

Hubungan antara Lama Demam dengan Hasil Pemeriksaan Kualitatif IgM dan IgG pada Pasien Demam Berdarah Dengue (DBD) di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie tahun 2018

The Relationship between the Length of Fever Period with the Qualitative Test Results of IgM and IgG in Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) Patients at Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Hospital in 2018

Rahmat Satriadi*, Joni Tampe Parinding, Agustina Arundina Triharja Tejoyuwono, dan Diana Natalia

Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak

Jl. Prof.Dr.H. Hadari Nawawi, Pontianak, 78124, Kalimantan Barat, Indonesia

INFO ARTIKEL

Article History:

Received: 9 Dec. 2020

Revised: 20 April 2020

Accepted: 30 April 2020

Kontribusi:

Rahmat Satriadi berperan sebagai kontributor utama. Joni Tampe Parinding, Agustina Arundina Triharja Tejoyuwono, dan Diana Natalia sebagai kontributor anggota

Keywords:

Dengue Hemorrhagic Fever, IgG dengue, IgM dengue, Length of fever

Kata kunci:

Demam Berdarah Dengue, IgG dengue, IgM dengue, Lama demam

ABSTRACT / ABSTRAK

Dengue hemorrhagic fever (DHF) is a disease caused by the dengue virus transmitted by the Aedes spp mosquito as a vector. Dengue virus infection can stimulate IgM and IgG-specific antibodies. Determination of the length of the fever period in the serological test of DHF is believed in optimizing the result. This study aimed to determine the relationship between the length of fever with qualitative test results of IgM and IgG in dengue hemorrhagic fever (DHF) patients at Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Hospital in Pontianak, West Kalimantan Province. An observational analytical study was used with a cross-sectional approach. The method of selecting samples is non-probability sampling using consecutive sampling. A total of 61 samples were involved in this study. Data were collected from medical records and analyzed by the Mann-Whitney test. Statistical analysis revealed that there is no significant relationship between the length of fever with qualitative test results of IgM ($p=0,869$) and IgG ($p=0,528$). However, IgM and IgG could be biological markers of dengue infection and related to the pathogenicity level of the DHF patients.

Demam berdarah dengue (DBD) merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus dengue melalui vektor nyamuk *Aedes spp*. Infeksi virus dengue dapat menstimulasi munculnya antibodi spesifik IgM dan IgG. Penentuan lama demam saat melakukan pemeriksaan serologi dapat berperan dalam mengoptimalkan hasil pemeriksaan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara lama demam dengan hasil pemeriksaan kualitatif IgM dan IgG pada pasien DBD di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Sultan Syarif Mohamad Alkadrie, Pontianak, Kalimantan Barat. Penelitian ini bersifat analitik observasional dengan pendekatan potong lintang. Cara pemilihan sampel adalah *non-probability sampling* dengan menggunakan *consecutive sampling*. Jumlah sampel adalah 61 pasien. Pengumpulan data menggunakan rekam medik dan dianalisis dengan uji *Mann-Whitney*. Analisis statistik membuktikan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara lama demam dengan hasil pemeriksaan kualitatif IgM ($p=0,869$) dan IgG ($p=0,528$). Namun demikian, IgM dan IgG tetap merupakan penanda biologis infeksi dengue dan dapat terkait dengan prediktor keparahan penyakit pada pasien DBD.

© 2021 Jurnal Vektor Penyakit. All rights reserved

*Alamat Korespondensi : email : rahmatsatriadi@student.untan.ac.id

PENDAHULUAN

Demam berdarah dengue (DBD) adalah penyakit arbovirus yang menginfeksi manusia. Vektor utama penyakit ini adalah nyamuk *Aedes aegypti*.¹ Berdasarkan data Badan Kesehatan Dunia (WHO), jumlah kasus DBD dilaporkan meningkat dari 2,4 juta kasus pada tahun 2010 menjadi 5,2 juta kasus pada tahun 2019.² Profil kesehatan Indonesia tahun 2018 mencatat bahwa jumlah kasus DBD di Indonesia sebanyak 65.602 kasus dengan jumlah kematian sebanyak 467 jiwa.³

Kabupaten/kota di wilayah Kalimantan Barat sebagian besar diindikasikan terjangkit DBD pada tahun 2018. Kasus DBD dilaporkan mencapai sebanyak 3.097 kasus dan 25 jiwa meninggal dunia. Keadaan ini berpotensi menjadi wabah apabila tidak dilakukan langkah pengendalian dan pencegahan secara tepat.^{3,4}

Infeksi virus dengue dilaporkan dapat menstimulasi produksi antibodi spesifik dan respon imun seluler terhadap virus dengue. Antibodi IgM dapat bereaksi silang dengan trombosit, plasmin dan sel endotel yang memperkuat peningkatan permeabilitas vaskular dan koagulopati, sedangkan IgG berperan dalam peningkatan jumlah titer virus pada infeksi sekunder.⁵

Demam terjadi pada saat tubuh sedang berusaha untuk melawan infeksi patogen dengan aktivasi sistem imun. Aktivasi dan proliferasi berbagai komponen sistem imun dapat terjadi saat demam. Antibodi IgM dan IgG dapat muncul pada lama hari demam yang bervariasi dan berperan untuk eliminasi virus dengue. Penentuan lama hari demam untuk melakukan pemeriksaan IgM dan IgG pada pasien yang dicurigai menderita DBD diduga dapat mengoptimalkan pemeriksaan serologi tersebut.

Oleh karena itu, studi ini membahas hubungan antara lama demam dengan hasil pemeriksaan kualitatif IgM dan IgG pada pasien Demam Berdarah Dengue (DBD) di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie, Pontianak, Kalimantan Barat.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini bersifat analitik observasional dengan pendekatan potong

lintang. Penelitian dilakukan pada tahun 2019 di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Pontianak. Pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan rekam medik. Data yang dikumpulkan mencakup jenis kelamin, usia, tempat tinggal, lama demam serta hasil pemeriksaan kualitatif IgM dan IgG.

Lama demam adalah rerata waktu hari demam sejak onset demam hingga saat dilakukan pemeriksaan serologi IgM dan IgG. Pemilihan sampel dilakukan dengan metode *non-probability sampling* menggunakan *consecutive sampling* dengan kriteria inklusi meliputi pasien baru rawat inap, pasien dengan diagnosis demam berdarah dengue sesuai yang tertera dalam rekam medik dan pasien yang memiliki data karakteristik umum dan hasil pemeriksaan IgM dan IgG. Adapun kriteria eksklusi subjek penelitian adalah pasien dengan keadaan atau penyakit lain yang dapat mengganggu interpretasi pemeriksaan seperti demam tifoid.

Jumlah subjek penelitian dihitung dengan rumus perhitungan sampel untuk studi potong lintang sebagai berikut.

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} p(1-p)N}{d^2(N-1) + Z^2_{1-\alpha/2} p(1-p)}$$

- n : jumlah atau besar sampel minimal
- N : jumlah populasi
- $Z_{1-\alpha/2}$: nilai baku distribusi normal pada α tertentu
- p : proporsi keadaan yang akan diteliti
- d : derajat akurasi

Subjek penelitian adalah pasien DBD rawat inap tahun 2018 yang memenuhi kriteria penelitian dengan jumlah sebanyak 61 pasien. Data diolah menggunakan SPSS 24. Untuk menganalisis hubungan antara lama demam dengan hasil pemeriksaan kualitatif IgM dan IgG digunakan uji *Mann-Whitney*.

HASIL

Hasil pengumpulan data 61 subjek penelitian menunjukkan bahwa mayoritas subjek penelitian adalah laki-laki. Rentang usia pasien yang menderita DBD didominasi oleh usia 10-11 tahun, yang diikuti oleh usia 6-

7 tahun serta kelompok usia 0-1 tahun dan 8-9 tahun. Umumnya pasien tinggal di Kecamatan Pontianak Barat dan Pontianak Kota.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar pasien DBD yang menjadi subjek penelitian ini dilakukan pemeriksaan serologi IgM dan IgG pada lama demam hari ke-6 (49,2%), diikuti hari ke-5 (24,6%). Pasien dengan lama demam kurang dari 3 hari jarang dilakukan pemeriksaan IgM dan IgG (0-1,6%) (Tabel 1). Berdasarkan hasil uji serologis membuktikan bahwa antibodi pasien DBD yang terdeteksi adalah IgM positif (57,4%) dan IgG positif (72,1%) (Tabel 2).

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Lama Demam Subjek Penelitian

Lama demam (hari)	n	%
1	1	1,6
2	0	0
3	3	4,9
4	4	6,6
5	15	24,6
6	30	49,2
7	8	13,1
Total	61	100

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Hasil Pemeriksaan Serologi IgM dan IgG secara Kualitatif

Hasil pemeriksaan	n	%
IgM		
Positif	35	57,4
Negatif	26	42,6
Total	61	100
IgG		
Positif	44	72,1
Negatif	17	27,9
Total	61	100

Tabel 3. Hubungan antara Lama Demam dengan Hasil Pemeriksaan Serologi IgM dan IgG secara Kualitatif

Hasil pemeriksaan	Lama demam (hari)			p
	Rerata	Median	Rentang	
IgM				
Positif	5,6	6	3-7	0,869
Negatif	5,4	6	1-7	
IgG				
Positif	5,5	6	1-7	0,528
Negatif	5,6	6	3-7	

Uji *Mann-Whitney* menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara lama demam dengan hasil pemeriksaan kualitatif IgM ($p=0,869$) dan IgG ($p=0,528$)

(Tabel 3).

PEMBAHASAN

Pasien yang menderita DBD dan dilakukan pemeriksaan serologi didominasi oleh laki-laki dibandingkan dengan perempuan. Hasil ini sesuai dengan data jumlah kasus DBD Kota Pontianak tahun 2018 yang menyatakan bahwa jumlah kasus DBD pada laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan (1,47:1).⁶ Usia penderita DBD yang dilakukan pemeriksaan serologi tergolong pada kelompok anak-anak yang berusia kurang dari 13 tahun. Penyakit DBD lebih banyak terjadi pada anak akibat faktor daya tahan tubuh anak yang belum sempurna bila dibandingkan dengan orang dewasa.⁷ Berdasarkan lokasinya, kasus DBD paling banyak terjadi di Kecamatan Pontianak Barat. Hal ini diduga berhubungan dengan kebiasaan perilaku masyarakat yang tinggal di daerah tersebut yang masih rendah terkait pencegahan DBD.⁸

Sebagian besar pemeriksaan serologi pada pasien DBD dalam studi ini dilakukan pada demam hari ke-6 (49,2%). Antibodi terhadap virus dengue dapat terdeteksi dalam darah sekitar demam hari ke-5 dan dapat meningkat sampai beberapa minggu berikutnya.⁹ Berdasarkan hal tersebut maka indikasi pemeriksaan serologi pada pasien DBD dalam penelitian ini telah dilakukan pada waktu yang tepat.

Infeksi virus dengue dapat diklasifikasikan menjadi infeksi primer dan infeksi sekunder. Umumnya pasien DBD menunjukkan hasil pemeriksaan IgM positif (57,4%) dan IgG positif (72,1%). Antibodi IgM mengindikasikan bahwa pasien mengalami infeksi dengue primer, sedangkan IgG mengindikasikan bahwa pasien mengalami infeksi dengue sekunder.¹⁰

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara lama demam dengan hasil pemeriksaan kualitatif IgM ($p=0,869$) dan IgG ($p=0,528$). Paparan antigen virus dengue terhadap imunitas adaptif menginduksi respon imun humoral yaitu IgM dan IgG. Antibodi ini muncul pada waktu yang berbeda-beda untuk masing-masing jenis infeksi. Pada infeksi primer, IgM muncul lebih

awal sejak onset demam yaitu sekitar hari ke-3 sedangkan IgG dapat muncul lebih dari 7 hari sejak onset demam. Adapun pada infeksi sekunder, IgG dapat muncul lebih awal yaitu sekitar lama demam hari ke-1 yang dapat diikuti dengan munculnya IgM. Pada penelitian ini, pasien tidak diklasifikasikan berdasarkan jenis infeksinya sehingga IgM dan IgG dapat muncul pada lama hari demam yang berbeda untuk masing-masing jenis infeksi.

Tidak terdapatnya hubungan antara lama demam dengan IgM dan IgG dapat terjadi karena banyaknya komponen sistem imun yang terlibat dalam perjalanan penyakit DBD. Saat memasuki tubuh, virus dengue menginfeksi sel dendritik, makrofag, monosit, dan hepatosit. Segera setelah mengetahui bahwa sel-selnya terinfeksi virus dengue, tubuh memicu respons imun bawaan.¹¹

Infeksi virus dengue memiliki dampak signifikan pada modulasi kekebalan tubuh. Dalam imunitas bawaan, setidaknya terdapat tiga jenis sel imun yang berperan melawan infeksi virus dengue yaitu monosit, makrofag dan sel dendritik. Sel-sel tersebut merupakan sel fagositik utama dari sistem kekebalan tubuh bawaan, yang berperan untuk mendeteksi dan menghilangkan patogen invasif. Sel-sel tersebut juga merupakan sel penyaji antigen (*antigen presenting cell*) yang penting untuk inisiasi, ekspansi, dan polarisasi imunitas seluler adaptif.¹²

Ketika sistem imun bawaan tidak dapat mengatasi infeksi, tubuh memulai respon imun adaptif. Setelah respon imun adaptif mulai aktif, antigen pada partikel virus dengue mengaktifkan sel B. Ketika sel B telah dewasa (matang), maka sel tersebut menjadi sel plasma yang kemudian menghasilkan antibodi yang disebut IgM dan IgG. Antibodi ini bersirkulasi melalui aliran darah dan berikatan dengan antigen untuk melakukan inaktivasi dan mengurangi viremia. Sel-T sitotoksik mengenali dan membunuh sel-sel yang terinfeksi patogen. Manifestasi klinis ketika proses ini terjadi adalah demam yang dapat disertai sakit kepala, mialgia, artralgia dan ruam yang disebut sebagai penyakit demam akut yang sembuh dalam 7-14 hari dengan proses respons imun yang kompleks.^{11, 13}

Dalam imunitas adaptif, sel T CD4+ dapat berkontribusi untuk memberikan perlindungan bagi tubuh dengan menghilangkan sel-sel terinfeksi virus dengue yang mengekspresikan MHC kelas II. Molekul MHC kelas II ditemukan pada sel penyaji antigen seperti sel dendritik, fagosit, sel endotel dan sel B.¹⁴ Sel T CD8+ juga dikaitkan dapat memberikan proteksi terhadap infeksi virus dengue melalui *human leukocyte antigen* (HLA).¹⁵

Penelitian oleh Tanra¹⁶ menunjukkan korelasi negatif antara lama demam dengan hasil pemeriksaan IgM. Menurut Tanra, saat kadar IgM rendah maka lama demam semakin panjang. Kadar IgM yang rendah menyebabkan infeksi yang terjadi lebih berat karena proses eliminasi virus tidak adekuat. Namun, proses pemeriksaan yang dilakukan dalam penelitian ini adalah mendeteksi IgM dengan hasil kualitatif. Walaupun kadar IgM dalam tubuh penderita rendah, hasil pemeriksaan dapat tetap terbaca sebagai hasil positif.

Hasil penelitian Tanra¹⁶ juga mengindikasikan bahwa tidak terdapat korelasi yang nyata antara lama demam dan hasil pemeriksaan IgG. Hasil ini menunjukkan bahwa IgG tidak berkaitan dengan lama demam pada pasien DBD. Kondisi ini kemungkinan dapat terjadi karena sistem imun yang bervariasi dan kompleks sehingga kadar IgG yang dapat terdeteksi pada pasien DBD muncul pada lama demam yang berbeda.

Walaupun IgM dan IgG tidak memiliki hubungan yang bermakna terhadap lama demam, pemeriksaan IgM dan IgG dapat menjadi prediktor keparahan penyakit. Ikatan antara antibodi dan antigen virus dengue dapat memicu munculnya sitokin yang menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular sehingga terjadi kebocoran plasma. Apabila kebocoran plasma terjadi secara terus menerus maka berpotensi menyebabkan terjadinya sindrom renjatan dengue.^{17,18} Selain itu, pemeriksaan IgM dan IgG juga dapat membantu diagnosis DBD jika keluhan yang dialami pasien dan pemeriksaan penunjang yang dilakukan tidak memenuhi kriteria WHO. Antibodi ini dapat bertahan lebih lama dalam tubuh sehingga dapat menjadi penanda untuk

riwayat infeksi sebelumnya.

Penelitian ini telah diusahakan untuk dilaksanakan sesuai dengan prosedur ilmiah. Namun, penelitian ini masih memiliki keterbatasan yaitu menggunakan data sekunder yang bersumber dari rekam medik sehingga tidak dapat berinteraksi dan mengamati langsung subjek penelitian. Kondisi ini bisa saja menyebabkan data yang diperoleh tidak menggambarkan keadaan sesungguhnya.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa lama demam tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan hasil pemeriksaan kualitatif IgM dan IgG. Meskipun demikian, IgM dan IgG tetap merupakan penanda biologis infeksi dengue dan dapat terkait dengan prediktor keparahan penyakit pada pasien DBD.

SARAN

Berdasarkan penelitian ini saran yang dapat penulis berikan untuk penelitian berikutnya adalah melakukan penelitian dengan variabel pengamatan yang lebih beragam, seperti hubungan jenis infeksi terhadap lama demam, serta kadar IgM dan IgG, pengaruh IgM dan IgG terhadap manifestasi klinis pasien DBD dan pengaruh asam laktat sebagai penanda infeksi pada pasien DBD.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih diberikan kepada RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Pontianak yang telah mengizinkan penulis untuk melakukan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Limkittikul K, Brett J, L'Azou M. Epidemiological Trends of Dengue Disease in Thailand (2000–2011): A Systematic Literature Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(11):10.
2. Dengue and severe dengue. Accessed March 30, 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
3. Kementerian Kesehatan RI. *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2018*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2019.
4. Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit. *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Demam Berdarah Dengue di Indonesia*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017.
5. Martina BEE, Koraka P, Osterhaus ADME. Dengue Virus Pathogenesis: an Integrated View. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(4):564-581. doi:10.1128/CMR.00035-09
6. Dinas Kesehatan Kota Pontianak. Data jumlah kasus DBD Kota Pontianak tahun 2018. Published online 2019.
7. Idris R, Tjeng WS, Sudarso S. Hubungan antara Hasil Pemeriksaan Leukosit, Trombosit dan Hematokrit dengan Derajat Klinik DBD pada Pasien Anak Di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *Sari Pediatri*. 2017;19(1):41. doi:10.14238/sp19.1.2017.41-5
8. Lee H. Hubungan Perilaku Pencegahan Terhadap Kejadian Demam Berdarah Dengue Pada Masyarakat Kelurahan Sungai Jawi Dalam Kecamatan Pontianak Barat. *J Mhs PSPD FK Univ Tanjungpura*. 2015;3(1):1-24.
9. Candra A. Demam Berdarah Dengue: Epidemiologi, Patogenesis, dan Faktor Risiko Penularan. *Aspirator*. 2010;2(2):10.
10. Driyah S, Novriani H. Gambaran Klinis dan Serologi (IgM dan IgG) di Tiga Daerah Endemik Pontianak Medan, dan Jakarta. *J Indon Med*. 2015;65(12):612-617.
11. Perera SD, Perera SSN. Simulation Model for Dynamics of Dengue with Innate and Humoral Immune Responses. *Comput Math Methods Med*. Published online 2018:11-18.
12. Sun P, Kochel TJ. The Battle between Infection and Host Immune Responses of Dengue Virus and Its Implication in Dengue Disease Pathogenesis. *Sci World J*. 2013;2013:1-11. doi:10.1155/2013/843469
13. Sule WF, Fadamitan TO, Lawal OA, Adebimpe WO, Opaleye OO, Oluwayelu DO. Probable primary and secondary dengue viral infections and associated host factors among university undergraduates in Osun State, Nigeria. *Alex J Med*. 2019;55(1):25-30. doi:10.1080/20905068.2019.1592935
14. Weiskopf D, Bangs DJ, Sidney J, et al. Dengue virus infection elicits highly polarized CX3CR1+ cytotoxic CD4+ T cells associated with protective immunity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(31):E4256-63.
15. Weiskopf D, Angelo MA, de Azeredo EL, et al.

- Comprehensive analysis of dengue virus-specific responses supports an HLA-linked protective role for CD8+ T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(22):E2046-53.
16. Tanra AAM, Arkhaesi N. Korelasi antara Lama Demam dengan Kadar IgM dan IgG Anak yang Menderita Demam Berdarah Dengue. Published online 2015:12.
 17. St. John AL, Rathore APS. Adaptive immune responses to primary and secondary dengue virus infections. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(4):218-230. doi:10.1038/s41577-019-0123-x
 18. Soegijanto S, Chilvia E. Update Management Dengue Shock Syndrome in Pediatric Cases. *Indones J Trop Infect Dis*. 4(4):14.