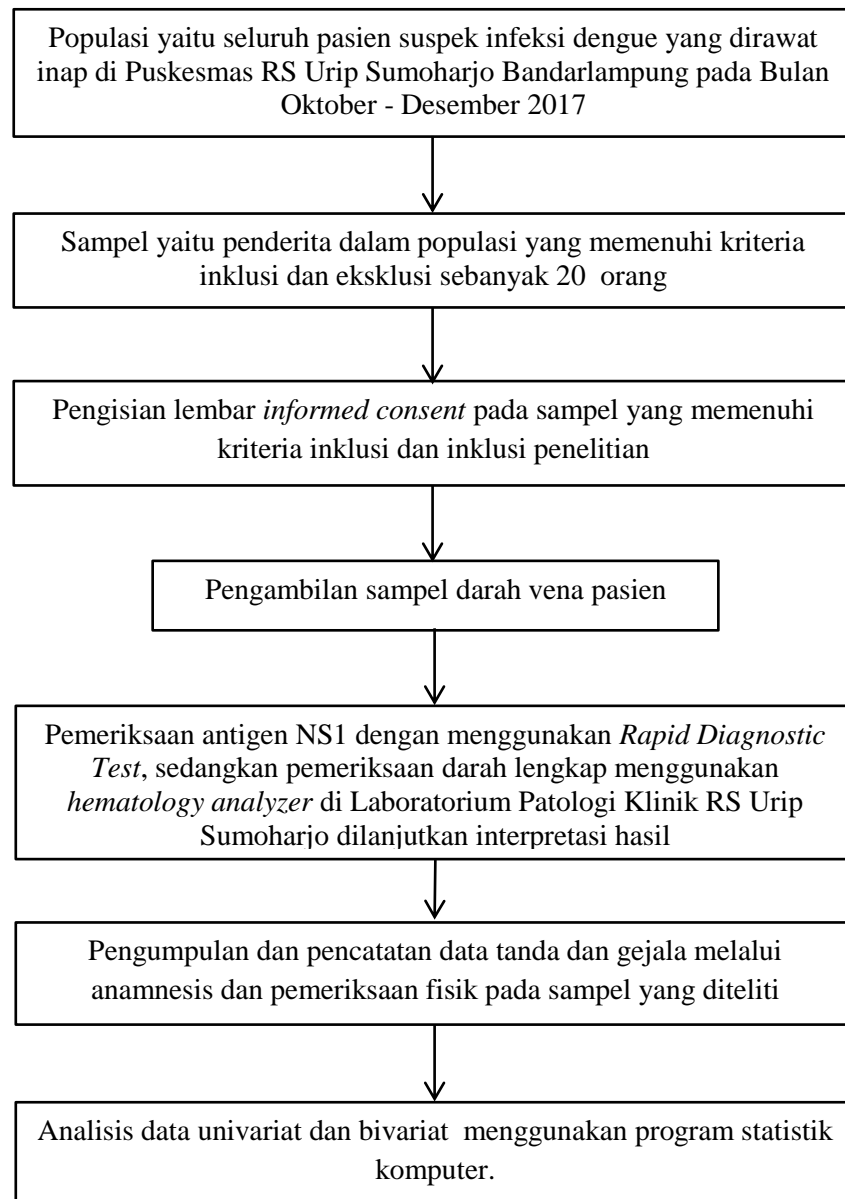
- a. Kabel *power* dihubungkan ke stabilisator (stavo).
- b. Alat *hematology analyzer* dihidupkan dengan menekan saklar *on/off* yang ada di sisi kanan atas alat.
- c. Alat akan secara otomatis melakukan *self check* kemudian *background check*.
- d. Alat dipastikan dalam posisi *ready*.

- 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 (Sysmex Europe, 2015).

3.8.3. Prosedur Pengambilan Data Tanda dan Gejala

Pengambilan data tanda dan gejala dilakukan dengan melihat hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik yang tercatat pada rekam medis pasien infeksi dengue.

3.9. Alur Penelitian



Gambar 6. Alur Penelitian

3.10. Pengolahan dan Analisis Data

3.10.1. Pengolahan Data

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

1. *Coding*, untuk mengonversikan (menejemahkan) data yang dikumpulkan selama penelitian ke dalam bentuk simbol yang sesuai 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 computer kemudian dicetak.

3.10.2. Analisis Data

Analisis statistika untuk mengolah data hasil penelitian menggunakan program statistik pada komputer yaitu SPSS dan dilakukan dua macam analisis data yaitu:

1. Analisis univariat

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

2. Analisis bivariat

Analisis bivariat adalah analisis yang digunakan untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dengan variable terikat dengan menggunakan uji statistik. Uji statistik yang digunakan dalam penelitian ini adalah Uji *correlation gamma*. Alasan pemilihan Uji *correlation gamma* karena variable yang diteliti merupakan data kategorik dengan skala ukur ordinal. (Notoatmodjo, 2010). Untuk menguji kemaknaan, digunakan batas kemaknaan sebesar 5% ($\alpha = 0,05$). Hasil uji dikatakan ada hubungan yang bermakna bila nilai $\rho \text{ value} \leq \alpha$ ($\rho \text{ value} \leq 0,05$). Sebaliknya hasil uji dikatakan tidak ada hubungan yang bermakna secara statistik apabila nilai $\rho \text{ value} > \alpha$ ($\rho \text{ value} > 0,05$) (Dahlan, 2016).

3.11. Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung berdasarkan surat keterangan persetujuan etik nomor 4584/UN26.8/DL/2017.

BAB 5

SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

5.1.1. Umum

Simpulan umum pada penelitian ini adalah tidak terdapat hubungan bermakna antara hasil pemeriksaan Ag NS1 dengan diagnosis penyakit infeksi dengue di RS Urip Sumoharjo Bandarlampung.

5.1.2. Khusus

Simpulan khusus pada penelitian ini adalah pemeriksaan Ag NS1 menunjukkan positivitas yang tinggi pada pemeriksaan di hari kedua demam dan menunjukkan hasil negatif pada pemeriksaan hari ketiga demam atau lebih.

5.2. Saran

Berdasarkan hasil yang diperoleh, peneliti memberi saran sebagai berikut:

1. Pemeriksaan Ag NS1 sebaiknya dilakukan pada fase awal demam untuk mendeteksi infeksi dengue.
2. Peneliti selanjutnya dapat melakukan penelitian serupa dengan melibatkan sampel yang lebih banyak dan jangkauan tempat penelitian yang lebih luas.
3. Peneliti selanjutnya dapat melakukan penelitian mengenai gambaran hasil pemeriksaan Ag NS1 pada infeksi primer dan infeksi sekunder virus 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(1): 194-9.
- Alcon S, Talamin A, Debruyne M, Falconar A, Deubel V, & Flamand M. 2010. Enzyme-linked immunosorbent assay specific to dengue virus type 1 nonstructural protein NS1 reveals circulation of the antigen in the blood during acute phase of disease in patient experiencing primary or secondary infection. *Am J. Trop. Med. Hyg.* 83(3): 690–95.
- Anand AM, Sistla S, Dhodapkar R, Hamide A, Biswal N, Srinivasan B. 2016. Evaluation of NS1 antigen detection for early diagnosis of dengue in a tertiary hospital in Southern India. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR.* 10(4): 1–4.
- Avirutnan P, Zhung L, Punyadee N, Manuyakorn A, Puttikhunt C, Kasinrerak W, et al. 2007. Secreted NS1 of dengue virus attaches to the surface of cells via interactions with heparin sulfate and chondroitin sulfate E. *PLoS Pathog.* 3(11): 1798-812.
- Barbara B. 1984. *Hematology principle and procedure.* Edisi ke-4. Boston: Department of Hematology Tufts New England Medical Center Hospital.
- Bessoff K, Phoutrides E, Delorey M. 2010. Utility of commercial nonstructural protein 1 antigen capture kit as a dengue virus diagnostic tool. *Clin Vaccine Immunol.* 6(1): 943–53.
- Chaterji S, Allen Jr JC, Chow A, Leo YS, & Ooi EE. 2011. Evaluation of the NS1 rapid test and the WHO dengue classification schemes for use as bedside diagnosis of acute dengue fever in adult. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 84(2): 224-8.

- Centre for Disease Control and Prevention. 2012. Dengue and the *Aedes aegypti* mosquito. Aegypti Fact Sheet.
- Da Costa VG, Marques-Silva AC, & 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.
- Dacie J, & Lewis S. 1977. *Practical haematology*. Edisi ke-5. London: Churchill Livingstone.
- Dahlan MS. 2016. *Statistik untuk kedokteran dan kesehatan*. Edisi ke-6. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.
- Departemen Parasitologi FK UI. 2008. *Buku ajar parasitologi kedokteran*. Edisi ke-4. Jakarta: Badan Penerbit FK UI.
- Dinkes Provinsi Lampung. 2015. *Profil kesehatan Provinsi Lampung*. Bandar Lampung: Dinkes Provinsi Lampung
- Dussart P, Petit L, Labeau B, Bremand L, Leduc A, Moua D, et al., 2008. Evaluating of two new commercial tests for the diagnosis of acute dengue virus infection using NS1 antigen detection in human serum. *PLoS Negl Trop Dis*. 2(8): 1-9.
- Falconar AKI. 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. *Clinical and Vaccine Immunology*. 14(5): 493-504.
- Gandasoebrata, R. 2013. *Penuntun laboratorium klinis*. Edisi ke-15. Jakarta: Dian Rakyat.
- Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Nathan MB, et al. 2010. Dengue: a continuing global threat Europe PMC Funders Author Manuscripts. *Nat Rev Microbiol*. 8(120): 7-16.

- Hadinegoro S, Soegijanto S, Wuryadi S, & Suroso T. 2006. Tatalaksana demam berdarah dengue di Indonesia. Jakarta: Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan.
- Halstead SB. 2015. Pathogenesis of dengue: Dawn of a New Era. *F1000Research*. 28(36): 1385–7.
- Hang VT, Nguyet NM, Trung DT, Tricou V, Yoksan S, Dung NM, et al. 2009. Diagnostic accuracy of NS1 ELISA and lateral flow rapid test for dengue sensitivity, specificity and relationship to viremia and antibody response. *PLoS Negl Trop Dis*. 3(1): 1-7.
- Hottz E, Tolley ND, Zimmerman GA, Weyrich AS, & Bozza FA. 2011. Platelets in dengue infection. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*. 8(1-2): 34-8.
- Hu D, Di B, Ding X, Wang Y, Chen Y, Pan Y, et al. 2011. Kinetics of non-structural protein 1, IgM and IgG antibodies in dengue type 1 primary infection. *Virology Journal*. 47(8): 1-4.
- Jawetz, Melnick & Adelberg. 2012. Mikrobiologi Kedokteran. Edisi ke-25. Jakarta: EGC.
- Karyanti MR, Hadinegoro SR. 2009. Perubahan epidemiologi demam berdarah dengue di Indonesia. *Sari Pediatri*. 10(6):424-32.
- Kassim FM, Izati MN, TgRogayah 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.
- Kementerian Kesehatan RI. 2010. Buletin jendela epidemiologi: demam berdarah dengue. 2(1): 48.
- Kementerian Kesehatan RI. 2011. Petunjuk teknis penggunaan rapid diagnostic test (RDT) untuk penunjang diagnosis dini DBD. Jakarta: Kemenkes RI.
- Kementerian Kesehatan RI. 2016. Profil kesehatan Indonesia 2015. Jakarta: Kemenkes RI.

- Libraty DH, Young PR, Pickering D, Endy TP, Kalayanarooj S, Green S, 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. *J Infect Dis*. 186(8): 1165-8.
- Megariani, Mariko R, Alkamar A, & Putra AE. 2014. Uji diagnostik pemeriksaan antigen nonstruktural 1 untuk deteksi dini infeksi virus dengue pada anak. *Sari Pediatrik*. 16(2): 121-7.
- Notoatmodjo S. 2010. *Metodologi penelitian kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Paranavitane SA, Gomes L, Kamaladasa A, Adikari TN, Wickramasinghe N, Jeewandara, et al. 2014. Dengue NS1 antigen as a marker of severe clinical disease. *BMC infectious diseases*. 14(1): 570.
- Puspita D, Dewi S, Aryati. 2013. Profil antigen NS1 dengan hari sakit (LOS) pada anak dengan infeksi virus dengue. *Jurnal Ners*. 8(1): 41-6.
- Rena NMRA, Utama S, & Parwati T. 2009. Kelainan hematologi pada demam berdarah dengue. *Journal Penyakit Dalam*. 10(3). 218–25.
- Sastroasmoro S. 2014. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. Edisi Ke-5. Jakarta: Sagung Seto.
- Sekaran SD, Ew CL, Subramaniam G, Kanthesh BM. 2009. Sensitivity of dengue virus NS-1 detection in primary and secondary infections. *African Journal of Microbiology Research*. 3(3): 105-10.
- Setrkraising K, Bongsebandhu-phubhakdi C, Voraphani N, Pancharoen C, Thisyakorn U, & Thisyakorn C. 2007. D-dimer as an indicator of dengue severity. *Asian Biomedicine*. 1(1): 53–7.
- Singhi S, Kissoon N, & Bansal A. 2007. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. *Journal de Pediatria*, 83(Suppl 2): S22–S35.

- 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 Jilid I Edisi VII. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Sukohar A. 2014. Demam berdarah dengue (DBD) Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. *Medula Unila*. 2(2). 1–15.
- Sun DS, King CC, Huang HS, Shih YL, Lee C C, Tsai WJ, et al. 2007. Antiplatelet autoantibodies elicited by dengue virus non-structural protein 1 cause thrombocytopenia and mortality in mice. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 5(11): 2291–9.
- Sutedjo, A. 2007. Mengenal penyakit melalui hasil pemeriksaan laboratorium. Yogyakarta: Medika Fakultas Kedokteran UGM.
- Suwandono A, Nurhayati, Parwati I, Rudiman PIF, Wisaksana R, Kosasih H, et al. 2011. Perbandingan nilai diagnostik trombosit, leukosit, antigen NS1 dan antibodi IgM antidengue. *J. Indon. Med. Assoc*. 61(8): 326-32.
- Sysmex-Europe. 2015. Fluorescence flow cytometry. Diakses dari: <http://www.sysmex-europe.com/academy/knowledge-centre/measurementtechnologies/fluorescence-flow-cytometry.html>. Diunduh pada 29 Mei 2017.
- Tricou V, Vu H, Quynh N, Nguyen C, Tran H, Farrar J, et al. 2010. Comparison of two dengue NS1 rapid tests for sensitivity, specificity and relationship to viraemia and antibody responses. *BMC Infection Diseases*. 10(142): 1-8.
- Turgeon M. 2004. *Clinical hematology theory and procedures*. Edisi ke-4. Boston: A Wolters Kluwer Company.
- World Health Organization. 2009. *Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control*. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. France: WHO Press.

World Health Organization. 2011. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. India: WHO Regional Publication SEARO.

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. *Journal of Clinical Microbiology* 38(3): 1053–7.

Zainah S, Wahab AHA, Mariam M, Fauziah MK, Khairul AH, Roslina I, et al. 2009. Performance of a commercial rapid dengue NS1 antigen immunochromatography test with reference to dengue NS1 antigen-capture ELISA. *Journal of Virological Methods*, 155(2): 157–60.