

ABSTRAK

Latar Belakang: Demam Dengue/Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan “reemerging disease” penyakit tropik di dunia. Penyakit ini disebabkan oleh empat macam virus yang ditransmisikan oleh nyamuk aedes aegypti. DBD dan Dengue Shock Syndrome (DSS) mempresentasikan beratnya spektrum penyakit ini. Kondisi tersebut jika tidak dikelola dengan tepat akan menyebabkan suatu kematian. Mekanisme yang melibatkan patogenesis DBD/DSS masih belum jelas. Pada saat ini terdapat beberapa mekanisme yang menerangkan respon autoimun terhadap infeksi virus. Mekanisme terbaru untuk menjelaskan respon autoimun oleh infeksi virus termasuk diantaranya molecular mimicry, bystander activation dan viral persistence. Selama ini secara klinis WHO telah merumuskan penurunan trombosit dan peningkatan hematokrit sebagai diagnostik pada DBD. Beberapa penelitian terbaru membuktikan bahwa DBD disebabkan oleh fenomena autoimun yang dicetuskan infeksi virus dengue. Berdasarkan hal yang dikemukakan diatas dapat diajukan suatu pertanyaan bahwa proses autoimun khususnya antibodi NS 1, turut berperan terhadap memberatnya DBD.

Metode Penelitian: Penelitian nested case control terhadap pasien DBD derajat I dan II berdasarkan kriteria WHO 1997, yang menjalani rawat inap di RSPAD Gatot Soebroto dalam kurun waktu Januari 2012 – Desember 2014. Pengambilan sampel yang dilakukan dengan metode sampling konsekutif. Untuk kelompok kasus (DBD derajat III/DSS) dilakukan secara total sampling, sedangkan untuk kelompok kontrol (DBD derajat I/II) dilakukan secara random dengan menggunakan perangkat lunak Epicalc 2000. Data dianalisis terhadap perbandingan kadar antibodi IgM dan IgG anti NS1 antara pasien DBD yang memberat dan tidak memberat dengan uji t tidak berpasangan dengan alternatif uji Mann-Whitney. Korelasi kadar NS1 dengan kadar trombosit diuji dengan korelasi Pearson. Kemudian dilakukan uji probabilitas melalui uji multivariat beberapa parameter memberatnya DBD.

Hasil: Dari hasil penelitian ini pada kelompok kasus didapatkan karakteristik pemberatan DBD dengan rerata trombosit awal 59.500 U/L dan rerata trombosit hari ke 4-5 perawatan 28.500 U/L. Didapatkan hubungan yang bermakna antara memberatnya demam berdarah dengan tanda dan gejala sebagai berikut: adanya nafsu makan menurun (p 0,007), Hepatomegali (p 0,009), penurunan tekanan darah sistolik (p 0,037). Analisis hubungan Antibodi NS1 dengan trombositopenia dan kadar TNF α pada DBD berat, dilakukan secara proporsional. Didapatkan proporsi Ig M Anti NS1 (+) terhadap trombosit > 50.000 sebesar 33,3% dibandingkan terhadap trombosit < 50.000 sebesar 27,3%. Proporsi TNF α (+) terhadap trombosit > 50.000 sebesar 33,3% dibandingkan terhadap trombosit < 50.000 sebesar 20,0%. Proporsi Ig M Anti NS1 (+) lebih banyak pada kelompok kontrol (DBD Derajat I) sebesar 78,7% dibandingkan kelompok kasus (DBD Derajat III/DSS) sebesar 30,4% (p < 0,001, OR 0,12). Setelah dilakukan analisis multivariat dan uji probabilitas, ditemukan proporsi yang bermakna diantara

paramater parameter memberatnya DBD yaitu trombosit $< 50.000 \mu\text{L}$, SGPT >40 U/L, Leukosit $< 4.500 \mu\text{L}$ dengan Ig M Anti NS1 positif dan Ig G Anti NS1.

Kesimpulan: Antibodi Ig M Anti NS1 positif secara proporsional ditemukan lebih besar pada kelompok kontrol (DBD derajat I/II) dengan ($p < 0,001$, OR 0,12). Berdasarkan analisis multivariat hal ini berkaitan juga pada parameter-parameter yang menandakan memberatnya DBD seperti nilai trombosit, SGPT dan nilai leukosit. Ig M Anti NS1 positif tidak dapat menjadi prediktor memberatnya DBD, namun dapat merupakan faktor proteksi terhadap memburuknya klinis DBD.

Kata Kunci : Antibodi NS1 – DBD – Trombositopenia

ABSTRACT

Background: Dengue Hemorrhagic Fever is a “*reemerging disease*” found in the tropics. It is caused by 4 types of viruses transmitted by the *Aedes aegypti* mosquito. Dengue Haemorrhagic Fever (DHF) and Dengue Shock Syndrome (DSS) are the true spectrum of the disease. When a patient with either DHF or DSS is not handled well, death may result. The mechanism of the DBD/DSS pathogenesis is still unclear. Currently, there are several mechanisms that explain the auto-immune response of the viral infection, such as: molecular mimicry, bystander activation dan viral persistence. So far, clinically, according to the WHO, the decrease of trombocyte and the increase of hematocrite may be diagnosed as DHF. Several new researches prove that DHF is caused by an auto-immune phenomena sparked off by a dengue viral infection. Based on the above, does NS1 auto-immune antibody play a significant role in the severity of DHF.

Method: The *nested case control* study on DHF grade I and II based on the WHO 1997 criteria, was made at Indonesia Army Central Hospital Gatot Soebroto from January 2012 - December 2014. The method of sampling was based on consecutive sample. For DHF grade III/DSS group it was total sampling, whereas for DHF grade I/II group, it was at random using Epicalc 2000 Software. An analysis of the antibody of IgM and IgG anti NS-1 between severe and non-severe DHF patients was made, unpaired with alternative Mann-Whitney. The correlation between NS1 and thrombocyte content is tested again using Pearson. It is followed by a probability test via a multivariate test of DHF severity.

Results: The investigation shows that there is a severe DHF with an average thrombocyte of 59.500 U/L at the early of treatment and an average of 28.500 U/L for day 4-5 of treatment. The severity of dengue fever is very much related to its signs and symptoms as follows : decrease in appetite (p 0,0007), hepatomegaly (p 0,009), decrease in systolic blood pressure (p 0,037). A proportional analysis was made of the NS1 antibody and thrombocytopenia and the TNF α content on severe DHF. Obtained proportion of Ig M Anti NS1 (+) to platelets > 50,000 33.3% compared to platelets < 50,000 27.3%. Proportion of TNF α (+) to platelets > 50,000 33.3% compared to platelets < 50,000 for 20.0%. Proportion Ig M Anti NS1 (+) more in the control group (DHF grade I) amounted to 78.7% compared to the case group (grade III DHF/DSS) of 30.4 % (p < 0.001, OR 0, 12) . After multivariate analysis and probability test, it was found that a significant proportion among DHF parameters namely platelet count < 50,000 μ L, ALT > 40 U/L , Leucocyte < 4,500 μ L with positive results of Ig M Anti NS1 and Ig G Anti- NS1.

Conclusion: IgM antibody positive Anti NS1 proportionally found to be greater in the control group (DHF grade I/II) with (p < 0.001 , OR 0.12). Based on multivariate analysis it also related to the parameters that indicate worsened DHF like decreased platelets value, ALT and decreased leucocyte. Ig M Anti NS-1 could not be a positive predictor of severe DHF, but it can be a protective factor against clinical worsening of DHF.

Key Words: NS I Antibody – DHF – Thrombocytopenia