



HUBUNGAN INFEKSI DENGUE SEKUNDER DENGAN DERAJAT KEPARAHAN INFEKSI DENGUE

Beni Wibowo¹

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Corresponding Author: Beni Wibowo, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.

E-Mail: beniwibowo.bw8@gmail.com

Received September 05, 2020; **Accepted** September 14, 2020; **Online Published** October 04, 2020

Abstrak

Dengue merupakan penyakit yang ditularkan melalui vektor yang tersering di seluruh dunia dengan manifestasi klinis dan gambaran laboratorium yang bervariasi. Seseorang dapat terinfeksi dengue sekunder oleh serotipe berbeda yang dapat bermanifestasi berat. Hasil-hasil penelitian menemukan perbandingan manifestasi klinis, kadar trombosit, enzim hati, albumin, titer virus, antibodi, dan sitokin antara infeksi dengue primer dan sekunder. Kasus berat dapat menyebabkan syok yang disebut sindrom syok dengue (SSD). Temuan-temuan ini mendukung hipotesis bahwa infeksi dengue sekunder oleh serotipe yang berbeda dapat meningkatkan derajat keparahan infeksi. Hal ini diperkirakan berkaitan dengan teori *Antibody Dependent Enhancement* (ADE). Belum ada terapi spesifik dalam penanganan dengue, namun prinsipnya adalah keseimbangan cairan.

Keywords : *Dengue ; Sindrom Syok Dengue ; Infeksi Sekunder*

PENDAHULUAN

Dengue merupakan penyakit yang ditularkan melalui vektor yang tersering di seluruh dunia [1]. Dengue merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus dengue (DENV) melalui vektor nyamuk. DENV diklasifikasikan dalam genus *Flavivirus* dengan famili *Flaviviridae*. Demam dengue (DD) terbatas hanya demam sebagai gejala utama, adapun demam berdarah dengue (DBD) kondisi mengancam jiwa yang ditandai dengan peningkatan permeabilitas kapiler, kebocoran plasma, perdarahan dan trombositopenia, juga dapat mengakibatkan sindrom syok dengue (SSD) [2]. Patogenesis SSD sendiri belum jelas diketahui, namun

kejadian SSD meningkatkan risiko kematian hingga 50 kali dibanding infeksi dengue tanpa syok [3].

Persebaran infeksi dengue sangat luas dengan angka kejadian yang tinggi. Diperkirakan terdapat 390 juta orang terinfeksi dengue setiap tahun dan 96 juta diantaranya menunjukkan manifestasi dengan berbagai derajat keparahan [4].

Seseorang dapat terinfeksi dengue lebih dari satu kali selama hidupnya. Angka kejadian infeksi dengue sekunder yang tinggi terjadi di negara yang endemik dengue. Patogenesis dengue berhubungan dengan respon imun yang dipicu oleh keberadaan virus

di dalam tubuh penderita. Infeksi primer biasanya bersifat ringan. Infeksi sekunder yang diakibatkan oleh serotipe yang berbeda atau infeksi bersamaan dengan serotipe lain menyebabkan infeksi yang berat [5]. Dengan mengetahui hubungan tingkat keparahan antara infeksi primer dan sekunder, maka akan didapatkan peningkatan kewaspadaan dan rencana terapi yang sesuai. Selain itu, dasar ini dapat digunakan dalam pengembangan vaksin dengue.

ISI

Penemuan hasil penelitian yang telah dikonfirmasi, dapat dibedakan secara jelas antara pasien infeksi dengue berat dengan infeksi ringan berdasarkan parameter-parameter klinis dan/atau laboratorium. Namun praktisnya pasien dengan infeksi dengue yang tidak parah dibagi menjadi dua subkelompok, yaitu pasien dengan tanda peringatan (*warning sign*) dan tanpa tanda peringatan. Harus sangat diperhatikan pasien dengan tanda peringatan dapat berkembang sakitnya menjadi kasus dengue yang berat [6].

Sedangkan kasus infeksi dengue berat dibagi menjadi 3 kriteria. Pertama, adanya kebocoran plasma berat sehingga dapat mengakibatkan sindrom syok dengue (SSD) dan akumulasi cairan yang menyebabkan gangguan pernafasan. Kedua, dikategorikan derajat berat jika ditemukan pendarahan. Kriteria ketiga, jika infeksi dengue mempengaruhi organ, seperti jika melibatkan hepar maka akan ada peningkatan AST atau ALT lebih dari sama dengan 1000, kesadaran terganggu jika melibatkan sistem saraf pusat (SSP), jantung, dan organ lainnya [7].

Dengue merupakan penyakit melalui vektor nyamuk yang diakibatkan oleh satu diantara 4 serotipe virus dengue (DENV-1, -2, -3, dan -4). Demam dengue dapat disebabkan oleh salah satu dari 4 serotipe virus dengue yang berhubungan secara genetik namun berbeda secara antigen [8]. Keempat

serotipe dapat masuk bersirkulasi menginfeksi individu di daerah endemik, sebab infeksi terhadap salah satu serotipe tidak memberikan proteksi jika terjadi infeksi oleh serotipe berbeda [9]. Oleh sebab itu, seseorang bisa terkena infeksi sebanyak 4 kali dikarenakan infeksi dengue dengan serotipe yang berbeda. Keempat serotipe dibedakan berdasarkan genetik dan antigen [10].

Infeksi dengue primer biasanya tidak bergejala atau bermanifestasi ringan. Jika terinfeksi oleh DENV dengan serotipe yang berbeda dari sebelumnya (infeksi dengue sekunder) akan bermanifestasi berat sebagai demam berdarah dengue (DBD) atau syok sindrom dengue (SSD). Kejadian DBD/SSD merupakan hasil dari mekanisme yang kompleks antara virus, genetik pasien, dan imun pasien [11].

Berdasarkan penelitian di Thailand, terdapat 18.8% kasus primer dan 42% kasus sekunder infeksi dengue yang berkembang menjadi kasus berat. Laporan lainnya menyatakan 77.7% kasus primer dan 94.4% kasus sekunder pada pasien yang terinfeksi dengue termasuk kategori Demam Berdarah Dengue. Pada penelitian yang sama, 17.3% kasus primer dan 50.4% dari kasus sekunder berkembang menjadi SSD. Penelitian lainnya bahkan melaporkan kasus SSD hanya dialami pasien dengan kasus infeksi dengue sekunder [12].

Sebuah penelitian di Paraguay membandingkan karakteristik infeksi primer dan infeksi sekunder terhadap serotipe pada saat terjadi epidemi tahun 2007. Epidemi ini utamanya disebabkan oleh DENV-1 dan DENV-2. Infeksi yang disebabkan DENV-1 secara gejala tidak jauh berbeda antara infeksi primer dan sekunder. Namun pada infeksi sekunder ditemukan kejadian nyeri perut (70%) yang lebih tinggi dibandingkan infeksi primer (42%). Berdasarkan pemeriksaan laboratoriumnya, terjadi peningkatan enzim hati dan hipoalbuminemia yang

signifikan berhubungan dengan infeksi sekunder. Atas dasar ini, maka pada infeksi sekunder terapi cairan harus menjadi perhatian utama. Selain itu, kecenderungan terhadap syok pun lebih tinggi pada infeksi sekunder. Sedangkan pada infeksi yang disebabkan oleh DENV-2, tanda-tanda berat seperti muntah, nyeri perut, dan perdarahan lebih sering terjadi pada infeksi sekunder. Selain itu, trombositopenia, peningkatan enzim hati, dan hipoalbuminemia juga lebih tinggi pada infeksi sekunder dibandingkan infeksi primer. Peningkatan risiko keparahan ini harus menjadi perhatian dalam peningkatan terapi cairan pada infeksi sekunder yang disebabkan oleh DENV-2 [13]. Selain itu, kejadian trombositopenia menjadi indikasi untuk profilaksis pemberian platelet [14].

Hasil penelitian lainnya menunjukkan titer virus pada serum pasien dengue sekunder jumlahnya 10 kali lebih tinggi dibandingkan serum pasien dengue primer yang dideteksi menggunakan *FcyR-expressing BHK Cells* [15].

Adapun penelitian menunjukkan saat seseorang terinfeksi DENV-2 setelah 3 bulan sebelumnya terinfeksi DENV-1, menunjukkan peningkatan kadar antibodi yang heterotipe [16]. Berdasarkan sebuah penelitian, kadar IgG pada kasus infeksi dengue primer hanya mengalami sedikit peningkatan. Hal ini terkadang membuatnya dimasukkan dalam klasifikasi seronegatif. Sedangkan pada kasus infeksi sekunder terjadi peningkatan kadar IgG lebih tinggi [17].

Sitokin juga memiliki peranan penting dalam patogenesis infeksi dengue, terutama DBD dan SSD. Diantara sitokin-sitokin yang terlibat, CXCL9, CCL17, dan CXCL5 menunjukkan adanya perbedaan antara kasus infeksi dengue primer dan sekunder. Pada minggu pertama infeksi, konsentrasi CXCL9 lebih tinggi pada kasus infeksi sekunder dibanding infeksi

primer, namun CCL17 lebih rendah pada kasus infeksi dengue sekunder dibanding kasus dengue primer. Pada minggu kedua, konsentrasi CXCL5 lebih tinggi pada kasus sekunder dibanding kasus primer [18].

Infeksi sekunder yang disebabkan oleh serotipe yang heterolog akan lebih berbahaya dibandingkan infeksi primernya, hal ini berkaitan dengan dasar teori *Antibody Dependent Enhancement* (ADE) [19]. Faktor utama kejadian ADE yang menyebabkan terpicunya reaksi silang antibodi non-netralisasi adalah infeksi primer pada pasien tersebut. Infeksi primer meningkatkan monosit/makrofag pada reseptor Fc gamma ($Fc\gamma R$). Sebaliknya, antibodi netralisasi akan menurunkan kadar viremia dan bersifat protektif terhadap infeksi [20].

Infeksi terhadap salah satu serotipe dengue selanjutnya akan kebal terhadap serotipe tersebut. Akan tetapi, mekanisme ini tidak membuat kebal terhadap serotipe yang lain. Kemudian infeksi dengan serotipe yang berbeda menghasilkan ikatan reaksi silang baru virus-antibodi yang non-netralisasi, meningkatkan fagositosis oleh sel mononuklear yang juga meningkatkan replikasi virus. Hasilnya adalah peningkatan muatan virus (*Viral Load*) yang berujung pada respon sitokin berlebihan sehingga sementara waktu permeabilitas mikrovaskular meningkat juga. Perubahan permeabilitas ini belum jelas diketahui mekanisme, namun lebih seperti pada perubahan secara fungsional daripada kerusakan secara strukturnya, dan tidak ada bukti inflamasi dalam kebocoran plasma. Kompleksitas mekanisme imunopatogenik ini menghasilkan perubahan permeabilitas vaskular dimana akibat mobilisasi cepat dari reaksi silang Sel T memori yang memicu dihasilkannya mediator biologis. Faktor lain yang terlibat dalam pengaturan ini termasuk virulensi virus, mimikri molekuler, dan kompleks imun dan/atau disregulasi komplemen mediasi, dan predisposisi

genetik. Semua menunjukkan korelasi dengan tingkat keparahan penyakit. Kemampuan netralisasi antibodi menjadi faktor kunci dalam etiopatogenesis penyakit. Bagaimana pun respon seluler imun juga penting. Hal ini dapat ditunjukkan bahwa limfosit T memori setelah infeksi primer meliputi keduanya dan reaksi silang serotipe-Limfosit T. Protein NS3 menjadi target utama dari sel CD4+ dan CD8+ [21].

Belum ada terapi yang spesifik dalam manajemen kasus dengue. Hal terpenting adalah mempertahankan keseimbangan cairan. Tatalaksana juga disesuaikan dengan derajat keparahan [22].

SIMPULAN

Kejadian infeksi dengue sekunder berhubungan dengan meningkatkan risiko derajat keparahan penyakit ini. Hal tersebut didukung dari temuan-temuan secara manifestasi klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium. Angka kejadian DBD dan DSS cenderung lebih sering diakibatkan oleh infeksi sekunder. Gejala yang menjadi perhatian seperti muntah, nyeri perut, dan perdarahan juga lebih banyak terjadi pada kasus infeksi sekunder. Selain itu, pada infeksi sekunder lebih sering terjadi trombositopenia, peningkatan enzim hati, dan hipoalbuminemia. Kadar sitokin pada minggu pertama menunjukkan CXCL9 lebih tinggi pada infeksi sekunder, sebaliknya CCL17 lebih tinggi pada infeksi primer. Namun pada minggu kedua ditemukan sitokin CXCL5 kadarnya lebih tinggi pada infeksi sekunder. Kemudian titer virus dan antibodi pun lebih tinggi pada infeksi sekunder. Hal ini menjadi bukti-bukti bahwa infeksi sekunder dengue yang disebabkan oleh serotipe berbeda dapat meningkatkan risiko derajat keparahan infeksi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Srikiatkachorn A, Mathew A, Rothman AL. Immune-mediated cytokine storm and its role

in severe dengue. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):563–74.

2. Wang WH, Lin CY, Chang K, Urbina AN, Assavalapsakul W, Thitithanyanont A, et al. A clinical and epidemiological survey of the largest dengue outbreak in Southern Taiwan in 2015. *Int J Infect Dis [Internet].* 2019;88:88–99. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.09.007>
3. Huy NT, Van Giang T, Thuy DHD, Kikuchi M, Hien TT, Zamora J, et al. Factors Associated with Dengue Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(9).
4. Bhatt S. et al. " Options Backdating " Era ? *HHS Public Access.* 2013;496(7446):504–7.
5. Changal KH, Raina AH, Raina A, Raina M, Bashir R, Latief M, et al. Differentiating secondary from primary dengue using IgG to IgM ratio in early dengue: An observational hospital based clinico-serological study from North India. *BMC Infect Dis [Internet].* 2016;16(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-2053-6>
6. World Health Organization. Recommendations for Treatment. Vol. 41, *Psychiatric News.* 2009. 29–29 p.
7. Hadinegoro SRS. The revised WHO dengue case classification: Does the system need to be modified? *Paediatr Int Child Health.* 2012;32(SUPP1):33–8.
8. Muller DA, Depelseñaire ACI, Young PR. Clinical and laboratory diagnosis of dengue virus infection. *J Infect Dis.* 2017;215(Suppl 2):S89–95.
9. Hakami, A. M. et al. Molecular Identification and Characterization of Different Dengue Virus Serotypes Reported in Jazan Area,

- Kingdom of Saudi Arabia. *J Exp Biol Agric Sci*. 2018;6(5):828–35.
10. Vicente CR, Herbinger KH, Fröschl G, Romano CM, Cabidelle A de SA, Junior CC. Serotype influences on dengue severity: A cross-sectional study on 485 confirmed dengue cases in Vitória, Brazil. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016;16(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1668-y>
 11. Malavige GN, Fernando N, Ogg G. Pathogenesis of Dengue viral infections. *Sri Lankan J Infect Dis*. 2011;1(1):2.
 12. Khurram M, Qayyum W, Hassan SJ ul, Mumtaz S, Bushra HT, Umar M. Dengue hemorrhagic fever: Comparison of patients with primary and secondary infections. *J Infect Public Health* [Internet]. 2014;7(6):489–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2014.05.005>
 13. Lovera D, Martínez-Cuellar C, Galeano F, Amarilla S, Vazquez C, Arbo A. Clinical manifestations of primary and secondary dengue in Paraguay and its relation to virus serotype. *J Infect Dev Ctries*. 2019;13(12):1127–34.
 14. Halstead S. Recent advances in understanding dengue [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research*. 2019;8:1–12.
 15. Taylor A, Foo SS, Bruzzone R, Vu Dinh L, King NJC, Mahalingam S. Fc receptors in antibody-dependent enhancement of viral infections. *Immunol Rev*. 2015;268(1):340–64.
 16. Halstead SB. Dengue Antibody-Dependent Enhancement: Knowns and Unknowns. 2014;1–18.
 17. Lam HM, Phuong HT, Vy NHT, Thanh NT Le, Dung PN, Muon TTN, et al. Serological inference of past primary and secondary dengue infection: Implications for vaccination. *J R Soc Interface*. 2019;16(156).
 18. Huang J, Liang W, Chen S, Zhu Y, Chen H, Mok CKP, et al. Serum Cytokine Profiles in Patients with Dengue Fever at the Acute Infection Phase. *Dis Markers*. 2018;2018.
 19. Soo KM, Khalid B, Ching SM, Chee HY. Meta-analysis of dengue severity during infection by different dengue virus serotypes in primary and secondary infections. *PLoS One*. 2016;11(5):4–14.
 20. Soegijanto S, Nuryandari S, Churrotin S, Sucipto TH. Fever As Indicator To Secondary Infection in Dengue Viral Infection. *Indones J Trop Infect Dis*. 2018;7(1):21.
 21. Sellahewa KH. The immunopathogenesis of dengue haemorrhagic fever. *Immunol Today*. 2012;4(2):46–9.
 22. Heilman JM, De Wolff J, Beards GM, Basden BJ. Dengue fever: A Wikipedia clinical review. *Open Med*. 2014;8(4):e105–15.