

HUBUNGAN GEJALA KLINIS DENGAN HASIL PEMERIKSAAN NON-STRUCTURAL PROTEIN (NS1) PASIEN SUSPEK DENGUE DI PUSKESMAS SUKODADI

RELATION BETWEEN CLINICAL SYMPTOMS AND NON-STRUCTURAL PROTEIN (NS1) EXAMINATION OF DENGUE SUSPECTED PATIENTS AT SUKODADI HEALTH CENTER

Ida Eniswatin¹⁾, Dheasy Herawati²⁾, Siti Nur Husnul Yusmiati²⁾, Yenny Puspa Rini¹⁾

^{1),4)}Program studi Sarjana Terapan TLM, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Maarif Hasyim Latif

^{2),3)}Program studi D3 TLM, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Maarif Hasyim Latif

Email: dheasy_herawati@dosen.umaha.ac.id

ABSTRACT

Dengue fever is an endemic arbovirus disease that often causes morbidity and mortality. Rapid and appropriate treatment of dengue fever can be done if a rapid and specific test during the acute phase of infection can be done. An examination that has been developed is the dengue non-structural antigen (NS1) examination which can detect dengue virus infection earlier. The purpose of this study was to determine the relationship between clinical signs and symptoms with NS1 examination results in patients suspected of dengue fever at the Sukodadi Health Center. The type of research is descriptive analytical with a cross-sectional approach to 86 patients at the Sukodadi Health Center, Lamongan Regency using a simple purposive sampling technique. Data collection was carried out on patient medical records based on the results of clinical signs and symptoms of the examination and the results of the NS1 examination. The collected data were analyzed using the Chi-Square test, with a significance level of $p < 0.05$. The results of the study showed that most patients (72.1%) were diagnosed with suspected dengue fever, most (79.1%) had negative NS1 examination results, and the Chi-Square test results obtained that there was a relationship between clinical signs and symptoms with NS1 examination results in patients with suspected dengue fever. The conclusion of this study is there is a significant relationship between clinical signs and symptoms with NS1 examination results in patients with suspected dengue fever.

Keywords : *clinical symptoms, non-structural protein, dengue*

PENDAHULUAN

Demam dengue hingga saat ini masih menjadi penyakit penting yang dibawa oleh nyamuk. Virus dengue telah terdistribusi di dunia terutama di daerah tropis dan subtropis. Data di dunia menunjukkan hingga 20.000 kasus kematian yang berhubungan dengan demam dengue (Murray *et al.*, 2013; Shepard *et al.*, 2011). Kasus dengue di Indonesia

sendiri mencapai angka 129.435 kasus (Prasetyo *et al.*, 2023).

Demam dengue umumnya memiliki gejala yang beragam. Sebagian besar pasien mengalami demam mendadak yang dapat berlangsung selama 3-5 hari yang disertai dengan gejala seperti sakit tenggorokan, sakit kepala, dan ruam kulit. Sebagian besar orang mengalami perjalanan klinis yang sembuh sendiri, yang tidak berkembang menjadi

bentuk demam berdarah yang parah, demam berdarah dengue (DHF) atau sindrom syok dengue (DSS). Pada kasus yang parah, trombositopenia dan peningkatan permeabilitas vaskular dapat mengakibatkan komplikasi hemoragik dan syok (Murray et al., 2013).

Demam berdarah dengue (DBD) adalah bentuk yang parah, ditandai dengan peningkatan permeabilitas pembuluh darah yang menyebabkan kebocoran plasma dan kecenderungan hemoragik. Peningkatan permeabilitas pembuluh darah bersifat sementara dan melibatkan kebocoran plasma ke dalam rongga peritoneum, rongga pleura, dan jaringan yang disebut ruang ketiga. Hal ini kemungkinan besar disebabkan oleh terjadinya respons imun abnormal dengan produksi sitokin, yang juga disebut badai sitokin. Respons imun abnormal mengakibatkan peningkatan permeabilitas mikrovaskular tanpa peradangan atau vaskulitis, dan menyebabkan perubahan mekanisme pengaturan tromboemboli (Kularatne & Dalugama, 2022).

Terdapat beberapa cara yang dapat digunakan untuk mendeteksi penyakit demam dengue, diantaranya adalah pemeriksaan *non structural protein* (NS1), IgG dan IgM. Pemeriksaan NS1 memiliki jangka pendeteksian dini dimulai hari pertama hingga hari ke tujuh infeksi. Kecepatan hasil diagnosis pemeriksaan NS1 juga lebih cepat karena dapat menunjukkan hasil positif atau negatif langsung. Pemeriksaan NS1 memiliki sensitivitas hingga 66% dengan spesifisitas 99% (Noor et al., 2018; Luvira et al., 2023).

NS1 merupakan glikoprotein 48-kDa flavivirus yang diekspresikan sebagai monomer pada sel yang terinfeksi. NS1 memiliki peran penting untuk replikasi virus. NS1 adalah satu-satunya protein yang terus menerus disekresikan oleh sel inang yang terinfeksi. NS1 disekresikan dalam bentuk heksamer, yang terdiri dari tiga dimer dengan rongga sentral hidrofobik yang peka terhadap deterjen yang membawa muatan ~70 molekul lipid. Struktur ini yang membantu NS1

menempel pada membran sel (Chen et al., 2018; Muller & Young, 2013).

Permasalahan yang sering dijumpai adalah seringnya terjadi kesalahan diagnosis sebagai penyakit flu atau demam tipus akibat gejala yang tidak begitu terlihat jelas. Sehingga diperlukan identifikasi gejala demam dengue pada fase pertama yang dapat dideteksi pada hari pertama hingga hari ke lima (Hasnidar et al., 2020). Permasalahan pada Puskesmas Sukodadi Lamongan, telah menerapkan pemeriksaan gejala serta NS1, namun pemeriksaan NS1 belum menjadi prioritas dan belum banyak dilaksanakan sehingga perlu adanya data yang mendukung pentingnya pemeriksaan NS1.

Uraian di atas menjadi dasar dalam penelitian mengenai efektifitas pemeriksaan NS1 sebagai upaya diagnosis dan penanganan dini demam dengue pada pasien suspek Demam Dengue di Puskesmas Sukodadi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui ada tidaknya hubungan antara gejala klinis dengan hasil pemeriksaan NS1 pada pasien suspek demam dengue di Puskesmas Sukodadi. Dengan melakukan penelitian ini, maka akan diidentifikasi pula tanda dan gejala berdasarkan pemeriksaan klinis dan hasil pemeriksaan NS1.

METODOLOGI PENELITIAN

Jenis dan desain penelitian

Desain yang digunakan dalam penelitian ini adalah analitik dengan pendekatan *cross sectional*, yaitu peneliti dapat menganalisis variabel terikat dan bebas pada suatu periode yang sama atau pada suatu waktu yang sama sehingga tidak membutuhkan konfirmasi lebih lanjut.

Tempat dan waktu penelitian

Penelitian dilaksanakan di Puskesmas Sukodadi Kabupaten Lamongan, pada bulan Januari-Desember 2022, sedangkan pengambilan data dilakukan pada bulan Januari 2022.

Pendataan pasien dan pemeriksaan NS1

Pengumpulan data pasien dilakukan dengan pengumpulan informasi pasien dari lembar *checklist* data yang bersumber dari Puskesmas berdasarkan pemeriksaan NS1 di Puskesmas Sukodadi Bulan Januari hingga Desember 2022. Pemeriksaan NS1 dilakukan dengan menggunakan kit rapid test Bioline Dengue NS1 Ag Test. Langkah pemeriksaan diawali dengan membuka kantung strip rapid test. Pada strip ditulis identitas pasien. Selanjutnya, strip ditetesi plasma atau serum suspek demam dengue sebanyak 3 tetes. Hasil pemeriksaan dapat diamati setelah menunggu 15 menit.

Analisis data

Berdasarkan tujuan penelitian yaitu untuk mengetahui efektivitas pemeriksaan NS1 sebagai penegakkan diagnosis suspek atau curiga demam dengue pada pasien rawat inap dan rawat jalan Puskesmas Sukodadi, maka analisis data yang digunakan pada penelitian ini adalah:

Analisis Univariat ini digunakan untuk mendapatkan distribusi frekuensi dan presentase dari setiap variabel yang diteliti baik untuk variabel dependen maupun variabel independen. Analisis Bivariat, analisis ini dilakukan dengan menghubungkan variabel independen dan variabel dependen. Tujuannya adalah untuk melihat adanya hubungan yang

signifikan antara variabel independen dan dependen. Uji statistik yang digunakan adalah uji Chi-Square, dengan taraf signifikansi $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

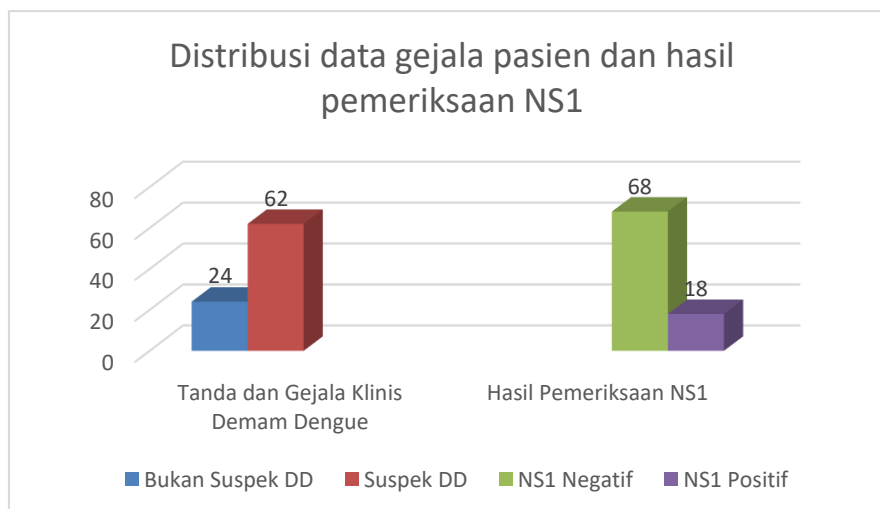
Hasil didapatkan total 86 pasien. Data pasien menunjukkan sebagian besar pasien adalah anak usia 0-10 tahun sejumlah 61 pasien (70,9%). Sebagian besar pasien adalah laki-laki yaitu 46 pasien (53,5%), dan sebagian pasien merupakan pasien rawat inap sejumlah 73 pasien (84,9%) (tabel 1).

Berdasarkan pemeriksaan gejala klinis demam dengue, diketahui bahwa terdapat 62 pasien yang dinyatakan suspek demam dengue (72,1%). Seluruh pasien selanjutnya diminta melakukan *rapid test*. Hasil *rapid test* NS1 menunjukkan jumlah positif adalah 18 pasien (20,9%) (gambar 1). Semua pasien yang positif uji NS1 merupakan pasien yang dinyatakan sebagai suspek demam dengue.

Berdasarkan analisis data menggunakan uji *chi-square* didapatkan jumlah sampel 86 dan $df=1$. Hasil $p=0,003$, dimana $p<0,05$, maka H_0 ditolak. Hal ini dapat diartikan bahwa ada hubungan antara tanda dan gejala klinis dengan hasil pemeriksaan NS1 pada pasien suspek demam dengue di Puskesmas Sukodadi (tabel 2)

Tabel 1. Distribusi karakteristik pasien berdasarkan umur, jenis kelamin dan tempat perawatan di Puskesmas Sukodadi tahun 2022

No	Karakteristik Pasien	Frekuensi (n)	Persentase (%)
1.	Umur		
	0-10 tahun	61	70,9
	11-20 tahun	11	12,8
	21-30 tahun	10	11,6
2.	Jenis Kelamin		
	Laki-laki	46	53,5
	Perempuan	40	46,5
	Tempat Perawatan		
3.	Rawat Jalan	13	15,1
	Rawat Inap	73	84,9



Gambar 1. Distribusi data gejala pasien dan hasil pemeriksaan NS1

Tabel 2. Tabel silang tanda dan gejala klinis dengan hasil pemeriksaan NS1 pada pasien demam dengue di Puskesmas Sukodadi Tahun 2022

Tanda dan gejala klinis demam dengue	Hasil pemeriksaan NS1				Jumlah	
	Negatif		Positif		n	%
	n	%	n	%		
Tidak	24	100	0	0	24	100
Suspek	44	71	18	29	62	100

df = 1, χ^2 hitung = 8,812, p = 0,003 (<0,05)

Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar pasien (72,1%) didiagnosis suspek demam dengue berdasarkan tanda dan gejala dari hasil pemeriksaan klinis. Demam dengue dan demam berdarah dengue adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus dengue yang ditularkan melalui nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Penyakit ini ditandai dengan demam, nyeri otot dan/atau nyeri sendi, yang disertai leukopenia, ruam, limfadenopati, trombositopenia dan diatesis hemoragik (Jawetz & Adelberg, 2012).

Infeksi dengue merupakan penyakit spektrum luas dan dapat menyerang siapapun. Hal ini dibuktikan dengan laporan gejala yang diterima berasal dari rentang umur 0 hingga 30 tahun (Megariani et al., 2016). Penyakit ini memiliki tiga fase yaitu demam, kritis, dan pemulihan. Gejala pada fase pertama yang umum ditunjukkan penderita yang terinfeksi

dengue adalah demam tinggi 39°C – 40°C, berlangsung 2-7 hari disertai sakit kepala, ruam kemerahan, nyeri tenggorokan serta anoreksia (Mansur & Yelly, 2023; Senthilraja, 2013).

Hasil penelitian pada table 4.3 menunjukkan bahwa sebagian besar (79,1%) hasil pemeriksaan NS1 negatif dan hanya sebagian kecil (20,9%) saja yang hasil pemeriksaan NS1 positif. Penegakkan diagnosis penyakit dengue selain penilaian secara klinis dan hematologi rutin juga diperlukan pemeriksaan laboratorium untuk mendeteksi virus. Diagnosis gejala saja tidak cukup untuk dijadikan penentuan hasil diagnosis, karena terdapat kemungkinan kesalahan diagnosis penyakit akibat gejala yang mirip (Hasnidar et al., 2020).

Hasil pada uji statistik menjelaskan bahwa terdapat hubungan antara hasil pemeriksaan NS1 dengan gejala klinis yang

ditunjukkan pasien. Hal ini didukung oleh hasil penelitian Purnami *et al.* (2015) yang menyatakan bahwa apabila jumlah NS1 yang lebih banyak maka semakin parah perjalanan klinisnya. NS1 umumnya ditemukan dalam plasma membran sel selama infeksi dan terlibat dalam replikasi RNA virus. NS1 dapat menstimulasi produksi sitokin seperti TNF α , IL- 1, and IL- 6.

Pemeriksaan laboratorium untuk mendiagnosis virus dengue telah berkembang pesat sehingga sensitivitas dan spesifisitas menjadi lebih baik dengan waktu pemeriksaan yang lebih cepat. Pemeriksaan antigen NS1 merupakan salah satu pemeriksaan yang dapat mendeteksi infeksi virus dengue dengan lebih awal bahkan pada hari pertama menunjukkan gejala (Da Costa *et al.*, 2014).

Antigen NS1 merupakan imunogen penting dalam patogenesis infeksi dengue dan berperan dalam terjadinya kebocoran plasma dan perdarahan pada infeksi dengue. Tingginya kadar antigen NS1 pada hari ke-3 infeksi memiliki hubungan dengan terjadinya penurunan jumlah trombosit. Terdapat berbagai macam mekanisme antigen NS1 dalam menginduksi terjadinya trombositopenia, diantaranya aktivasi dan penghancuran trombosit secara autoimun, disfungsi trombosit, dan infeksi secara langsung (Martínez-Cuellar *et al.*, 2020).

NS1 adalah glikoprotein yang berlimpah diproduksi oleh virus saat tahap awal infeksi yang ditemukan dalam sel-sel yang terinfeksi pada membran sel dan disekresi ke dalam ruang ekstraselular. Pemeriksaan NS1 umumnya digunakan sebagai uji pendukung yang dapat segera dilakukan. Pengujian NS1 diketahui memiliki sensitivitas 57,7 hingga 94,4 % pada hari 1 – 3. Sensitivitas uji *rapid test* NS1 menurun mulai 25,7 – 91,8 % pada hari ke 4 – 6 (Luvira *et al.*, 2023; Wowor, 2013).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis data dan pembahasan, maka kesimpulan penelitian

adalah: “Terdapat hubungan yang signifikan antara tanda dan gejala klinis dengan hasil pemeriksaan NS1 pada pasien suspek demam dengue dengan nilai $p=0,003 (< 0,05)$ ”

UCAPAN TERIMAKASIH

Penyusunan artikel ini tidak terlepas dari banyaknya pengarahan dan bantuan dari berbagai pihak. Penulis mengucapkan terima kasih pada seluruh jajaran TLM di Puskesmas Sukodadi Kabupaten Lamongan atas bantuannya selama kegiatan pengumpulan data dilakukan. Penulis juga mengucapkan terima kasih pada Kepala Puskesmas Sukodadi atas izin yang diberikan untuk pengambilan data. Penulis juga mengucapkan terima kasih pada Dosen Penguji untuk pembimbingan dan saran yang diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Chen, H. R., Lai, Y. C., & Yeh, T. M. (2018). Dengue virus non-structural protein 1: A pathogenic factor, therapeutic target, and vaccine candidate. *Journal of Biomedical Science*, 25(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0462-0>
- Da Costa, V. G., Marques-Silva, A. C., & Moreli, M. L. (2014). A meta-analysis of the diagnostic accuracy of two commercial NS1 antigen ELISA tests for early dengue virus detection. *PLoS ONE*, 9(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094655>
- Hasnidar, H., Tasnim, T., Sitorus, S., Hidayati, W., Mustar, M., Fhirawati, F., Yuliani, M., Marzuki, I., Yunianto, A. E., & Susilawaty, A. (2020). *Ilmu Kesehatan Masyarakat*. Yayasan Kita Menulis
- Ismaillya Noor, R., Aryati, A., & Wardhani, P. (2018). Keterkaitan Antigen Ns1 Infeksi Virus Dengue Dengan Serotipe Virus Dengue. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 18(2), 87–91. <https://doi.org/10.24293/ijcpml.v18i2.1005>
- Jawetz, M., & Adelberg. (2012). *Mikrobiologi Kedokteran* (25th ed.). EGC

- Kularatne, S. A., & Dalugama, C. (2022). Dengue infection: Global importance, immunopathology and management. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, 22(1), 9–13. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0791>
- Luvira, V., Thawornkuno, C., Lawpoolsri, S., Thippornchai, N., Duangdee, C., Ngamprasertchai, T., & Leangwutiwong, P. (2023). Diagnostic Performance of Dengue NS1 and Antibodies by Serum Concentration Technique. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 8(2), 1–12. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8020117>
- Mansur, R. A., & Yelly, H. (2023). *Understanding Dengue: Exploring Epidemiology, Pathogenesis, and Management* Penerbit Cv. Eureka Media Aksara.
- Martínez-Cuellar, C., Lovera, D., Galeano, F., Gatti, L., & Arbo, A. (2020). Non-structural protein 1 (NS1) of dengue virus detection correlates with severity in primary but not in secondary dengue infection. *Journal of Clinical Virology*, 124(October 2019), 104259. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104259>
- Megariani, M., Mariko, R., Alkamar, A., & Putra, A. E. (2016). Uji Diagnostik Pemeriksaan Antigen Nonstruktural 1 untuk Deteksi Dini Infeksi Virus Dengue pada Anak. *Sari Pediatri*, 16(2), 121. <https://doi.org/10.14238/sp16.2.2014.121-7>
- Muller, D. A., & Young, P. R. (2013). The flavivirus NS1 protein: Molecular and structural biology, immunology, role in pathogenesis and application as a diagnostic biomarker. *Antiviral Research*, 98(2), 192–208. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.03.008>
- Murray, N. E. A., Quam, M. B., & Wilder-Smith, A. (2013). Epidemiology of dengue: Past, present and future prospects. *Clinical Epidemiology*, 5(1), 299–309. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S34440>
- Prasetyo, E., Wahyudi, A., & Murni, N. (2023). Analisis Faktor Determinan yang Berhubungan Dengan Kejadian Demam Berdarah Dengue Di Wilayah Kerja Dinas Kesehatan. *Jurnal 'Aisyiyah Palembang*, 8(1), 36–40.
- Purnami, N.M.A., Juffrie, M., Utama, M.G.D.L. (2015). Quantitative NS1 antigen and the severity of dengue virus infection. *Paediatrica Indonesia*. 55(2), 87–90
- Senthilraja, M. (2013). Drug fever—an overview. *Pharma Times*, 45(2), 16–27.
- Shepard, D. S., Coudeville, L., Halasa, Y. A., Zambrano, B., & Dayan, G. H. (2011). Economic impact of dengue illness in the Americas. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 84(2), 200–207. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0503>
- Wowor, M. F. (2013). Deteksi Dini Demam Berdarah Dengue Dengan Pemeriksaan Antigen Ns1. *Jurnal Biomedik (Jbm)*, 3(1), 1–9. <https://doi.org/10.35790/jbm.3.1.2011.853>