

CONGENITAL DENGUE: TINJAUAN LITERATUR

Vidya Chatmayani Mulya^{1*}, Said Qadaru Alaydrus²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala

²Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala

^{*}Email Korespondensi: vidyamulya@usk.ac.id

Abstract: Congenital Dengue: Literature Review. Congenital dengue, although rare, occurs due to the vertical transmission of the dengue virus (DENV) from an infected pregnant mother to her fetus, often when there is insufficient time for the transfer of protective maternal antibodies. Dengue is an acute febrile illness endemic to tropical countries like Indonesia, caused by the *Aedes aegypti* mosquito-borne DENV, with four serotypes (DEN 1-4). Clinical manifestations in neonates are often non-specific, resembling early-onset neonatal sepsis, and can include fever, rash, thrombocytopenia, hepatomegaly, and spontaneous bleeding. Diagnosis involves a thorough anamnesis, physical examination, and laboratory tests such as routine blood counts (showing leukopenia, thrombocytopenia, and increased hematocrit), liver function tests, and definitive confirmation through detection of NS1 antigen, viral nucleic acid, or antibodies (IgM/IgG) from neonatal and umbilical cord samples. Management follows the national guidelines for pediatric dengue, emphasizing supportive care, fluid resuscitation, and nutritional support, often requiring hospitalization. Early detection and prompt management are crucial for prognosis, as delayed diagnosis can lead to severe complications such as liver damage, respiratory distress, and intracranial hemorrhage, with increased mortality risk.

Keywords: Congenital Dengue, Vertical Transmission, Neonatal Dengue, Diagnosis, Management

Abstrak: Congenital Dengue: Tinjauan Literatur. Congenital dengue, meskipun jarang, terjadi akibat transmisi vertikal virus dengue (DENV) dari ibu hamil yang terinfeksi kepada janinnya, seringkali ketika tidak ada cukup waktu untuk transfer antibodi protektif maternal. Dengue adalah penyakit demam akut yang endemik di negara tropis seperti Indonesia, disebabkan oleh DENV yang ditularkan oleh nyamuk *Aedes aegypti*, dengan empat serotipe (DEN 1-4). Manifestasi klinis pada neonatus seringkali non-spesifik, menyerupai sepsis neonatal awitan awal, dan dapat meliputi demam, ruam, trombositopenia, hepatomegali, serta perdarahan spontan. Diagnosis meliputi anamnesis menyeluruh, pemeriksaan fisik, dan tes laboratorium seperti hitung darah rutin (menunjukkan leukopenia, trombositopenia, dan peningkatan hematokrit), tes fungsi hati, serta konfirmasi definitif melalui deteksi antigen NS1, asam nukleat virus, atau antibodi (IgM/IgG) dari sampel neonatus dan tali pusar. Tatalaksana mengikuti pedoman nasional untuk dengue pediatri, menekankan perawatan suportif, resusitasi cairan, dan dukungan nutrisi, yang seringkali memerlukan rawat inap. Deteksi dini dan manajemen yang cepat sangat penting untuk prognosis, karena diagnosis yang terlambat dapat menyebabkan komplikasi parah seperti kerusakan hati, distres pernapasan, dan perdarahan intrakranial, dengan peningkatan risiko mortalitas.

Kata Kunci: Congenital Dengue, Transmisi Vertikal, Dengue Neonatal, Diagnosis, Tatalaksana

PENDAHULUAN

Infeksi dengue merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue (DENV) yang

ditransmisikan oleh gigitan vektor nyamuk *Aedes aegypti* betina kepada manusia sebagai host (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021).

Penyakit ini bersifat *self-limiting* atau dapat sembuh sendiri. Infeksi dengue merupakan penyakit febril akut yang ditandai umumnya ditandai dengan manifestasi seperti kepala terasa berat, nyeri retroorbital, myalgia, artralgia, petechiae, leukopenia, dan manifestasi hemoragik (World Health Organization, 1997).

Dengue bersifat endemis pada beberapa negara tropis di Asia, salah satunya Indonesia. Anak lebih sering terjangkit infeksi dengue dibandingkan dewasa, termasuk pada neonatus atau disebut dengan *congenital dengue*. Prevalensi infeksi dengue pada anak usia < 1 tahun dilaporkan di bawah 2% sedangkan data mengenai prevalensi *congenital dengue* tidak ditemukan (Fadila, Husada and Utomo, 2020). Hal ini disebabkan oleh adanya *underreporting* akibat misdiagnosis penyakit atau manifestasi asimtomatik oleh karena gejala ringan bisa saja sama dengan gejala infeksi virus lainnya. Namun demikian, sejumlah laporan kasus melaporkan ditemukannya kasus *congenital dengue* pada neonatus dengan sejumlah manifestasi klinis (Alallah *et al.*, 2020; Gupta *et al.*, 2021; Shabbir and Ehsan, 2021), termasuk di Indonesia sendiri (Gitari, Windiyanto and Swandewi, 2024).

Transmisi virus dengue antar manusia dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, seperti transfuse darah, transplantasi organ, hingga transmisi vertikal dari maternal ke fetal baik melalui plasenta maupun air susu ibu (Gitari, Windiyanto and Swandewi, 2024). Wanita hamil yang terinfeksi virus dengue pada usia kehamilan akhir dapat menyebabkan transmisi vertikal kepada janin atau yang dikenal dengan *congenital dengue*. Transmisi ini perlu dipertimbangkan apabila wanita hamil terinfeksi virus Dengue dalam 10 hari terakhir sebelum persalinan. Tanpa adanya deteksi dini dan manajemen yang cepat, *congenital dengue* meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada neonatus (Gupta *et al.*, 2021).

METODE

Kami melakukan penelitian ini dengan mengikuti panduan PRISMA, sebuah metode standar yang memastikan kualitas dan keakuratan ulasan kami. Kami melakukan tinjauan sistematis dengan mengedepankan pemilihan artikel, strategi pencarian, cara pengumpulan data, dan analisisnya (Wittorski R, 2012).

Secara umum, prosesnya dibagi menjadi beberapa langkah:

1. Menentukan sumber informasi.
2. Memilih studi yang relevan.
3. Mengumpulkan data.
4. Menentukan kriteria kelayakan.
5. Memilih item data.
6. Sumber Informasi dan Pemilihan Studi

Kami mencari informasi dari database online besar seperti Elsevier (SCOPUS), yang punya lebih dari 23.500 jurnal yang sudah di-review. Artikel yang tidak bisa kami akses secara penuh tidak kami gunakan.

Proses pemilihan studi dilakukan dalam tiga langkah:

1. Memasukkan kata kunci: Kami mencari artikel yang membahas pengaruh kualitas layanan dan nilai yang dirasakan terhadap kepuasan dan niat untuk terus berhubungan. Kata kunci yang kami gunakan sangat spesifik untuk memastikan kami menemukan semua yang relevan.
2. Memilih berdasarkan judul, abstrak, dan kata kunci: Kami menyaring artikel berdasarkan bagian-bagian ini untuk melihat apakah sesuai dengan kriteria kami.
3. Membaca seluruh artikel: Jika artikel lolos seleksi awal, kami membaca keseluruhan isinya dengan cermat untuk memastikan artikel tersebut benar-benar relevan dengan tujuan penelitian kami.

Pengumpulan Data dan Kriteria Kelayakan

Kami mengumpulkan data secara manual dari setiap artikel, seperti jenis artikel, nama jurnal, tahun terbit, topik, judul, metodologi, hubungan antar

variabel, indikator, dan hasil penelitian mengenai *congenital dengue*.

Data yang kami ekstrak dari setiap artikel mencakup tahun publikasi, peneliti, metode penelitian, variabel yang diteliti, dan hasil penelitian mengenai pengaruh kualitas layanan dan nilai yang dirasakan terhadap kepuasan serta niat untuk melanjutkan hubungan.

HASIL

Awalnya, kami menemukan 162 artikel ilmiah berdasarkan kata kunci kami. Setelah menyaring judul, abstrak, dan kata kunci, kami menemukan 43 studi empiris yang relevan. Dari 111 studi ini, kami mengidentifikasi 28 artikel yang benar-benar cocok dengan kriteria seleksi setelah membaca seluruh isinya. Jadi, total ada 28 artikel

penelitian yang kami gunakan dalam tinjauan literatur sistematis ini untuk membahas *congenital dengue*.

Congenital Dengue

Definisi

Menurut Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) tata laksana infeksi dengue anak dan remaja, infeksi dengue didefinisikan sebagai penyakit yang disebabkan oleh virus dengue yang terbagi menjadi 4 serotipe (DEN 1-4) dan ditularkan oleh nyamuk betina *Aedes aegypti*. Infeksi dengue yang terjadi akibat transmisi virus dengue dari ibu hamil usia kehamilan akhir kepada fetus sehingga menyebabkan bayi lahir dengan infeksi dengue disebut dengan *congenital dengue* (Ranjan, Kumar and Nagar, 2016)

Tabel 1. Tanda-tanda *warning signs* (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021)

Parameter	Deskripsi	Penjelasan
Klinis	Muntah terus-menerus (persisten)	≥3 episode muntah dalam 12 jam dan tidak dapat mentoleransi cairan oral
	Nyeri atau nyeri tekan abdomen	perut nyeri terus menerus dan intensitas bertambah sehingga mengganggu aktivitas
	Gelisah/Letargia	kesadaran menurun dan/ atau iritabel
	Perdarahan mukosa	1) mimisan/ epistaksis 2) perdarahan gusi 3) perdarahan kulit berupa petekia, 4) purpura 5) perdarahan di konjungtiva, subkonjungtiva
	Hepatomegali >2cm	Pembesaran hati teraba melalui pemeriksaan fisis > 2cm
	Klinis dijumpai akumulasi cairan	edema palpebra, efusi pleura, asites
Laboratorium	Kadar hematokrit dan jumlah trombosit	Peningkatan hematokrit dibandingkan sebelumnya, disertai penurunan cepat jumlah trombosit.

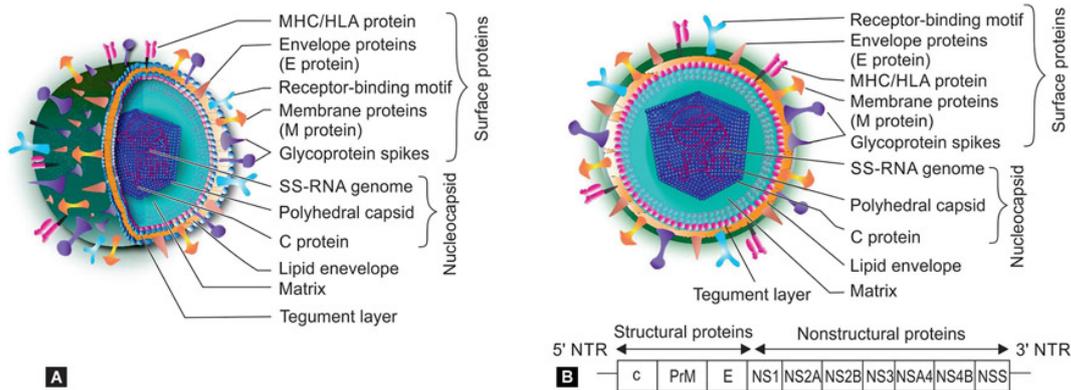
Infeksi dengue terbagi menjadi menjadi tiga kelompok yakni dengue tanpa *warning signs*, dengue dengan *warning signs*, dan *severe dengue*. Definisi dari *warning signs* adalah tanda perburukan dengue yang perlu diwaspadai terutama menjelang pada akhir fase demam antara hari sakit ketiga sampai ketujuh akibat peningkatan permeabilitas pembuluh kapiler dan kadar hematokrit (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021). Tanda perburukan tersebut dapat dilihat pada Tabel 1.

Epidemiologi

Insidensi dengue di dunia secara keseluruhan mencapai 5.6 juta kasus pada tahun 2019. Angka ini delapan kali lebih tinggi dibandingkan pada tahun 2000. Prevalensi *congenital dengue* di Asia Tenggara juga meningkat sebanyak 36.5% sejak tahun 1990 ke tahun 2019 (Chong, Tan and Arasoo, 2023). Pada kehamilan, insidensi infeksi dengue pada trimester pertama, kedua, ketiga, dan periode postpartum awal secara berurutan adalah 3.8%, 7.7%, 77%, dan 11.5% (Thomas, Thomas and Reeba

George, 2017). Prevalensi pasti *congenital dengue* tidak diketahui. Hal ini bisa saja disebabkan oleh adanya *underreporting* akibat misdiagnosis penyakit atau manifestasi asimptomatik oleh karena gejala ringan bisa saja sama dengan gejala infeksi virus lainnya.

Walaupun angka kejadian *congenital dengue* cukup rendah, diagnosis ini perlu dipertimbangkan jika neonatus menunjukkan tanda-tanda demam, ruam, atau trombositopenia pada musim dengue (Gupta *et al.*, 2021).

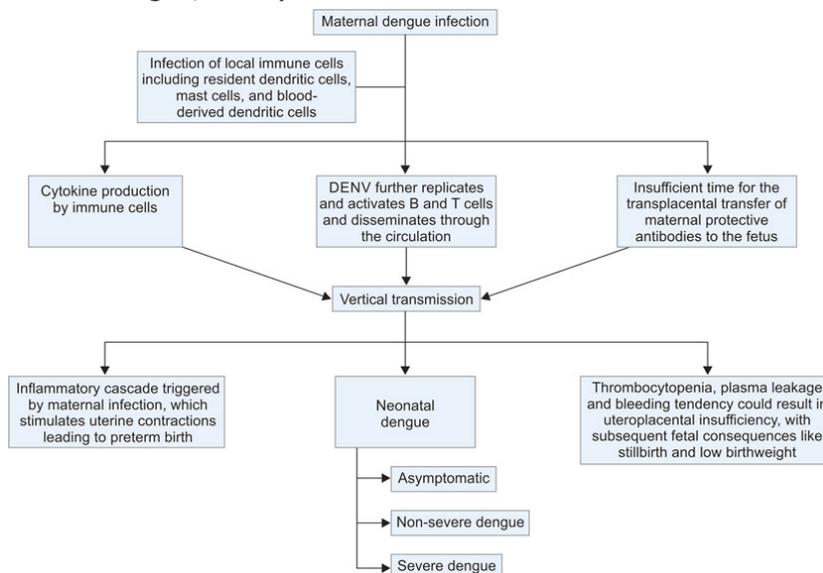


Gambar 1. Gambaran mikroskopis virus dengue (Maheshwari *et al.*, 2023).

Etiologi dan Faktor Risiko

Infeksi *congenital dengue* disebabkan oleh virus dengue genus flavivirus (famili: flaviviridae), yang merupakan virus RNA *single-stranded*, berukuran sekitar 40-60 nm. Terdapat empat serotipe virus dengue yang dapat menginfeksi manusia, yakni DENV 1 – 4 (Ranjan, Kumar and Nagar, 2016). Virus

ini ditransmisikan secara primer melalui gigitan vektor utama nyamuk *Aedes aegypti* pada host manusia. Transmisi sekunder dapat terjadi salah satunya melalui transmisi vertikal dari ibu hamil kepada janin pada masa kehamilan (Thomas, Thomas and Reeba George, 2017).



Gambar 2. Patogenesis transmisi vertikal virus dengue dari maternal (Maheshwari *et al.*, 2023).

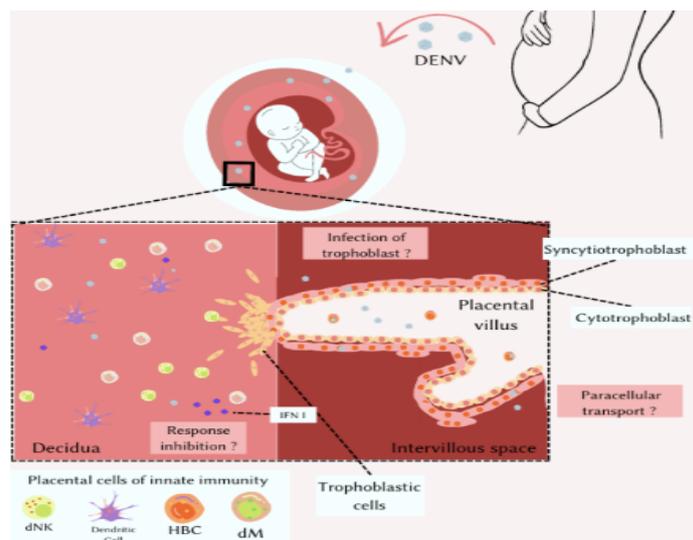
Usia ibu > 20 tahun merupakan salah satu faktor risiko terjadinya infeksi dengue oleh karena pada rentang usia ini, seropositif lebih berisiko terjadi dibandingkan usia di bawah 20 tahun (Ranjan, Kumar and Nagar, 2016). Selain usia ibu, faktor risiko terjadinya *congenital dengue* antara lain usia kehamilan pada saat infeksi, urbanisasi, serta kepadatan penduduk juga menyebabkan tingginya risiko transmisi virus dengue pada penduduk (Madireddi *et al.*, 2021).

Patofisiologi

Mekanisme transmisi infeksi dengue dari ibu kepada janin terbagi menjadi tiga, yakni diseminasi hematogen sekunder transplasenta, viremia pada ibu yang meningkatkan risiko paparan dari darah ibu saat persalinan, atau infeksi dengue berat pada ibu yang menurunkan fungsi plasenta secara langsung (Irides A *et al.*, 2021). Transmisi vertikal virus dengue kepada janin ini dapat terjadi jika ibu terinfeksi virus dengue sejak 10 hari sebelum persalinan hingga 10 jam pasca persalinan. Metode persalinan tidak berhubungan dengan terjadi atau tidaknya transmisi (Gupta *et al.*, 2021). Melainkan tingkat viremia pada ibu yang

memiliki korelasi substansial terhadap risiko terjadinya transmisi vertikal (Gitari, Windiyanto and Swandewi, 2024).

Ibu yang terinfeksi virus dengue pada masa akhir kehamilan dapat mengalami viremia yang dapat ditransmisikan kepada janin. Semakin tinggi kadar viremia pada ibu, maka semakin tinggi pula risiko transmisi virus dengue kepada fetus (Gitari, Windiyanto and Swandewi, 2024). Apabila waktu mencukupi, tubuh ibu dapat memproduksi antibodi spesifik terhadap virus dengue yang seharusnya juga ditransmisikan kepada janin (Gambar 2). Namun, jika waktu tidak mencukupi, viremia dengue pada neonatus yang belum mendapatkan antibodi maternal protektif dapat menyebabkan terjadinya *congenital dengue* (Thomas, Thomas and Reeba George, 2017). Transmisi virus kepada janin melalui plasenta dapat terjadi melalui pergerakan monosit maternal yang terinfeksi melalui endothelium vaskular maternal ke trofoblas plasenta fetus maupun jalur paraseluler dari darah maternal ke kapiler fetus (Gambar 3) (de Andrade Vieira Alves *et al.*, 2023).



Gambar 3. Skema transmisi virus dengue pada kehamilan melalui plasenta (de Andrade Vieira Alves F *et al.*, 2023)

Masa inkubasi virus dengue pada manusia adalah 3-10 hari dan waktu paruhnya pada neonatus adalah 40 hari (Chan and Johansson, 2012). Viremia pada manusia dimulai sejak 2 hari sebelum onset demam dan dapat bertahan hingga 5-7 hari setelah onset timbulnya demam. Onset demam pada neonatus yang mengalami transmisi vertikal dari ibu berkisar antara 16 jam hingga 11 hari sejak kelahiran dan dapat bertahan hingga 2-6 hari (Gitari, Windiyanto and Swandewi, 2024). Durasi antara onset demam pada ibu dan neonatus pada kasus *congenital dengue* ialah 5 – 13 hari (median 7 hari) (Pouliot *et al.*, 2010).

Perjalanan klinis infeksi dengue terbagi menjadi tiga fase, yakni fase

febril (2 – 7 hari), fase kritis atau *leaking* (24 – 48 jam), dan fase konvalesens (2 – 4 hari). Risiko terjadinya manifestasi berat akibat dengue pada neonatus tidak terlalu tinggi, yang bisa saja disebabkan oleh imaturitas imunologi serta rendahnya produksi interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, dan tumor-necrosis factor-alpha pada neonatus. Selain itu, neonatus memiliki imunitas yang masih belum matur sepenuhnya sehingga manifestasi klinis bisa saja berlangsung lebih lama (Madireddi *et al.*, 2021). Diketahui bahwa riwayat bayi dengan berat lahir rendah (BBLR) berisiko mengalami manifestasi yang lebih berat (Alen *et al.*, 2023).



Gambar 4. Neonatus dengan ruam maculopapular eritematosa (Madireddi A *et al.*, 2021)

Patofisiologi infeksi dengue pada manusia melibatkan proses kompleks yang meliputi aktivasi trombosit, prokoagulan, antikoagulan, komplemen, sitokin, dan sel endotelial. Trombositopenia disebabkan oleh destruksi trombosit akibat supresi sumsum tulang (Thomas, Thomas and Reeba George, 2017). Kebocoran plasma disebabkan oleh permeabilitas vaskular sehingga menyebabkan tampilan klinis berupa ruam maculopapular eritematosa pada seluruh tubuh neonatus (Gambar 4) (Madireddi *et al.*, 2021).

Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis *congenital dengue* pada neonatus bersifat nonspesifik dan bisa menyerupai manifestasi sepsis neonatal onset awal. Manifestasi tersebut berkisar dari asimtomatik hingga adanya temuan klinis seperti demam, ruam eritematosa, petechiae, trombositopenia, hepatomegali, peningkatan enzim hepar, jaundice, dan manifestasi perdarahan spontan (Pouliot *et al.*, 2010). Demam dengue umumnya memiliki pola demam yang khas yakni pola bifasik (Ranjan, Kumar and Nagar, 2016).

Diagnosis

a. Anamnesis

Anamnesis diajukan kepada orang tua pasien terutama mengenai riwayat penyakit sekarang, riwayat kehamilan dan persalinan, serta riwayat penyakit keluarga. Gejala pada neonatus dengan *congenital dengue* umumnya diawali dengan adanya demam, yang biasanya terdeteksi pada hari kelima hingga hari ketiga belas sejak kelahiran. Gejala lain yang perlu ditanyakan antara lain ada tidaknya ruam di tubuh, riwayat kulit tampak kuning, kejang, hingga penurunan kesadaran perlu ditanyakan pada keluarga pasien (Pouliot *et al.*, 2010).

Anamnesis juga perlu diajukan kepada ibu pasien untuk melihat ada tidaknya temuan klinis yang sama guna menyingkirkan kemungkinan transmisi secara horizontal setelah bayi lahir (Narendra, Neha and Divya, 2021). Apabila demam terjadi di bawah usia kelahiran 2 minggu, maka besar kemungkinan virus dengue ditransmisikan oleh ibu pasien pada saat kehamilan atau persalinan. Kecurigaan ini dapat diperkuat apabila ditemukan adanya manifestasi demam dan temuan klinis lain yang sama dalam rentang minggu akhir kehamilan (Gitari, Windiyanto and Swandewi, 2024).

b. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik secara menyeluruh perlu dilakukan untuk menemukan manifestasi klinis dengue pada neonatus. Pemeriksaan awal meliputi pemeriksaan suhu tubuh dan pemeriksaan fisik kulit untuk melihat ada tidaknya ruam eritematosa sistemik, petechiae, dan jaundice (YIN, ZHONG and PAN, 2016). Pasien yang terinfeksi dengan virus dengue bisa saja mengalami efusi pleura atau asites sebagai dampak dari kebocoran plasma. Oleh karena itu, pemeriksaan fisik paru dan abdomen perlu dilakukan secara hati-hati (Gitari, Windiyanto and Swandewi, 2024). Pemeriksaan neurologi dilakukan untuk menilai ada tidaknya gangguan neurologi seperti ensefalitis, meningitis, dan ensefalopati (Maheshwari *et al.*, 2023).

c. Radiologi

Pemeriksaan radiologi yang dilakukan antara lain pemeriksaan X-Ray untuk menilai ada tidaknya efusi ataupun asites pada pasien. Pemeriksaan ultrasonografi kranial untuk menilai ada tidaknya perdarahan intrakranial (Yin, Zhong and Pan, 2016; Irides A *et al.*, 2021).

d. Laboratorium

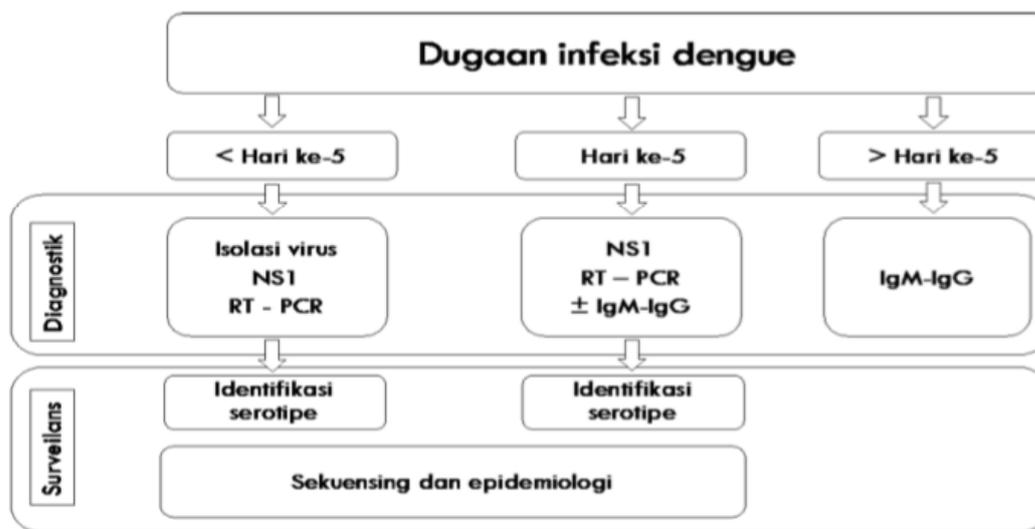
Pemeriksaan laboratorium dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis pada pasien, meliputi pemeriksaan darah rutin, darah lengkap, dan fungsi hepar. Pemeriksaan darah rutin dilakukan setiap hari hingga fase kritis selesai. Abnormalitas pertama yang biasanya tampak adalah penurunan leukosit dan trombosit progresif. Pasien dengan *congenital dengue* biasanya ditandai dengan trombositopenia, peningkatan hematokrit ($\geq 20\%$), leukopenia, dan anemia. Penurunan trombosit yang diikuti dengan peningkatan hematokrit bersifat sugestif mengenai adanya kebocoran plasma atau fase kritis penyakit. Pemeriksaan fungsi hepar seperti *Serum Glutamic OxaRT-loacetic Transaminase* (SGOT), *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT), dan bilirubin total dapat menilai ada tidaknya gangguan fungsi hepar pada pasien. (Yin, Zhong and Pan, 2016)

Diagnosis pasti *congenital dengue* dapat dikonfirmasi melalui deteksi antigen NS1, isolasi virus dengue, deteksi asam nukleat virus dengue, atau dengan pemeriksaan indirek seperti pemeriksaan antibodi (Gambar 5). Sampel diambil dari neonatus dan tali pusar ibu, pada 4-5 hari pertama infeksi fase febril, untuk mengkonfirmasi apakah infeksi dengue berasal dari transmisi vertikal ibu atau tidak. Sensitivitas masing-masing pemeriksaan bergantung pada durasi penyakit dan waktu pemeriksaan (Thomas, Thomas and Reeba George, 2017).

Antigen NS1 mulai terdeteksi pada hari pertama sejak onset demam dan memuncak pada hari ketujuh (Yin, Zhong and Pan, 2016). Pemeriksaan ini dapat dilakukan menggunakan sebuah kaset *rapid test* (imunokromatografi) atau melalui pemeriksaan ELISA.

Pemeriksaan dengan rapid test bersifat lebih mudah dan cepat yakni dengan meneteskan sampel pada dinding kaset. Hasil dibaca dalam 15 - 30 menit. Apabila terlihat garis pada *test line* dan *control line*, maka didapatkan hasil positif yang valid. Sedangkan pada

pemeriksaan NS1 ELISA, sampel dipersiapkan pada dinding *microplate* yang kemudian diinkubasi dan dicuci sebanyak dua kali 60 menit pada suhu 37 derajat celcius. Hasil kemudian dibaca menggunakan ELISA *reader* (Kesuma, 2022).



Gambar 5. Pilihan uji diagnostik infeksi dengue¹

Pemeriksaan antibodi dengue dilakukan dengan mendeteksi ada tidaknya antibodi terhadap virus dengue di darah, yakni antibodi IgG dan IgM. Pemeriksaan IgM dan IgG dengue merupakan uji serologi yang dapat dilakukan dengan metode ELISA atau metode imunokromatografi. Pada metode MAC-ELISA (IgM *antibody capture* ELISA), IgM manusia ditangkap dengan menggunakan antibodi anti-human-IgM dan antigen virus. Sementara itu, pada pemeriksaan IgG, deteksi dilakukan dengan menggunakan antibodi monoklonal reaktif dan antigen virus (World Health Organization, 2009). Sampel yang disarankan untuk pemeriksaan IgM-IgG ELISA adalah serum. Pemeriksaan antibodi Immunoglobulin-M (IgM) dapat dilakukan pada hari ke-3-5 dan memuncak dua minggu setelah onset penyakit (Yin, Zhong and Pan, 2016). Hasil pemeriksaan IgM negatif pada ibu belum dapat mengeksklusi kemungkinan diagnosis *congenital dengue* (Shabbir and Ehsan, 2021). Hasil pemeriksaan IgM dapat

dikonfirmasi apabila terjadi peningkatan titer > 4 kali lipat setelah serokonversi IgM dari fase akut ke konvalesens (10-14 hari setelah fase akut) (Thomas, Thomas and Reeba George, 2017). Infeksi dengue primer yang ditransmisikan dari ibu ditandai dengan tingginya kadar anti dengue IgM dan kadar anti-dengue IgG yang rendah. Antibodi IgG baru dapat terdeteksi pada akhir minggu pertama penyakit dan terus meningkat seterusnya (Yin, Zhong and Pan, 2016).

Pemeriksaan *reverse-transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) juga dapat dilakukan untuk menghitung virus dengue pada serum atau plasma secara kuantitatif. Pemeriksaan ini bekerja dengan mendeteksi RNA virus kemudian dikonversi menjadi DNA. Susunan DNA ini kemudian diamplifikasi menggunakan *polymerase chain reaction* (PCR). Setelah diamplifikasi, dilakukan deteksi virus dengue yang sesuai dengan kode serotipe virus. Pemeriksaan RT-PCR untuk deteksi virus dengue pada neonatus memiliki

spesifisitas yang rendah walaupun memiliki sensitivitas yang tinggi. Hasil ini juga dapat meningkat pada kondisi

infeksi lainnya yang memicu respons inflamatorik (Manzano Núñez *et al.*, 2017).

Tatalaksana

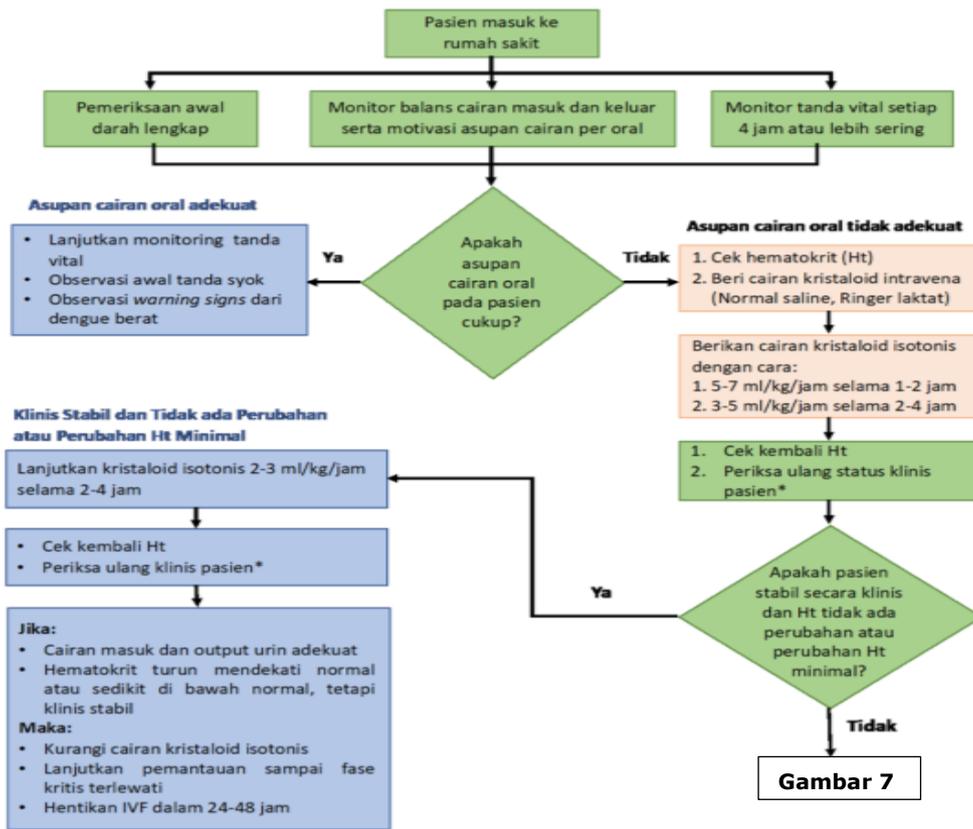
Manajemen *congenital dengue* pada neonatus tetap mengacu pada PNPK tatalaksana infeksi dengue pada anak (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021). Tatalaksana tersebut bersifat konservatif yakni dengan resusitasi cairan, nutrisi, dan tatalaksana suportif sesuai dengan kondisi pasien. Menurut PNPK tersebut, neonatus diklasifikasikan ke dalam tatalaksana kategori B, sehingga perlu dirujuk dan dirawat inap di rumah sakit. Algoritme tatalaksana berdasarkan ada tidaknya syok dapat dilihat pada Gambar 6 dan 7.

Resusitasi cairan melalui terapi cairan intravena merupakan langkah utama pada neonatus demi mencegah pasien mengalami syok. Dosis terapi cairan adalah sebagai berikut: mulai dengan 5-7 mL/kg/jam selama 1 – 2 jam, diturunkan ke 3 – 5 mL/kg/jam selama 2 – 4 jam, lalu turun ke 2 – 3 mL/kg/jam bergantung pada respons klinis pasien. Cairan yang diberikan adalah cairan isotonik seperti saline 0.9%, ringer lactate (RL), atau larutan Hartmann. Status klinis dan hematokrit pasien diperiksa kembali setelah rehidrasi cairan. Apabila hematokrit masih sama atau hanya meningkat sedikit, rehidrasi dapat dilanjutkan dengan dosis yang sama hingga 2 – 4 jam. Namun apabila tanda vital dan hematokrit tetap memburuk, maka cairan perlu ditingkatkan hingga 5 – 10 mL/kg/jam selama 1 – 2 jam. Selanjutnya, cairan diberikan sesuai dengan dosis terapi cairan maintenance.

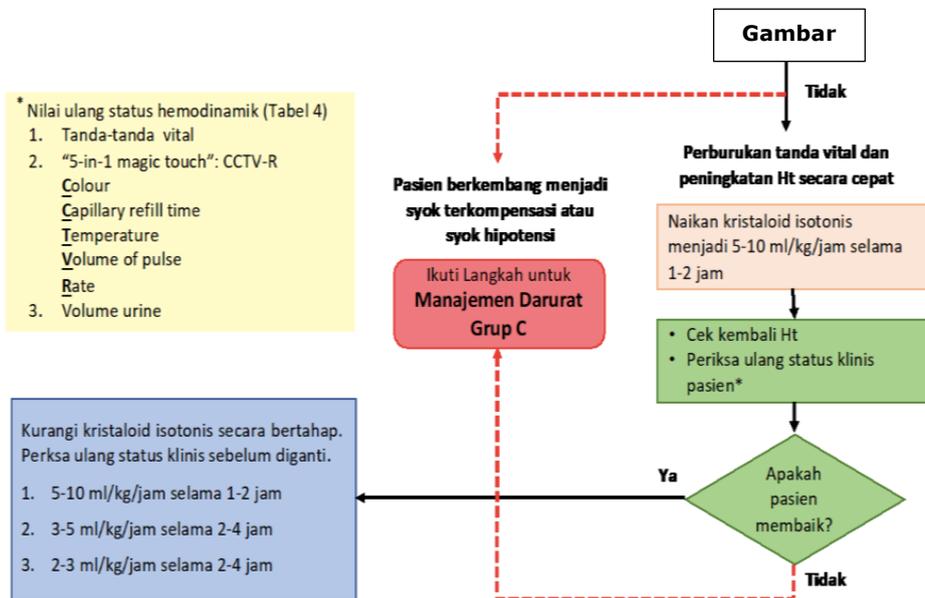
Parameter monitoring pasien meliputi tanda vital dan perfusi perifer setiap 1 – 4 jam, urine output per 4 – 6 jam, hematokrit setiap 6 – 12 jam, gula darah sewaktu, dan fungsi organ. Algoritme terapi cairan pada neonatus yang mengalami syok dapat dilihat pada Gambar 6 (Mirza, 2019).

Transfusi darah perlu dipertimbangkan ketika dicurigai adalah perdarahan berat dengan memperhatikan risiko overload cairan. Dosis transfusi darah pada anak adalah 5 – 10 mL/kg *Packed Red Cells* (PRC) atau 10 – 20 mL/kg *Fresh Whole Blood* (FWB) dengan kecepatan yang sesuai, serta perhatikan respons klinis pasien. Respons klinis dianggap baik jika terdapat perbaikan status hemodinamik dan keseimbangan asam-basa. Pertimbangkan transfuse ulang jika respons klinis belum memadai. Transfusi konsentrat platelet dan atau fresh-frozen plasma diketahui tidak dapat memelihara nilai *platelet counts* dan profil koagulasi (Mirza, 2019)

Tatalaksana preventif juga perlu dilakukan untuk mengontrol vektor yang mentransmisikan virus dengue, yakni nyamuk. Dalam kasus *congenital dengue*, target tatalaksana preventif awal adalah dengan mencegah penggunaan alat yang sama antar ibu hamil yang terinfeksi dengue dengan pasien lainnya. Selain itu, tatalaksana preventif meliputi pemberantasan sarang nyamuk, serta penggunaan insektisida untuk menurunkan populasi *Aedes aegypti* (Manzano Núñez *et al.*, 2017).



Gambar 6. Tatalaksana dengue pada neonatus tanpa syok (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021).



Gambar 7. Tatalaksana dengue pada neonatus dengan syok (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021).

Diagnosis dan manajemen yang cepat sangat menentukan prognosis penyakit. Pada kasus berat dan telatnya diagnosis, *congenital dengue* dapat menyebabkan kerusakan hepar, distress pernafasan, efusi pleura, distensi abdomen, perdarahan gastrointestinal, hingga perdarahan intraserebral. Beberapa penelitian melaporkan adanya mikrosefali, miokarditis, hingga hipoglikemia resisten yang menyerupai sepsis sebagai manifestasi klinis *congenital dengue* (Alallah *et al.*, 2020; Narendra, Neha and Divya, 2021). Menurut trimester kehamilan, komplikasi infeksi dengue pada ibu dan fetus antara lain.

- a. Trimester pertama. Pada usia kehamilan ini, risiko komplikasi meningkat terutama pada ibu hamil, seperti preeklampsia, *acute pulmonary oedema* (APO), syok, hingga abortus (Malavige and Ogg, 2017; Ribeiro *et al.*, 2017; Thomas, Thomas and Reeba George, 2017). Sejumlah penelitian mencurigai adanya risiko abortus dan malformasi organ seperti *neural tube defects*, penyakit jantung kongenital, dan labioskisis. Namun demikian, hubungan ini masih bersifat kontroversial (Phongsamart *et al.*, 2008; Dreier, Andersen and Berg-Beckhoff, 2014).
- b. Trimester kedua. Pada kehamilan trimester kedua, risiko komplikasi pada ibu hamil antara lain preeklampsia, diabetes gestasional, dan abrupsi plasenta (Malavige and Ogg, 2017; Thomas, Thomas and Reeba George, 2017). Sedangkan pada fetus, terdapat risiko seperti *intrauterine growth restriction* (IUGR) dan *intrauterine fetal death* (IUFD) (Thomas, Thomas and Reeba George, 2017; Sinha *et al.*, 2024).
- c. Trimester ketiga. Risiko komplikasi infeksi dengue pada ibu hamil antara lain persalinan prematur, preeklampsia, HELLP syndrome, abrupsi plasenta, hingga syok kardiogenik (Malavige and Ogg,

2017; Thomas, Thomas and Reeba George, 2017). Bayi yang lahir dari ibu hamil terinfeksi dengue pada usia kehamilan ketiga berisiko mengalami distress janin, *intrauterine growth restriction* (IUGR), dan *intrauterine fetal death* (IUFD) (Thomas, Thomas and Reeba George, 2017; Sinha *et al.*, 2024).

Risiko mortalitas pada congenital dengue meningkat seiring dengan banyaknya komplikasi serta jika manajemen yang dilakukan terlambat (Alen *et al.*, 2023). Pemeriksaan *follow up* pada usia 1 tahun disarankan pada anak dengan riwayat *congenital dengue* untuk deteksi dini gangguan pertumbuhan dan perkembangan anak (Yin, Zhong and Pan, 2016).

KESIMPULAN

Transmisi vertikal virus dengue dapat terjadi dari ibu hamil yang terinfeksi kepada janin atau yang disebut dengan *congenital dengue*, walaupun insidensinya jarang terjadi. *Congenital dengue* terjadi akibat tidak cukupnya waktu transfer antibodi protektif maternal kepada janin. Diagnosis *congenital dengue* perlu dipertimbangkan pada neonatus dengan manifestasi menyerupai sepsis neonatus *early onset*, di mana ibunya mengalami demam intrapartum, dan berasal dari daerah endemis infeksi dengue.

DAFTAR PUSTAKA

- Alallah, J., Mohtisham, F., Saidi, N., Almehdar, A., Anees, A., Sallout, A. (2020). Congenital dengue in a Saudi neonate: A case report, *J Neonatal Perinatal Med*, 13(2), 279–82.
- Alen, P.M., Renumaheswari, M., Ravanagomagan, M., Kumar, R.E. (2023). Neonatal Dengue- A Case Series, *J Clin Diagnostic Res*, 17(7), SR01-03.
- Chan, M., Johansson, M.A. 2012. The Incubation Periods of Dengue Viruses. Vasilakis N, editor, *PLoS One*, 7(11), e50972.
- Chong, V., Tan, J.Z.L., Arasoo, V.J.T.

- (2023). Dengue in Pregnancy: A Southeast Asian Perspective, *Trop Med Infect Dis*, 8(2), 86.
- de Andrade Vieira Alves, F., Nunes, P.C.G., Arruda, L.V., Salomão, N.G., Rabelo, K. (2023). The Innate Immune Response in DENV- and CHIKV-Infected Placentas and the Consequences for the Fetuses: A Minireview, *Viruses*, 15(9), 1-19.
- Dreier, J.W., Andersen, A.M.N., Berg-Beckhoff, G. (2014). Systematic Review and Meta-analyses: Fever in Pregnancy and Health Impacts in the Offspring, *Pediatrics*, 133(3), e674-88.
- Fadila, A.N., Husada, D., Utomo, B. (2020). Epidemiology of Children with Severe Dengue Infection in Dr. Soetomo General Hospital, *J Indon Med Assoc*, 70(4), 41-7. 13(2), 279-282.
- Gitari, N.M., Windiyanto, R., Swandewi, G.A.S.A. (2024) Neonatal dengue: a case report and literature review, *Int J Res Med Sci*, 12(12), 4723-6.
- Gupta, S., Choudhury, V., Gupta, N.P., Gupta, V., Pandita, A. (2021). Congenital dengue in neonate, *Clin case reports*, 9(2), 704-6.
- Irides, A. C., Guilherme, W.W., Ana, P. V., Franciele, A.F., Lirane, E.F. (2021). Intracranial hemorrhage in premature infant of lowest weight with congenital dengue: a case report, *Southeast asian j trop med public Heal*, 52(1), 64-9.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2021). Keputusan menteri kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/Menkes/4636/2021 tentang pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana infeksi dengue anak dan remaja. <https://kemkes.go.id/id/pnpk-2021---infeksi-dengue-anak-dan-remaja>.
- Kesuma, S. (2022). Uji Diagnosis NS1, IgG dan IgM Dengue Metode Immunokromatografi dan Elisa, *J Anal Lab Med*, 7(2), 72-85.
- Madireddi, A., Mandala, V.K., Bapanpally, N., Kotha, R., Konda, K.C., Haripriya, R. (2021). Neonatal dengue as never before - A case series, *Sahel Med J*, 24(3), 140-4.
- Maheshwari, A., Singh, S., Amrit, A., Alallah, J., Boppana, S. (2023). Neurological Manifestations of Perinatal Dengue, *Newborn*, 2(2), 158-72.
- Malavige, G.N., Ogg, G.S. (2017). Pathogenesis of vascular leak in dengue virus infection, *Immunology*, 151(3), 261-9.
- Manzano Núñez, R., Zapata, J.A., García-Perdomo, H.A., Gomez, DA., Solís Velasco, M.A. (2017). Dengue perinatal: Reporte de caso. *Rev Chil pediatría*, 88(6), 765-70.
- Mirza, Z.I. (2019) Management of Dengue in Children: An Update, *DS H J*, 35(2), 162-178.
- Narendra, R., Neha, T., Divya, P. (2021). Resistant Hypoglycaemia - A Unique Presentation of Congenital Dengue, *Int J Trop Dis*, 4(1), 1-3.
- Phongsamart, W., Yoksan, S., Vanaprappa, N., Chokeyhaibulkit, K. (2008). Dengue Virus Infection in Late Pregnancy and Transmission to the Infants, *Pediatr Infect Dis J*, 27(6), 500-4.
- Pouliot, S.H., Xiong, X., Harville, E., Paz-Soldan, V., Tomashek, K.M., Breart, G., et al. (2010). Maternal Dengue and Pregnancy Outcomes, *Obstet Gynecol Surv*, 65(2), 107-18.
- Ranjan, R., Kumar, K., Nagar, N. (2016). Congenital dengue infection: Are we missing the diagnosis?, *Pediatr Infect Dis*, 8(4), 120-3.
- Ribeiro, C.F., Lopes, V.G.S., Brasil, P., Pires, A.R.C., Rohloff, R., Nogueira, R.M.R. (2017). Dengue infection in pregnancy and its impact on the placenta, *Int J Infect Dis*, 55, 109-12.
- Shabbir, S., Ehsan, S. (2021). Congenital Dengue Infection: A Novel Case of Vertical

- Transmission of Dengue Virus in Karachi, Pakistan. *Pakistan J Med Dent*, 10(3), 98-101.
- Sinha, M., Arya, S.B., Gupta, S., Baghel, J., Rawat, R., Yadav, A. (2024). Maternal and Fetal Outcomes in Pregnant Women with Dengue Fever from a Tertiary Care Center in Northern India, *J South Asian Fed Obstet Gynaecol*, 16(6), 668-72.
- Thomas, J., Thomas, P., Reeba George, C.. (2017). Neonatal dengue, *Int J Contemp Pediatr*, 4(6), 2234-6.
- Wittorski R (2012) La professionnalisation de l'offre de formation universitaire: quelques spécificités, *Revue internationale de pédagogie de l'enseignement supérieur*, 28(1), 1-13.
- World Health Organization. (1997). Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control second edition. Geneva. World Health Organization.
- World Health Organization. (2009). Laboratory Diagnosis dan Diagnostic Tests. Dalam: Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control: New Edition (pp.91-106). World Health Organization.
- Yin, X., Zhong, X., Pan, S. (2016). Vertical Transmission Of Dengue Infection: The First Putative Case Reported In China, *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 58, 90.