

Laporan kasus berbasis bukti Hiperferritinemia pada Demam Berdarah Dengue

Nicodemus,¹ Yogi Prawira^{1,2}

¹*Pediatric Intensive Care Unit* Mayapada Hospital Jakarta Selatan, Jakarta

²Departemen Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Kasus demam berdarah dengue masih sering terjadi di berbagai negara termasuk di Indonesia. Perburukan klinis pasien menjadi sindrom syok dengue dapat berlangsung dengan cepat. Selain hemokonsentrasi dan trombositopenia, hiperferritinemia bisa ditemukan pada kasus demam berdarah dengue.

Tujuan. Memberikan pemaparan mengenai hiperferritinemia pada infeksi demam dengue

Metode. Penelusuran literatur dilakukan melalui Pubmed, ScienceDirect, EBSCO, Elsevier, dan Google Scholar. Kombinasi kata kunci yang digunakan meliputi *dengue hemorrhagic shock, severe dengue, hyperferritinemia, ferritin serum in dengue, marker in dengue*.

Hasil. Didapatkan studi yang mendukung hiperferritinemia sebagai penanda infeksi dengue berat dan sindrom syok dengue.

Kesimpulan. Dapat dipertimbangkan pemeriksaan ferritin sebagai indikator derajat keparahan infeksi dengue. **Sari Pediatri** 2023;24(6):414-24

Kata kunci: hiperferritinemia, ferritin, dengue

Evidence based case report Hyperferritinemia in Dengue Hemorrhagic Fever

Nicodemus,¹ Yogi Prawira²

Background. Cases of dengue hemorrhagic fever are still common in many countries including Indonesia. Deterioration of dengue patients' clinical condition into dengue shock syndrome often happen so rapidly. Besides hemoconcentration and thrombocytopenia, hyperferritinemia can be found in dengue hemorrhagic fever.

Objective. To provide association between hyperferritinemia and dengue infection.

Method. Literature searches using Pubmed, ScienceDirect, EBSCO, Elsevier, and Google Scholar. Keywords combination include "dengue hemorrhagic shock", "severe dengue", "hyperferritinemia", "ferritin serum in dengue", "marker in dengue".

Results. Studies that support hyperferritinemia as marker of severe dengue infection and dengue shock syndrome were found.

Conclusion. Ferritin can be considered as an indicator of dengue infection severity. **Sari Pediatri** 2023;24(6):414-24

Keywords: hyperferritinemia, ferritin, dengue

Alamat korespondensi: Yogi Prawira. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia. Jalan Salemba 6, Jakarta 10430. Email: dr.yogiprawira@gmail.com

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh virus Dengue (Dengue virus / DENV) dan disebarkan oleh vektor nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*.¹ Terdapat empat serotipe DENV yang dapat menyebabkan seseorang terinfeksi dengue sebanyak empat kali. Saat ini, insidensi infeksi Dengue telah meningkat dramatis secara global dengan sekitar setengah dari populasi dunia memiliki risiko. Diperkirakan terdapat 100-400 juta infeksi setiap tahunnya dengan 80% di antaranya tanpa gejala maupun gejala ringan. Infeksi dengue berat lebih sering terjadi di negara-negara Asia dan Amerika Latin, dan menjadi penyebab kematian terbanyak pada anak maupun dewasa dalam populasi di daerah tersebut.¹ Jumlah kasus dengue terbanyak secara global yang pernah dilaporkan adalah di tahun 2019.¹

Penelitian terkait insidensi infeksi dengue di Indonesia menunjukkan adanya peningkatan tajam. Pada tahun 1968 terdapat 0,05 kasus per 100.000 dan meningkat pesat menjadi 77,96 kasus per 100.000 pada tahun 2016 dengan *case-fatality rate* (CFR) 0,75% di tahun 2012.² Data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia juga menunjukkan adanya peningkatan kasus mencapai dua kali lipat dan peningkatan laju insidensi (*incidence rate* / IR) yaitu 65.602 kasus dan IR 24,75 per 100.000 penduduk pada tahun 2018 menjadi 138.217 kasus dan IR 51,48 per 100.000 di tahun 2019.³ Pada tahun 2021 terdapat 73.518 kasus DBD dengan jumlah kematian sebanyak 705 kasus, IR sebesar 27 per 100.000 penduduk, dan CFR mencapai 0,96%. Angka ini melebihi batas 0,7% yang telah ditetapkan pada target Strategi Nasional Penanggulangan Dengue.⁴ Kasus DBD yang terlambat mendapat perawatan dapat berakibat fatal dan berujung pada kematian. Oleh karena itu, diperlukan pendekatan klinis yang cermat dan pemilihan pemeriksaan laboratorium yang tepat guna menegakkan diagnosis dan menentukan derajat keparahan infeksi sedini mungkin.

Fase kritis infeksi dengue meliputi peningkatan permeabilitas kapiler dan kebocoran plasma hanya berlangsung 24-48 jam sehingga pemantauan klinis dan laboratorium sangat diperlukan untuk mengevaluasi setiap perubahan yang terjadi.⁵ Pemeriksaan laboratorium yang sering dipakai untuk menegakkan infeksi dengue adalah darah rutin, NS-1 atau serologi dengue (IgM/IgG anti-Dengue) serta hematokrit dan trombosit sebagai parameter laboratorium utama yang harus dipantau. Sebagai tambahan, berbagai studi saat ini menunjukkan

adanya hubungan antara hiperferitinemia dengan infeksi dengue pada anak.⁶ Laporan kasus berbasis bukti ini bertujuan untuk memberikan pemaparan mengenai hubungan kadar feritin serum dengan derajat keparahan infeksi dengue.

Kasus 1

Anak perempuan usia 8 tahun, berat badan 35 kg (berat badan ideal 26 kg) datang ke Unit Gawat Darurat dengan gejala demam tinggi sejak 4 hari sebelum masuk rumah sakit dengan suhu tertinggi 39°C. Anak juga mengeluhkan muntah-muntah, nafsu makan menurun dan asupan makan minum berkurang sejak 1 hari sebelum masuk rumah sakit. Frekuensi buang air kecil berkurang. Keluhan sesak, batuk, dan tanda-tanda perdarahan disangkal. Dari pemeriksaan fisis didapatkan pasien sadar penuh, tanda vital takikardi 162x/menit, suhu sub febris 37,6°C, mukosa oral kering, waktu pengisian kapiler (*capillary refill time* / CRT) kurang dari 2 detik dan tidak ditemukan petekie. Pasien juga mengalami oliguria (diuresis 0,5 cc/kg/jam) dalam 3 jam terakhir. Hasil laboratorium awal menunjukkan hemokonsentrasi (Ht 50%), leukopenia (3.400/ μ L), trombositopenia (92.000/ μ L), dengan peningkatan *C-reactive protein* (CRP) 22,36 mg/L dan NS-1 positif. Hasil foto polos toraks menunjukkan adanya efusi pleura kanan. Pasien diberi loading cairan koloid dengan total 20 cc/kg berat badan ideal. Selama pemantauan, pasien tampak semakin gelisah, kesadaran letargi, tanda vital takikardi 159x/menit, hipotensi (88/65 mmHg) disertai tekanan nadi menyempit (<20 mmHg), hipotermia suhu 35,9°C, hipoksemia dengan saturasi oksigen 90%, CRT memanjang >3 detik, dan keluaran urin (*urine output*) 0,7 cc/kg/jam dalam 1 jam terakhir. Pasien masuk ke dalam Sindrom Syok Dengue (SSD) dan segera diberikan bantuan oksigenasi menggunakan *High Flow Nasal Cannula* (HFNC) dan titrasi bertahap obat-obatan vasoaktif (dopamin dan dobutamin). Hasil laboratorium yang diperiksakan serial menunjukkan hemokonsentrasi bertambah (Ht 54%) dan trombosit semakin turun (15.000/ μ L), tanpa disertai perdarahan spontan. Pasien mengalami gangguan fungsi hati yang ditunjukkan dengan peningkatan enzim hepar >10x nilai normal (SGOT 1.804U/L dan SGPT 529U/L), hipoalbumin (Albumin 2,6 g/dL), dan peningkatan penanda inflamasi (prokalsitonin 2,93). Kadar feritin

juga diperiksa saat demam hari ke-4 dan didapatkan hiperferritinemia (14.594 ng/mL) disertai koagulopati (D-dimer >5 µg/mL) serta sedikit peningkatan enzim jantung (troponin I 0,027 ng/mL). Hasil ekokardiografi menunjukkan tidak ada miokarditis dan fungsi jantung baik (fraksi ejeksi 77%). Setelah mendapatkan terapi yang adekuat dan fase syok teratasi, klinis pasien mengalami perbaikan. Didapatkan penurunan kadar ferritin pada demam hari ke-5 (9.126 ng/mL) dan penurunan signifikan pada demam hari ke-8 dan ke-10 (2.615 ng/mL dan 508 ng/mL). Kemudian pasien dipulangkan.

Kasus 2

Anak perempuan usia 7 tahun, berat badan 29,6 kg datang ke Unit Gawat Darurat dengan keluhan demam sejak 2 hari sebelum masuk rumah sakit. Suhu tertinggi 40°C. Keluhan juga disertai muntah sebanyak dua kali dan nyeri ulu hati. Asupan per oral dan frekuensi buang air kecil baik. Dari pemeriksaan fisis didapatkan pasien sadar penuh, tanda vital dalam batas normal, nyeri tekan abdomen di epigastrium dan hipokondriak kanan, akral hangat, CRT <2 detik. Hasil laboratorium awal menunjukkan hematokrit 39%, leukopenia (2.000/µL), trombositopenia (86.000/µL), peningkatan CRP (31,19 mg/L) dan NS-1 positif. Pasien dirawat di bangsal biasa dengan terapi cairan kristaloid, antipiretik, *proton pump inhibitor* (PPI) dan dilakukan pemantauan laboratorium serial. Saat hari demam ke-5, pasien memasuki fase kritis DBD dengan gejala sesak, wajah sembab, keluhan nyeri perut bertambah disertai perut sedikit membesar, dan mulai muncul bintik perdarahan di ekstremitas. Demam disangkal. Dari pemeriksaan fisis didapatkan pasien sadar penuh, nadi 115x/menit teraba kuat, laju napas 23x/menit, tekanan darah 112/64, suhu 37°C, saturasi oksigen 98% udara ruang, oedem periorbita, suara napas paru kanan menurun, nyeri tekan abdomen epigastrium dan hipokondriak kanan dengan lingkaran perut 64 cm teraba supel. Ditemukan petekie di kedua ekstremitas, akral hangat, CRT <2 detik. Hasil laboratorium menunjukkan hemokonsentrasi (Ht 41%), leukopenia menetap (2000/µL), trombositopenia perburukan (17.000/µL), hipoalbumin (2,3 g/dL), penurunan fungsi hati yang ditandai peningkatan SGOT/SGPT (204 U/L / 57 U/L). Kadar ferritin diperiksa pada hari demam ke-5 dengan hasil

>12.000 ng/mL. Ronsen toraks lateral decubitus ditemukan efusi pleura. Pasien dikategorikan DBD dengan warning sign dan selanjutnya di rawat di PICU. Hasil rekam jantung dan ekokardiografi menunjukkan tidak ada kelainan di jantung. Setelah mendapatkan tata laksana cairan kristaloid dan medikamentosa yang adekuat, klinis pasien membaik dan fase kritis teratasi. Hasil laboratorium serial menunjukkan nilai trombosit naik bertahap (23.000 - 48.000 - 103.000/µL) dan penurunan kadar ferritin (3.858,45 ng/mL) pada hari demam ke-8. Pasien dipindahkan ke ruang biasa dan melanjutkan terapi sampai dengan dipulangkan.

Masalah klinis

Pertanyaan klinis kasus di atas adalah: apakah hiperferritinemia dapat digunakan sebagai penanda diagnostik derajat infeksi dengue ?

Metode

Pertanyaan klinis (PICO)

Problem (P) : marker prediktor derajat infeksi dengue

Intervention (I) : pemeriksaan ferritin / hiperferritinemia

Comparison (C) : kadar ferritin pada kasus *severe dengue* dibandingkan *non-severe dengue*

Outcome (O) : hiperferritinemia dapat digunakan sebagai marker prediktor *severe dengue* atau *dengue shock syndrome*

Strategi pencarian

Penelusuran artikel menggunakan database seperti Pubmed, ScienceDirect, EBSCO, Elsevier, dan Google scholar.

Kriteria seleksi

Kombinasi kata kunci yang digunakan meliputi *dengue hemorrhagic shock, severe dengue, hyperferritinemia, ferritin serum in dengue, marker in dengue*. Berdasarkan hasil penelusuran didapatkan total 6 jurnal yang sesuai dengan pencarian. Dari keenam jurnal tersebut, 4 merupakan studi observasional prospektif, 1 studi komparatif prospektif dan 1 studi *cross-sectional*.

Telaah kritis

Telaah kritis pada enam artikel terpilih dibuat sesuai kriteria Oxford Centre for Evidence-based Medicine untuk studi prognostik. Hasil dari telaah kritis dapat dilihat pada Tabel 1, 2, dan 3.

Hasil

Mahendranath dkk⁷ melakukan studi terhadap 50 pasien anak di India dengan NS-1 reaktif atau serologi antibodi IgM positif selama Desember 2019 hingga November 2021 untuk mengetahui apakah kadar feritin serum dapat digunakan sebagai prediktor derajat keparahan infeksi dengue. Rentang usia dari 50 pasien tersebut antara dua bulan sampai 14 tahun. Pemeriksaan darah lengkap dan feritin serum diambil pada saat pasien awal masuk rawat inap selama masih dalam tujuh hari sejak onset gejala, kemudian dibandingkan antara pasien dengan infeksi dengue berat dan tidak berat (dengan tanda bahaya dan tanpa tanda bahaya). Rerata kadar feritin serum adalah $298,59 \pm 147,48$ ng/mL pada pasien demam dengue tanpa tanda bahaya, $370 \pm 230,58$ pada kelompok demam dengue dengan tanda bahaya, dan $1101,41 \pm 426,64$ ng/mL pada dengue derajat berat. Secara keseluruhan, rerata kadar feritin serum pada hari sakit ke 1-3 adalah $476,70 \pm 432,65$ ng/mL, pada hari sakit ke 4-5 yaitu $432,38 \pm 323,24$ ng/mL dan hari ke sakit ke 6-7 sebesar $810,25 \pm 408,89$ ng/mL. Kadar feritin serum lebih tinggi secara signifikan ($p < 0,001$) pada kelompok demam dengue berat dibandingkan kelompok demam dengue tidak berat (dengan tanda bahaya dan dengue tanpa tanda bahaya) sejak hari pertama hingga hari ke-5 pemeriksaan (hari sakit ke 1-3: $1049 \pm 500,17$ ng/mL vs $299,50 \pm 185,01$ ng/mL dan $258 \pm 93,18$); (hari sakit ke 4-5: $1193 \pm 434,16$ ng/mL vs $304,33 \pm 97,48$ dan $379,71 \pm 176,87$ ng/mL). Meskipun setelah hari ke-5 kadar feritin serum tetap masih lebih tinggi pada kelompok demam dengue berat dibandingkan yang tidak berat, namun tidak signifikan secara statistik ($p=0,17$). Nilai *cut-off* feritin >423 ng/mL memiliki sensitivitas 100% dan spesifisitas 81,58% dalam studi ini untuk membedakan dengue berat (*severe*) dengan dengue ringan (*mild*).⁷

Abid dkk⁸ melakukan studi untuk mengetahui kadar feritin serum pada 51 pasien anak dengan dengue positif. Karakteristik pasien studi ini mencakup 12 anak berusia 13-18 tahun, 25 anak berusia 6-12 tahun dan 14 anak berusia <5 tahun. Sebanyak 29 pasien berjenis kelamin laki-laki dan 22 pasien perempuan. Feritin serum diperiksa pada hari ke-4 dan ke-5 dari perjalanan klinis penyakit pasien. Selanjutnya pasien dikelompokkan menjadi 3 kelompok yaitu kelompok A, B, dan C. Kelompok A merupakan pasien dengan kadar feritin <250 mcg/dL sebanyak 11 pasien. Kelompok B

terdiri dari 10 pasien dengan kadar feritin 251-500 mcg/dL. Sedangkan kelompok C adalah 30 pasien dengan feritin serum >500 mcg/dL. Pada kelompok A, hanya 1 pasien yang mengalami perburukan menjadi dengue berat (*severe Dengue*). Untuk kelompok B, 1 pasien masuk dalam kategori dengue dengan tanda bahaya dan 2 pasien menjadi dengue berat. Sementara pada kelompok C, semua pasien menjadi kategori dengue dengan tanda bahaya (14 pasien / 27,4%) dan dengue berat (16 pasien / 31,3%). Hasil pada kelompok C bermakna secara statistik dengan nilai $p < 0,001$ dibandingkan kelompok A dan B.⁸

Ahmed dkk⁹ melakukan studi terhadap 30 anak dengan demam dengue selama periode endemik dengue dari Juni hingga Agustus 2019 di Bangladesh. Sebanyak 30 pasien terdiagnosis demam dengue berdasarkan hasil pemeriksaan NS-1 positif disertai bitopenia. Feritin serum diperiksa selama fase demam. Analisis secara statistik menggunakan *Pearson Correlation* menunjukkan adanya korelasi negatif antara kadar feritin serum dengan penurunan trombosit dengan nilai 0,348 yang secara statistik bermakna ($p=0,05$). Studi tersebut juga menemukan korelasi positif antara kadar feritin serum dengan peningkatan hematokrit dengan nilai Pearson 0,661 dan bermakna secara statistik ($p < 0,001$).⁹

Sekhar¹⁰ melaporkan studi terkait feritin serum dengan infeksi dengue. Subjek dari studi ini adalah 56 anak dengan infeksi dengue yang dibuktikan melalui NS-1 positif atau antibodi IgG/IgM positif. Durasi studi ini selama satu tahun. Rerata usia pasien adalah 11,5 tahun dan SD 3,5 tahun. Sebanyak 59% pasien studi ini adalah laki-laki. Pasien dikelompokkan menjadi 21 anak dengan demam dengue dan 35 anak demam berdarah dengue yang terbagi lagi menjadi 15 pasien DBD derajat I, 12 pasien derajat II, dan delapan pasien derajat III dan IV sesuai kriteria WHO. Rata-rata durasi perawatan 5 ± 3 hari, dan sebagian besar pasien pulang dalam 5-7 hari setelah masuk rawat inap. Pada hari ke-5 dan 6 dari perjalanan penyakit, rerata kadar feritin serum lebih tinggi secara signifikan pada kelompok DBD dibandingkan kelompok DD ($p < 0,05$). Semua pasien infeksi dengue berat memiliki peningkatan feritin serum >500 ng/dL. Studi ini menunjukkan kadar feritin serum 1200 ng/mL sebagai nilai *cut-off* untuk memprediksi perburukan DBD. Pada hari ke-5, 6, 7 setelah onset demam, kadar feritin serum memiliki sensitivitas 83, 86, dan 92% dalam memprediksi perburukan perjalanan

penyakit. Nilai *cut-off* ferritin terbaik adalah 1291 ng/mL dengan sensitivitas 82,6% dan spesifitas 100%. Dalam pemantauan 3-4 minggu setelah pasien dipulangkan, baik kelompok pasien DBD maupun DD memiliki nilai ferritin serum yang normal.¹⁰

Reddy dkk¹¹ melakukan studi yang mencari hubungan kadar ferritin dengan enzim hati (SGOT dan SGPT) pada pasien demam dengue dan penyakit lain dengan gejala demam. Rentang usia 120 pasien 3-15 tahun yang memiliki demam lebih dari tiga hari, termasuk dalam subjek studi tersebut. Dari populasi tersebut, 58 pasien dengan NS-1 dengue positif dan 62 lainnya dengan penyakit demam lain. Sebanyak 71 pasien adalah laki-laki dan 49 lainnya perempuan. Kadar ferritin serum, SGOT dan SGPT diperiksa pada saat awal masuk rawat inap. Rerata kadar ferritin pada populasi tersebut adalah $4815,86 \pm 5000,88$ ng/dL, untuk SGOT $185,19 \pm 122,53$ IU/mL dan SGPT $156,3 \pm 112,13$ IU/mL. Untuk pasien demam dengue selanjutnya dikategorikan lagi menjadi pasien dengan NS-1 positif dan pasien dengan IgM dengue positif. Dari perbandingan antara pasien dengan NS-1 positif dan kelompok penyakit demam lain didapatkan hasil kadar ferritin lebih tinggi pada kelompok NS-1 positif dan bermakna secara statistik ($p < 0,0001$). Kadar ferritin juga ditemukan lebih tinggi pada kelompok IgM dengue positif dibandingkan kelompok penyakit demam lain ($p < 0,0001$). Kadar SGOT dan SGPT juga lebih tinggi pada kelompok NS-1 positif dan kelompok IgM dengue positif dibandingkan kelompok penyakit demam lain.¹¹

Evalda dkk¹² melakukan studi yang membandingkan rata-rata kadar ferritin pasien anak dengan syok dengue dan bukan syok dengue. Studi ini dilakukan di RSUD Dr. Moewardi, Surakarta dan RSUD Dr. Soetrasno, Rembang, dengan melibatkan 50 pasien anak sejak Desember 2016 hingga Mei 2017. Dari 50 pasien dengue tersebut, sebanyak 38 anak tanpa syok dan 12 dengan syok dengue. Rerata kadar ferritin pada anak tanpa syok dengue adalah $717,80 \pm 695,75$, sedangkan pada anak dengan syok dengue rerata kadar ferritin $3628,84 \pm 1582,40$ dengan nilai $p < 0,001$. Berdasarkan kurva ROC yang digunakan untuk menentukan nilai ferritin, didapatkan nilai *area under curve* (AUC) sebesar 0,956 dengan nilai $p < 0,001$. Titik potong untuk kadar ferritin adalah 2304,5 dengan sensitivitas 0,917 (91,7%) dan spesifitas 0,974 (97,4%). Tingkat kekuatan korelasi antara kadar ferritin dengan kejadian syok dengue juga dianalisa menggunakan

uji koefisien kontingensi. Berdasarkan hasil analisa tersebut, didapatkan hubungan antara kadar ferritin dengan kejadian syok dengue memiliki nilai koefisien kontingensi 0,665 dengan nilai $p < 0,001$.¹²

Pembahasan

Ferritin merupakan reaktan fase akut dan dikeluarkan secara masif oleh sel sistem retikuloendotelial sebagai respon dari adanya inflamasi atau infeksi. Ferritin berperan dalam metabolisme zat besi dengan mengikat besi dan membatasi peredarannya dalam sirkulasi sistemik. Inflamasi akut dan infeksi menghambat pelepasan zat besi sehingga terjadi penurunan kadar besi serum. Berbagai mikroorganisme patogen membutuhkan zat besi untuk proliferasi. Keadaan defisiensi besi meningkatkan respon imun dari limfosit, neutrofil, dan makrofag yang semakin mencetuskan secara agresif respon imun sehingga menghasilkan badai sitokin. Dalam keadaan inflamasi sistemik yang hebat, kadar ferritin juga meningkat tinggi. Dihipotesiskan bahwa dengue berat disebabkan adanya stimulasi dan badai sitokin yang mengakibatkan inflamasi sistemik. Kadar ferritin meningkat pada keadaan inflamasi namun studi-studi yang ada menunjukkan peningkatan kadar ferritin yang lebih tinggi pada infeksi dengue.¹³ Hiperferritinemia ditemukan berkaitan dengan demam dengue yang berat pada pasien-pasien muda. Kadar ferritin serum berhubungan dengan derajat berat-ringannya infeksi dengue pada anak.⁶

Dalam studi yang dilakukan Mahendranath dkk,⁷ 50 pasien anak dengan NS-1 atau serologi antibodi IgM positif diperiksa kadar ferritin serum pada awal masuk rawat inap selama masih dalam 7 hari sejak onset gejala. Pasien kemudian dikelompokkan menjadi dengue tanpa tanda bahaya dan dengan tanda bahaya, dan dengue berat (*severe dengue*). Rerata kadar ferritin serum didapatkan paling tinggi pada kelompok dengue berat, diikuti kelompok dengue dengan tanda bahaya, dan yang lebih rendah ditemukan pada kelompok dengue tanpa tanda bahaya. Studi ini menunjukkan kadar ferritin pasien anak dengan demam dengue berat lebih tinggi dibandingkan dengan demam dengue yang tidak berat. Nilai *cut-off* yang dipakai dalam studi tersebut adalah 423 ng/mL sebagai batasan untuk memprediksi dengue berat dengan sensitivitas 100% dan spesifitas 85,58%.

Tabel 1. Rangkuman telaah kritis

Artikel	Mahendranath dkk ⁷ (2022)	Abid dkk ⁸ (2021)
Desain penelitian	Studi observasional prospektif	Studi observasional prospektif
Level of evidence	2b	2b
PICO		
<i>Problem (P)</i>	: marker prediktor derajat infeksi dengue	
<i>Intervention (I)</i>	: pemeriksaan feritin / hiperferitinemia	
<i>Comparison (C)</i>	: kadar feritin pada kasus <i>severe</i> dengue dibandingkan <i>non-severe</i> dengue	
<i>Outcome (O)</i>	: hiperferitinemia dapat digunakan sebagai marker prediktor diagnostik <i>severe</i> dengue atau <i>dengue shock syndrome</i>	
Validitas	<u><i>Representative sample of patients</i></u> 50 pasien usia 2 bulan – 14 tahun yang dirawat di ruang rawat inap pediatri atau PICU dengan positif NS-1 atau IgM anti-dengue, di sebuah rumah sakit tersier di Karad, India.	<u><i>Representative sample of patients</i></u> 51 pasien usia 6-18 tahun di rumah sakit di Sangli, India dengan NS-1 atau IgM anti-dengue positif.
	<u><i>Follow-up</i></u> Hingga pasien keluar dari rumah sakit/ meninggal	<u><i>Follow-up</i></u> Hingga pasien keluar dari rumah sakit/meninggal
	<u><i>Outcome criteria</i></u> Pemeriksaan kadar feritin menggunakan <i>immunometric assay</i> . Pasien kemudian dikategorikan dalam derajat keparahan DBD berdasarkan data klinis dan laboratorium sesuai klasifikasi dengue WHO 2009.	<u><i>Outcome criteria</i></u> Pemeriksaan kadar feritin dilakukan pada hari ke-4 atau 5 sejak onset gejala.
	<u><i>Adjustment for important prognostic factors</i></u> Tidak ada	<u><i>Adjustment for important prognostic factors</i></u> Tidak ada
<i>Importance</i>	Rerata kadar feritin pada kelompok DBD berat (1104,41±426,64) diikuti oleh DB dengan <i>warning sign</i> (370±230,58), dan DB tanpa <i>warning sign</i> (298,59±147,48) (p<0,0001) Analisis kurva ROC hubungan feritin dan derajat keparahan dengue: AUC: 0,969 SE: 0,0211 95% CI: 0,877 – 0,998 Z-Statistic: 22,293 P <0,0001	Terdapat 11 pasien (21,5%) dengan serum feritin <250mcg/dL (Kel. A), 10 pasien (19,6%) dengan serum feritin 251-500mcg/dL (Kel. B) dan 30 pasien (28,8%) dengan serum feritin >500mcg/dL (Kel. C) Kejadian demam dengue akut pada Kel. A adalah 10 orang, kel. B adalah 7 orang, dan kel. C adalah 0 orang. Kejadian DB dengan <i>warning sign</i> pada kel. A adalah 0 orang, kel. B adalah 1 orang, dan kel. C adalah 14 orang (p<0,01.) Kejadian DBD berat pada kel. A adalah 1 orang, kel. B 2 orang, dan kel. C 16 orang (p<0,001).
<i>Applicability</i>	Dapat diaplikasi	Dapat diaplikasi

Tabel 2. Rangkuman telaah kritis

Artikel	Ahmed dkk ⁹ (2020)	Sekhar MS ¹⁰ (2020)
Desain penelitian	Studi observasional prospektif	Studi observasional prospektif
Level of evidence	2b	2b
PICO		
<i>Problem (P)</i>	: marker prediktor derajat infeksi dengue	
<i>Intervention (I)</i>	: pemeriksaan feritin / hiperferitinemia	
<i>Comparison (C)</i>	: kadar feritin pada kasus <i>severe</i> dengue dibandingkan <i>non-severe</i> dengue	
<i>Outcome (O)</i>	: hiperferitinemia dapat digunakan sebagai marker prediktor diagnostik <i>severe</i> dengue atau <i>dengue shock syndrome</i>	
Validitas	<u>Representative sample of patients</u> 30 pasien anak dengan NS-1 positif dan bisitopenia pada fase febris penyakit dengue, di rumah sakit di Dhaka, Bangladesh.	<u>Representative sample of patients</u> 56 pasien dengan riwayat demam dengue dengan NS-1 positif atau IgM/IgG antibodi positif. Kriteria diagnosis DBD dibuat berdasarkan kriteria WHO 1997.
	<u>Follow-up</u> Hingga pasien keluar dari rumah sakit/ meninggal	<u>Follow-up</u> Hingga 4 minggu setelah pasien keluar dari rumah sakit
	<u>Outcome criteria</u> Pemeriksaan kadar feritin menggunakan <i>immunoassay</i> COBAS e411. Pasien kemudian dikategorikan menjadi DBD berat maupun DBD tidak berat berdasarkan panduan demam dengue nasional.	<u>Outcome criteria</u> Pemeriksaan kadar feritin menggunakan ECLIA. Pasien kemudian dikategorikan dalam derajat keparahan DBD grade I,II,III, dan IV berdasarkan WHO.
	<u>Adjustment for important prognostic factors</u> Tidak ada	<u>Adjustment for important prognostic factors</u> Tidak ada
<i>Importance</i>	Pearson correlation antara feritin serum dan hematokrit adalah 0,661 (p<0,0001).	Rerata kadar feritin pada hari ke-5 dan 6 lebih tinggi pada kelompok DBD dibandingkan kelompok DD (p<0,05).
	Pearson correlation antara feritin serum dan jumlah platelet adalah -0,384 (p=0,05)	Semua pasien infeksi dengue berat memiliki kadar feritin serum >500 ng/dL. <i>Cut-off</i> kadar feritin untuk memprediksi perburukkan adalah 1200ng/mL (sensitivitas 82,6%; spesifisitas 100%).
	Pearson correlation antara feritin serum dan jumlah sel darah putih adalah -0,132 (p=0,486)	Pada hari ke-5,6,7 setelah onset demam, kadar feritin serum memiliki sensitivitas 83,86, dan 92% dalam memprediksi perburukkan.
<i>Applicability</i>	Dapat diaplikasi	Dapat diaplikasi

Tabel 3. Rangkuman telaah kritis

Artikel	Reddy dkk ¹¹ (2020)	Evalda dkk ¹² (2017)
Desain penelitian	Studi komparasional prospektif	Studi potong lintang
Level of evidence	2b	2a
PICO		
<i>Problem (P)</i>	: marker prediktor derajat infeksi dengue	
<i>Intervention (I)</i>	: pemeriksaan feritin / hiperferitinemia	
<i>Comparison (C)</i>	: kadar feritin pada kasus <i>severe</i> dengue dibandingkan <i>non-severe</i> dengue	
<i>Outcome (O)</i>	: hiperferitinemia dapat digunakan sebagai marker prediktor diagnostik <i>severe</i> dengue atau <i>dengue shock syndrome</i>	
Validitas	<u><i>Representative sample of patients</i></u> 120 pasien usia 3-15 tahun terdiri atas 58 pasien yang terdiagnosa dengue (demam >3 hari dan NS-1 positif) dan 82 pasien dengan diagnosa <i>other febrile illness</i> , di Kanchipuram, India.	<u><i>Representative sample of patients</i></u> 50 pasien berusia <18 tahun yang datang ke rumah sakit Dr. Moewardi atau Dr. Soetrasno, mengeluhkan demam 2-4 hari, dan memenuhi kriteria klinis infeksi dengue berdasarkan Who 2011 dan/atau positif IgM/IgG anti-dengue.
	<u><i>Follow-up</i></u> Hingga pasien keluar dari rumah sakit/ meninggal	<u><i>Follow-up</i></u> Hingga pasien keluar dari rumah sakit/meninggal
	<u><i>Outcome criteria</i></u> Kadar total platelet, hematokrit, feritin serum, AST, dan ALT diukur pada saat pasien masuk ruang rawat.	<u><i>Outcome criteria</i></u> Pemeriksaan kadar feritin menggunakan metode ELFA pada hari ke-4 atau 5 demam. Pasien kemudian dikategorikan dalam derajat keparahan DBD berdasarkan klasifikasi dengue WHO 2011.
	<u><i>Adjustment for important prognostic factors</i></u> Tidak ada	<u><i>Adjustment for important prognostic factors</i></u> Tidak ada
<i>Importance</i>	Rerata kadar feritin adalah 4815,86 ± 5000,88 ng/dL, rerata kadar SGOT adalah 185,19±122,53 IU/mL dan rerata kadar SGPT adalah 156,3±112,13IU/mL. Pasien kelompok NS-1 positif memiliki kadar feritin yang lebih tinggi dibandingkan kelompok penyakit demam lain (p<0,0001). Kadar feritin lebih tinggi pada kelompok IgM dengue positif dibandingkan kelompok penyakit demam lain (p<0,0001).	Analisis kurva ROC hubungan feritin dan kejadian syok AUC: 0,956 Sensitivitas: 0,817 1-spesifisitas: 0,026 Cut-off: 2304,5 P<0,001 Hasil pemeriksaan kadar feritin: Sensitivitas: 0,82 Spesifisitas: 0,87 PPV: 0,92 NPV: 0,97 PLR: 24,83 NLR: 0,086 Pada kategori kadar feritin <2304,5 terdapat 1 pasien syok dan 37 pasien tidak syok. Pada kadar feritin ≥2304,5, terdapat 11 pasien syok dan 1 pasien tidak syok. Hubungan kadar feritin dan kejadian syok memiliki r=0,665 dengan p<0,001.
<i>Applicability</i>	Dapat diaplikasi	Dapat diaplikasi

Kadar feritin >423 ng/mL merupakan prediktor terjadinya infeksi dengue berat. Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan kadar feritin serum bisa digunakan sebagai prediktor untuk derajat infeksi dengue terutama dalam 5 hari pertama sejak onset gejala dengan nilai *cut-off* >423 ng/mL untuk membedakan antara demam dengue berat dan tidak berat.⁷

Temuan ini didukung oleh studi Abid dkk⁸ yang menemukan bahwa semua pasien dengan kadar feritin >500 mcg/mL mengalami perburukkan menjadi infeksi dengue dengan tanda bahaya (27,4%) ataupun infeksi dengue berat (31,3%). Studi ini menunjukkan bahwa kadar feritin serum lebih tinggi pada hari ke-4 dan ke-5 demam dengue yang secara signifikan berhubungan dengan infeksi dengue yang lebih berat. Rata-rata kadar feritin serum lebih tinggi pada pasien dengue dengan tanda bahaya dan dengue berat dibandingkan demam dengue saja. Kadar feritin serum >500 mcg/mL berhubungan dengan perburukkan penyakit, dan feritin yang diperiksa pada hari ke-4 dan 5 dapat memprediksi luaran infeksi dengue lebih baik. Oleh karena itu, studi ini menyimpulkan kadar feritin serum yang tinggi (>500 mcg/dL) pada hari ke-4 dan 5 perjalanan penyakit berhubungan dengan derajat infeksi dengue yang lebih berat.⁸

Ahmed dkk⁹ membandingkan kadar feritin dengan hematokrit dan trombosit pada pasien demam dengue, dan menyimpulkan bahwa terdapat korelasi negatif antara kadar feritin serum dengan trombosit (nilai Pearson 0,348; $p=0,05$) dan korelasi positif dengan hematokrit (nilai Pearson 0,661; $p<0,001$). Studi ini menyimpulkan bahwa kadar feritin serum lebih tinggi pada fase demam infeksi dengue. Kadar feritin serum yang tinggi saat fase demam berhubungan bermakna dengan peningkatan hematokrit dan penurunan trombosit saat fase kritis infeksi dengue yang secara klinis berhubungan dengan perburukkan infeksi dengue. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa temuan studi Ahmed dkk⁹ semakin mendukung bahwa kadar feritin serum yang tinggi secara signifikan berhubungan dengan demam dengue derajat berat.

Sekhar¹⁰ melakukan studi terhadap 56 anak yang terinfeksi infeksi dengue dengan NS-1 atau IgM/IgG anti-dengue positif. Serupa dengan studi yang telah dibahas sebelumnya, Sekhar dkk juga menghitung kadar feritin serum pada hari ke-5 dan 6 sejak onset klinis pasien DBD dan menemukan bahwa kadar feritin pada kategori pasien DBD lebih tinggi dibanding pada kelompok pasien demam dengue ($p<0,05$). Pasien

dengan infeksi dengue berat memiliki nilai feritin serum >500 ng/dL. Studi ini juga menunjukkan bahwa nilai *cut-off* feritin >1200 ng/mL yang diperiksa pada hari ke ≥ 4 setelah onset penyakit bisa memprediksi perburukkan klinis pasien DBD. Secara keseluruhan berdasarkan studi tersebut disimpulkan kadar feritin serum bisa dijadikan penanda untuk memprediksi derajat berat ringannya infeksi dengue serta peningkatan kadar feritin >1200 ng/mL yang diperiksa setelah hari ke-4 onset demam dapat dijadikan acuan untuk memprediksi perburukkan klinis pasien DBD.¹⁰

Dalam studi yang dilakukan Reddy dkk¹¹ kadar feritin dibandingkan antara pasien demam dengue dengan pasien demam karena penyakit lain. Tidak disebutkan secara spesifik penyakit lain apa yang dimaksud dalam studi tersebut. Pasien demam dengue dibedakan lagi menjadi yang dengan NS-1 positif dan IgM positif. Kadar feritin serum diperiksa saat pasien awal masuk rawat inap. Hasilnya didapatkan kadar feritin lebih tinggi pada pasien demam dengue dengan NS-1 positif dibandingkan pasien demam karena penyebab lain. Begitu pula pada pasien demam dengue dengan IgM positif juga didapatkan kadar feritin yang lebih tinggi dibandingkan pasien demam karena penyebab lain. Berdasarkan studi tersebut, disimpulkan hiperferritinemia bisa dipakai sebagai penanda derajat infeksi dengue. Hal ini menunjukkan potensi kadar feritin serum untuk digunakan sebagai penanda awal diagnosis demam dengue dan dalam memprediksi derajat berat infeksi demam dengue. Namun tidak disebutkan secara pasti saat hari sakit ke berapa kadar feritin serum pasien dalam studi ini diperiksa dan tidak disebutkan nilai *cut-off* dari kadar feritin serum.¹¹

Studi Evalda dkk¹² dilakukan di Indonesia yaitu di kota Surakarta dan Rembang selama enam bulan dengan populasi 50 pasien anak. Dari 50 pasien tersebut, 12 anak mengalami syok dengue (DSS). Kadar feritin pada anak dengan syok dengue lebih tinggi dibandingkan yang bukan syok ($3628,84 \pm 1582,40$ vs $717,80 \pm 695,75$). Nilai *cut-off* feritin dalam studi tersebut adalah 2304,5 dengan sensitivitas 91,7% dan spesifisitas 97,4%. Hal ini menunjukkan bahwa pada pasien dengan feritin $\geq 2304,5$, terdapat 91,7% kemungkinan pasien tersebut mengalami syok dan jika kadar feritin $<2304,5$ maka 97,4% kemungkinan pasien tidak mengalami syok. Uji korelasi antara kadar feritin dan kejadian syok dengue juga menunjukkan hasil signifikan bermakna ($p<0,001$), sehingga dapat disimpulkan bahwa pasien dengan kadar feritin $\geq 2304,5$

memiliki risiko syok dengue yang lebih tinggi.¹²

Pada kasus pertama, pasien datang saat hari demam ke-4. Klinis pasien menunjukkan tanda-tanda syok (oliguria, takikardi, hipotensi, tekanan nadi <20 mmHg, CRT memanjang). Penanda infeksi dengue NS-1 didapatkan positif. Pemeriksaan laboratorium lain menunjukkan hemokonsentrasi, leukopenia, dan trombositopeni. Pasien didiagnosis sindrom syok dengue. Pasien mengalami hiperferritinemia (14.594 ng/mL) dan koagulopati (D-dimer >5ug/mL). Keadaan hiperferritinemia pada pasien sesuai dengan literatur-literatur yang ada dimana pemeriksaan ferritin pada hari demam ke-4 dan ke-5 pada pasien dengue berat atau syok menunjukkan hiperferritinemia.^{7,8,9,11,12} Pada pasien kami, kadar ferritin didapatkan 14.594 ng/mL dan nilai tersebut sudah melebihi dari nilai *cut-off* ferritin dalam literatur-literatur yang mendukung.^{7,8,10,12} Selain hiperferritinemia, pada pasien kami juga ditemukan hemokonsentrasi dan trombositopenia pada saat yang bersamaan. Hal ini sesuai dengan studi Ahmed dkk⁹ yang mendukung bahwa keadaan hiperferritinemia pada pasien dengue berkorelasi positif dengan peningkatan hematokrit dan penurunan trombosit. Setelah keadaan syok teratasi, kadar ferritin pada pasien kami mengalami perbaikan bertahap dengan penurunan yang signifikan terjadi saat diperiksa pada hari demam ke-8 dan ke-10 (2615 ng/mL dan 508 ng/mL).

Pada kasus kedua, pasien datang saat hari demam ke-2 dengan klinis tidak syok, NS-1 positif, trombositopenia (86.000 u/L). Tidak ditemukan hemokonsentrasi (Ht 39%). Saat hari demam ke-5, pasien mengalami perburukan klinis dengan gejala sesak, wajah sembab, nyeri perut, dan mulai muncul bintik perdarahan di ekstremitas. Pemeriksaan fisis ditemukan takikardi 115x/menit, takipneu 23x/menit, nyeri tekan abdomen, dan petekie. Pemeriksaan laboratorium didapatkan trombositopenia (17.000/ μ L), hipoalbumin, peningkatan enzim transaminase, dan peningkatan ferritin (>12.000 ng/mL). Dari radiologi ronsen toraks ditemukan efusi pleura. Pasien masuk kategori DBD dengan *warning sign*. Kadar ferritin yang meningkat pada pasien DBD dengan *warning sign* didukung oleh studi Mahendranath dkk yang menunjukkan kadar ferritin pada pasien demam dengue dengan *warning sign* lebih tinggi dibandingkan pasien demam dengue tanpa *warning sign* (370 \pm 230,58 vs 298,59 \pm 147,48).⁷ Hiperferritinemia yang dialami pasien juga sesuai dengan studi Abid dkk⁸ dan Sekhar¹⁰ yang menyimpulkan pemeriksaan ferritin hari ke-4 dan ke-5 akan didapatkan

kadar ferritin yang lebih tinggi pada pasien DBD dan berhubungan dengan infeksi dengue berat.

Berdasarkan kedua kasus di atas dapat dilihat bahwa hiperferritinemia ditemukan pada pasien sindrom syok dengue dan demam berdarah dengan tanda bahaya (*warning sign*), sehingga kadar ferritin dapat menjadi salah satu indikator derajat keparahan infeksi dengue.

Kesimpulan

Insidensi kasus demam berdarah dengue masih tinggi di berbagai negara termasuk di Indonesia dan dapat menyebabkan kematian. Perburukan klinis pasien DBD seringkali terjadi selama fase kritis dan berlangsung cepat sehingga menyebabkan pasien jatuh ke dalam infeksi dengue dengan tanda bahaya maupun sindrom syok dengue. Selain klinis, diperlukan penanda laboratorium yang dapat menjadi indikator perburukan pasien. Hiperferritinemia ditemukan pada pasien sindrom syok dengue maupun infeksi dengue berat. Berdasarkan pemaparan kedua kasus di atas, dengan didukung bukti yang ada, maka dapat dipertimbangkan pemeriksaan ferritin sebagai indikator untuk menentukan derajat keparahan infeksi dengue.

Daftar pustaka

1. World Health Organization. Dengue and severe dengue. 2022. [diunduh 20 Desember 2022]. didapat dari: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.
2. Harapan H, Michie A, Mudatsir M, dkk. Epidemiology of dengue hemorrhagic fever in Indonesia: analysis of five decades data from the national disease surveillance. BMC Res Notes 2019;12:350.
3. Sub Direktorat Surveilans Kementerian Kesehatan. Data dengue 2019. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2019.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2021. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2022.
5. Hadinegoro SR, Moedjito I, Chairulfatah A. Pedoman diagnosis dan tata laksana infeksi virus dengue pada anak. Jakarta: Badan penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2014.
6. Valero N, Mosquera J, Torres M, dkk. Increased serum ferritin and interleukin-18 levels in children with dengue. Brazilian Journal of Microbiology: [publication of the Brazilian Society for Microbiology] 2019;50:649-56.
7. Mahendranath K. To find out role of serum ferritin levels as an early predictor of severity of dengue-an observational study. International J Health Sci 2022;6:4119-28.

8. Abid SAZ, Khumbar SG. Study of clinical progression and serum ferritin level on paediatric dengue fever patients. *Medpulse International J Pediatrics* 2021;18:6-9.
9. Ahmed F, Raj AY. Serum ferritin as an early predictor of the severity of dengue infection in children. *J Infect Dis Ther* 2020;8:424.
10. Sekhar MS. Ferritin as a marker of severe dengue in children. *Asian J Clin Pediatr* 2020;8:7-11.
11. Reddy SP, Kadambi P, Aashiq SM, dkk. Comparative study of serum ferritin levels and hepatic transaminases between uncomplicated paediatric dengue inpatients and other febrile illnesses in Kanchipuram, India. *Int J Contemp Pediatr* 2020;7:1728-33.
12. Evalda P, Soebagyo B, Riza M. Serum ferritin as a predictor of shock in children with dengue infection. *Indonesian J Med* 2017;2:154-60.
13. van de Weg CA, Huits RM, Pannuti CS, dkk. Hyperferritinaemia in dengue virus infected patients is associated with immune activation and coagulation disturbances. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e3214.