

GAMBARAN SEROLOGIS IgM – IgG CEPAT DAN HEMATOLOGI RUTIN PENDERITA DBD

(Features of IgM – IgG Rapid Serological Test and Routine Hematology Analysis of DHF Patients)

D. Irwadi*, M. Arif*, Hardjoeno*

ABSTRACT

The prevalence of Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) in South Sulawesi is still high. Proper and immediate management is important to reduce the disease morbidity and mortality. The aims of this study are to know the between correlate in stages of the disease and values of blood IgM-IgG, routine haematology analyses as well as infection status. A cross sectional study was done at Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar in January – June 2006. The diagnosis of DHF following WHO criteria (1999) and Immunocromatographic unit (ICT) for sera IgM-IgG have been conducted. From 83 collected samples, 37 male (44.6%) and female 46 (55.4%) ranged between age 6 months up to 47 year old. The decrease of trombocyte counts (mean $70.120/\mu\text{L}$) and increase of (mean 10.09%) were observed. Serological unit result showed 10 (12%) primary infections and 68 (82%) secondary infections. Immunoglobulin G could be detected in the second day of fever. The samples, 56 (67.5%) were stage I, 15 (18.1%) were stage II, and 12 (14.4%) were stage III or IV, that means there were correlation between infection status and disease's stages ($p < 0.01$). It can be concluded they routine blood analysis is still useful for diagnosis of DHF, because it was confirmed by rapid serological unit specifically for IgM-IgG in early phase of DHF. So they an adequate treatment came out in order to prevent severe case of the disease.

Key words: dengue hemorrhagic fever; routine blood analysis, rapid serological unit

PENDAHULUAN

Penyakit demam berdarah dengue (DBD) merupakan penyakit demam akut yang disebabkan oleh infeksi virus spesies *Flaviviridae*, yaitu genus *Flavivirus* dengan Den-1, Den-2, Den-3, dan Den-4 *serotype*, yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Gejala klinis berupa demam tinggi ($38-40^{\circ}\text{C}$) yang berlangsung 2–7 hari, dengan gejala perdarahan, berbentuk uji Rumpel Leede positif atau adanya bintik merah (purpura), garis merah, mimisan, perdarahan gusi, muntah darah dan tinja hitam, hepatomegali, nyeri otot dan persendian, renjatan yang ditandai oleh rasa nyeri perut, mual, muntah, penurunan tekanan darah, pucat, rasa dingin yang tinggi, terkadang disertai perdarahan dalam. Masa inkubasi berlangsung selama 4–6 hari.¹⁻³ Sekitar 2,5 miliar orang saat ini tinggal di area terjadinya transmisi DBD. Lebih 100 negara merupakan daerah endemik DBD. Diperkirakan 50 juta orang setiap tahun terinfeksi DBD. Kasus DBD pertama kali ditemukan di Manila, Filipina pada tahun 1953.^{1,4}

Di Indonesia sendiri pertama kali ditemukan di Surabaya pada tahun 1968. Sejak pertama kali

ditemukan, kasus DBD cenderung meningkat, baik dalam jumlah maupun luas wilayah yang terjangkau dan secara tersebar selalu terjadi kejadian luar biasa (KLB) setiap tahunnya. Berdasarkan jumlah kasus DBD dilaporkan di wilayah Asia Tenggara, Indonesia termasuk peringkat kedua setelah Thailand. Pada tahun 2005 dilaporkan jumlah kasus DBD 91089 orang atau angka kejadian (*Incidence Rate = IR*) 41,49% dan angka kematian 1214 orang atau angka kasus kematian (*Case Fatality Rate = CFR*) 1,33%. Di Sulawesi Selatan pada tahun 2005 *IR* 34,65% dan *CFR* 1,81% lebih tinggi dibandingkan pada tahun sebelumnya yakni pada tahun 2003 *CFR* 1,49% dan *IR* 31,05% dan tahun 2004 *CFR* 0,64% dan *IR* 29,7%.^{1,4-7}

Diagnosis infeksi virus dengue,¹ di samping gejala klinis, perlu ditunjang hasil uji darah di laboratorium. Gambaran khas hasil laboratorium DBD adalah terjadi peningkatan hematokrit (meningkat 20%, atau nilai hematokrit lebih 3,5 kali nilai Hb) disertai penurunan trombosit kurang dari $100.000/\mu\text{L}$. Perubahan ini sering terjadi pada hari ke-3 hingga ke-5 panas. Pemeriksaan penunjang lain yang sering dilakukan adalah uji untuk mengenali antibodi spesifik virus dengue baik imunoglobulin

* Bagian Patologi Klinik FK. Unhas-RS Dr Wahidin Sudirohusodo Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar Telp. 0411-586010-582678

M (IgM) anti dengue untuk infeksi dengue primer maupun imunoglobulin G (IgG) untuk diagnosis infeksi dengue sekunder. Pemeriksaan serologis antibodi IgM anti dengue ataupun IgG anti dengue akan mempertajam diagnosis DBD.^{1,8-10} Pembagian derajat DBD ditentukan berdasarkan kriteria WHO tahun 1999,¹ yaitu Derajat I: Demam disertai gejala tidak khas dan gejala satu-satunya ialah perdarahan dengan hasil uji Rumpel Leede positif, Derajat II: Demam disertai perdarahan di kulit atau perdarahan di tempat lainnya, Demam III: Kegagalan peredaran darah ditandai dengan nadi cepat dan lembut, tekanan nadi menurun (< 20 mmHg) atau hipotensi, lebam sekitar mulut, ekstremitas dingin dan lembab dan tampak gelisah, Derajat IV: renjatan berat, nadi tidak teraba dan tekanan darah tidak terukur.

Studi epidemiologi di Asia Tenggara menunjukkan bahwa kasus DBD atau *sindroma renjatan (syok) dengue* (SSD) banyak terjadi selama infeksi sekunder, yaitu serotipe virus yang berbeda daripada virus penyebab infeksi primer. Oleh karena itu penting membedakan infeksi dengue primer atau sekunder untuk prognosis DBD yang lebih baik dan tidak hanya sekedar menemukan hasil positif atau negatif infeksi dengue.^{10,11}

Tujuan penelitian ialah: 1) menentukan distribusi sampel berdasarkan umur, jenis kelamin, derajat DBD dan serologis dengue IgM-IgG, 2) menilai gambaran hematologis rutin sebagai penunjang diagnosis DBD, 3) menilai hubungan antara derajat DBD dan status infeksi dengue.

Manfaat penelitian ialah mendapatkan sarana diagnosis DBD lebih cepat dan tepat sebagai upaya pencegahan perjalanan penyakit DBD ke arah yang lebih berat (SSD).

BAHAN DAN METODE

Subyek penelitian ialah rekam penderita DBD di bagian Catatan Medik RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Kriteria sampel penderita: semua umur, yang dirawat inap, diagnosis DBD berdasarkan kriteria,¹ dan diperiksa serologis dengue IgM-IgG.

Bahan dan cara meneliti dilakukan secara kerat lintang (*cross sectional*) pada periode Januari 2006 sampai dengan Juni 2006 terhadap penderita DBD, uji hematologi rutin dilakukan dengan menggunakan alat Sysmex KX-21 dan uji serologis menggunakan *Dengue Duo Rapid* Uji IgM-IgG Panbio dengan metode Imunokromatografi.

Analisis data diolah dan disajikan dalam bentuk tabel dan gambar, dianalisis secara statistik menggunakan *Statistical Program for Social Science (SPSS) for Windows versi 11,5*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sampel telitian diperoleh sebanyak 83 orang, terdiri atas laki-laki 37 orang (44,6%) dan perempuan 46 orang (55,4%) dengan rentang usia antara 6 bulan sampai 47 tahun dengan rerata 13,08 tahun, yang terbagi dalam 5 kelompok umur atau tahun. Didasari uji serologis dengue IgM dan IgG didapatkan IgM positif 10 orang (12%), IgG dengan IgM positif atau negatif 68 orang (82%) dan yang tidak terkenali oleh IgM maupun IgG atau hasil negatif 5 orang (6%). Derajat DBD berdasarkan kriteria¹ didapatkan derajat I, 56 orang (67,5%), derajat II, 15 orang (18,1%), derajat III, 10 orang (12%) dan derajat IV, 2 orang (2,4%). Seperti terlihat di Tabel 1.

Tabel 1. Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin, umur, uji serologis dan derajat DBD

Variabel		N (83)	%
Jenis Kelamin	Laki-laki	37	44,6
	Perempuan	46	55,4
Umur	0 – <1	3	3,6
	1 – <5	4	4,8
	5 – <10	26	31,3
	10 – <15	19	22,9
	>15	31	37,3
Serologi	IgM (+)	10	12
	IgM (+)	48	57,8
	IgM (+) & IgG (+)	20	24,1
	IgM (–) & IgG (–)	5	6
Derajat DBD	I	56	67,5
	II	15	18,1
	III	10	12
	IV	2	2,4

Didasari hasil telitian tersebut jumlah laki-laki lebih sedikit dibandingkan dengan perempuan. Pada penelitian sebelumnya mendapatkan hasil yang sebaliknya dengan perbandingan 1,14 : 1 sampai 1,4 : 1. Laporan tahunan Dinas Kesehatan Propinsi Sulawesi Selatan, kasus DBD dalam 2 tahun terakhir (2004–2005) perbandingan (proporsi) perempuan lebih besar. Perbedaan jenis kelamin tak berpengaruh terhadap berat ringan DBD. Jumlah kasus menurut golongan umur, perbandingan (proporsi) kelompok umur 5–15 tahun (54,2%) lebih besar dibandingkan dengan usia golongan >15 tahun (37,3%). Perbandingan (proporsi) kasus DBD per kelompok umur di Indonesia tahun 1993–1997 tertinggi pada usia < 15 tahun, sedangkan pada tahun 1997 sampai sekarang telah mulai bergeser ke usia >15 tahun (Ditjen PPM-PLP Depkes RI, 2005).^{8,9}

Pada pemeriksaan hematologi rutin penderita DBD tersebut didapatkan hasil sebagai berikut, terlihat di Tabel 2.

Tabel 2. Gambaran hasil pemeriksaan hematologi rutin penderita DBD

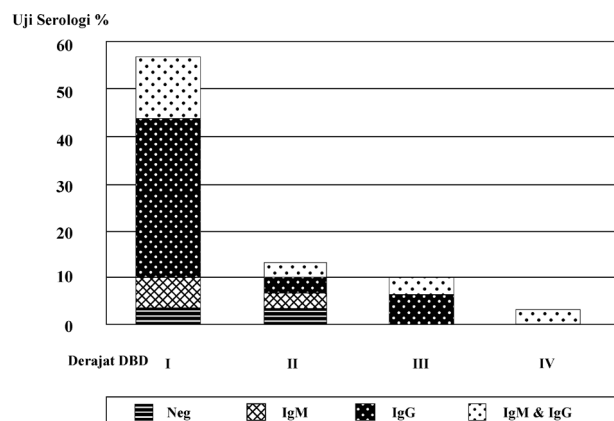
Variabel	Min	Max	Mean
Hb	4,60	18,60	13,05 g/dl
Trombosit	5.000	163.000	70.120/mm ³
Leukosit	600	18.000	4.420,48 mm ³
Hematokrit	16,2	54,30	43,09%
MCV	68	110	82,77 mm ³
MCH	21	36,60	27,60 pg
MCHC	27,80	37,50	33,29 g/dl
Limposit	5,40	44,20	25,73%
Monosit	0,90	27,60	10,09%
Granulosit	33,40	91,40	64,40%
PCT	0,004	0,960	0,170%
PDW	3	32	12,38%
MPV	6,60	13	9,04mm ³
RDW	2,90	17,10	13,56%

Kasus DBD yang rawat inap di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar menunjukkan nilai trombosit rerata 70120/ μ l (kriteria WHO <100.000/ μ l), nilai tersebut menunjang diagnosis DBD dengan rerata pemeriksaan hari ke 5 masa demam. Sugianto dkk,¹² dalam penelitiannya terhadap perubahan jumlah trombosit di penderita DBD melaporkan penurunan jumlah trombosit (<100.000/ μ l) terjadi pada hari ke 3–7, dengan jumlah rata-rata dan terbanyak pada hari ke 5 demam. Penurunan jumlah trombosit disebabkan gangguan fungsi, dan jumlah trombosit akibat pembentukan ragam himpunan (kompleks) imun sebagai reaksi antigen virus dengue. Gangguan jumlah trombosit akibat tekanan (depresi) sumsum tulang, penghancur trombosit dalam sistem retikuloendotel dan peningkatan pemakaian trombosit, sedangkan gangguan fungsi disebabkan kerusakan endotelium vaskuler dan sekresi ADP yang meningkat. Hal tersebut menyebabkan penggumpalan trombosit.

Di kasus DBD yang diteliti, 75 orang (90%) penderita, menunjukkan peningkatan hematokrit >20% (terjadi hemokonsentrasi akibat kebocoran plasma intravaskuler), terutama pada derajat II–IV. Dan beberapa kasus peningkatan hematokrit dalam batas nilai normal (37–48%), didapatkan nilai rerata 43,09% (lihat Tabel 2).^{1,10–12} Disamping pemeriksaan darah lengkap, uji laboratorium yang dilakukan yakni uji serologis (pembentukan antibodi anti dengue) dengan menggunakan metode imunokromatografi dalam bentuk kaset. Dipilihnya metode tersebut karena mudah, tidak memerlukan alat khusus, serum tunggal dan hasil diperoleh dalam waktu yang singkat, serta nilai sensitifitas dan spesifitasnya cukup tinggi 97,7% dan 92,6%.^{10,13}

Di Gambar 1 terlihat hasil uji serologis terhadap derajat DBD. Infeksi primer (IgM positif) terdapat di 10 orang (12%) dan infeksi sekunder (IgG positif dengan IgM positif atau negatif) 68 orang (82%). Infeksi primer pada penelitian tersebut hanya terdapat di DBD derajat I dan II, sedangkan derajat III dan IV

tidak ditemukan. Pembagian infeksi sekunder pada masing-masing derajat DBD cukup besar bahkan pada derajat III dan IV hanya terdapat infeksi sekunder. Rachmawati,¹⁴ melaporkan hasil penelitiannya bahwa distribusi infeksi primer hanya ditemukan DBD derajat I dan II. Di infeksi dengue sekunder terjadi peningkatan titer antibodi IgG secara tiba-tiba sehingga dengue sekunder umumnya memberikan gejala klinis yang berat.¹²



Gambar 1. Derajat DBD terhadap uji serologis

IgM positif dengan IgG negatif menunjukan jalannya (proses) infeksi primer dan jumlahnya lebih sedikit dibandingkan dengan infeksi sekunder (IgG positif dengan IgM positif atau negatif). Infeksi primer sering bersifat subklinis atau dapat menyebabkan penyakit demam yang membatasi sendiri (*self-limited*), sehingga kasus rawat inap di rumah sakit cenderung kurang dibandingkan dengan infeksi sekunder yang gejala penyakitnya lebih berat dan dapat mengarah ke DSS. Rahmawati,¹⁴ meneliti pada beberapa tahun sebelum melaporkan kasus infeksi dengue sekunder pembagiannya lebih besar dibandingkan dengan infeksi dengue primer. Peningkatan pengetahuan masyarakat terhadap penyakit DBD sangat membantu dalam menemukan kasus baru DBD dan ini mengurangi risiko penyakit menjadi lebih berat oleh karena penanganan dapat segera dilaksanakan. Hasil penelitian menunjukkan derajat I DBD (67,5%) lebih banyak dibandingkan derajat II, III, IV.^{14–16}

Pada penelitian tersebut IgM terkenali pada hari ke 4–7 dengan rerata 4,9, sedangkan IgG terkenali mulai pada hari ke-2 demam. IgM anti dengue merupakan tanggap antibodi primer di penderita yang terinfeksi virus dengue untuk pertama kali, hal tersebut dapat ditemukan setelah sakit pada hari ke 3–6. Kadar IgM meningkat selama 1–3 minggu dan bertahan sampai 3 bulan, sedang IgG baru muncul setelah sakit hari ke-14. Di infeksi dengue sekunder, antibodi yang pertama kali terbentuk adalah IgG dan sudah dapat ditemukan sejak awal sakit atau

sekitar hari sakit ke-2 dan dapat bertahan lama hingga seumur hidup. IgM bila ditemukan kadarnya akan lebih rendah dan biasanya tidak melebihi kadar IgG.^{10,11,13}

Berdasarkan uji statistik atau Spearman terdapat hubungan bermakna antara status infeksi dengue dan derajat DBD ($p < 0,01$). Hasil tersebut terjadi bila situasi epidemik yang memerlukan pelayanan kesehatan segera pada periode awal sakit, maka pemeriksaan serologis terutama IgG dapat berguna sebagai pertanda untuk menentukan terjadinya renjatan DBD. Hanya saja, walaupun mudah dilaksanakan, pembiayaannya masih cukup mahal untuk dilakukan di sebagian penderita di Indonesia.

SIMPULAN DAN SARAN

Pemeriksaan hematologis rutin merupakan perhitungan untuk menilai berat DBD, dan uji serologis dapat digunakan sebagai pengenalan dini penyakit DBD, terutama pada infeksi sekunder. Penanganan DBD terutama infeksi sekunder harus diwaspadai, kecenderungan ke arah DSS lebih besar. Dengan demikian uji serologis sebaiknya dilakukan sebagai sarana diagnosis dini DBD dan perhitungan untuk penanganan penderita. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menekan angka kesakitan maupun kematian penderita akibat penyakit DBD.

°C)

Tujuan penelitian ialah: 1) menentukan distribusi

SNKM. Hiperkolesterolemia dengan kadar > 250 mg/dl biasanya ditemukan dan dapat menetap 1 sampai

female, with the most frequent age range from 30–40 years (34.4%). Of the patients, 2 (6.3%) have normal GFR, 6 (18.8%) with

Key words: (delayed CRS.³

Dr. Dr.

(NTP). Penelitian tersebut menunjukkan kenaikan

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Dengue Haemorrhagic Fever: diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva, WHO, 1999.
2. Hendarwanto. Dengue, Ilmu Penyakit Dalam Jilid I, Jakarta, Balai Penerbit FKUI, 1998; 417–26.
3. Sudarmo SP. Masalah Demam Berdarah Dengue di Indonesia, Jakarta, Balai Penerbit FKUI, 2004; 1–12.
4. Sudrajat SB. Demam Berdarah Dengue, <http://www.geocities/mitra sejati.2000/dbd.html>
5. World Health Organization. Situation of Dengue / Dengue Haemorrhagic Fever in WHO The South-East Asia Region. Geneva, WHO, 2005.
6. Demam Berdarah. Pdf, <http://www.litbang.depkes.o.id/maskes>. (accessed 05, 2006)
7. Hardjoeno. Interpretasi klinik IgM dan IgG Virus Dengue dalam Kumpulan Makalah Simposium Penanganan Infeksi Virus Dengue, Surakarta, 2006.
8. Dirjen PPM PLP Departemen Kesehatan RI, jumlah penderita dan meninggal kasus DBD, 2005.
9. Palu MB. Situasi terkini penyakit DBD di Propinsi Sulawesi Selatan, Dinas Kesehatan Propinsi Sulawesi Selatan, 2004.
10. Aryati. Diagnosis Laboratorium DBD Terkini, Medical Journal Kesehatan, 2004; 4(5).
11. Tahono. Manifestasi Infeksi Virus Dengue dari Aspek Laboratik dalam Kumpulan Makalah Simposium Penanganan Infeksi Virus Dengue, Surakarta, 2006.
12. Sugianto D, Samsi TK, Wulur H. Perubahan jumlah trombosit pada Demam Berdarah Dengue, Cermi Dunia Kedokteran, 2000; 13(5).
13. Setyowati ER, Aryati, Prihatini, Probahoesodo. Evaluasi Pemeriksaan Imunokromatografi untuk mendeteksi Antibodi IgM dan IgG DBD Anak, Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory, 2006; 12(2): 88–91.
14. Rahmawati M, Rusli B, Hardjoeno. Gambaran Serologis (IgM, IgG) penderita DBD dengan Dengue Rapid Uji, 2001.
15. Suroso, Chishantoro T. Informasi Produk Panbio Dengue Fever Rapid Strip IgM dan IgG, Ed 2, Jakarta, PT Pasific Biotekindo Intralab, 2004; 3–16.
16. Dengue Duo IgM dan IgG Rapid Cassete, Panbio, 2004.

untuk: 1) menentukan kategori parameter tes

Hb, CD4 dan TLC HIV/AIDS

dan penurunan kesadaran (sindrom syok dengue = SSD).² Hemagglutination Inhibition (HI) masih merupakan uji baku emas serologi menurut WHO. Uji ini sensitif namun membutuhkan pasangan serum fase akut dan konvalesen serta tidak spesifik karena sering terjadi reaksi silang dengan infeksi flavivirus lainnya.^{4,5}