



# Tata Laksana Keterlibatan Organ pada Dengue

Mulya Rahma Karyanti

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSCM-FKUI, Jakarta

## Objektif:

- Mengetahui epidemiologi dengue
- Keterlibatan beberapa organ pada infeksi dengue
- Tata laksana keterlibatan organ pada dengue



### Pendahuluan

Penyebaran infeksi virus dengue dari daerah endemis ke daerah non-endemis merupakan masalah kesehatan di dunia. Manifestasi gejala infeksi dengue dapat terjadi mulai dari yang asimtomatik sampai gangguan perdarahan berat yang melibatkan multiorgan. Keterlibatan organ hati, ginjal, susunan saraf pusat, jantung dan lain-lain mulai dilaporkan. Diagnosis dini dan tata laksana suportif yang tepat dapat mencegah terjadinya kematian.<sup>1,2</sup>

### Epidemiologi

Organisasi Kesehatan Dunia/*The World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa dalam tiga dekade terakhir, infeksi virus dengue meningkat drastis di dunia dan sekitar 2,5 juta orang berisiko terkena infeksi dengue. Diperkirakan 50-100 juta infeksi dan 25.000 kematian terjadi di seluruh dunia setiap tahun.<sup>1</sup>

Di Indonesia sejak tahun 1968 hingga 2012, angka kesakitan demam berdarah dengue terus meningkat. Pada tahun 2010, didapatkan angka kesakitan 65,57/ 100.000 penduduk. Angka kematian menurun dengan stabil dari 41% pada tahun 1968 menjadi kurang dari 2% sejak tahun 2000, dan pada tahun 2010 angka kematian menurun menjadi 0,87%. Data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menunjukkan bahwa pada tahun 2011 angka kesakitan demam berdarah dengue (DBD) 22,9/ 100.000 penduduk, dan angka kematian menurun menjadi 0.84 %.<sup>3</sup>

### *Unusual Manifestations*

Dalam pedoman WHO 2011,<sup>1,4,5</sup> infeksi virus dengue yang simtomatik dibagi menjadi *undifferentiated fever*, demam dengue, demam berdarah dengue dan *expanded dengue syndrome (unusual/ atypical manifestations)*. *Unusual manifestations* jarang terjadi. Beberapa tahun terakhir dilaporkan kasus-kasus dengue di beberapa daerah endemis meningkat dan terjadi keterlibatan beberapa organ yang meliputi organ susunan saraf pusat, hati, ginjal, dan organ lainnya.<sup>6,7</sup> Hal ini diakibatkan oleh karena komplikasi dari syok berat atau kondisi penyakit penyerta/ ko-morbiditas atau ko-infeksi pada pejamu.

### Keterlibatan Gangguan Susunan Saraf Pusat karena Infeksi Dengue

Manifestasi gejala SSP pada infeksi dengue meliputi konvulsi, spastis, perubahan kesadaran, paresis sementara, mielitis transversa, sindrom *Guillain-Barré*, ensefalomielitis diseminata akut, dan miositis. Namun, yang paling banyak

dilaporkan adalah ensefalopati. Terjadinya penyakit penyerta tergantung dari saat terjadinya gejala yaitu pada saat viremia, kebocoran plasma, atau konvalesen. Insiden ensefalopati ini tidak jelas, perhitungan berkisar dari 0,5% menjadi 6,2% dari kasus DBD. Beberapa studi melaporkan bahwa infeksi virus DEN-2 dan DEN-3 memiliki kecenderungan tertinggi mengakibatkan komplikasi neurologi.<sup>8</sup>

Ensefalopati adalah gambaran klinis penurunan kesadaran, yang jarang disebabkan oleh ensefalitis tetapi lebih sering oleh karena syok hipovolemik, hipoksia otak, gangguan metabolik, hiponatremia, edema serebri, gagal hati fulminan, gagal ginjal, perdarahan intrakranial atau penggunaan obat hepatotoksik.<sup>7,9-13</sup>

Ensefalopati dapat terjadi pada infeksi dengue, namun sampai saat ini masih belum jelas apakah virus dengue bersifat neurotropik, tidak jelas apakah ensefalopati diakibatkan oleh karena infeksi virus dengue langsung ke susunan saraf pusat, atau tidak langsung melalui mekanisme lain.<sup>14</sup> Secara khusus, ensefalopati hepatik juga dilaporkan pada dengue.<sup>15,16</sup>

Tata laksana menghadapi kasus ensefalopati dengue yang pertama adalah menentukan apakah pasien dalam kondisi syok atau non-syok. Kedua, tentukan demam hari ke berapa saat pasien datang. Tata laksana suportif yang direkomendasi WHO 2011 adalah mempertahankan oksigenasi saluran nafas yang adekuat dengan pemberian oksigen. Pada DBD, diperlukan cairan awal secara oral atau parenteral untuk menghindari terjadinya syok. Jika sindrom syok dengue (SSD) terjadi, diperlukan resusitasi volume plasma segera. Kristaloid harus diberikan 10-20 mg/kgBB secara intravena dengan bolus secepatnya. Jika tidak responsif, koloid dan transfusi darah dapat digunakan. Produk darah kadang diperlukan untuk memperbaiki koagulasi intravaskular diseminata.<sup>2</sup>

Tata laksana utama adalah mengganti cairan intravaskular dan elektrolit yang hilang. Pemantauan tanda vital (tekanan darah, frekuensi nadi, frekuensi pernafasan, suhu) dan diuresis ketat, serta hematokrit dan trombosit sangat penting, terutama di saat terjadi penurunan suhu badan sampai normal. Sebagian besar kasus ensefalopati dengue mengalami ensefalopati hepatik.<sup>20</sup> Prinsip tata laksana ensefalopati dengue adalah mencegah terjadinya peningkatan tekanan intrakranial.<sup>20</sup> Jika kondisi pasien tidak syok, berikan cairan intravena yang direstriksi menjadi 80% dari total kebutuhan cairan rumatan. Jika terjadi tanda dan gejala kelebihan cairan, berikan diuretik, terutama setelah melalui fase kritis (setelah demam hari ke-7). Pertimbangkan pemberian kortikosteroid untuk mengurangi tekanan intrakranial, dengan syarat tidak ada perdarahan saluran cerna. Dekسامetason 0,15 mg/kgBB/kali secara intravena dapat diberikan setiap 6-8 jam. Untuk mengurangi pembentukan amoniak dapat diberikan laktulosa 5-10 ml setiap 6 jam. Obat-obat hepatotoksik harus dihindari.

Koreksi gangguan asidosis metabolik dan gangguan elektrolit. Kadar gula darah sebaiknya dipertahankan 80-100 mg/dl. Pemberian vitamin K1 intravena direkomendasikan menurut panduan WHO 2011 dengan dosis 3 mg untuk usia <1 tahun, 5 mg untuk usia  $\leq 5$  tahun, dan 10 mg untuk >5 tahun. Jika terjadi kejang, maka antikonvulsan dapat diberikan. Antibiotik empiris diberikan untuk mencegah infeksi sekunder. H2 blockers atau *proton pump inhibitor* dapat diberikan untuk meringankan keluhan perdarahan saluran cerna.

Gangguan serebral sekunder karena gagal hati, syok, gangguan elektrolit, atau perdarahan intrakranial harus dieksplorasi dan tata laksana mengikuti penyebabnya. Pemeriksaan radiologi kepala (CT scan/ MRI) direkomendasi untuk meyingkirkan perdarahan intrakranial.

### Keterlibatan Gangguan Hati karena Infeksi Dengue

Manifestasi keterlibatan organ hati pada dengue ditandai dengan anoreksia, mual, muntah, hepatomegali, nyeri tekan pada hipokondrium kanan, peningkatan transaminase, hiperbilirubinemia, dan hipoalbuminemia. Peningkatan enzim aspartat transaminase (AST) dapat meningkat 3 kali lipat dari enzim alanin transaminase (ALT) pada infeksi dengue. Kejadian gagal hati akut pada sindrom syok dengue dilaporkan 4-10% dengan ditandai peningkatan AST dan ALT 10 kali lipat. Peningkatan transaminase pada dengue biasanya kembali normal setelah 2-3 minggu. Hipoalbuminemia pada dengue dilaporkan 35,3%-76,0% dari kasus dengue, tergantung populasi dan derajat penyakit. Gangguan koagulasi pada dengue dilaporkan berupa pemanjangan *prothrombin time* (PT) dan *partial thromboplastin time* (PTT), dengan rentang 34,0% – 42,5%.<sup>16</sup>

Pemberian cairan kristaloid ringer asetat lebih baik daripada ringer laktat untuk diberikan pada dengue dengan gangguan fungsi hati. Ringer asetat dapat dimetabolisme pada hampir seluruh jaringan tubuh (terutama otot), dapat untuk mengatasi asidosis dan tidak mengganggu fungsi hati, dapat untuk kasus dengan gangguan fungsi hati. Sedangkan ringer laktat hanya dimetabolisme di hati, sehingga metabolisme laktat lebih lambat pada gangguan fungsi hati.<sup>17</sup>

Tata laksana gangguan hati pada dengue adalah mengenali gejala-gejala yang mungkin menjadi tanda adanya keterlibatan hati pada infeksi dengue yaitu muntah berlebih, nyeri abdomen, atau nyeri hipokondrium kanan. Dari pemeriksaan laboratorium terjadi peningkatan enzim transaminase >1000 U/L, sehingga perlu evaluasi adanya ensefalopati dan koagulopati. Pemilihan terapi pada gagal hati akut dapat diberikan N asetilsistein. Pemilihan *targeted therapy* yang bekerja menghambat pengikatan virus ke hepatosit dengan inhibisi *signalling pathway* yang menyebabkan apoptosis telah dilaporkan.<sup>18</sup>

## Keterlibatan Gangguan Jantung karena Infeksi Dengue

Serotipe dengue mana yang berhubungan dengan komplikasi pada jantung belum bisa dipastikan, namun terdapat laporan adanya komplikasi jantung akibat infeksi DENV-2 dan DENV-3. Membedakan antara efek sekunder dan efek primer infeksi dengue terhadap jantung sulit dilakukan bila tanpa pemeriksaan penunjang, sehingga menyebabkan sedikitnya laporan tentang keterlibatan jantung pada infeksi dengue. Temuan klinis menjadi marker adanya komplikasi jantung dan pemeriksaan EKG, biomarker jantung, dan ekokardiografi.<sup>19</sup>

Pemeriksaan penunjang dapat berupa pemeriksaan elektrokardiogram (EKG) dengan hasil tidak ada tanda spesifik untuk komplikasi jantung pada infeksi dengue. Abnormalitas laju dan irama yang mengakibatkan bradikardi relatif, blok sinoatrial, atrioventrikular (AV) blok berbagai derajat, irama *junctional*, *atrial flutter*, fibrilasi atrial, *ventricular extra systole* (VES), abnormalitas voltase telah dilaporkan pada dengue. Adanya abnormalitas gelombang EKG mirip seperti infark miokard seperti T inversi atau ST depresi dapat terjadi pada infeksi dengue. Pemeriksaan biomarker jantung untuk komplikasi jantung akibat infeksi dengue sampai saat ini belum ada biomarker yang spesifik. Biomarker yang dapat digunakan berupa Troponin T, CKMB, myoglobin, NT pro BNP.<sup>19</sup>

Tata laksana keterlibatan organ jantung pada infeksi dengue tidak ada pedoman khusus. Miokarditis pada sebagian besar pasien bersifat asimtomatik, sehingga ekokardiografi rutin tidak diperlukan. Bila terdapat abnormalitas pada EKG dan terdapat gejala klinis gagal jantung, lakukan pemeriksaan ekokardiografi. Tata laksana koreksi imbalance elektrolit dan pemberian inotropik diberikan sesuai indikasi.<sup>19</sup>

## Keterlibatan Gangguan Ginjal karena Infeksi Dengue

Adanya hipoperfusi ginjal akibat syok terjadi pada hipotensi/syok terjadi pada 16% dari pasien yang mengalami gangguan ginjal akut (GGA) dipicu oleh dengue. Adanya fluktuasi hemodinamik pada kondisi infeksi dengue mengakibatkan aktivasi sitokin pro inflamasi badai sitokin, menyebabkan teraktivasinya sistem komplemen, dan berujung pada kerusakan endotel. Kerusakan endotel akan meningkatkan permeabilitas vaskular dan diperburuk dengan kondisi hemokonsentrasi. Jika terjadi kerusakan endotel dan hemokonsentrasi maka terjadi gangguan perfusi ginjal sehingga terjadi gagal ginjal akut.<sup>20</sup>

Tata laksana gangguan ginjal pada dengue membutuhkan durasi rawat inap lebih lama (rata-rata 3 hari atau lebih) dan belum ada terapi spesifik untuk GGA akibat dengue. Pemberian cairan kristaloid harus optimal dengan memperhatikan kecepatan titrasi dan konsentrasi cairan yang diberikan untuk

menghindari *overload*, gangguan osmolaritas, dan perburukan ekstrasvasi cairan. Hindari terjadinya gangguan keseimbangan elektrolit. Pasien GGA rentan terhadap kondisi hiponatremia, sehingga bila terdapat hiponatremia, berikan koreksi dengan cairan hipertonis. Pemantauan kreatin fosfokinase serum penting untuk deteksi awal rabdmiolisis pada infeksi dengue. *Renal replacement therapy* dapat dilakukan bila terdapat indikasi (uremia refrakter, hiperkatabolisme, asidosis metabolik, hiperkalemia, atau hipervolemia). Hindari obat-obatan yang berpotensi nefrotoksik.<sup>20</sup>

### Keterlibatan Gangguan Paru karena Infeksi Dengue

Adanya efusi pleura menandakan adanya kebocoran plasma dan jarang menyebabkan distres napas. *Acute respiratory distress syndrome* (ARDS) ditandai dengan adanya distres respirasi, hipoksemia berat, infiltrasi difusa (pada radiologi), dan penurunan complians paru. Hal ini sering dijumpai pada dengue berat karena kondisi hipoksemia dan dapat dijumpai akibat edema pulmonum akibat kebocoran plasma. Kelebihan pemberian cairan pada DSS merupakan penyebab tersering yang juga dilaporkan.

Perdarahan Alveolar Difusa/*diffuse alveolar hemorrhage* (DAH) merupakan sindrom akibat perdarahan difusa pada bagian asinar paru-paru yang ditandai adanya hemoptisis, infiltrat baru (pada pemeriksaan radioologi), dan anemia. Kasus DAH jarang ditemukan dan *under reported* karena pasien DBD tidak rutin dilakukan pemeriksaan foto paru. Deteksi dini adanya kelainan paru pada dengue dapat membantu klinisi untuk memberikan terapi suportif yang adekuat dan tepat sehingga mencegah mortalitas.<sup>21</sup>

### Kesimpulan

Infeksi dengue dapat memberikan spektrum klinis yang luas, dari asimtomatik, ringan, sampai berat. Deteksi adanya keterlibatan organ pada dengue dengan manifestasi klinis yang tidak lazim (*unusual manisfetations*) membantu dan mengarahkan klinisi untuk memberikan diagnosis dan tata laksana yang tepat dan adekuat, terutama di daerah endemis dengue.

## **Daftar Pustaka**

1. Kanade T, Shah I. Dengue encephalopathy. *J Vector Borne Dis.* 2011;48:180-1.
2. WHO 2011. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. Geneva: WHO.
3. Subdirektorat Pengendalian Arbovirus. Informasi umum demam berdarah dengue. Jakarta: Dit PPBB Ditjen PP dan PL KemKes RI; 2011.
4. George R, Liam CK, Chua CT, Lam SK, Pang T, Geethan R, Foo LS. Unusual clinical manifestations of dengue virus infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1988;19:585-90.
5. Nimmannitya S, Thisyakorn U, Hemsrichart V. Dengue haemorrhagic fever with unusual manifestations. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1987;18:398-406.
6. Kho LK, Sumarmo, Wulur H, Jahja EC, Gubler DJ. Dengue hemorrhagic fever accompanied by encephalopathy in Jakarta. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1981;12:83-6.
7. Hendarto SK, Hadinegoro SR. Dengue encephalopathy. *Acta Paediatr Jpn* 1992;34:350-7.
8. Tahir M, Gupta E, Salmani S, Padma MV, Singh MB, Dar L, Broor S, Sharma SK. Dengue fever with papilledema: A case of dengue-3 virus infection in central nervous system, *Journal of Clinical Virology* 2006;37:65-7.
9. Alvarez MD, Ronda MD. Dengue and hepatic failure. *The American Journal of Medicine* 1985;79:670-674.
10. Shah I. Dengue and liver disease. *Informa Healthcare, Taylor & Francis As* 2008:1-2.
11. Row D, Weinstein, Smith M. Dengue fever with encephalopathy in Australia. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 1996;54:253-5.
12. Cam BV, Fonsmark L, Hue BN, Phuong NT, Poulsen A, Heegaard ED. Prospective case – control study of encephalopathy in children with dengue hemorrhagic fever. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2001;65:848-851.
13. Mehendale SM, Rodrigues FM, Pinto BD. A sporadic case of dengue encephalopathy. *J Assoc Physicians India.* 1989;37:346.
14. Varatharaj A. Encephalitis in the clinical spectrum of dengue infection. *Neurol India* 2010;58:585-91
15. Solomon T, Nguyen MD, David WV, et al. Neurological manifestation of dengue infection. *The Lancet.* 2000;355:1-7.
16. Leowattana, W, Leowattana, T. Dengue hemorrhagic fever and the liver. *World J Hepatol.* 2021;13:1968–1976.

## **Tata Laksana Keterlibatan Organ pada Dengue**

**Mulya Rahma Karyanti**

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSCM-FKUI, Jakarta

17. Griffel MI, Kaufman BS. Pharmacology of colloids and crystalloids. *Crit Care Clin.* 1992;8:235-53.
18. Dissanayake HA, Seneviratne SL. Liver involvement in dengue viral infections. *Rev Med Virol.* 2018:e1971.
19. Shivanthan MC, Navinan MR, Constantine GR, Rajapakse S. Cardiac involvement in dengue infection. *JIDC.* 2015:338-46.
20. Bignardi et al. Acute kidney injury associated with dengue virus infection: a review. *J Bras Nefrol.* 2022: ahead of print.
21. Almeida RR, Paim B, Oliveira, Soures AS, Gomes ACP, Escuissato DL, et al. Dengue Hemorrhagic Fever: A State-of-the-Art Review Focused in Pulmonary Involvement. *Lung.* 2017;195:389-95.