

PEMBERIAN VAKSINASI DENGUE PADA DEWASA

Yurnisa Fauziah¹, Armen Ahmad²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Bagian Penyakit Dalam, RSUP Dr. M. Djamil Padang

²Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Divisi Penyakit Tropik Infeksi, Bagian Penyakit Dalam, RSUP Dr. M. Djamil Padang

email : yurnisafauziah@gmail.com¹, ahmadarmen@gmail.com²

Submitted: 09-07-2020, Reviewer: 18-07-2020, Accepted: 14-10-2020

Abstract

Dengue virus (DENV) is the cause of dengue fever or dengue hemorrhagic fever with Aedes aegypti and Aedes albopictus as the main vector. Indonesia is an endemic region with vector distribution throughout the country. Chemical and biological controls have been applied in targeting the dengue virus vector, but failed to resolve dengue fever transmission. Dengue vaccine has become a potential option recommended by WHO to be applied in endemic dengue region such as Indonesia. Objective to increase understanding of dengue vaccination and management of patients infected with dengue by vaccination. Dengue vaccine is a live attenuated vaccine (LAV), named CYD-TDV, which is recommended for individuals aged 9–45 years in dengue endemic region. CYD-TDV has been licensed in 19 countries since 2016 including Indonesia and is given in a series of three doses within 6 months. Conclusion is Further investigation regarding dengue vaccination and ongoing immunological data on long-term follow-up of dengue vaccine is needed.

Keywords: dengue hemorrhagic fever, vaccination, dengue virus, LAV, CYD-TDV

ABSTRAK

Virus Dengue (DENV) adalah penyebab demam dengue atau demam berdarah dengue dengan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* sebagai vektor utama. Indonesia merupakan wilayah endemis dengan sebaran vektor di seluruh wilayah. Pengendalian secara kimia dan biologis telah dilakukan dengan target vektor virus dengue, namun gagal menghambat penularan demam berdarah. Vaksin dengue menjadi opsi potensial yang direkomendasikan oleh WHO untuk digunakan di daerah endemis dengue seperti Indonesia. Tujuan penelitian ini meningkatkan pemahaman mengenai vaksinasi dengue untuk pencegahan infeksi dengue. Hasil review yaitu vaksin dengue merupakan vaksin hidup yang dilemahkan (LAV) yaitu vaksin CYD-TDV yang direkomendasikan pada individu berusia 9–45 tahun di daerah endemis dengue. CYD-TDV telah dilisensikan di 19 negara sejak tahun 2016 termasuk Indonesia dan diberikan dalam tiga dosis dengan jarak 6 bulan. Simpulan dari literatur review ini adalah diperlukan pemahaman yang baik mengenai vaksinasi dengue dan data imunologi berkelanjutan tentang tindak lanjut jangka panjang terhadap vaksin dengue.

Kata Kunci: demam berdarah dengue, vaksinasi, virus dengue, LAV, CYD-TDV

PENDAHULUAN

Demam berdarah merupakan infeksi viral sistemik *self-limiting* yang ditularkan ke manusia oleh nyamuk. Secara global kasus demam berdarah berkembang pesat dan merupakan tantangan kesehatan masyarakat dengan beban ekonomi yang sangat besar.

Diperkirakan 50 juta kasus terinfeksi per tahun yang terjadi di sekitar 100 negara, dengan potensi penyebaran luas.¹

Virus Dengue (DENV) termasuk genus *Flavivirus* dalam keluarga *Flaviviridae*. DENV memiliki genom RNA positif berantai tunggal berukuran

10,7 kb. Terdapat empat serotipe DENV yang berbeda secara antigen (DENV1-4) yang menyebabkan dengue tanpa gejala atau dengue simtomatik, mulai dari demam dengue hingga demam berdarah dengue (DBD) dan sindroma syok dengue (DSS). Pengendalian secara kimia dan biologis telah dilakukan dengan target nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* yang merupakan vektor virus Dengue, namun gagal menghambat penularan demam berdarah. Vaksin dengue menjadi opsi potensial yang direkomendasikan oleh WHO untuk digunakan di daerah endemis dengue.^{2,3}

Saat ini, beberapa kandidat vaksin sedang dievaluasi dalam studi klinis. Salah satunya adalah vaksin hidup yang dilemahkan (LAV) yaitu CYD-TDV (Dengvaxia) yang telah dilisensikan di 19 negara sejak tahun 2016 termasuk Indonesia.⁴

Oleh karena banyaknya kasus rawatan akibat dari infeksi dengue dan saat ini belum ditemukan strategi yang efisien untuk mengontrol vektor nyamuk penyebar virus dengue maka vaksin dengue merupakan opsi potensial yang terbaik yang direkomendasikan oleh WHO untuk digunakan di daerah endemis dengue seperti Indonesia.⁴

VIRUS DENGUE

Virus dengue termasuk dalam genus *Flavivirus* dari keluarga *Flaviviridae*. *Flavivirus* merupakan virus dengan diameter 30 nm, terdiri dari asam ribonukleat rantai tunggal dengan berat molekul 4×10^6 dalton.⁵

Terdapat 4 serotipe virus yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4 yang semuanya dapat menyebabkan demam dengue atau demam berdarah dengue. Keempat-empat serotipe ini ditemukan di Indonesia dengan DEN-3 merupakan serotipe terbanyak. Terdapat

reaksi silang antara serotipe dengue dengan *Flavivirus* lain seperti *yellow fever*, *Japanese encephalitis* dan *West Nile virus*.⁵

EPIDEMIOLOGI

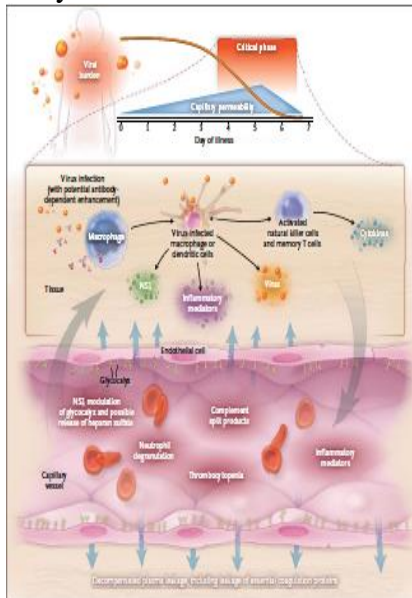
Penyakit dengue tersebar di wilayah Asia Tenggara, Pasifik Barat dan Karibia. Indonesia merupakan wilayah endemis dengan sebaran di seluruh wilayah di tanah air. Pada tahun 2015, tercatat sebanyak 126,675 terinfeksi dengue di 34 provinsi di Indonesia dan 1229 orang di antaranya meninggal dunia. Terjadi peningkatan jumlah kasus infeksi dengue dari tahun ke tahun. Peningkatan dan penyebaran dengue ini disebabkan oleh mobilitas penduduk yang tinggi, pengembangan wilayah perkotaan, perubahan iklim, perubahan kepadatan dan distribusi penduduk dan faktor epidemiologi lainnya.^{5,6}

IMUNOPATOGENESIS

Terdapat berbagai faktor risiko terjadinya penyakit dengue. Pada penelitian epidemiologis didapatkan faktor risiko antara lain usia muda, jenis kelamin laki-laki, indeks massa tubuh yang tinggi, jenis virus, dan varian genetik dari *human major-histocompatibility complex class I* berhubungan dengan sekuens fosfolipid epsilon B dan C. Infeksi sekunder, dengan dua infeksi berulang oleh serotipe yang berbeda, merupakan faktor risiko pada dengue berat.⁷

Tidak terdapat bukti virus menginfeksi sel endotelial, dan hanya sedikit perubahan spesifik pada mikrovaskular yang terdeteksi pada studi histopatologis. Tidak terdapat hubungan kejadian imunopatogenik dengan permeabilitas mikrovaskuler, atau mekanisme tromboregulasi, dan bukti-bukti menunjukkan bahwa terjadi gangguan sementara pada fungsi lapisan

glikokaliks endotel (Gambar 1). Lapisan ini berfungsi sebagai penyaring molekuler, yang secara selektif membatasi molekul dalam plasma sesuai dengan ukuran, muatan, dan bentuknya.⁸



Gambar 1. Immunopatogenesis infeksi dengue⁸

MANIFESTASI KLINIS

Pasien demam dengue atau demam berdarah dengue diklasifikasikan sebagai kelas 1, 2, 3, atau 4 (Gambar 2). Persyaratan untuk memenuhi keempat kriteria yaitu demam selama 2 hingga 7 hari, tes tourniquet positif atau perdarahan spontan, jumlah trombosit kurang dari 100×10^9 per liter, dan bukti kebocoran plasma berdasarkan perubahan hematokrit dan efusi pleura.⁹

Revisi terbaru WHO, demam berdarah diklasifikasikan sebagai dengue atau dengue berat. Pasien yang sembuh tanpa komplikasi diklasifikasikan sebagai dengue. Dengue berat memiliki salah satu dari kondisi berikut; kebocoran plasma yang mengakibatkan syok, akumulasi cairan serosa yang menyebabkan gangguan pernafasan, atau keduanya; pendarahan

hebat, dan kerusakan organ yang berat.^{9,10}

Grade	Symptoms
I	Fever 2 - 7 days Petechie, bruising, or (+) tourniquet test Increased vascular permeability Thrombocytopenia
II	Other hemorrhagic manifestations Rising hematocrit Hypoproteinemia Serosus effusion
III	Hypovolemia Weak pulse Hypotension Coagulopathy
IV	Severe bleeding Profound shock Disseminated intravascular coagulopathy

Gambar 2. Derajat infeksi dengue⁹

Masa inkubasi adalah 3 hingga 7 hari, terdiri dari tiga fase yaitu fase awal demam, fase kritis, dan fase pemulihan spontan. Fase awal demam ditandai oleh suhu tinggi ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) disertai sakit kepala, muntah, mialgia, nyeri sendi, dan ruam makula. Manifestasi hemoragik ringan seperti ptekie dan memar. Hasil laboratorium ditemukan trombositopenia ringan hingga sedang, dan leukopenia, serta peningkatan aminotransferase hati. Fase ini berlangsung selama 3 hingga 7 hari, setelah itu kebanyakan pasien sembuh tanpa komplikasi.¹¹

Pada fase kritis pasien mengalami sindroma kebocoran vaskular sistemik yang dibuktikan dengan peningkatan hematokrit, hipoproteinemia, efusi pleura, dan asites. Mekanisme kompensasi fisiologis diatur sebagai upaya mempertahankan sirkulasi yang memadai ke organ-organ vital, yang mengakibatkan penyempitan tekanan nadi akibat kehilangan volume plasma pada tahap kritis. Jika tekanan nadi menyempit hingga 20 mmHg atau kurang, disertai tanda-tanda kolapsnya pembuluh darah perifer, maka diagnosis sindroma syok dengue dapat ditegakkan dan perlu dilakukan resusitasi.¹¹

Selama masa transisi dari demam ke fase kritis, yaitu antara hari 4 dan 7, sangat penting bagi dokter untuk melakukan *follow up* tanda-tanda kebocoran vaskular pada pasien. Tanda-tanda ini antara lain muntah terus-menerus, nyeri perut yang berat, hepatomegali, hematokrit yang tinggi bersamaan dengan penurunan jumlah trombosit, efusi serosa, perdarahan mukosa, lesu atau gelisah.¹¹

Manifestasi perdarahan paling sering terjadi selama periode kritis ini. Perdarahan kulit dan perdarahan mukosa (gastrointestinal atau vagina), dapat terjadi tanpa faktor pencetus yang jelas. Trombositopenia sedang hingga berat sering terjadi, dengan jumlah trombosit nadir di bawah 20×10^9 per liter selama fase kritis, diikuti oleh peningkatan yang cepat pada fase pemulihan. Peningkatan waktu aktivasi tromboplastin parsial dan penurunan kadar fibrinogen juga sering ditemukan. Namun, gambaran koagulasi tidak khas dari koagulasi intravaskular diseminata, dan mekanisme yang mendasari masih belum jelas. Manifestasi berat lainnya jarang terjadi, antara lain gagal hati, miokarditis, dan ensefalopati.¹²

Pada fase penyembuhan, permeabilitas vaskular membaik secara spontan setelah 48 hingga 72 jam, bersamaan dengan perbaikan gejala klinis yang cepat. Dalam fase pemulihan, ruam dapat muncul mulai dari makulopapular ringan hingga berat, serta leukositoklastik vaskularitis yang sembuh melalui deskuamasi selama 1 hingga 2 minggu. Pasien mungkin mengalami kelelahan hebat selama beberapa minggu setelah pemulihan.¹¹

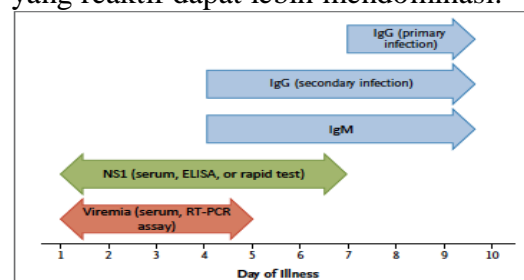
PEMERIKSAAN PENUNJANG

Selama fase demam, deteksi asam nukleat virus dalam serum dapat dilakukan melalui pemeriksaan *reverse transcriptase polymerase chain reaction*

assay (RT-PCR) atau deteksi *soluble nonstructural protein 1* (NS1) yang diekspresikan oleh virus menggunakan alat *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) untuk konfirmasi diagnosis. Pada orang yang belum pernah terinfeksi sebelumnya (infeksi primer), diagnostik menggunakan NS1 pada fase demam memiliki sensitivitas melebihi 90%, dan antigenemia dapat bertahan selama beberapa hari setelah demam menurun. Sensitivitas NS1 pada fase demam lebih rendah pada infeksi sekunder (60-80%), yang mencerminkan respons serologis anamnestik karena infeksi virus dengue sebelumnya atau infeksi flavivirus terkait.^{13,14}

Diagnosis serologis dengue bergantung pada kadar IgM serum yang mengikat antigen virus dengue melalui tes ELISA; IgM dapat dideteksi dini 4 hari setelah demam. Serokonversi IgM pada dua sampel dianggap sebagai diagnosis pasti, sementara deteksi IgM pada spesimen tunggal dari pasien dengan sindroma klinis yang konsisten dengan dengue digunakan untuk menegakkan diagnosis dugaan.¹⁵

Diagnosis serologis dari dengue dapat memberikan hasil positif palsu jika pasien baru terinfeksi atau divaksinasi dengan flavivirus yang memiliki antigen terkait (misalnya virus *yellow fever* atau *Japanese encephalitis*). Selain itu, pasien infeksi sekunder memiliki respons antibodi anamnestik cepat di mana IgG virus yang reaktif dapat lebih mendominasi.¹⁶



Gambar 3. Pemeriksaan penunjang pada infeksi dengue¹⁷

TATALAKSANA

Saat ini, tidak terdapat agen antivirus yang efektif untuk mengobati infeksi dengue, dan pengobatan tetap dengan manajemen cairan. Pasien yang tidak memiliki komplikasi dan mampu mentolerir cairan oral dapat tetap di rumah dengan instruksi untuk segera kembali ke rumah sakit jika ada tanda-tanda pendarahan atau kebocoran plasma. Namun, pasien dianjurkan untuk ke praktek klinik setiap hari untuk pemeriksaan darah lengkap untuk memantau nilai hematokrit dan trombosit.¹⁸

Munculnya tanda peringatan merupakan indikasi rawat inap dan observasi ketat, dan pemberian cairan parenteral yang diperlukan pada pasien dengan asupan oral yang tidak adekuat atau hematokrit yang meningkat dengan cepat. Jika kondisi berlanjut ke sindroma syok dengue, resusitasi cairan yang cepat untuk mengembalikan volume plasma sangat penting, diikuti dengan terapi cairan yang berkelanjutan untuk mendukung sirkulasi yang cukup untuk mempertahankan perfusi organ. Larutan koloid isotonik harus diberikan untuk pasien yang mengalami syok berat atau tidak respon dengan terapi kristaloid awal.¹⁸

Transfusi darah diberikan pada perdarahan hebat yang mengganggu fungsi kardiovaskular, tetapi harus dengan hati-hati karena risiko kelebihan cairan. Konsentrat trombosit, *fresh frozen plasma*, dan *cryoprecipitate* mungkin diperlukan tergantung pada profil koagulasi. Namun, saat ini, tidak ada bukti bahwa transfusi trombosit pada pasien yang tidak memiliki perdarahan dapat memberikan perbaikan klinis yang signifikan, bahkan ketika trombositopenia berat. Pada infeksi dengue yang berat, terapi adjuvan, seperti vasopressor, inotropik, terapi penggantian ginjal, dan

perawatan lebih lanjut untuk kerusakan organ, mungkin diperlukan.^{19,20}

VAKSINASI DENGUE

Infeksi primer dengan serotipe demam dengue tertentu memberikan kekebalan seumur hidup untuk serotipe tersebut sedangkan kekebalan terhadap serotipe demam dengue lainnya hanya sementara. Telah dilaporkan bahwa infeksi sekunder dengan serotipe yang berbeda berpotensi meningkatkan risiko terjangkit DBD dan DSS karena efek *antibody-dependent enhancement* (ADE) dan berkurangnya respon imun sel-T.²¹

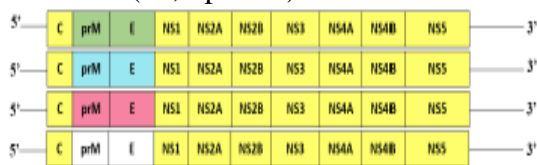
Terdapat beberapa kandidat vaksin dengue yang sedang dikembangkan termasuk vaksin hidup yang dilemahkan, vaksin tidak aktif, vaksin DNA, vaksin subunit dan vaksin vektor-virus. Masing-masing strategi vaksin memiliki kekuatan dan keterbatasannya sendiri. Kandidat vaksin hidup yang dilemahkan (LAV) adalah yang terjauh dalam pengembangan, dengan vaksin pertama yang menunjukkan keberhasilan uji coba fase III, dan dilisensikan pada Desember 2015.²²

VAKSIN HIDUP DILEMAHKAN

Saat ini, belum ada vaksin yang efektif terhadap keempat-empat serotipe DENV. Satu-satunya vaksin dengue berlisensi adalah vaksin dengue tetravalen YF17D-DENV *chimeric*, yaitu CYD-TVD. Vaksin CYD-TDV telah dipasarkan di 19 negara. CYD-TDV terdiri dari strain virus 17D *yellow fever* yang dilemahkan yang mengkodekan gen struktural pre-membran (prM) dan amplop (E) dari DENV1-4 (Gambar 4).²²

CYD-TDV direkomendasikan pada individu berusia 9–45 tahun di daerah endemis dengue. Efektivitas vaksin telah dievaluasi dalam uji klinis

fase III yang dilakukan di Asia (CYD14) dan Amerika Latin (CYD15), dan uji coba fase Iib (CYD23) di Thailand. Namun, berdasarkan hasil studi klinis fase III, efektivitas CYD-TDV secara keseluruhan hanya 56,5 persen, 60,8 persen dan 30,2 persen di Asia, Amerika Latin dan Thailand. CYD-TDV memberikan perlindungan yang lebih baik terhadap DENV-3 (73,6 persen) dan DENV-4 (83,2 persen), tetapi perlindungan yang lebih rendah terhadap dua serotipe dengue yang lainnya, DENV-1 (58,4 persen) dan DENV-2 (47,1 persen).²³



Gambar 4. Struktur genetik CYD-TDV²²

Efektivitas CYD-TDV lebih rendah terhadap semua serotipe (44,6 persen) pada usia di bawah sembilan tahun (Tabel 1). Efektivitas vaksin pada individu di atas 45 tahun belum dievaluasi dan masih belum diketahui. Efektivitas CYD-TDV tergantung pada serostatus vaksin dengue. Imunogenisitas CYD-TDV akan lebih rendah (35,5 persen) pada individu yang awalnya seronegatif.²³

Vaksin CYD-TDV telah terbukti mengurangi kejadian rawat inap akibat demam berdarah, dengan efektivitas 65,6 persen pada individu berusia di atas 9 tahun dan 44,6 persen pada individu berusia di bawah 9 tahun (Tabel 1). Ada kemungkinan bahwa CYD-TDV hanya memberikan kekebalan yang diperantarai oleh antibodi sementara pada anak yang lebih muda. Ketidakseimbangan dalam respon imun yang ditimbulkan oleh CYD-TDV mungkin dapat menjelaskan peningkatan risiko rawat inap pada individu lebih muda dari sembilan tahun

dan seronegatif. Oleh karena itu, WHO merekomendasikan penggunaan CYD-TDV untuk individu berusia 9–45 tahun di daerah endemis dengue dengan intensitas penularan tinggi di mana seroprevalensi lebih dari 70 persen pada usia sembilan tahun.^{24,25}

Tabel 1. Uji klinis efikasi vaksinasi terhadap serotipe dengue²⁵

Serotipe	Efikasi CYD14 (Asia)		Efikasi CYD15 (Amerika Latin)	Efikasi CYD14 +CYD15 (> 9 th)
	< 9 th	> 9 th		
DENV-1	65.7% (46.6-78.2)	46.6% (25.7-61.5)	54.8% (40.2-65.9)	58.4% (47.7-66.9)
DENV-2	36.8% (10.1-63.3)	33.6% (1.3-55.0)	50.2% (31.8-63.6)	47.1% (31.3-59.2)
DENV-3	69.5% (31.9-87.0)	62.1% (28.4-80.3)	74.2% (63.9-81.7)	73.6% (64.4-80.4)
DENV-4	87.9% (75.5-94.6)	51.7% (17.6-71.8)	80.9% (70.9-87.7)	83.2% (76.2-88.2)
Semua Serotipe	67.8% (57.7-75.6)	44.6% (31.6-55.0)	64.7% (58.7-69.8)	65.6% (60.7-69.9)

Vaksin CYD-TDV memiliki beberapa manfaat tetapi penggunaannya harus berhati-hati. Efek samping serius pada individu yang divaksinasi (62 persen) ditemukan jauh lebih tinggi daripada kelompok kontrol (38 persen). Perlindungan hanya ditargetkan pada kelompok umur tertentu (usia 9-45 tahun) dan efektivitas yang rendah (35,5 persen) pada individu seronegatif, menunjukkan perlunya vaksinasi yang lebih efektif. Pada akhirnya vaksin dengue harus mampu memberikan perlindungan pada individu seronegatif dari segala usia termasuk anak-anak, terlepas dari paparan sebelumnya atau serotipe yang menginfeksi.²⁶

SKRINING PRA-VAKSINASI

Dianjurkan hanya individu yang pernah terinfeksi dengue di masa lalu yang divaksinasi (berdasarkan tes skrining, atau hasil laboratorium yang

mengkonfirmasi infeksi dengue di masa lalu). Pendekatan ini untuk memaksimalkan manfaat dari vaksin dengan target seropositif, dan meminimalkan risiko yang berhubungan dengan vaksinasi seronegatif.⁴

Probabilitas individu yang seropositif lebih tinggi pada transmisi endemik yang tinggi, sehingga strategi "skrining pra-vaksinasi" kemungkinan akan lebih efektif. Individu yang hanya memiliki satu infeksi dengue di masa lalu akan mendapat manfaat paling banyak dari vaksinasi CYD-TDV. Kemungkinan menderita dua atau lebih infeksi dengue meningkat dengan bertambahnya usia dan dengan intensitas penularan di negara tertentu. Oleh karena itu, usia optimal untuk target vaksinasi bervariasi secara signifikan dengan intensitas penularan. Kelompok usia di mana rawat inap demam berdarah tertinggi terjadi di daerah tertentu, berdasarkan pengawasan, akan menjadi target sasaran usia optimal untuk vaksinasi.⁴

Saat ini, vaksin CYD-TDV digunakan dalam rentang usia 9 hingga 45 tahun. Usia yang ditargetkan untuk vaksinasi tergantung pada intensitas penularan demam berdarah di suatu negara, dan akan lebih rendah di negara-negara dengan penularan tinggi, dan lebih tinggi di negara-negara dengan penularan rendah. Kelompok usia optimal yang menjadi target dapat dipastikan dari laporan rutin rumah sakit nasional dan daerah.⁴

Vaksinasi CYD-TDV diberikan dalam tiga dosis dengan jarak 6 bulan. Jika dosis vaksinasi ditunda oleh karena alasan apa pun, tidak perlu mengulang kembali dan dosis berikutnya harus diberikan. Saat ini belum ada data tentang penggunaan dosis *booster*. Penelitian untuk menentukan kegunaan dosis *booster* dan waktu terbaiknya saat ini sedang berlangsung.⁴

EFEK SAMPING VAKSINASI

Efek samping yang muncul akibat pemberian vaksinasi CYD-TDV adalah reaksi alergi dalam waktu 7 hari setelah vaksinasi, penyakit viscerotropik atau neurotropik akut (AVD, AND) dalam terjadi dalam 30 hari setelah vaksinasi, dan penyakit demam berdarah yang berat. Tidak ditemukan syok anafilaktik pasca vaksinasi. Lima orang yang menerima CYD mengalami reaksi alergi potensial yang serius; empat orang dengan asma/krisis asma (semua memiliki riwayat medis), dan 1 urtikaria (dengan riwayat rinitis alergi).⁴

Kehamilan dan menyusui adalah kontraindikasi untuk divaksinasi CYD-TDV. Sebanyak 615 kehamilan (404 kelompok CYD dan 211 kelompok plasebo) dilaporkan pada uji coba vaksin dengue CYD. Di antara 404 kehamilan yang dilaporkan dalam kelompok CYD, 22 wanita hamil dan secara tidak sengaja telah terpajan CYD-TDV (misalnya divaksinasi 7 hari setelah LMP atau 7 hari sebelum estimasi konsepsi atau kemudian selama kehamilan). Dari jumlah tersebut, 17 kelahiran hidup, 1 aborsi (spontan dan tidak spesifik), 1 terminasi elektif, 1 kelahiran mati, 1 kematian dalam rahim, dan 1 tidak diketahui. Dari 211 kehamilan yang dilaporkan dalam kelompok plasebo, 12 wanita hamil terpapar, yang semuanya menghasilkan kelahiran hidup.⁴

SIMPULAN

Managemen infeksi dengue dengan mencegah penularan virus, praktik triase yang baik dan manajemen cairan harus dilakukan untuk mengurangi angka morbiditas dan mortalitas akibat demam berdarah dengue. Vaksinasi dengue menjadi salah satu manajemen yang direkomendasikan WHO untuk

pengecahan penularan virus dengue di daerah endemis dan telah terbukti mengurangi kejadian rawat inap akibat demam berdarah.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada dr. Armen Ahmad, SpPD-KPTI, FINASIM yang telah memberikan bimbingan dalam menyelesaikan jurnal ini. Semoga amalan dan kebaikan beliau mendapat balasan dari Allah SWT.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dengue: Guidelines for treatment, prevention and control. Geneva: World Health Organization, 2009.
2. Guzman M, Alvarez M, Halstead S. Secondary infection as a risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: an historical perspective and role of antibody-dependent enhancement of infection. *Arch Virol*. 2013;158(7):1445–1459.
3. Lim CS, Poh CL. Development of dengue vaccines. *AMJ* 2018;11(6):370.
4. Sage Working Group on Dengue Vaccines and WHO Secretariat. Background paper on dengue vaccines. 2018:1-62
5. Suhendro, Leonard N, Khie C, Herdiman TP. Demam berdarah dengue. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I, ed.6. Jakarta: Balai Penerbit FKUI
6. Subdirektorat Arbovirosis. Pencegahan dan pemberantasan DBD di Indonesia. Ditjen PP&PL. Departemen Kesehatan RI. 2016.
7. Anders KL, Nguyet NM, Chau NV. Epidemiological factors associated with dengue shock syndrome and mortality in hospitalized dengue patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 2011;84:127-34.
8. Leong AS, Wong KT, Leong TY, Tan PH, Wannakrairot P. The pathology of dengue hemorrhagic fever. *Semin Diagn Pathol* 2007;24:227-36.
9. Deen JL, Harris E, Wills B, et al. The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment. *Lancet* 2006;368:170-3.
10. Alexander N, Balmaseda A, Coelho IC. Multi centre prospective study on dengue classification in four Southeast Asian and three Latin American countries. *Trop Med Int Health* 2011 May 30.
11. Wichmann O, Hongsiriwon S, Bowonwatanuwong C, Chotivanich K, Sukthana Y, Pukrittayakamee S. Risk factors and clinical features associated with severe dengue infection in adults and children during the 2001 epidemic in Chonburi, Thailand. *Trop Med Int Health* 2004;9:1022
12. Mairuhu AT, Mac Gillavry MR, Setiati TE. Is clinical outcome of dengue virus infections influenced by coagulation and fibrinolysis? A critical review of the evidence. *Lancet Infect Dis* 2003;3:33-41.
13. Tricou V, Minh NN, Farrar J, Tran HT, Simmons CP. Kinetics of viremia and NS1 antigenemia are shaped by immune status and virus serotype in adults with dengue. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5(9):e1309.
14. Chaterji S, Allen JC Jr, Chow A, Leo YS, Ooi EE. Evaluation of the NS1 rapid test and the WHO dengue classification schemes for use as bedside diagnosis of acute dengue fever in adults. *Am J Trop Med Hyg* 2011;84:224-8.
15. Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P. Evaluation of commercially available anti-dengue virus

- immunoglobulin M tests. *Emerg Infect Dis* 2009;15:436-40.
16. Fry SR, Meyer M, Semple MG. The diagnostic sensitivity of dengue rapid test assays is significantly enhanced by using a combined antigen and antibody testing approach. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5(6):e1199.
 17. Peeling RW, Artsob H, Pelegriño JL. Evaluation of diagnostic tests: dengue. *Nat Rev Microbiol* 2010;8:Suppl:S30-S38.
 18. Wills BA, Dung NM, Loan HT. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:877
 19. Thomas L, Kaidomar S, Kerob-Bauchet B. Prospective observational study of low thresholds for platelet transfusion in adult dengue patients. *Transfusion* 2009;49:1400-11.
 20. Lye DC, Lee VJ, Sun Y, LeoYS. Lack of efficacy of prophylactic platelet transfusion for severe thrombocytopenia in adults with acute uncomplicated dengue infection. *Clin Infect Dis* 2009;48:1262-5.
 21. World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. World Health. 2009;59–85.
 22. GACVS Statement on Dengvaxia (CYD-TDV). WHO. 2017. Diunduh dari: www.who.int/vaccine_safety/committee/GACVS.
 23. Whitehead S. Development of TV003/TV005, a single dose, highly immunogenic live attenuated dengue vaccine; what makes this vaccine different from the Sanofi-Pasteur CYD™ vaccine? *Expert Rev Vaccines*. 2015;15(4): 509
 24. Dengue and severe dengue. World Health Organization. 2017. Diunduh dari: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en.
 25. Hadinegoro S, Arredondo-García J, Capeding M. Efficacy and safety of dengue vaccine in regions of endemic. *N Engl J Med*. 2015;373:1195
 26. Capeding M, Tran N, Hadinegoro S. Clinical efficacy and safety tetravalent dengue vaccine in Asia: A phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9951):1358–1365.