

Artikel Penelitian (Studi Observasional)

## Analisis Faktor yang Mempengaruhi Peningkatan Serum Transaminase pada Pasien Demam Dengue di RSUD Ngudi Waluyo Wlingi pada Tahun 2023-2024

### *Risk Factor Analysis of Elevated Transaminase Serum in Patients with Dengue Fever at Ngudi Waluyo Wlingi General Hospital in 2023-2024*

Fajar Hadi Wijayanto<sup>1</sup>, Aleyda Z. Insanitaqwa<sup>2</sup>,

<sup>1</sup> Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya/RSUD Ngudi Waluyo Wlingi, Blitar, Jawa Timur, Indonesia

<sup>2</sup> RSUD Ngudi Waluyo, Wlingi, Blitar, Jawa Timur, Indonesia

Diterima 27 Mei 2024; direvisi 11 Juni 2024; publikasi 25 Juni 2024

#### INFORMASI ARTIKEL

##### Penulis Koresponding:

Fajar Hadi Wijayanto  
Departemen Penyakit Dalam,  
Fakultas Kedokteran, Universitas  
Brawijaya/RSUD Ngudi Waluyo  
Wlingi, Blitar, Jawa Timur, Indonesia  
Jl. Dokter Sucipto No.5, Beru, Kec.  
Wlingi, Kabupaten Blitar, 66184,  
Jawa Timur – Indonesia.  
Email: fajarhadiw@ub.ac.id

#### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Demam dengue menjadi salah satu ancaman kesehatan global dan nasional seiring dengan angka insiden yang terus meningkat dalam enam tahun terakhir. Manifestasi klinis dengue bermacam-macam dengan tingkat keparahan yang berbeda-beda. Pada fase syok, dapat terjadi kegagalan organ, termasuk hepar, yang ditandai dengan peningkatan serum transaminase.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya peningkatan serum transaminase pada pasien demam dengue di RSUD Ngudi Waluyo Wlingi pada tahun 2023-2024.

**Metode:** Studi observasional *cross-sectional* retrospektif ini melibatkan 169 pasien dengan serologi dengue positif yang dirawat di RSUD Ngudi Waluyo Wlingi mulai 1 Januari 2023 hingga 19 Mei 2024. Pasien berusia 15 tahun ke atas dengan data lengkap diikutsertakan dalam penelitian ini menggunakan teknik total sampling. Pengumpulan data berupa demografi dan parameter laboratorium termasuk trombosit, dan leukosit kemudian dianalisis dan dihubungkan dengan nilai fungsi hati pada pasien demam dengue.

**Hasil:** Peningkatan SGOT terjadi pada 70 pasien (41.4%) dan SGPT pada 32 pasien (24.9%). Peningkatan ini secara signifikan berhubungan dengan penurunan jumlah trombosit ( $p=0$ ). Selain itu, usia juga berpengaruh terhadap kadar SGPT ( $p=0.022$ ), sedangkan jenis kelamin berhubungan secara signifikan dengan kadar SGOT ( $p=0.04$ ). Kadar leukosit dan hasil serologi dengue tidak berhubungan signifikan dengan nilai enzim transaminase ( $p>0.05$ ). Secara bersamaan, serologi, trombosit, leukosit, jenis kelamin, usia berpengaruh secara signifikan terhadap nilai SGOT (14.3%) dan SGPT (13.6%). Dari seluruh variabel tersebut, kadar trombosit memiliki pengaruh paling besar kadar SGOT dan SGPT.

**Kesimpulan:** Peningkatan serum transaminase dapat terjadi pada pasien dengan demam dengue. Hal ini dipengaruhi oleh kadar trombosit, usia, dan jenis kelamin. Oleh karena itu, penegakan diagnosis infeksi dengue harus diikuti dengan pengukuran penilaian fungsi hati sehingga dapat memberikan tatalaksana infeksi dengue yang tepat sesuai dengan kondisi setiap pasien.

*Kata Kunci:* Demam dengue, fungsi hati, SGOT, SGPT, transaminase.

## ABSTRACT

**Background:** Dengue fever has become a global and national health concern due to its increasing incidence rate over the past six years. Dengue infection may present with variable sign and symptoms. Major organ involvement may occur, including liver, which is characterized by an elevated transaminase serum level.

**Aim:** This study aims to identify factors contributing to increased transaminase serum levels in patients with dengue fever at Ngudi Waluyo Wlingi General Hospital between 2023-2024.

**Methods:** One hundred and sixty-nine patients with positive dengue serology admitted to Ngudi Waluyo Wlingi General Hospital from January 1st, 2023 to May 19th, 2024, were reviewed retrospectively. Only patients aged 15 years and over with complete laboratory data were included in this retrospective cross-sectional study, using total sampling approach. We collected demographic and laboratory data from electronic medical records, then analyzed and correlated the data with liver function values.

**Results:** Increased AST levels was observed in 70 patients (41.4%), while ALT values was elevated in 32 patients (24.9%). This increase was significantly linked to decreased platelet counts ( $p=0$ ). Additionally, age was statistically associated with ALT levels ( $p=0.022$ ), while gender was significantly related to AST levels ( $p=0.04$ ). However, leukocyte levels and dengue serology showed no significant correlation with serum transaminase levels ( $p>0.05$ ). Together, dengue serology, platelet counts, leukocyte levels, gender, and age collectively have a significant effect on AST (14.3%) and ALT (13.6%) values. Among these factors, platelet counts exerted the greatest influence on AST and ALT levels.

**Conclusion:** Elevated transaminase serum levels may occur in patients with dengue fever. This is associated with platelet counts, age, and gender. Therefore, diagnosing dengue infection should prompt measurement of liver function to ensure appropriate management according to each patient's condition.

*Keywords:* Dengue fever; liver function; ALT; AST; transaminase.

## PENDAHULUAN

Demam dengue adalah infeksi virus yang disebabkan oleh *dengue virus* dan ditularkan oleh nyamuk *Aedes*, terutama *Aedes aegypti*. Nyamuk ini hidup di area tropis dan subtropis di seluruh dunia. Pada awal tahun 2020, WHO menyebutkan demam dengue sebagai salah satu ancaman kesehatan global seiring dengan peningkatan insiden di seluruh dunia dalam beberapa dekade. Diperkirakan terdapat 390 juta infeksi baru demam dengue setiap tahunnya di seluruh dunia. Dalam enam tahun terakhir, kasus dengue di Indonesia mengalami peningkatan lebih dari 80%. Pada tahun 2020, insidensi kejadian demam dengue di Indonesia mencapai 39.9 per 100.000 penduduk. KLB dengue di Indonesia juga selalu terjadi setiap tahun. Hal ini disebabkan karena Indonesia sebagai negara hiperendemik dengue dan keempat serotipe dengue (DENV1, DENV2, DENV3, dan DENV4) berada di Indonesia dengan dominasi serotipe yang berubah-ubah sesuai waktu dan area. Kementerian

Kesehatan Republik Indonesia memiliki target tingkat insiden demam dengue sebesar 49 per 100.000 penduduk pada tahun 2025 yang harus dicapai oleh 90% kabupaten/kota di seluruh Indonesia. Hingga saat ini, terdapat 146 kabupaten/kota yang belum mencapai target tersebut.<sup>[1]</sup>

Manifestasi klinis dengue memiliki spektrum yang luas dengan tingkat keparahan yang berbeda-beda sesuai dengan fase yang dilalui demam, kritis, dan pemulihan.<sup>[2]</sup> Dengue menurut klasifikasi WHO tahun 2009 diklasifikasikan menjadi demam dengue, demam dengue dengan *warning sign*, dan *severe dengue*. Kurang dari 1% pasien mengalami *severe dengue*, yaitu adanya kebocoran plasma yang menyebabkan syok dan/atau akumulasi cairan, perdarahan hebat, dan/atau disfungsi organ multipel, termasuk hepar. Adanya komorbiditas meningkatkan risiko *severe dengue* sebesar dua kali lipat. Penurunan trombosit juga dapat memprediksi adanya perdarahan hebat yang menjadi salah

satu kriteria *severe dengue*.<sup>[3]</sup>

Gangguan hepar adalah salah satu komplikasi tersering pada infeksi dengue. Sebesar 4-15% pasien dewasa mengalami *acute liver failure* yang ditandai dengan peningkatan fungsi hepar lebih dari 10 kali batas atas normal.<sup>[4]</sup> Demam dengue dengan *acute liver failure* memiliki mortalitas yang tinggi akibat adanya ensefalopati, perdarahan hebat, dan asidosis metabolik. Hal ini dapat terjadi pada kasus syok maupun non-syok.<sup>[5]</sup> Gangguan hepar yang ditandai dengan hepatomegali (>2 cm) dan/atau peningkatan fungsi hepar dapat membedakan seseorang mengalami demam dengue, demam dengue dengan *warning sign*, atau *severe dengue*.<sup>[3]</sup> Penilaian fungsi hepar yang paling umum digunakan adalah pemeriksaan enzim transaminase berupa *serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT) atau *aspartate transaminase* (AST) dan *serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT) atau *alanine aminotransferase* (ALT). Peningkatan SGOT dan SGPT di atas nilai normal menunjukkan kerusakan hepatoseluler. Hal ini dapat diklasifikasikan menjadi empat: ringan bila peningkatan SGOT dan/atau SGPT dua hingga lima kali ULN (*upper limit normal*), sedang bila meningkat lima hingga lima belas ULN, berat bila meningkat lebih dari 15 kali ULN, dan masif bila meningkat lebih dari sepuluh ribu IU/L.<sup>[6]</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya peningkatan serum transaminase pada pasien demam berdarah di RSUD Ngudi Waluyo Wlingi pada tahun 2023-2024. Dengan penelitian ini, diharapkan dapat memberikan gambaran kepada tenaga medis, khususnya dokter, mengenai kejadian peningkatan serum transaminase pada pasien demam berdarah, sehingga mampu meningkatkan pelayanan kesehatan berupa penegakan diagnosis dan penatalaksanaan infeksi dengue serta mengurangi insiden demam dengue di Indonesia.

## **METODE**

Penelitian ini adalah studi *cross-sectional* retrospektif yang dilaksanakan di RSUD Ngudi Waluyo, Wlingi, Blitar dengan metode pengambilan data menggunakan rekam medis elektronik mulai 1 Januari 2023 hingga 19 Mei 2024. Studi dilakukan setelah mendapatkan izin tertulis dari Komite Etik RSUD Ngudi Waluyo Wlingi (No. Etik: T/070/1570/409.52.4/2024). populasi dari penelitian ini adalah pasien serologi dengue positif (NS-1, IgM, dan/atau IgG positif) yang dirawat inap di RSUD Ngudi Waluyo Wlingi. Setelah dilakukan pengumpulan data, didapatkan 314 sampel. Kriteria inklusi penelitian ini yaitu pasien berusia 15 tahun ke atas dan terdapat data berupa trombosit, leukosit, SGOT, dan SGPT. Umur pada penelitian ini dibagi menurut *World Health Organization*: remaja (13-24 tahun), dewasa (25-59 tahun), dan lanjut usia (60 tahun ke atas).<sup>[7]</sup> Sedangkan kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah pasien usia di bawah 15 tahun; dan data leukosit, trombosit, SGOT dan/atau SGPT tidak lengkap.

Data berupa usia, jenis kelamin, trombosit, leukosit, SGOT, dan SGPT diambil dari rekam medis elektronik dengan teknik total sampling. Dari proses pengumpulan data, didapatkan 169 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan dimasukkan dalam penelitian ini. Sebanyak 67 pasien dieksklusi karena data yang tidak lengkap dan 78 pasien berusia kurang dari 15 tahun. Sebanyak 169 pasien yang terlibat dikelompokkan dalam empat kelompok berdasarkan hasil pemeriksaan serologi dengue: NS-1 positif, IgM positif (dan NS-1 negatif), NS-1 dan IgM positif, dan IgG positif (dengan NS-1 dan IgM negatif). Pengumpulan data dilakukan di Microsoft Excel 2021. Analisis data dilakukan menggunakan SPSS 25.0. Nilai signifikansi sebesar 0.05 digunakan sebagai *cutoff* hasil statistik.

Pengukuran serologi dengue di RSUD Ngudi Waluyo Wlingi dilakukan dengan teknik *rapid immunochromatographic assay* untuk

mengevaluasi NS-1, IgM, dan IgG Dengue. Pemeriksaan darah lengkap dilakukan dengan *hema analyzer*. Pemeriksaan fungsi hepar SGOT dan SGPT dilakukan dengan mengikuti rekomendasi *International Federation of Clinical Chemistry (IFCC)*. *Cutoff* ULN untuk SGOT yaitu <37, sedangkan *cutoff* ULN untuk SGPT adalah <41.

## HASIL

Sebanyak 169 pasien yang terdiri atas 85 pasien laki-laki (50.3%) dan 84 pasien perempuan (49.7%) memenuhi kriteria sampel penelitian. Usia pasien bervariasi mulai 15 tahun hingga 85 tahun (rata-rata usia  $36 \pm 19.4$  tahun). Sebanyak 52.7% pasien merupakan usia dewasa (25-60 tahun) menurut kriteria WHO.<sup>[7]</sup> Sebanyak 41 pasien terbukti memiliki antigen NS-1 positif (24.3%), 50 pasien dengan IgM positif (29.5%), 16 pasien dengan NS-1 dan IgM positif (9.5%), sedangkan 62% pasien dengan IgG saja yang positif (36.7%). Karakteristik demografi dan parameter laboratorium pasien dapat dilihat pada Tabel 1. Hasil analisa statistik dapat dilihat pada Tabel 2.

Trombositopenia (kurang dari  $150.000/\text{mm}^3$ ) terjadi pada 152 pasien (89.9%) dengan nilai rata-rata trombosit  $96.5 \pm 50.9 \times 1000/\text{mm}^3$ . Sedangkan leukopenia (kurang dari  $4000/\text{mm}^3$ ) terjadi pada 72 pasien (42.6%) dan leukositosis (lebih dari  $10.000/\text{mm}^3$ ) terjadi pada 26 pasien (15.4%). Rata-rata nilai leukosit  $5.62 \pm 5.43 \times 1000/\text{mm}^3$ .

Peningkatan SGOT terjadi pada 70 pasien (41.4%), dengan rincian peningkatan ringan terjadi pada 39 pasien (29%), sedang pada 18 pasien (10.6%), dan berat pada 3 pasien (1.8%). Nilai rata-rata SGOT pada seluruh sampel adalah  $136.7 \pm 258.38 \text{ U/L}$  yang termasuk peningkatan SGOT ringan. Sedangkan peningkatan SGPT terjadi pada 31 pasien (24.9%), dengan peningkatan ringan terjadi pada 23 pasien (13.6%), sedang pada 6 pasien (3.5%), dan berat pada 3 pasien (1.8%). Nilai rata-rata SGPT pada seluruh

sampel adalah  $86.9 \pm 211.6 \text{ U/L}$  yang termasuk peningkatan SGPT ringan.

Berdasarkan analisis data, terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah trombosit dan nilai SGOT, dengan kekuatan sedang kearah berlawanan ( $p=0.00$ ,  $r=-0.493$ ). Selain itu, terdapat hubungan signifikan antara jumlah trombosit dan nilai SGPT, dengan kekuatan lemah kearah berlawanan pula ( $p=0.00$ ,  $r=-0.351$ ). Dengan kata lain, semakin turun nilai trombosit maka nilai SGOT dan SGPT akan semakin meningkat. Usia ternyata memiliki hubungan yang signifikan dengan kadar SGPT ( $p=0.022$ ). Jenis kelamin memiliki hubungan yang signifikan dengan kadar SGOT ( $p=0.04$ ). Namun, tidak ada hubungan yang signifikan antara serologi dengue dengan nilai SGOT dan SGPT ( $p>0.05$ ). Selain itu, kadar nilai leukosit juga tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan nilai fungsi hepar ( $p>0.05$ ). Secara bersamaan, serologi dengue, jumlah trombosit, kadar leukosit, jenis kelamin, usia berpengaruh secara signifikan terhadap nilai SGOT (14.3%) dan SGPT (13.6%). Dari seluruh variabel tersebut, jumlah trombosit merupakan indikator paling berpengaruh terhadap kadar SGOT dan SGPT.

## PEMBAHASAN

Demam dengue memiliki presentasi klinis dengan spektrum yang luas dengan outcome yang bervariasi. Sebagian besar pasien dapat sembuh dengan perjalanan penyakit yang bersifat *self-limiting*, namun ada beberapa kasus yang mengalami komplikasi organ. Perjalanan penyakit dengue secara umum dibagi menjadi tiga fase—fase demam, kritis, dan konvalesens. Berdasarkan kriteria WHO tahun 2009, infeksi dengue dapat berupa demam dengue, demam dengue dengan *warning sign*, maupun *severe dengue*. Pasien dengan demam dengue saja, tanpa adanya *warning sign*, dapat berkembang menjadi *severe dengue*. *Severe dengue* dapat terjadi apabila pasien mengalami kebocoran plasma hebat yang menimbulkan syok ataupun akumulasi cairan hingga distress nafas, atau adanya

perdarahan hebat, atau adanya keterlibatan organ (hepar yang ditandai dengan peningkatan fungsi hepar, system saraf pusat yang ditandai dengan penurunan kesadaran, jantung, dan organ lainnya).<sup>[2]</sup> Beberapa faktor

risiko *severe dengue* yaitu usia muda, jenis kelamin perempuan, BMI tinggi, variasi genetik tertentu, strain virus, dan infeksi dengue sekunder.<sup>[8]</sup>

**Tabel 1.** Karakteristik Demografi dan Parameter Laboratorium

	Grup A NS-1 Positif n = 41	Grup B IgM Positif n = 50	Grup C NS-1 dan IgM Positif n = 16	Grup D IgG Positif n = 62	Total Sampel n = 169
<b>Usia</b> (rata-rata ± SD)	35.6±18.2	38.8±20.4	28.5±11.2	41.9±20.3	36.2 ± 19.4
Remaja [n(%)]	13 (31.7)	17 (34)	9 (56.25)	13 (21)	52 (30.8)
Dewasa [n(%)]	24 (58.5)	24 (48)	7 (54.75)	34 (54.8)	89 (52.7)
Lanjut usia [n(%)]	4 (9.8)	9 (18)	0 (0)	15 (24.2)	28 (16.5)
<b>Jenis kelamin</b>					
Laki-laki [n(%)]	21 (51.2)	28 (56)	7 (43.75)	29 (46.8)	85 (50.3)
Perempuan [n(%)]	20 (48.2)	22 (44)	9 (56.25)	33 (53.2)	84 (49.7)
<b>Trombosit</b> (x1000/mm <sup>3</sup> ) (rata-rata ± SD)	99.2±43.3	93.4±52.9	94.6±76.7	98.9±46.8	96.5 ± 50.9
<b>Leukosit</b> (x1000/mm <sup>3</sup> ) (rata-rata ± SD)	4.54±7.5	6.60±3.7	3.69±1.7	7.65±5.2	5.62 ± 5.4
<b>SGOT</b> (IU/L) (rata-rata ± SD)	130.2±226.2	83.7±86.5	210.9±412.7	121.8±314.8	136.7 ± 258.4
Batas Normal [n(%)]	21 (51.2)	32 (64)	8 (50)	38 (61.3)	99 (58.6)
Ringan [n(%)]	13 (31.7)	14 (28)	5 (31.25)	17 (27.4)	49 (29.0)
Sedang [n(%)]	6 (14.6)	4 (8)	2 (12.5)	6 (9.7)	18 (10.6)
Berat [n(%)]	1 (2.5)	0 (0)	1 (2.5)	1 (1.6)	3 (1.8)
<b>SGPT</b> (IU/L) (rata-rata ± SD)	84.8±185.7	60.5±69.1	94.6±113.5	107.8±304.4	86.9 ± 211.6
Batas Normal [n(%)]	30 (73.2)	42 (84)	11 (68.75)	44 (71.0)	127 (75.1)
Ringan [n(%)]	10 (24.3)	4 (8)	3 (18.75)	6 (25.8)	23 (13.6)
Sedang [n(%)]	0 (0)	4 (8)	2 (12.5)	0 (0)	6 (3.5)
Berat [n(%)]	1 (2.5)	0 (0)	0 (0)	2 (3.2)	3 (1.8)
<b>Total</b> [n(%)]	41 (24.3)	50 (29.5)	16 (9.5)	62 (36.7)	169

**Tabel 2.** Nilai Signifikansi Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kadar SGOT dan SGPT

Variabel Independen	Jenis Variabel	SGOT	SGPT
Serologi dengue	Nominal	0.373	0.671
Usia	Ordinal	0.169	0.022
Jenis kelamin	Nominal	0.04	0.175
Trombosit	Numerik	0	0
Leukosit	Numerik	r=-0.493	r=-0.351
		0.139	0.905

Hingga saat ini, belum ada studi yang mampu menjelaskan patogenesis infeksi dengue secara lengkap. Hipotesis paling kuat menyatakan bahwa pada infeksi dengue terjadi kebocoran plasma akibat gangguan sel endotel kapiler. Adanya pelepasan interleukin (IL)-1, Il-6, *tumor necrosis factor alpha* (TNF-α), histamin, thrombin, bradykinin, *vascular endothelial growth factor* (VEGF), aktivasi komplemen, dan antibodi menyebabkan aktivasi dan kontraksi aktin sel endotel. Kontraksi ini menyebabkan *tight junction* dan *adherens junction* terganggu sehingga celah antar sel melebar dan terjadi kebocoran plasma. Hal

ini dapat menyebabkan hilangnya cairan intravaskular, syok, dan kematian.<sup>[9]</sup>

Metode untuk mendeteksi virus dengue atau komponennya meliputi biakan virus, ELISA, imunokromatografi, atau PCR. Uji berdasarkan *lateral flow chromatographic immunoassay* atau *rapid diagnostic test* (RDT) merupakan metode yang paling sering digunakan di Indonesia. NS1 adalah protein nonstruktural virus dengue yang berperan dalam replikasi virus. Pada hari 1-3 pertama demam, NS-1 adalah marker pertama yang dapat dideteksi. Selanjutnya, setelah hari ke-5, pada infeksi primer, IgM akan terdeteksi lebih tinggi dibandingkan

IgG yang baru meningkat setelah hari ke-10. Sedangkan pada infeksi sekunder, kadar IgG akan naik dengan cepat disbanding IgM, bahkan IgM kadang tidak terdeteksi. IgM dapat terdeteksi hingga 2-3 bulan, sedangkan IgG terdeteksi hingga hitungan bulan hingga seumur hidup.<sup>[9]</sup>

Trombositopenia pada demam dengue terjadi akibat penghancuran trombosit di perifer, supresi virus pada sumsum tulang, dan konsumsi trombosit di pembuluh darah. Trombosit yang rusak akan melepaskan VEGF dan mengaktivasi endotel sehingga kebocoran plasma semakin parah.<sup>[9]</sup> Trombositopenia merupakan prediktor yang signifikan untuk tingkat keparahan infeksi dengue yang tinggi. Namun trombositopenia tidak bisa menjadi penyebab tunggal adanya perdarahan. Faktor *viral load* dan respon imun akibat infeksi dengue sekunder juga berperan dalam hal ini.<sup>[3]</sup> Berdasarkan penelitian yang dilakukan Ahmed, et al, terdapat hubungan yang kuat antara trombositopenia dan peningkatan serum transaminase ( $p < 0.001$ ).<sup>[10]</sup> Hal ini sesuai dengan hasil analisa pada studi ini, bahwa jumlah trombosit berhubungan secara signifikan dengan nilai SGOT dan SGPT ( $p < 0.05$ ).

Gangguan organ vital dapat terjadi pada demam dengue, termasuk gangguan hepar. Pasien dengan gangguan hepar dapat mengalami gangguan pencernaan seperti mual muntah, nyeri perut, anoreksia, dan ikterus.<sup>[11]</sup> Nilai fungsi hepar berhubungan dengan keparahan infeksi dengue. Berdasarkan studi Htun et al, pembesaran hepar, peningkatan SGOT dan SGPT pada *severe dengue* lebih tinggi dibandingkan pada demam dengue maupun demam dengue dengan *warning sign*.<sup>[3]</sup> Pada fase demam, pembesaran hepar dapat terjadi setelah beberapa hari onset demam dimulai dan lebih sering terjadi pada anak-anak dibandingkan orang dewasa (43-92% pada anak-anak dan 28-72% pada orang dewasa).<sup>[2,4]</sup>

SGOT dan SGPT merupakan dua en-

zim yang sering digunakan sebagai parameter penilaian fungsi hepar. SGOT dapat ditemukan pada sel hepar, jantung, dan sel otot. SGPT merupakan enzim yang bersifat spesifik pada sel hepar, meskipun ditemukan juga pada sel otot, otak, dan pencernaan dalam jumlah kecil.<sup>[12]</sup> Berdasarkan sebuah penelitian, peningkatan serum transaminase paling tinggi terjadi pada fase demam.<sup>[13]</sup> SGOT meningkat terutama pada hari ke-6 demam, 24 jam sebelum puncak kebocoran plasma dan 24 jam setelah puncak viremia, kemudian akan turun ke nilai normal dalam dua minggu. Pada 7.6% kasus, peningkatan SGOT terdeteksi hingga 2 bulan pertama.<sup>[4,5]</sup> Sedangkan nilai SGPT paling tinggi terjadi pada hari ke-7 demam.<sup>[5]</sup> SGPT akan turun dengan durasi yang lebih lama dibandingkan SGOT karena memiliki waktu paruh yang lebih panjang.<sup>[11]</sup> Pasien dengan peningkatan SGPT memiliki risiko kebocoran plasma, perdarahan, hipotensi, durasi demam, dan nilai hematokrit yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan nilai SGPT normal.<sup>[4]</sup> Pada sebuah meta-analisis, SGOT meningkat pada 75% kasus demam dengue dan 80% kasus demam dengue dengan *warning sign*. Sedangkan SGPT meningkat pada 52% kasus demam dengue dan 54% kasus demam dengue dengan *warning sign*.<sup>[11]</sup> Peningkatan SGOT dan SGPT dapat terjadi hingga rata-rata 93.3 U/L dan 86 U/L.<sup>[10]</sup> Pada penelitian ini, nilai rata-rata SGOT adalah  $121.8 \pm 314.8$  U/L. Nilai ini lebih besar dibanding nilai rata-rata SGPT yang sebesar  $107.8 \pm 304.4$  U/L. Hal ini terjadi karena adanya pelepasan enzim SGOT dari sel non-hepatik seperti sel otot atau sel jantung.<sup>[14]</sup>

Keterlibatan hepar pada infeksi dengue biasanya disebabkan oleh dengue serotipe 3 atau 4.<sup>[4]</sup> Hal ini terjadi akibat efek sitopatik virus yang menyebabkan apoptosis hepatosit, gangguan perfusi akibat kebocoran plasma, stress oksidatif maupun kerusakan yang diperantai imun.<sup>[5]</sup>

Nekrosis sentrilobular pada sel hepar, terutama di zona 1 dan 2, merupakan tanda khas hepatitis hipoksia yang ditemukan pada studi post-mortem pada kasus infeksi dengue dengan syok berkepanjangan. Selain itu, ditemukan juga kongesti sinusoid hepar dan steatosis hepatis.<sup>[14]</sup> Sebuah studi membuktikan bahwa berbagai sitokin, seperti IL-22 dan IL-17 berperan dalam terjadinya kerusakan hepatosit dan akan meningkat pada awal penyakit. Sitokin ini akan menstimulasi rekrutmen neutrofil menuju sel hepar.<sup>[5]</sup> Selain faktor imun dan efek sitopatik virus, gangguan hepar pada infeksi dengue juga dapat disebabkan oleh obat. Parasetamol dapat menurunkan ekspresi *matrix metalloproteinase genes* (MMP)-2, MMP-8, MMP-9 dan MMP-14 yang berhubungan dengan kebocoran plasma pada dosis tertentu. Sebuah studi juga membuktikan bahwa penggunaan parasetamol dapat meningkatkan nilai SGOT dan SGPT. Oleh karena itu, penggunaan parasetamol harus dipertimbangkan pada kasus infeksi dengue dengan peningkatan serum transaminase.<sup>[14]</sup>

Laki-laki dengan demam dengue lebih sering mengalami peningkatan serum transaminase dibandingkan perempuan. Hal ini akibat pelaporan data yang kurang. Adanya barrier kultural menyebabkan perempuan lebih terlambat datang ke pelayanan kesehatan sehingga tidak diketahui kadar serum transaminase.<sup>[15]</sup> Hal ini sejalan dengan hasil penelitian ini yang membuktikan bahwa pasien demam dengue lebih banyak berjenis kelamin laki-laki (50.3% vs 49.3%). Berdasarkan uji statistik, jenis kelamin memiliki hubungan signifikan dengan nilai SGOT ( $p < 0.05$ ), namun tidak dengan nilai SGPT. Data epidemiologis sebelumnya menunjukkan bahwa kerentanan jenis kelamin tertentu terhadap infeksi dengue juga dipengaruhi faktor geografis. Secara umum, bukti bahwa peningkatan serum transaminase terjadi pada seluruh jenis kelamin menjelaskan bahwa keterli-

batan hepar pada kasus infeksi dengue dapat terjadi pada laki-laki maupun perempuan.<sup>[15]</sup>

Usia dapat mempengaruhi terjadinya peningkatan serum transaminase. Sebuah studi menunjukkan bahwa pasien dengue pada kelompok usia lebih muda (rata-rata 30.74 tahun) menunjukkan peningkatan kejadian peningkatan serum transaminase lebih sering dibandingkan kelompok usia lebih tua (rata-rata 41.27 tahun). Hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan respon imun pada setiap kelompok umur sehingga memberikan manifestasi klinis dengan tingkat keparahan yang berbeda-beda.<sup>[15]</sup> Pada penelitian ini, usia berpengaruh signifikan terhadap nilai SGPT ( $p < 0.05$ ), meskipun tidak dengan nilai SGOT.

Leukopenia pada demam dengue dapat terjadi di fase kritis, diikuti dengan penurunan trombosit ketika kebocoran plasma terjadi. Sel endotel yang teraktivasi akan mengekspresikan molekul adhesi sel seperti *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *E-selectin*, *P-selectin* dan PECAM-1 yang menyebabkan leukosit menempel di endotel dan memicu inflamasi lokal. Migrasi ini menyebabkan leukopenia dan memperparah kebocoran plasma. Pada beberapa kasus, ketika terjadi syok, leukosit dapat meningkat, terutama limfosit. Rasio neutrofil terhadap limfosit dapat memprediksi keparahan kebocoran plasma.<sup>[9]</sup>

Kekurangan dari penelitian ini adalah pengukuran laboratorium diambil pada berdasarkan hari rawat inap, bukan berdasarkan onset gejala. Selain itu, pengukuran fungsi hepar hanya dilakukan sekali selama rawat inap. Hal ini menyebabkan hubungan perjalanan penyakit dengue dan nilai serum transaminase tidak dapat diketahui. Penelitian ini dilakukan hanya di satu rumah sakit sehingga hasil penelitian mungkin tidak dapat diaplikasikan pada populasi yang lebih besar. Oleh karena itu,

dibutuhkan penelitian dengan data pasien yang lebih lengkap dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk memberikan hasil penelitian yang lebih valid dan reliabel.

## SIMPULAN

Peningkatan serum transaminase dapat terjadi pada pasien demam berdarah. Jumlah trombosit dapat memprediksi kejadian peningkatan serum transaminase. Selain itu, peningkatan ini juga dipengaruhi oleh umur dan jenis kelamin pasien. Oleh karena itu, penegakan diagnosis demam berdarah harus diikuti dengan pemeriksaan fungsi hepar. Hal ini dapat membantu memprediksi prognosis pasien dan menjadi pertimbangan bagi dokter untuk memberikan tatalaksana yang tepat sesuai kondisi setiap pasien.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih diucapkan kepada dr. Endah Woro Utami, MMRS selaku direktur RSUD Ngudi Waluyo Wlingi, dr. Deny Christianto selaku Wadir Pelayanan Medis RSUD Ngudi Waluyo Wlingi, dr. Peni Budi Nurhayati, SpPK selaku Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUD Ngudi Waluyo Wlingi atas dukungannya dalam penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Strategi Nasional Penanggulangan Dengue 2021-2025. Kementerian Kesehatan RI; 2021.
2. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control : new edition. 2009 [dikutip 2024 Mei 20];(WHO/HTM/NTD/DEN/2009.1). Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/44188>
3. Htun TP, Xiong Z, Pang J. Clinical signs and symptoms associated with WHO severe dengue classification: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect* 2021;10(1):1116-28.
4. Sombat Treprasertsuk, Chatporn Kittittrakul. Liver Complications in Adult Dengue and Current Management. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2015;46 (Supplement 1):99-107.
5. Fernando S, Wijewickrama A, Gomes L, Punchihewa CT, Madusanka SDP, Dissanayake H, dkk. Patterns and causes of liver involvement in acute dengue infection. *BMC Infect Dis* 2016;16(1):319.
6. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017;112(1):18-35.
7. Dyussenbayev A. Age Periods Of Human Life. *Adv Soc Sci Res J [Internet]* 2017 [dikutip 2024 Mei 19];4(6). Available from: <http://scholarpublishing.org/index.php/ASSRJ/article/view/2924>
8. Tan SS, Bujang MA. The clinical features and outcomes of acute liver failure associated with dengue infection in adults: a case series. *Braz J Infect Dis* 2013;17(2):164-9.
9. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA NOMOR HK.01.07/MENKES/9845/2020 TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA INFEKSI DENGUE PADA DEWASA. 2020;
10. Altaf Ahmed, Sunil N Rao, I.A Khan, Sha Ruknuddin, Zahid Ahmed. Study of co-relation between Transaminitis and fall in platelet counts in patients with Dengue Fever and its association with severity of clinical presentation. *Al Am Een J Med Sci* 2022;15(3):255-60.
11. Juneja D, Jain R, Nasa P. Dengue induced acute liver failure: A meta summary of case reports. *World J Virol [Internet]* 2024 [dikutip 2024 Mei 23];13(1). Available from: <https://www.wjgnet.com/2220-3249/full/v13/i1/91457.htm>
12. Kalas MA, Chavez L, Leon M, Taweeseedt PT, Surani S. Abnormal liver enzymes: A review for clinicians. *World J Hepatol* 2021;13(11):1688-98.
13. Priyangika DKD, Premawansa G, Adikari M, Thilainathan S, Premawansa S, Jayamanne BDW, dkk. Predictive value of hepatic transaminases during febrile phase as a predictor of a severe form of Dengue: analysis of adult Dengue patients from a tertiary care setting of Sri Lanka. *BMC Res Notes* 2021;14(1):251.
14. Chia PY, Thein TL, Ong SWX, Lye DC, Leo YS. Severe dengue and liver involvement: an overview and review of the literature. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020;18(3):181-9.
15. Javeria Benyamin, Sidra Anwar, Kamran Rauf. Frequency of Transaminitis in Patient with Dengue Fever in First Five Days of Illness: A Hospital Based Survey. *J Pak Soc Intern Med* 2024;5(1):441-5.