



Ensefalitis Dengue – Tinjauan Klinis

David Tanujaya Kurniawan,¹ Agus Setiawan²

¹RSUD Dr. R. Sosodoro Djatikoesoemo, ²SMF Neurologi RSUD Dr. R. Sosodoro Djatikoesoemo, Bojonegoro, Indonesia

ABSTRAK

Ensefalitis dengue merupakan manifestasi neurologi akibat infeksi dengue; dapat terjadi sejak hari pertama terinfeksi. Sifat neurotropik beserta neuropatogenesis dengue melibatkan respons imun dengan berbagai spektrum gejala, mulai dari dapat sembuh sendiri tanpa sekuel hingga mengalami gejala klinis berat. Diagnosis ensefalitis dengue melalui tanda serebral akut disertai penemuan imunoglobulin M atau antigen dengue dalam jaringan, serum, atau likuor serebrospinalis. Penanganan optimal memberikan prognosis yang memuaskan.

Kata kunci: Dengue, ensefalitis

ABSTRACT

Dengue encephalitis is neurological manifestation caused by dengue infection and can occur in the first day of infection. Neurotropic feature and its neuropathogenesis invoke immune response with spectrum of symptoms, from self-limited without sequale to severe clinical symptoms. Diagnosis is by acute cerebral signs and detection of dengue immunoglobulin M or antigen in the tissue, serum, or cerebrospinal fluid. Optimal management result in good prognosis. **David Tanujaya Kurniawan, Agus Setiawan. Dengue Encephalitis – Clinical Review**

Keywords: Dengue, encephalitis

PENDAHULUAN

Infeksi dengue diketahui pertama kali pada tahun 1779 di kota Batavia dalam jurnal yang ditulis David Babylon.¹ Setiap tahun ditemukan sekitar 50 juta kasus infeksi dengue.² Infeksi dengue endemik pada hampir seluruh dunia, terutama di kawasan Asia Tenggara dan Pasifik Barat dengan beban global dengue lebih dari 75% dan meningkat 30 kali dalam 50 tahun terakhir.^{2,3} Beban penyakit meningkat signifikan dari 2,2 juta pada tahun 2010 menjadi 3,34 juta kasus di tahun 2016.⁴ WHO melaporkan peningkatan proporsi kasus dengue dan derajat keparahannya di kawasan Asia Tenggara, terutama di Indonesia.³ Sejumlah manifestasi neurologis lainnya telah dilaporkan sejak awal tahun 1900,² yang paling sering adalah ensefalitis.⁵ Keterlibatan sistem saraf pusat (SSP) akibat infeksi dengue makin meningkat setiap tahun.⁶

Virus Dengue

Dengue merupakan virus genom asam ribonukleat (ARN) rantai tunggal berukuran 50 nanometer, genus *Flavivirus* dari famili *Flaviviridae*. Virionnya berupa nukleokapsid kubis simetris dengan kapsul lipoprotein. Virus dengue berbentuk batang, termolabil, sensitif

terhadap inaktivasi dietileter ataupun natrium dioksikolat, dan stabil pada suhu 70°C. Panjang genom 11.644 nukleotida dengan tiga struktur protein, yaitu nukleokapsid, protein membran asosiasi, protein kapsul, serta tujuh gen protein non-struktural (NS), yaitu NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, dan NS5 yang berperan dalam hemaglutinasi eritrosit, induksi aktivitas netralisasi antibodi, dan perlindungan virus terhadap respons imun. NS1 merupakan glikoprotein berkapsul berukuran 45 kDa yang penting untuk diagnostik.^{1-3,7} NS3 membantu translasi ARN, NS2b/NS3 dan NS5 membantu transkripsi dan replikasi virus, serta NS4a dan NS4b mengatur respons imun bawaan, perakitan, dan pelepasan virion.⁷

Terdapat 4 serotip dengue, yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4. Keempat serotip telah ditemukan di Indonesia dengan DEN-3 yang sering dijumpai. Berkembangnya evolusi dengue menunjukkan proses adaptasi terhadap vektor virus baru dengan inang secara berulang sejak 300 hingga 1.500 tahun di kawasan Asia dan Oseania. Adanya infeksi salah satu serotip membuat inang menghasikan imunitas silang yang muncul dalam beberapa bulan dan bersifat permanen,

sedangkan imunitas terhadap tiga serotip lainnya bersifat sementara. Infeksi sekunder terhadap serotip lain atau infeksi multipel dengan serotip berbeda menimbulkan manifestasi klinis dengue yang berat.¹⁻³ Manifestasi ensefalitis, meningitis, dan mielitis biasanya berkaitan dengan infeksi DEN-2 dan DEN-3. Meskipun demikian, DEN-4 juga ditemukan pada penderita ensefalitis melalui pemeriksaan imunohistokimia sel otak dan likuor serebrospinalis (LSS).⁸

Vektor

Vektor dengue, yaitu *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. *Aedes aegypti* merupakan vektor primer area urban; nyamuk ini menggigit di siang hari dan tersebar di sepanjang kawasan tropis dan subtropis. Sedangkan *Aedes albopictus* adalah vektor sekunder di Asia; nyamuk ini muncul sebagai vektor dengue di sejumlah negara.² Sarangnya ditemukan di genangan air jernih.¹

Faktor Risiko

Faktor risiko antara lain perubahan demografi dan masyarakat, kurangnya distribusi air, rendahnya kualitas pengolahan limbah dan infrastruktur pengendalian nyamuk, gaya



Ensefalitis Dengue – Tinjauan Klinis

David Tanujaya Kurniawan,¹ Agus Setiawan²

¹RSUD Dr. R. Sosodoro Djatikoesoemo, ²SMF Neurologi RSUD Dr. R. Sosodoro Djatikoesoemo, Bojonegoro, Indonesia

ABSTRAK

Ensefalitis dengue merupakan manifestasi neurologi akibat infeksi dengue; dapat terjadi sejak hari pertama terinfeksi. Sifat neurotropik beserta neuropatogenesis dengue melibatkan respons imun dengan berbagai spektrum gejala, mulai dari dapat sembuh sendiri tanpa sekuel hingga mengalami gejala klinis berat. Diagnosis ensefalitis dengue melalui tanda serebral akut disertai penemuan imunoglobulin M atau antigen dengue dalam jaringan, serum, atau likuor serebrospinalis. Penanganan optimal memberikan prognosis yang memuaskan.

Kata kunci: Dengue, ensefalitis

ABSTRACT

Dengue encephalitis is neurological manifestation caused by dengue infection and can occur in the first day of infection. Neurotropic feature and its neuropathogenesis invoke immune response with spectrum of symptoms, from self-limited without sequale to severe clinical symptoms. Diagnosis is by acute cerebral signs and detection of dengue immunoglobulin M or antigen in the tissue, serum, or cerebrospinal fluid. Optimal management result in good prognosis. **David Tanujaya Kurniawan, Agus Setiawan. Dengue Encephalitis – Clinical Review**

Keywords: Dengue, encephalitis

PENDAHULUAN

Infeksi dengue diketahui pertama kali pada tahun 1779 di kota Batavia dalam jurnal yang ditulis David Babylon.¹ Setiap tahun ditemukan sekitar 50 juta kasus infeksi dengue.² Infeksi dengue endemik pada hampir seluruh dunia, terutama di kawasan Asia Tenggara dan Pasifik Barat dengan beban global dengue lebih dari 75% dan meningkat 30 kali dalam 50 tahun terakhir.^{2,3} Beban penyakit meningkat signifikan dari 2,2 juta pada tahun 2010 menjadi 3,34 juta kasus di tahun 2016.⁴ WHO melaporkan peningkatan proporsi kasus dengue dan derajat keparahannya di kawasan Asia Tenggara, terutama di Indonesia.³ Sejumlah manifestasi neurologis lainnya telah dilaporkan sejak awal tahun 1900,² yang paling sering adalah ensefalitis.⁵ Keterlibatan sistem saraf pusat (SSP) akibat infeksi dengue makin meningkat setiap tahun.⁶

Virus Dengue

Dengue merupakan virus genom asam ribonukleat (ARN) rantai tunggal berukuran 50 nanometer, genus *Flavivirus* dari famili *Flaviviridae*. Virionnya berupa nukleokapsid kubis simetris dengan kapsul lipoprotein. Virus dengue berbentuk batang, termolabil, sensitif

terhadap inaktivasi dietileter ataupun natrium dioksikolat, dan stabil pada suhu 70°C. Panjang genom 11.644 nukleotida dengan tiga struktur protein, yaitu nukleokapsid, protein membran asosiasi, protein kapsul, serta tujuh gen protein non-struktural (NS), yaitu NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, dan NS5 yang berperan dalam hemaglutinasi eritrosit, induksi aktivitas netralisasi antibodi, dan perlindungan virus terhadap respons imun. NS1 merupakan glikoprotein berkapsul berukuran 45 kDa yang penting untuk diagnostik.^{1-3,7} NS3 membantu translasi ARN, NS2b/NS3 dan NS5 membantu transkripsi dan replikasi virus, serta NS4a dan NS4b mengatur respons imun bawaan, perakitan, dan pelepasan virion.⁷

Terdapat 4 serotip dengue, yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4. Keempat serotip telah ditemukan di Indonesia dengan DEN-3 yang sering dijumpai. Berkembangnya evolusi dengue menunjukkan proses adaptasi terhadap vektor virus baru dengan inang secara berulang sejak 300 hingga 1.500 tahun di kawasan Asia dan Oseania. Adanya infeksi salah satu serotip membuat inang menghasikan imunitas silang yang muncul dalam beberapa bulan dan bersifat permanen,

sedangkan imunitas terhadap tiga serotip lainnya bersifat sementara. Infeksi sekunder terhadap serotip lain atau infeksi multipel dengan serotip berbeda menimbulkan manifestasi klinis dengue yang berat.¹⁻³ Manifestasi ensefalitis, meningitis, dan mielitis biasanya berkaitan dengan infeksi DEN-2 dan DEN-3. Meskipun demikian, DEN-4 juga ditemukan pada penderita ensefalitis melalui pemeriksaan imunohistokimia sel otak dan likuor serebrospinalis (LSS).⁸

Vektor

Vektor dengue, yaitu *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. *Aedes aegypti* merupakan vektor primer area urban; nyamuk ini menggigit di siang hari dan tersebar di sepanjang kawasan tropis dan subtropis. Sedangkan *Aedes albopictus* adalah vektor sekunder di Asia; nyamuk ini muncul sebagai vektor dengue di sejumlah negara.² Sarangnya ditemukan di genangan air jernih.¹

Faktor Risiko

Faktor risiko antara lain perubahan demografi dan masyarakat, kurangnya distribusi air, rendahnya kualitas pengolahan limbah dan infrastruktur pengendalian nyamuk, gaya



hidup menggunakan benda yang tidak dapat didaur ulang, meningkatnya jumlah perjalanan udara dan perdagangan global, serta mikroevolusi virus itu sendiri.³

Transmisi

Penularan dengue melalui tiga siklus, yaitu:³

1. Siklus enzootik:

Siklus primitif yang dipertahankan melalui siklus monyet-*Aedes*-monyet seperti yang dilaporkan di Asia Selatan dan Afrika. Virus tidak patogenik dan beredar dalam darah selama dua sampai tiga hari.

2. Siklus epizootik:

Dengue melintas dari siklus epidemi manusia ke siklus primata non-manusia oleh jembatan vektor yang diamati pada studi serologis *Macaca sinica* di Srilanka tahun 1986-1987.

3. Siklus epidemik:

Siklus epidemik dipertahankan oleh siklus manusia-*Aedes aegypti*-manusia dengan epidemi periodik. Semua serotip ikut terlibat dalam siklus dan menimbulkan hiperendemisitas.

Manusia merupakan inang utama pengganda virus dalam siklus urban. Dengue dalam darah manusia ditelan *Aedes aegypti* betina saat makan.² Nyamuk ini menularkan dengue dengan cara menggigit manusia terinfeksi pada fase viremia, yang bertahan selama dua hari sebelum demam hingga lima hari setelah demam. Darah terinfeksi ditelan nyamuk dan virus bereplikasi dalam lapisan sel epitel usus, kemudian menyebar sistemik dan keluar melalui *haemocoelae*, menginfeksi kelenjar saliva dan masuk ke ludah. Setelah itu, virus dapat ditularkan ke manusia yang tidak mempunyai imunitas saat nyamuk mengisap darah. Periode inkubasi ekstrinsik bertahan selama 8-12 hari, dipengaruhi suhu lingkungan dan genetik virus.^{2,3}

PATOGENESIS

Virus dengue yang masuk dibawa sel dendritik kulit menuju nodus limfatikus dan menginfeksi monosit, bereplikasi, kemudian menyebar dalam darah dan organ lain.⁷ Mekanisme infeksi dengue yang melibatkan susunan saraf pusat (SSP) masih belum jelas,^{1,5,9-11} tetapi eksperimen menunjukkan lesi jaringan mungkin akibat sifat neurotropik dengue, perdarahan kapiler, *disseminated intravascular coagulation* (DIC),

dan gangguan metabolisme.⁹ Salah satu penyebab utama ensefalitis akibat infeksi dengue adalah demam dengue (DD).¹² Tiga cara infeksi dengue menimbulkan gangguan neurologis:^{7,13}

1. Invasi langsung virus menimbulkan ensefalitis, meningitis, mielitis, miositis, dan rabdomiolitis.
2. Ensefalopati sekunder akibat gangguan metabolik, seperti syok berkepanjangan, hiponatremia, asidosis, gangguan hati dan ginjal akut.
3. Sekuel di awal ataupun akhir pasca-infeksi, seperti *acute disseminated encephalomyelitis* (ADEM), sindrom Guillain-Barre (SGB), mielitis transversa.

Invasi langsung dengue ke SSP menimbulkan tanda dan gejala neurologis awal pada fase viremia, didukung kerusakan sementara integritas sawar darah otak dan infiltrasi makrofag yang terinfeksi.² Proses apoptosis neuron yang berkaitan dengan iskemia otak berat juga ditemukan pada infeksi DEN-2 dan DEN-3. Pada infeksi DEN-3 genotip 1 dijumpai berkurangnya leukositosis, ditemukan konsentrasi virus viabel dalam otak, peningkatan kadar interferon gamma, interleukin (IL)-6, dan protein 1 yang menarik monosit secara kimiawi.²

Pergantian asam amino aspartat-67 dengan asparagin-67 pada rantai ARN dengue berhubungan dengan lebih tingginya muatan negatif elektrostatik kapsid dan terdapat pada rantai virus penyebab ensefalitis.² Asparagin dalam bentuk asparagin-67 terglisosilasi ditemukan pada 93% DEN-2, menyebabkan manifestasi perdarahan

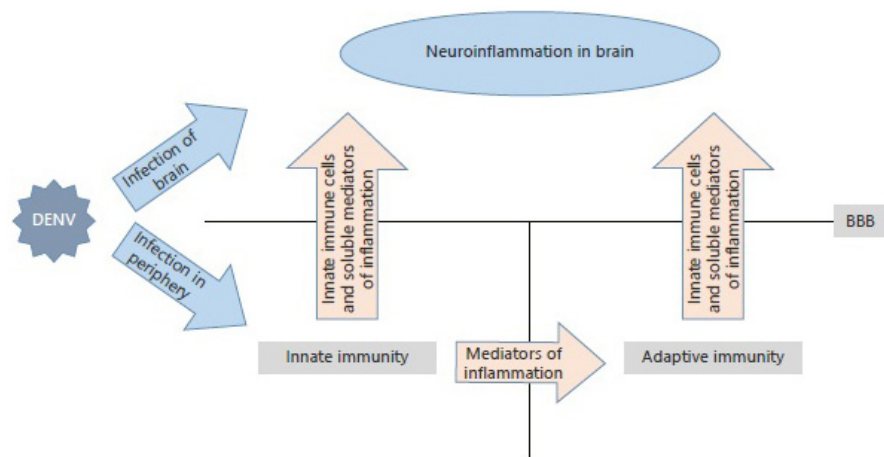
demam berdarah dengue (DBD).² Pergantian asam amino rantai ARN berperan terhadap sifat neurovirulensinya. Predisposisi genetik inang merupakan faktor risiko neuromielitis optik (NMO) pada kasus pasca-infeksi *acute disseminated encephalomyelitis* (ADEM).²

Mekanisme Neuroinflamasi

Saat dengue berikatan dengan antibodi, terjadi mekanisme respons imun bawaan dan adaptif yang melibatkan sel pembunuh aliamiah ataupun sel imun lainnya mengaktifkan sel *helper* berubah menjadi sel *Th-17* dan *Th-9*, merusak sawar darah otak, sehingga memungkinkan sel imun dan mediator inflamasi menyebabkan neuroinflamasi di otak.¹³ Aktivasi mikroglia merupakan mekanisme penting, didukung penemuan sel T CD8⁺ dalam SSP yang terdiagnosis ensefalitis virus.¹³ Sejumlah mekanisme pertahanan tubuh terhadap dengue, yaitu *heat shock factor-1* sebagai antivirus, *human heme oxygenase-1* sebagai suatu faktor dari sel inang yang penting terhadap proses replikasi dengue, dan sasaran terhadap *miARN* ganda mampu menurunkan virulensi dengue dalam otak.¹³

Respons Imun Bawaan

Sejumlah bukti mendukung adanya respons imun bawaan yang berperan dalam aktivasi dan perkembangan neuroinflamasi akibat infeksi dengue, seperti keterlibatan makrofag, monosit, dan sejumlah mediator sistem imun lainnya. Pada tahap awal infeksi, sel pembunuh aliamiah bertugas memeriksa sekaligus menghancurkan sel yang terinfeksi dengue.¹³ Sel endotel yang terinfeksi dengue menstimulasi aktivasi respons



Gambar 1. Proses neuroinflamasi infeksi virus dengue¹³



hidup menggunakan benda yang tidak dapat didaur ulang, meningkatnya jumlah perjalanan udara dan perdagangan global, serta mikroevolusi virus itu sendiri.³

Transmisi

Penularan dengue melalui tiga siklus, yaitu:³

1. Siklus enzootik:

Siklus primitif yang dipertahankan melalui siklus monyet-*Aedes*-monyet seperti yang dilaporkan di Asia Selatan dan Afrika. Virus tidak patogenik dan beredar dalam darah selama dua sampai tiga hari.

2. Siklus epizootik:

Dengue melintas dari siklus epidemi manusia ke siklus primata non-manusia oleh jembatan vektor yang diamati pada studi serologis *Macaca sinica* di Srilanka tahun 1986-1987.

3. Siklus epidemik:

Siklus epidemik dipertahankan oleh siklus manusia-*Aedes aegypti*-manusia dengan epidemi periodik. Semua serotip ikut terlibat dalam siklus dan menimbulkan hiperendemisitas.

Manusia merupakan inang utama pengganda virus dalam siklus urban. Dengue dalam darah manusia ditelan *Aedes aegypti* betina saat makan.² Nyamuk ini menularkan dengue dengan cara menggigit manusia terinfeksi pada fase viremia, yang bertahan selama dua hari sebelum demam hingga lima hari setelah demam. Darah terinfeksi ditelan nyamuk dan virus bereplikasi dalam lapisan sel epitel usus, kemudian menyebar sistemik dan keluar melalui *haemocoelae*, menginfeksi kelenjar saliva dan masuk ke ludah. Setelah itu, virus dapat ditularkan ke manusia yang tidak mempunyai imunitas saat nyamuk mengisap darah. Periode inkubasi ekstrinsik bertahan selama 8-12 hari, dipengaruhi suhu lingkungan dan genetik virus.^{2,3}

PATOGENESIS

Virus dengue yang masuk dibawa sel dendritik kulit menuju nodus limfatikus dan menginfeksi monosit, bereplikasi, kemudian menyebar dalam darah dan organ lain.⁷ Mekanisme infeksi dengue yang melibatkan susunan saraf pusat (SSP) masih belum jelas,^{1,5,9-11} tetapi eksperimen menunjukkan lesi jaringan mungkin akibat sifat neurotropik dengue, perdarahan kapiler, *disseminated intravascular coagulation* (DIC),

dan gangguan metabolisme.⁹ Salah satu penyebab utama ensefalitis akibat infeksi dengue adalah demam dengue (DD).¹² Tiga cara infeksi dengue menimbulkan gangguan neurologis:^{7,13}

1. Invasi langsung virus menimbulkan ensefalitis, meningitis, mielitis, miositis, dan rabdomiolitis.
2. Ensefalopati sekunder akibat gangguan metabolik, seperti syok berkepanjangan, hiponatremia, asidosis, gangguan hati dan ginjal akut.
3. Sekuel di awal ataupun akhir pasca-infeksi, seperti *acute disseminated encephalomyelitis* (ADEM), sindrom Guillain-Barre (SGB), mielitis transversa.

Invasi langsung dengue ke SSP menimbulkan tanda dan gejala neurologis awal pada fase viremia, didukung kerusakan sementara integritas sawar darah otak dan infiltrasi makrofag yang terinfeksi.² Proses apoptosis neuron yang berkaitan dengan iskemia otak berat juga ditemukan pada infeksi DEN-2 dan DEN-3. Pada infeksi DEN-3 genotip 1 dijumpai berkurangnya leukositosis, ditemukan konsentrasi virus viabel dalam otak, peningkatan kadar interferon gamma, interleukin (IL)-6, dan protein 1 yang menarik monosit secara kimiawi.²

Pergantian asam amino aspartat-67 dengan asparagin-67 pada rantai ARN dengue berhubungan dengan lebih tingginya muatan negatif elektrostatik kapsid dan terdapat pada rantai virus penyebab ensefalitis.² Asparagin dalam bentuk asparagin-67 terglisosilasi ditemukan pada 93% DEN-2, menyebabkan manifestasi perdarahan

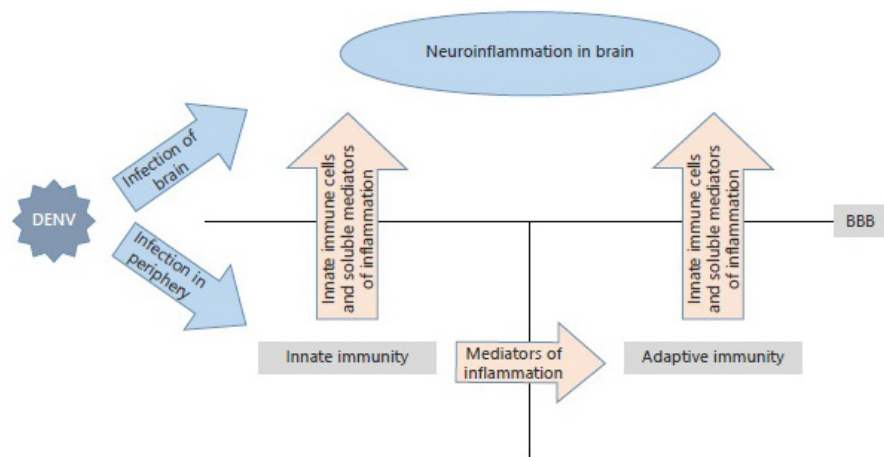
demam berdarah dengue (DBD).² Pergantian asam amino rantai ARN berperan terhadap sifat neurovirulensinya. Predisposisi genetik inang merupakan faktor risiko neuromielitis optik (NMO) pada kasus pasca-infeksi *acute disseminated encephalomyelitis* (ADEM).²

Mekanisme Neuroinflamasi

Saat dengue berikatan dengan antibodi, terjadi mekanisme respons imun bawaan dan adaptif yang melibatkan sel pembunuh aliamiah ataupun sel imun lainnya mengaktifkan sel *helper* berubah menjadi sel *Th-17* dan *Th-9*, merusak sawar darah otak, sehingga memungkinkan sel imun dan mediator inflamasi menyebabkan neuroinflamasi di otak.¹³ Aktivasi mikroglia merupakan mekanisme penting, didukung penemuan sel T CD8⁺ dalam SSP yang terdiagnosis ensefalitis virus.¹³ Sejumlah mekanisme pertahanan tubuh terhadap dengue, yaitu *heat shock factor-1* sebagai antivirus, *human heme oxygenase-1* sebagai suatu faktor dari sel inang yang penting terhadap proses replikasi dengue, dan sasaran terhadap *miARN* ganda mampu menurunkan virulensi dengue dalam otak.¹³

Respons Imun Bawaan

Sejumlah bukti mendukung adanya respons imun bawaan yang berperan dalam aktivasi dan perkembangan neuroinflamasi akibat infeksi dengue, seperti keterlibatan makrofag, monosit, dan sejumlah mediator sistem imun lainnya. Pada tahap awal infeksi, sel pembunuh aliamiah bertugas memeriksa sekaligus menghancurkan sel yang terinfeksi dengue.¹³ Sel endotel yang terinfeksi dengue menstimulasi aktivasi respons



Gambar 1. Proses neuroinflamasi infeksi virus dengue¹³



imun bawaan.¹³ Adanya perubahan pada tingkat ekspresi reseptor juga diamati terjadi selama infeksi dengue. Dalam suatu studi menggunakan tikus, protein NS1 berperan menginvasi respons imun bawaan dengan cara memengaruhi sel *mast* dan dapat menimbulkan komplikasi berat di otak.¹³

Respons Imun Adaptif

Kadar serum IL-4 dan IL-10 meningkat signifikan. Petanda *sCD163* berguna sebagai *biomarker* identifikasi kasus dengue berat.¹³ DEN-3 yang diinjeksikan ke intrakranial tikus meningkatkan infiltrasi Sel T CD8⁺, CD4⁺, dan neutrofil.¹³ Dalam studi menggunakan tikus, sejumlah sel imun yang reaktif terhadap NS3 ditemukan di seluruh otak dan menyebabkan perubahan perilaku sebelum tikus mati. Reaksi serupa juga terjadi saat menggunakan dengue DEN-2.¹³

KLINIS

Manifestasi klinisnya beragam, mulai dari dapat sembuh sendiri tanpa sekuel hingga gejala klinis berat, seperti hemiparesis, tetraparesis, hemihipestesia, kaku kuduk, kejang, gangguan kesadaran, amnesia.¹ Atrofi nervus optikus, perdarahan otak, dan ensefalopati dapat ditemukan.¹ Beberapa ahli melaporkan ensefalopati, ensefalitis, meningoensefalitis, ADEM, mielitis transversa, SGB, meningitis dengue, dan mioklonus.^{9,12,14} WHO menggolongkan manifestasi neurologis pada *expanded dengue syndrome*; sindrom ini dapat terjadi pada organ saraf, hepar, ginjal, dan sejumlah organ lain sebagai komplikasi syok berat, proses koinfeksi, atau kondisi inang.³

Tabel 1. Manifestasi klinis neurologis *expanded dengue syndrome*³

Manifestasi Klinis Neurologis
Efusi subdural
Ensefalitis/meningitis aseptik
Ensefalopati
Kejang demam pada anak usia muda
Mielitis transversa
Mononeuropati/Polineuropati
Sindrom Guillain-Barre
Trombosis/perdarahan intrakranial

Ensefalitis dengue (ED) dapat terjadi pada DD tidak terkomplikasi dan dapat terjadi sejak hari pertama terinfeksi.¹² Ensefalitis dan ensefalopati perlu dibedakan; ensefalitis terjadi akibat proses inflamasi, sedangkan ensefalopati terjadi karena gangguan

metabolik akibat kegagalan hati atau ginjal, infeksi sistemik, dan anoksia.¹⁵ Faktor risiko ensefalopati meliputi masalah syok, perdarahan saluran cerna, gangguan fungsi hati berat, tingginya kebutuhan cairan, gangguan elektrolit, dan edema otak akibat perubahan permeabilitas vaskular.¹ Sebagian besar ensefalopati yang dilaporkan adalah ensefalopati hepatic.³

Beberapa bentuk ED di antaranya ensefalitis fokal, panensefalitis, ADEM, dan meningoensefalomielitis.² *Onset*-nya mendadak dengan gejala prodormal demam, lemas, nyeri otot, muntah, dan diare. Beberapa hari kemudian timbul nyeri kepala, disorientasi, dan penurunan kesadaran.² Gejala lain meliputi munculnya refleks primitif, postur tubuh abnormal, kelumpuhan saraf wajah, tetraparesis, amnesia, dan kejang tanpa perdarahan intrakranial.^{2,12} Pasca-infeksi dapat muncul ensefalomielitis, NMO, mononeuropati, polineuropati, dan poliradikulopati.¹⁵

Diagnosis

Kriteria diagnostik ED, yaitu demam dengan tanda serebral akut disertai temuan imunoglobulin M (IgM) antidengue atau antigen dengue dalam SSP, serum, dan/atau LSS.² Spesimen yang digunakan yaitu darah, serum, plasma, jaringan, LSS sesuai metode pemeriksaan, dengan saat pengambilan terbaik dalam lima hari pertama dari *onset* gejala.²

Diagnosis infeksi akut dapat dikonfirmasi menggunakan metode isolasi virus dengan pemeriksaan antibodi serotip, deteksi ARN virus dengan metode *real time-polymerase chain reaction* (RT-PCR), pemeriksaan NS1

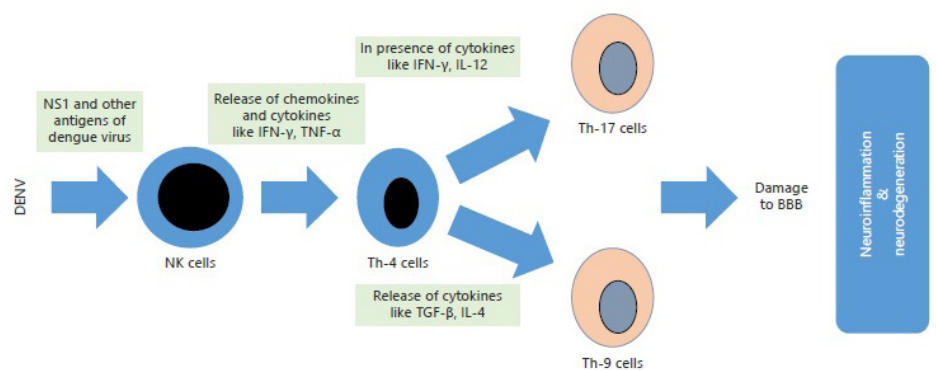
(sensitivitas pada serum 52% dan plasma 66%, spesifisitas pada serum 90% dan plasma 100%), serokonversi IgM antidengue secara berpasangan, atau peningkatan empat kali lipat imunoglobulin G (IgG) menggunakan metode *enzyme linked immunoassay* (ELISA), dengan pengambilan serum fase akut dalam lima hari pertama dan serum konvalesen lebih dari 15 hari kemudian.^{2,15} Standar baku emas melalui kultur virus dari LSS dengan identifikasi antibodi fluoresen.^{8,11} Pada pemeriksaan LSS bisa ditemukan peningkatan kadar protein dan kadar glukosa normal.^{2,10}

Computed tomography (CT) scan menunjukkan edema otak, perubahan substansia alba, atrofi, dan nekrosis otak.¹⁰ Temuan pada *magnetic resonance imaging* (MRI) berupa hiperintensitas di globus pallidus, talamus, hipokampus, lobus temporal, pons, dan korda spinalis.¹² Abnormalitas fokal lebih mengarah ke ensefalitis, sedangkan keterlibatan difus tanpa temuan spesifik sugestif ensefalopati.¹² Meskipun demikian, gambaran MRI pada ED tidak spesifik karena dapat ditemukan pula pada infeksi *Japanese encephalitis virus* (JEV) atau virus herpes.¹⁶ Pada pemeriksaan elektroensefalogram (EEG) didapatkan gelombang latar belakang lambat pada sebagian besar pasien dan membaik seiring perbaikan klinis.²

Diagnosis Banding

Kecurigaan penyebab demam disertai perubahan kesadaran, yaitu perdarahan intrakranial dan meningoensefalitis bakterial.¹² Virus campak, enterovirus, Epstein-Barr, herpes simpleks, influenza, *mumps*, dan varisela zoster dapat menyebabkan ensefalitis akut.¹⁵ Ensefalitis dimediasi imun biasanya muncul pasca-infeksi virus campak, *mumps*,

Gambar 2. Mekanisme respons imun bawaan dan adaptif dalam neuroinflamasi dengue¹³





Tabel 2. Regimen terapi ensefalitis¹⁷

Indikasi	Dosis dan Administrasi
Edema Otak	
Herniasi otak aktif Rumatan	Manitol 0,25-1 g/kgBB bolus tiap 4-6 jam, atau larutan hipertonis NaCl 23% (30 mL bolus melalui akses vena sentral) NaCl 2% - 3% (250-500 mL bolus atau infus vena kontinu; NaCl 3% melalui akses vena sentral)
Kejang	
Lini pertama, dosis awal	Lorazepam 0,1 mg/kgBB IV sampai 4 mg tiap dosis Midazolam 0,25 mg/kgBB IM sampai maksimal 10 mg Diazepam 0,15 mg/kgBB IV sampai 10 mg tiap dosis
Lini kedua, dosis awal	Fosfenitoin 20 mg PE/kgBB IV Levetiracetam 1.000-3.000 mg IV Natrium valproat 20-40 mg/kgBB IV
Lini ketiga, dosis awal	Propofol 1-2 mg/kgBB Fenobarbital 20 mg/kgBB IV Pentobarbital 5-15 mg/kgBB IV
Ensefalitis Autoimun Akut	
Lini pertama	Metilprednisolon 1.000 mg IV setiap hari selama 5 hari Imunoglobulin IV 0,4 g/kgBB IV setiap hari selama 5 hari Pertukaran plasma, 5-7 kali setiap hari
Lini kedua	Siklofosamid, 800 mg per luas permukaan tubuh IV Rituximab 1.000 mg dosis tunggal, diikuti dosis kedua 2 minggu kemudian

atau rubella seperti ADEM (*acute disseminated encephalomyelitis*) dengan tanda neurologis multifokal akibat infeksi di otak, korda spinalis, dan radiks saraf perifer. Selain itu, ADEM juga dapat ditemukan pada mielitis transversa, neuritis optika, dan ataksia serebral.¹⁵ Ensefalitis Chikungunya memiliki gejala mirip ED dengan temuan *MRI T2-weighted* berupa lesi hiperintens substansia alba dengan difusi terbatas.¹⁶

Tatalaksana

Saat ini belum ada pengobatan spesifik karena patogenesis infeksi yang kompleks dan belum jelas, sehingga pengobatan bersifat simptomatik.⁴ Penanganan berdasarkan pendekatan kegawatdaruratan, epilepsi, dan etiologi.¹⁷ Perawatan di *intensive care unit* (ICU) dengan tim multidisiplin diperlukan mengingat adanya penurunan kesadaran, gangguan ABC (*airway, breathing, circulation*), komorbiditas, dan pertimbangan etiologi spesifik.¹⁷ Penilaian kegawatan berdasarkan ABC penderita.¹⁷ Perhatian utama pada upaya penurunan tekanan intrakranial, penanganan masalah sistemik seperti hipoglikemia, demam, abnormalitas elektrolit, kadar oksigen dan karbondioksida, serta infeksi sistemik.¹⁷ Aktivitas epileptik juga harus diawasi dan diatasi segera menggunakan obat anti kejang sambil memantau kontinu aktivitas EEG dan efek samping obat.¹⁷ Pengobatan etiologis didasarkan pada penanganan empiris sesuai penyebab umum dan hasil analisis LSS; penyebab autoimun diterapi menggunakan kortikosteroid, imunoglobulin intravena,

atau plasmaferesis, dapat tunggal ataupun kombinasi.¹⁷

Prevensi

Pencegahan infeksi dengan perantara vektor merupakan tindakan preventif utama, seperti menggunakan penolak nyamuk, jaring nyamuk, atau baju berlengan panjang.⁴

Saat ini WHO telah menyetujui penggunaan vaksin tetravalen Dengvaxia® di 20 negara.⁴ Pembuatan vaksin ini menggunakan *backbone* vaksin *yellow fever* yang mengekspresikan protein premembran dan kapsul serotip DEN 1-4.⁴

Prognosis

ED memiliki prognosis memuaskan.¹⁵ Tingkat morbiditas dan mortalitas ED rendah seiring banyaknya kasus sembuh sempurna.¹⁸ Sekuel dapat berupa kelemahan, paresis spastik, paralisis residual, mielopati statik akibat mielitis transversa, mengantuk berkepanjangan, dan sindrom Parkinson.¹⁸ Penderita pasca-mielitis dapat memburuk menjadi ensefalomyelitis.² Penderita mielitis dapat mengalami retensi urin dan paraparesis spastik. Gangguan penglihatan dapat terjadi akibat makulopati, neuritis optik, dan neuropati.² Kematian terjadi karena herniasi tonsiler akibat edema otak dan perdarahan pons.²

Prognosis tergantung pada penegakan diagnosis sedini mungkin dan penanganan agresif untuk mengantisipasi ensefalitis beserta komplikasinya.¹⁰

RINGKASAN

Dengue merupakan virus asam ribonukleat yang termasuk famili *Flaviviridae* dan genus *Flavivirus*. Transmisi infeksi dengue melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Saat ini terdapat 4 serotip DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4; infeksi serotip DEN-2, DEN-3, dan DEN-4 berkaitan dengan manifestasi klinis SSP. Dengue dapat menimbulkan gangguan neurologis melalui beberapa mekanisme: invasi langsung dengue ke sistem saraf dan otot yang menimbulkan radang, gangguan metabolik yang menyebabkan ensefalopati, serta dapat berupa gejala sekuel awal atau akhir pasca-infeksi, seperti *acute disseminated encephalomyelitis* (ADEM) dan sindrom Guillain-Barre (SGB).

Manifestasi klinis ensefalitis dengue (ED), mulai dari sembuh sendiri hingga muncul gejala klinis yang berat. WHO menggolongkan manifestasi neurologis dalam *expanded dengue syndrome*. ED dapat terjadi pada demam dengue (DD) tidak terkomplikasi dan muncul sejak hari pertama. Bentuk ED antara lain ensefalitis fokal, panensefalitis, ADEM, dan meningoensefalomyelitis. Pasca-infeksi dapat terjadi ensefalomyelitis, neuromielitis optik (NMO), neuropati, dan radikulopati.

Sejumlah penyakit lain dapat mempunyai gejala mirip ED, seperti perdarahan intrakranial, meningoensefalitis bakterial, ensefalitis virus, ensefalitis yang dimediasi sistem imun pasca-infeksi, dan ensefalitis Chikungunya.

Tatalaksana ED simptomatik dengan pendekatan kegawatdaruratan, epilepsi, dan etiologi. Pengobatan bertujuan untuk menjaga tekanan intrakranial, mengatasi kejang, serta menekan reaksi autoimun akut.

ED mempunyai prognosis memuaskan dengan tingkat morbiditas dan mortalitas rendah. Prognosis bergantung pada penegakan diagnosis sedini mungkin dan penanganan agresif terhadap ensefalitis beserta komplikasinya.

Sejumlah tindakan preventif di antaranya penggunaan penolak nyamuk, jaring nyamuk, atau baju berlengan panjang. Saat ini WHO menyetujui penggunaan vaksin Dengvaxia®.



DAFTAR PUSTAKA

1. Kholili U, Nasronudin N. A patient dengue hemorrhagic fever with spasms. *Indones J Trop Infect Dis*. 2015;5(3):72-7.
2. Theresa S, Hann Chu JJ, Chia P-Y, Clair Morgan OSt, Ng L-C. Dengue encephalitis. In: Ruzek D, ed. *Flavivirus encephalitis* [Internet]. InTech; 2011 [cited 2019 Nov 9]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/flavivirus-encephalitis/dengue-encephalitis>
3. World Health Organization. *Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever*. Rev. and Expanded. ed. New Delhi, India: World Health Organization Regional Office for South-East Asia; 2011. 196 p.1-158 (SEARO Tech Pub Series).
4. Saxena SK, Kumar S, Maurya VK, Bhatt MLB. The global distribution and burden of dengue and Japanese encephalitis co-infection in acute encephalitis syndrome. *Current topics in neglected tropical diseases* [Internet]. IntechOpen; 2019 [cited 2019 Nov 9]. Available from: <https://www.intechopen.com/online-first/the-global-distribution-and-burden-of-dengue-and-japanese-encephalitis-co-infection-in-acute-encepha>
5. Dar W, Sofi P. A rare complication of dengue fever. *J Gen Pract* [Internet]. 2015 [cited 2019 Nov 9];04(02). Available from: <http://www.esciencecentral.org/journals/a-rare-complication-of-dengue-fever-2329-9126-1000237.php?aid=69450>
6. Vasanthapuram R, Shahul Hameed SK, Desai A, Mani RS, Reddy V, Velayudhan A, et al. Dengue virus is an under-recognised causative agent of acute encephalitis syndrome (AES): Results from a four year AES surveillance study of Japanese encephalitis in selected states of India. *Int J Infect Dis*. 2019;84:S19–24.
7. Calderón-Peláez M-A, Velandia-Romero ML, Bastidas-Legarda LY, Beltrán EO, Camacho-Ortega SJ, Castellanos JE. Dengue virus infection of blood–brain barrier cells: Consequences of severe disease. *Front Microbiol*. 2019;10:1435.
8. Puccioni-Sohler M, Rosadas C, Cabral-Castro MJ. Neurological complications in dengue infection: A review for clinical practice. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(9B):667–71.
9. Wijesinghe A, Gnanapragash N, Ranasinghe G, Ragunathan M. Dengue meningitis: A typical presentation of dengue virus infection. *OA Case Reports*. 2013;2(12):115.
10. Rao SM, Pradeep M, Dnyaneshwar M, Alai T. Dengue encephalitis – clinical spectrum and outcome. *Intern Med Inside*. 2013;1(1):8.
11. Puccioni-Sohler M, Orsini M, Soares CN. Dengue: A new challenge for neurology. *Neurol Int*. 2012;4(3):15.
12. Verghese A, Keong, Brian Cheong Mun. Early central nervous system involvement in a young patient with dengue encephalitis. *Med J Malaysia*. 2016;71(1):3.
13. Niranjana R, Muthukumaravel S, Jambulingam P. The involvement of neuroinflammation in dengue viral disease: Importance of innate and adaptive immunity. *Neuroimmunomodulation*. 2019;26(3):111–8.
14. Kumar GR, Kumari PM. DF: Dengue fever, DHF: Dengue haemorrhagic fever, DSS: Dengue shock syndrome, AST – Aspartate transaminase, ALT - alanine transaminase, DIC- disseminated intravascular coagulation. *Int J Intern Med*. 2018;7(3):44–8.
15. Umakanth DM. Dengue encephalitis and encephalopathy are different entity - Case study. *Internat J Sci Res*. 2018;7(2):3.
16. Soni B, Das DR, George R, Aggarwal R, Sivasankar R. MRI features in dengue encephalitis: A case series in South Indian Tertiary Care Hospital. *Indian J Radiol Imaging*. 2017;27(2):125.
17. Venkatesan A, Geocadin RG. Diagnosis and management of acute encephalitis: A practical approach. *Neurol Clin Pract*. 2014;4(3):206–15.
18. Channa R, Wasay M. Central nervous system involvement in dengue viral infection. *Pak J Neurol Sci*. 2006;1(2):5.