

Hubungan Hasil Pemeriksaan Antigen Non Struktural 1 (NS1) terhadap Gejala, Tanda Klinis dan Jumlah Trombosit pada Pasien Suspek Infeksi Dengue di RS Urip Sumoharjo

Ety Apriliana¹, Agustyas Tjiptaningrum², Muhamad Jyuldi Prayoga³

¹Bagian Mikrobiologi dan Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Penegakkan diagnosis infeksi dengue sejak dini sangat penting. Pemeriksaan antigen non struktural-1 dengue (NS1) dapat mendeteksi infeksi virus dengue lebih awal. Akan tetapi, tidak semua pusat layanan kesehatan, memiliki fasilitas laboratorium yang memadai untuk pemeriksaan NS1. Hitung trombosit dan gejala atau tanda klinis merupakan indikator yang menjadi dasar diagnosis pada pusat layanan kesehatan dengan fasilitas yang terbatas. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap gejala, tanda klinis dan jumlah trombosit pada pasien suspek infeksi dengue. 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. Pemeriksaan antigen NS1 dilakukan menggunakan metode *rapid immunochromatography test*. Pemeriksaan trombosit dilakukan menggunakan hemanalyzer. Gejala dan tanda klinis pasien didapatkan dari rekam medis pasien. 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. 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: dengue, NS1, trombosit

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

Abstract

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. 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. This study was aimed to determine the relationship between the NS1 antigen test result to symptoms, clinical signs and platelets count in patients with suspected dengue infection. This study used an observational analytic method with 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. NS1 antigen test performed using immunochromatography rapid test. Platelet examination performed using hemanalyzer. Clinical signs and symptoms obtained from medical records of patients. 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. 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.

Keywords: Dengue, NS1, platelet

Korespondensi: Muhamad Jyuldi Prayoga, S.Ked, alamat Jl. Bumimanti 4, Kampungbaru, Bandarlampung, HP 083160599172, e-mail jyuldip@yahoo.com

Pendahuluan

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.¹

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.^{2,3}

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 (di atas 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) dari sebesar 0,98% pada tahun 2013 menjadi 1,63% pada tahun 2014.⁴ 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.⁵ Syok dan gangguan organ telah terbukti menjadi faktor utama penyebab kematian pada infeksi dengue.^{6,7,8} 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 di bawah normal (150.000- 450.000/ μ l darah).^{9,10}

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.¹¹ 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.^{11,12}

Adanya pemeriksaan NS1 sangat bermanfaat karena dapat dilakukan terapi suportif dan pemantauan pasien dengan segera sehingga dapat mengurangi risiko komplikasi maupun kematian.¹³ 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

Tujuan Penelitian

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

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional* yang dilakukan pada bulan Mei-Desember 2016 di bagian Laboratorium Patologi Klinik dan rawat inap RS Urip Sumoharjo Bandarlampung.

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah pasien suspek infeksi dengue di RS Urip Sumoharjo Bandar lampung 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* dengan jumlah sampel pada penelitian ini adalah sebanyak 30 orang.

Kriteria eksklusi sampel penelitian meliputi pasien yang sedang mengonsumsi obat-obat yang mensupresi sumsum tulang, memiliki riwayat penyakit kelainan darah, penyakit koinsiden lain, misalnya demam tifoid, dan catatan medik tidak lengkap.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah hasil pemeriksaan antigen nonstruktural 1 (NS1). 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 dua gejala berikut: sakit kepala, nyeri retroorbital, mialgia, artralgia, *rash*, dan manifestasi perdarahan seperti petekie, uji torniket positif, dan perdarahan spontan.¹

Data primer diperoleh dengan melakukan pemeriksaan antigen NS1 dan jumlah trombosit di Laboratorium Patologi Klinik RS Urip Sumoharjo. Pemeriksaan antigen NS1 dilakukan dengan metode *rapid immunochromatography-test* memakai perangkat tes antigen NS1 dengue SD Bioline™. Data jumlah trombosit didapatkan dari hasil pemeriksaan darah lengkap pada sampel darah pasien yang diperiksa menggunakan *hematology analyzer*.

Data sekunder pada penelitian ini adalah gejala dan tanda klinis pada pasien suspek infeksi dengue yang diperoleh melalui

identifikasi dan pencatatan status pasien/rekam medis.

Data yang telah didapatkan oleh peneliti dianalisis secara bivariat menggunakan uji alternatif dari uji *chi square* yaitu uji *fisher's exact*. Uji *fisher's exact* digunakan karena data yang diperoleh tidak memenuhi syarat uji *chi square*, yaitu nilai *expected count* yang kurang dari 5 sebesar >20%.

Hasil Penelitian

Karakteristik Lama Demam pada Sampel

Karakteristik lama demam pada sampel dapat digambarkan pada tabel 1.

Tabel 1. Lama demam pada sampel

Demam Hari ke-	Frekuensi
1	1
2	9
3	10
4	2
5	8
Total	30
Mean	3,23
Median	3

Tabel 1 menunjukkan lama demam pada sampel dengan sampel terbanyak datang hari ke-3 demam dengan jumlah 10 orang, dan didapatkan *mean* sebesar 3,23 hari, serta nilai median 3.

Gambaran Hasil Pemeriksaan Antigen NS1 pada Pasien Suspek Infeksi Dengue

Hasil pemeriksaan antigen NS1 pada pasien suspek infeksi dengue digambarkan dalam tabel 2.

Tabel 2. Hasil pemeriksaan antigen NS1

Hasil Pemeriksaan NS1	Frekuensi	Persen
Negatif	10	33,3
Positif	20	66,7
Total	30	100

Tabel 2 menunjukkan hasil pemeriksaan NS1 positif pada 66,67% sampel dan negatif pada 33,3% sampel.

Karakteristik Hasil Pemeriksaan NS1 dan Lama Demam Pasien

Karakteristik hasil pemeriksaan NS1 dan lama demam pada sampel dapat digambarkan pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil pemeriksaan NS1 dan lama demam

Demam Hari ke-	Frekuensi	NS1 Positif	NS1 Negatif
1	1	1	0
2	9	8	1
3	10	6	4
4	2	2	0
5	8	3	5
Total	30	20	10

Tabel 3 menunjukkan bahwa frekuensi NS1 positif tertinggi yaitu pada sampel dengan demam hari ke-3 sebanyak 10 orang.

Gejala dan Tanda Klinis pada Pasien Suspek Infeksi Dengue

Berdasarkan hasil penelitian, gejala dan tanda klinis pada pasien suspek infeksi dengue digambarkan dalam tabel 4.

Tabel 4. Gejala dan Tanda Klinis pada Pasien Suspek Infeksi Dengue

Gejala dan Tanda Klinis Infeksi Dengue	Frekuensi	Persen
<2 gejala/tanda klinis infeksi dengue	9	30
≥2 gejala/tanda klinis infeksi dengue	21	70
Total	30	100

Tabel 4 menunjukkan pada 70% sampel terdapat ≥2 gejala/tanda klinis infeksi dengue, dan 30% lainnya dengan <2 gejala/tanda klinis infeksi dengue.

Gambaran Jumlah Trombosit Pada Pasien Suspek Infeksi Dengue

Berdasarkan hasil penelitian, gambaran jumlah trombosit pada pasien suspek infeksi dengue dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Gambaran jumlah trombosit pada pasien suspek infeksi dengue

Jumlah Trombosit	Frekuensi	Persen
>150.000/mm ³	5	16,7
<150.000/mm ³	25	83,3
Total	30	100

Tabel 5 menunjukkan pada 83,3% sampel didapatkan jumlah trombosit <150.000/mm³, dan 16,7% lainnya >150.000/mm³.

Derajat Keparahan Penyakit pada Sampel

Berdasarkan hasil penelitian, derajat keparahan penyakit dengue pada sampel dapat dilihat dalam tabel 6.

Tabel 6. Derajat keparahan penyakit pada sampel

Derajat Keparahan Penyakit	Frekuensi	Persen
DD	7	23,3
DBD <i>grade</i> I	20	66,7
DBD <i>grade</i> II	3	10
DBD <i>grade</i> III	0	0
DBD <i>grade</i> IV	0	0
Total	30	100

Tabel 6 menunjukkan derajat keparahan penyakit pada penelitian ini. 23,3% pasien didiagnosis demam dengue, 66,7% DBD *grade* I, dan 10% DBD *grade* II, serta tidak didapatkan sampel dengan DBD *grade* III dan IV.

Hubungan antara Hasil Pemeriksaan Antigen NS1 dengan Jumlah Trombosit

Hasil analisis hubungan antara hasil pemeriksaan antigen NS1 dengan jumlah trombosit dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Hubungan hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap jumlah trombosit

		Hasil Pemeriksaan Antigen NS1		Total	<i>p value</i>
		Positif	Negatif		
Jumlah Trombosit	<150.000/mm ³	19	6	25	0,031
	>150.000/mm ³	1	4	5	
Total		20	10	30	

Tabel 7 menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara hasil pemeriksaan antigen NS1 dengan jumlah trombosit dengan *p value* sebesar 0,031.

Hubungan Hasil Pemeriksaan Antigen NS1 dengan Gejala dan Tanda Klinis Infeksi Dengue

Hasil analisis hubungan antara hasil pemeriksaan antigen NS1 dengan gejala dan tanda klinis infeksi dengue dapat dilihat pada tabel 8.

Tabel 8. Hubungan hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap gejala dan tanda klinis infeksi dengue

		Hasil Pemeriksaan Antigen NS1		Total	<i>p value</i>
		Positif	Negatif		
Gejala dan Tanda Klinis Infeksi Dengue	≥2 gejala/ tanda klinis	16	5	21	0,115
	<2 gejala/ tanda klinis	4	5	9	
Total		20	10	30	

Tabel 8 menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara hasil pemeriksaan antigen NS1 dengan jumlah trombosit dengan *p value* sebesar 0,115.

Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian, dari 30 sampel yang diuji terdapat 20 sampel dengan hasil pemeriksaan NS1 positif dan 10 sampel lainnya negatif. Persentase trombositopenia yang terjadi pada seluruh sampel yang diuji cukup tinggi, yaitu sebesar 83,3%, sementara itu hanya 16,7% dari jumlah sampel yang jumlah trombositnya normal ($>150.000/\text{mm}^3$). Peneliti menggunakan kriteria diagnosis WHO (2011) dalam menentukan gejala dan tanda klinis infeksi dengue, yaitu demam disertai 2 atau lebih gejala/tanda: sakit kepala, nyeri retroorbital, mialgia, artralgia, rash, manifestasi perdarahan. Tabel 3 menunjukkan, 21 sampel memenuhi kriteria diagnosis gejala dan tanda klinis infeksi dengue dan 9 sampel lainnya memiliki gejala yang tidak spesifik dengan hanya terdapat <2 gejala/ tanda klinis.

Berdasarkan uji *fisher's exact* mengenai hubungan hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap jumlah trombosit, yang disajikan dalam tabel 7, diperoleh hasil *p value* sebesar 0,031. Nilai *p value* yang didapatkan lebih kecil dibandingkan nilai batas kemaknaan atau α ($\alpha=0,05$). Hal ini berarti H_0 ditolak atau dapat disimpulkan terdapat hubungan yang bermakna antara hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap jumlah trombosit pada pasien suspek infeksi dengue. Sementara itu, hasil uji *fisher exact* hubungan hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap gejala dan tanda klinis infeksi dengue, yang disajikan dalam tabel 8, didapatkan nilai *p* sebesar 0,115. Nilai *p* yang didapatkan lebih besar dibandingkan nilai α ($\alpha=0,05$), yang berarti H_0 diterima. Dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara hasil pemeriksaan antigen NS1 dengan gejala dan tanda klinis infeksi dengue.

Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Badave *et al* (2015) bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap jumlah trombosit dengan uji *chi square* didapatkan nilai *p* yaitu sebesar 0,0001.¹³ Penelitian lainnya oleh Santosh *et al* (2013) dan Kulkarni *et al* (2011) juga menunjukkan hubungan yang bermakna.^{14,15} Pada penelitian Santosh *et al*, dari 56 kasus NS1 positif, 50 kasus atau 89,28% kasus di antaranya terjadi trombositopenia. Sementara itu, penelitian yang dilakukan oleh Kulkarni *et al*, bertujuan untuk mengetahui hubungan trombositopenia dengan pemeriksaan serologis dan antigen NS1 dengue. Hasil penelitian Kulkarni *et al* menyatakan bahwa korelasi antara hasil pemeriksaan NS1 cukup signifikan, dengan *p value* <0,001. Akan tetapi, setelah dilakukan analisis lebih lanjut, diketahui bahwa hasil pemeriksaan antigen NS1 ditambah dengan pemeriksaan serologis (IgM-anti dengue) memiliki hubungan yang lebih signifikan terhadap terjadinya trombositopenia dibandingkan jika dilakukan pemeriksaan antigen NS1 saja.^{14,15}

Penegakkan diagnosis penyakit dengue selain penilaian secara klinis dan hematologi rutin juga diperlukan pemeriksaan laboratorium untuk mendeteksi virus. Saat ini pemeriksaan laboratorium untuk mendiagnosis virus dengue telah berkembang

pesat sehingga sensitivitas dan spesifisitas menjadi lebih baik dengan waktu pemeriksaan yang lebih cepat. Pemeriksaan antigen NS1 adalah salah satu pemeriksaan yang dapat mendeteksi infeksi virus dengue dengan lebih awal bahkan pada hari pertama onset demam.¹⁶ Antigen 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.¹² NS1 diproduksi oleh semua *flavivirus* dan berperan penting dalam proses replikasi dan kelangsungan hidup virus.¹⁷

Selama infeksi dengue, virus dengue dapat menginduksi terjadinya manifestasi klinis dengan spektrum yang bervariasi. Infeksi dengue biasanya menyebabkan trombositopenia baik dalam bentuk ringan dan berat.¹⁸ Trombositopenia merupakan salah satu kriteria yang digunakan WHO sebagai indikator untuk diagnosis dan mengetahui derajat keparahan klinis pada infeksi dengue. Berdasarkan pedoman diagnosis WHO (2011), indikator diagnosis trombositopenia pada infeksi dengue dideskripsikan sebagai jumlah trombosit <150.000 per mikroliter darah. Berdasarkan penelitian, jumlah trombosit mengalami penurunan yang signifikan pada hari ke-4 demam.^{1,19}

Antigen NS1 merupakan imunogen penting dalam patogenesis infeksi dengue dan berperan dalam terjadinya kebocoran plasma dan perdarahan pada infeksi dengue. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Duyen *et al* (2011) menyatakan bahwa tingginya kadar antigen NS1 pada hari ke-3 infeksi memiliki hubungan dengan terjadinya penurunan jumlah trombosit.²⁰ Terdapat berbagai macam mekanisme antigen NS1 dalam menginduksi terjadinya trombositopenia, diantaranya aktivasi dan penghancuran trombosit secara autoimun, disfungsi trombosit, dan infeksi secara langsung.¹⁸

Antigen NS1 menginduksi lisisnya trombosit yang dimediasi oleh aktivasi sistem komplemen sehingga menyebabkan penurunan jumlah trombosit di sirkulasi. Selain itu, terdapat reaksi autoantibodi dengan target awal NS1 yang menyerang trombosit dan fibrinogen.²¹ 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 lainnya, yaitu kapsid, protein M, dan protein E memiliki sekuens homolog dengan molekul koagulasi seperti thrombin, plasminogen dan *tissue plasminogen activator*.²² Beberapa bukti mengindikasikan bahwa antibodi terhadap protein NS1 juga dapat berikatan silang dengan trombosit dan sel endotel, yang selanjutnya dapat menginduksi terjadinya destruksi trombosit dan kerusakan endotel pada pasien infeksi dengue.²³

Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Rachman *et al* (2013) dan Cheng *et al* (2009) melaporkan bahwa antibodi anti-NS1 juga menyebabkan terjadinya disfungsi trombosit. Antibodi anti-NS1 akan mengikat dan menghambat aktivitas dari *Protein Disulfide Isomerase* (PDI) sehingga menyebabkan gangguan agregasi trombosit yang diinduksi oleh ADP. Ikatan antibodi anti-NS1 dengan PDI diakibatkan oleh adanya sekuens homolog antara residu asam amino 311-330 pada DENV NS1 dengan domain PDI, *thioredoxin*. Antigen NS1 dengue juga dapat mengikat dan menghambat aktivasi prothrombin, yang berkontribusi terhadap terjadinya perlambatan *aktivasi partial thromboplastin time* (APTT) dan perdarahan pada pasien dengue.^{24,25}

Pada penelitian ini juga didapatkan hasil bahwa tidak terdapat hubungan antara hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap gejala dan tanda klinis infeksi dengue. Pada tabel 8 menunjukkan terdapat 16 orang hasil dengan NS1 positif dengan ≥ 2 gejala dan tanda klinis infeksi dengue dan 4 orang NS1 positif akan tetapi gejala infeksi dengue tidak spesifik (<2 gejala/tanda). Pada pasien dengan hasil pemeriksaan NS1 negatif, terdapat 5 orang dengan gejala klinis positif dengue (≥ 2 gejala/tanda), dan 5 pasien dengan NS1 negatif lainnya memiliki gejala dengue negatif. Hasil tersebut dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya: lama demam atau onset infeksi, strain virus yang menginfeksi, jenis infeksi (primer atau sekunder), usia, dan jenis kelamin.

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Ahmed dan Shobha (2014) menunjukkan bahwa sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan antigen NS1 memiliki perbedaan berdasarkan lama demam pasien. Pada hari pertama demam, sensitivitas pemeriksaan NS1 tidak begitu tinggi, yaitu sebesar 50%. Hari ke-2 demam menunjukkan tingkat sensitivitas tertinggi yaitu 100%. Selanjutnya, menurun pada hari ke-3 menjadi 71,4%, dan 75% pada hari ke-4. Spesifisitas pemeriksaan NS1 memperlihatkan hasil yang cukup baik yaitu dengan tingkat spesifisitas 100%.²⁶ Sementara itu pada penelitian ini, didapatkan nilai *mean* dan *median* lama demam berturut-turut 3,323 dan 3. Pada 5 sampel NS1 negatif yang memiliki gejala dengue positif 2 orang diantaranya datang dengan demam hari ke-2, 1 orang pada hari ke-3 demam dan 2 orang lainnya pada hari ke-5 demam, serta jika diambil reratanya yaitu sebesar 4,25 hari. Berdasarkan hasil penelitian ini, juga terdapat 4 sampel dengan NS1 positif dengan gejala dengue negatif. Pada 4 sampel tersebut diantaranya 2 sampel datang pada hari ke-2 demam, dan 2 lainnya pada hari ke-3 demam. Pada hari-hari awal infeksi dengue manifestasi klinis mungkin tidak spesifik. Manifestasi perdarahan dan trombositopenia pada dengue umumnya muncul setelah hari ke-3 demam.²⁷

Sensitivitas hasil pemeriksaan antigen NS1 juga dapat dipengaruhi oleh tingkat viremia dan banyaknya NS1 yang disekresikan virus. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Duyen *et al* (2011) melaporkan bahwa terdapat perbedaan jumlah protein NS1 yang disekresikan berdasarkan strain virus yang menginfeksi *host*. Konsentrasi sNS1 jauh lebih tinggi pada infeksi DENV-1 dibandingkan DENV-2. Tingginya konsentrasi sNS1 dan tingkat viremia dapat mengakibatkan trombositopenia, hemokonsentrasi dan gejala yang lebih berat.²⁰

Jenis infeksi juga mempengaruhi gejala klinis yang muncul. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Pusparini (2004) diketahui bahwa gejala klinis pada infeksi dengue primer dan sekunder hampir sama tetapi pada infeksi dengue sekunder gejala perdarahan lebih sering dijumpai.²⁸ Selain itu, gejala klinis yang muncul dipengaruhi oleh usia pasien. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh

Kittigul *et al* (2007), manifestasi klinis infeksi dengue lebih sering muncul pada dewasa dibandingkan anak. Manifestasi klinis tersebut diantaranya petekie, melena, nyeri kepala, nyeri retroorbita, arthralgia, mialgia, nausea, dan muntah. Perubahan pada pemeriksaan laboratorium seperti hemokonsentrasi, trombositopenia, dan peningkatan alanin aminotransferase juga lebih tinggi pada dewasa dibandingkan anak.²⁹

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini, didapatkan simpulan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap gejala dan tanda klinis infeksi dengue pada pasien suspek infeksi dengue, dan terdapat hubungan yang bermakna antara hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap jumlah trombosit pada pasien suspek infeksi dengue.

Daftar Pustaka

1. WHO. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. India: WHO press; 2011.
2. Jawetz. Mikrobiologi kedokteran Jawetz, Melnick, & Adelberg's. Edisi 25. Jakarta: EGC; 2012.
3. Suhendro, Nainggolan L, Chen K, Pohan HT. 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; 2009. hal.2773-9.
4. Departemen Kesehatan RI. Profil kesehatan indonesia 2014. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015.
5. Mariko R, Alkamar A, Putra AE. Uji diagnostik pemeriksaan antigen nonstruktural 1 untuk deteksi dini infeksi virus dengue pada anak. J Sari Pediatri. 2014;16(2):121-7.
6. Singhi S, Kissoon N, Bansal A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. J de Pediatria. 2007; 83(2 Suppl): 22-35.
7. Moi ML, Tsutomu O, Shigeru T, Chang KL,

- Akira K, Makiko I, et al. Detection of dengue virus NS1 by using ELISA as a useful laboratory diagnostic method for dengue virus infection of international travelers. *J Travel Medicine*. 2013;20(3):185-93.
8. Parnavitane SA, Laksiri G, Achala K, Thiruni NA, Nilanka W, Chandima J, et al. Dengue NS1 antigen as a marker of severe clinical disease. *J BMC Infectious Diseases*. [internet]. 2014 [disitasi 31 Oktober 2014]; 14:570. Tersedia dari:<http://www.biomedCentral.com/1471-2334/14/570>.
9. Nasronudin. Terapi cairan pada demam berdarah dengue penderita dewasa. Dalam: Penyakit infeksi di Indonesia solusi kini & mendatang. Hadi U et al Surabaya. *J Airlangga*. 2007; 8(2):79-86.
10. Kassim FM, Izati MN, Rogayah T, Apandi YM, Saat Z. Use of dengue NS1 antigen for early diagnosis of dengue virus infection. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 2011;42(3):562-9.
11. Shu P, Huang J. Current advances in dengue. *J American Society for Microbiology*. 2004;11(4):642-50.
12. Libraty DH, Paul RT, Darren P, Timothy PE, Siripen K, Sharone G, et al. High circulating levels of the dengue virus nonstructural protein NS1 early in dengue illness correlate with the development of dengue hemorrhagic fever. *JID*. 2002; 186:1165-8.
13. Badave GK, Swaroop PA, Rao PN. Importance of NS1 antigen detection and its association with platelet count for early diagnosis of dengue virus infection. *J Int Curr Microbiol App Sci*. 2015; 4(3):779-84.
14. Santosh ST, Chincholkar VV, Kulkarni DM, Nilekar SL, Ovhal RS, Halgarkar CS, et al. A study of NS1 antigen and platelet count for early diagnosis of dengue infection. *J Int Curr Microbiol App Sci*. 2013; 2(12):40-4.
15. Kulkarni RD. Association of platelet count and serological markers of dengue infection-importance of NS1 antigen. *J Indian Med Microbiol*. 2011;29:359-62.
16. Da Costa VG, Marques SAC, Moreli ML. A meta-analysis of the diagnostic accuracy of two commercial NS1 antigen ELISA tests for early dengue virus detection. *J PLoS ONE*. 2014;9(4):1-12.
17. Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Nathan MB, Yoksan S, et al. Dengue: a continuing global threat Europe PMC Funders Author Manuscripts. *J Nat Rev Microbiol*. 2010;8(120):7-16.
18. Hottz E, Neal DT, Guy AZ, Andrew SW, Fernando AB. Platelets in dengue infection. *J Drug Discovery Today: Disease Mechanisms Drug*. 2011; 8:1-2.
19. De Azeredo EL, Monteiro RQ, De-Oliveira PLM. Thrombocytopenia in dengue: interrelationship between virus and the imbalance between coagulation and fibrinolysis and inflammatory mediators. *J Hindawi Publishing*. 2015; 9(7):1-16.
20. Duyen HT, Tran VN, Do TH, Vu TT, Hang NT, Kieu, Paul RY, et al. Kinetics of plasma viremia and soluble nonstructural protein 1 concentrations in dengue: differential effects according to serotype and immune status. *J Infect Dis*. 2011; 203(9):1292-300.
21. Sun DS, King CC, Huang HS, Shih YL, Lee CC, Tsai WJ, et al. Antiplatelet autoantibodies elicited by dengue virus non-structural protein 1 cause thrombocytopenia and mortality in mice. *J Thromb Haemost*. 2007; 5:2291-9.
22. Falconar AK. 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. *J Clin Vaccine Immunol*. 2007; 14:493-504.
23. Lin YS, Yeh TF, Lin CF. Molecular mimicry between virus and host and its implications for dengue disease pathogenesis. *J Experiment Biol Med*. 2011; 236:515-23.
24. Rachman A, Harahap AR, Whidhyasih RM. The role of anti-dengue virus NS-1 and anti-protein disulfide isomerase antibodies on platelet aggregation in secondary dengue infection. *J Acta Medica Indonesiana*. 2013; 45:44-8.
25. Cheng HJ, Lei HY, Lin CF, Luo YH, Wan SW, Liu HS, et al. Anti-dengue virus

- nonstructural protein 1 antibodies recognize protein disulfide isomerase on platelets and inhibit platelet aggregation. *J Molecular Immun.* 2009; 47:398–406.
26. Ahmed NH , Shobha B. 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.* 2014; 51:194-9.
27. Halstead B. Pathogenesis of dengue: dawn of a new era [version 1; referees: 3 approved]. *J F1000 Faculty Rev.* 2016; 1353:1-8.
28. Pusparini. Kadar hematokrit dan trombosit sebagai indikator diagnosis infeksi dengue primer dan sekunder. *J Kedokteran Trisakti.* 2004; 23(2):51-6.
29. Kittigul L, Pitakarnjanakul P, Sujirarat D, Siripanichgon K. The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection. *J Clin Virol.* 2007; 39(2):76-81.