



Tinjauan Pustaka

**GANGGUAN SISTEM ORGAN PADA PASIEN DENGAN *EXPANDED DENGUE SYNDROME******ORGAN SYSTEM DISORDERS IN PATIENTS WITH EXPANDED DENGUE SYNDROME*****Raja Merlinda Veronica<sup>a</sup>, Agustiawan<sup>b</sup>, Deza Harati Zulfikar<sup>c</sup>, Mahardika Putri Kaonang<sup>d</sup>, Syahdatina<sup>b</sup>**<sup>a</sup>Divisi Tropik Infeksi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad/ Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Indonesia<sup>b</sup>Fakultas Kedokteran Institut Kesehatan Helvetia, Medan, Indonesia<sup>c</sup>Program Studi Paskasarjana Herbal, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia<sup>d</sup>STIKes Artha Bodhi Iswara, Surabaya, Indonesia**Histori Artikel**Diterima:  
10 Juni 2024Revisi:  
22 Agustus 2024Terbit:  
10 September 2024**A B S T R A K**

Dengue merupakan salah satu penyakit yang ditularkan oleh nyamuk *Aedes* dan penyebab utama penyakit virus yang ditularkan melalui arthropoda. Infeksi dengue dapat bermanifestasi sebagai demam dengue, demam berdarah dengue, dan syok dengue. *Expanded dengue syndrome* (EDS) merupakan terminologi yang dikembangkan dalam pedoman WHO tahun 2012. Manifestasi yang tidak biasa ini seringkali dikaitkan dengan koinfeksi, komorbiditas, atau komplikasi syok yang berkepanjangan, dan dapat dikaitkan dengan EDS. Manifestasi yang tidak biasa mungkin tidak dilaporkan atau tidak dikenali atau tidak terkait dengan demam berdarah. Namun, penilaian klinis yang tepat harus dilakukan untuk penatalaksanaan yang tepat, dan pemeriksaan kausal harus dilakukan. Pasien pada umumnya mengalami manifestasi gastrointestinal, jantung, dan neurologis yang seringkali berakibat fatal. Pengetahuan tentang EDS membantu menegakkan diagnosis dan memberikan pengobatan yang tepat untuk demam berdarah dengan manifestasi yang tidak biasa.

**Kata Kunci**dengue, demam berdarah *expanded dengue syndrome*, komplikasi**A B S T R A C T**

*Dengue is a mosquito-borne disease transmitted by Aedes mosquitoes and is the leading cause of arthropod-borne viral disease. Dengue infection can manifest as dengue fever, dengue hemorrhagic fever, and dengue shock. Expanded dengue syndrome (EDS) is a terminology developed in the 2012 WHO guidelines. This unusual manifestation is often associated with co-infections, comorbidities, or complications of prolonged shock and can be associated with EDS. Unusual manifestations may not be reported or recognized or related to dengue. However, proper clinical assessment should be done for proper management, and causal investigations should be performed. Patients commonly experience gastrointestinal, cardiac, and neurological manifestations that are often fatal. Knowledge of EDS helps in establishing the diagnosis and providing appropriate treatment for dengue with unusual manifestations.*

**Korespondensi**Tel.  
(+62)85769107854  
Email:  
merlindaveronica27101977  
@gmail.com

## PENDAHULUAN

Dengue merupakan salah satu penyakit yang ditularkan oleh nyamuk *Aedes* dan penyebab utama penyakit virus yang ditularkan melalui arthropoda.<sup>1</sup> Epidemi dengue terus terjadi setiap tahun di Asia, Afrika, Amerika, dan Australia. Insiden demam berdarah dengue (DBD) telah meningkat selama beberapa dekade terakhir, terutama di negara tropis.<sup>2-5</sup> Dengue menginfeksi lebih dari 100 juta manusia setiap tahun dan menyebabkan 20-25.000 kematian akibat demam berdarah.<sup>3,6</sup>

Dengue dikenal sebagai *breakbone fever* karena menyebabkan kram otot dan nyeri sendi, demam mendadak, atau demam tujuh hari karena durasi gejala yang biasa. Spektrum gejala dengue dapat berupa demam ringan sampai dengan syok dan kematian.<sup>2,3</sup> *Expanded dengue syndrome* (EDS) merupakan terminologi yang dikembangkan dalam pedoman WHO tahun 2012.<sup>5,7</sup>

Penelitian yang melibatkan 343 kasus menunjukkan bahwa 18,1% pasien mengalami komplikasi dan 27,4% dirawat intensif. Mereka menunjukkan bahwa 40,3% pasien yang menjalani rawatan akibat virus dengue mengalami 40,3% dan 27,4% mengalami syok dengue. Pasien EDS mayoritas berusia 40-50 tahun dengan dominasi laki-laki.<sup>8</sup>

Manifestasi yang tidak biasa dari pasien dengan keterlibatan organ yang berat, seperti hati, ginjal, otak atau jantung yang terkait dengan infeksi dengue semakin banyak dilaporkan. Kondisi ini bahkan dapat ditemukan pada pasien demam berdarah yang tidak memiliki bukti kebocoran plasma.<sup>7,9</sup> Penelitian yang melibatkan 520 orang pasien dengan

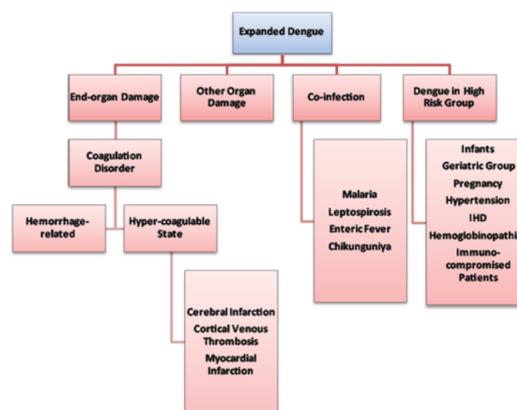
dengue menunjukkan bahwa 92% kasus EDS melibatkan manifestasi gastro hepatik.<sup>10</sup>

Manifestasi gastrohepatik tersering adalah transaminitis (57,5%), diikuti oleh kolesistitis akalkulus (21%), dan pankreatitis akut (13,9%). Kurang dari 10% pasien mengalami berbagai manifestasi neurologis.<sup>10</sup> Hepatomegali merupakan temuan pemeriksaan ultrasonografi (USG) yang paling umum ditemukan, yaitu sekitar 57,5% pasien. Kematian total yang terjadi pada pasien tersebut diperkirakan sebesar 1,9%.<sup>11</sup>

Artikel ini akan membahas mengenai gangguan sistem organ pada pasien dengan *expanded dengue syndrome*.

## EXPANDED DENGUE SYNDROME

*Expanded dengue syndrome* (EDS) adalah terminologi yang dikembangkan dalam pedoman WHO pada tahun 2012. Pasien dengan EDS mengalami manifestasi yang tidak biasa dengan keterlibatan organ yang berat. Beberapa organ yang seringkali terlibat di antaranya hati, ginjal, otak atau jantung yang terkait dengan infeksi dengue semakin banyak dilaporkan pada demam dengue dan juga pada pasien demam berdarah yang tidak memiliki bukti kebocoran plasma.<sup>7</sup>



Gambar 1. Expanded dengue syndrome<sup>9</sup>

Manifestasi yang tidak biasa ini seringkali dikaitkan dengan koinfeksi, komorbiditas, atau komplikasi syok yang berkepanjangan dan dapat dikaitkan dengan EDS. Manifestasi yang tidak biasa mungkin tidak dilaporkan atau tidak dikenali atau tidak terkait dengan demam berdarah. Namun, penilaian klinis yang tepat harus dilakukan untuk penatalaksanaan yang tepat, dan pemeriksaan kausal harus dilakukan.<sup>12</sup>

### **GANGGUAN SISTEM KARDIO-VASKULAR**

Miokarditis merupakan keterlibatan jantung yang paling umum pada pasien DBD. Hal ini disebabkan oleh karena inflamasi pada endotelium miokard dan kardio-miosit.<sup>13</sup> *Myotube* yang terinfeksi virus dengue akan mengalami peningkatan ekspresi gen inflamasi dan protein IP-10 serta peningkatan konsentrasi  $Ca^{2+}$  intraseluler. Insidensi miokarditis asimtomatik mencapai 24%, di mana kematian yang signifikan telah dilaporkan pada pasien dengan temuan klinis miokarditis.<sup>9</sup>

Manifestasi jantung dari DBD jarang ditemukan, meskipun pasien DBD dapat mengalami gangguan irama jantung seperti blok atrioventrikular, fibrilasi atrium, disfungsi nodus sinus, dan denyut ventrikel ektopik yang dikaitkan dengan miokarditis virus. Pasien miokarditis (10%) dan kardiomiopati (6,67%) ditemukan dalam penelitian yang dilakukan di Surabaya.<sup>10</sup> Takikardia saat istirahat dan elektrokardiogram (EKG) yang menunjukkan inversi T menunjukkan miokarditis.<sup>14,15</sup>

Evaluasi ekokardiografi 2-D menunjukkan dilatasi atrium, gerakan dinding ventrikel tersentak-sentak tidak teratur, dan

sedikit regurgitasi katup atrioventrikular. Dilatasi ventrikel kanan (RV) dengan regurgitasi trikuspid terkait lebih umum daripada dilatasi ventrikel kiri.<sup>9</sup> Pasien juga dapat mengalami regurgitasi trikuspid. Pasien dengan miokarditis dapat memiliki fraksi ejeksi yang normal. Abnormalitas ini bersifat sementara tanpa sisa defisit pada akhir tiga bulan.<sup>14,15</sup>

Pemeriksaan *creatine phosphokinase-MB* (CPK-MB) dapat digunakan apabila temuan EKG dan gambaran klinis sugestif miokarditis. Kortikosteroid tidak dianjurkan untuk pasien dengan miokarditis dengue. Takikardia dan kehilangan volume menunjukkan prognosis yang buruk. Pasien harus terhidrasi sampai mereka mengalami bradikardia relatif. Pemantauan tekanan vena sentral terus menerus selama resusitasi cairan sangat membantu.<sup>14,15</sup>

### **GANGGUAN GINJAL**

Pasien DBD dapat mengalami gangguan ginjal, meskipun lebih jarang ditemukan jika kita bandingkan dengan keterlibatan organ lainnya. Temuan dari gangguan ginjal yang paling umum adalah *acute kidney injury* (AKI) pre-renal yang seringkali disebabkan oleh karena kehilangan cairan pada ruang ketiga dan dehidrasi.<sup>16</sup> Insiden AKI pada pasien DBD adalah sekitar 3,3%. Penyakit ginjal sebelumnya dapat berdampak buruk pada kelangsungan hidup pasien.<sup>9</sup>

Pasien dengan AKI dapat disertai dengan *rhabdomyolysis*. Demam berdarah dengue dan syok dengue berkaitan dengan nekrosis tubular akut (NTA). *Rhabdomyolysis* dapat menyebabkan deposisi pigmen yang berujung pada NTA. Nefropati Imunoglobulin A (IgA) dan sindrom uremik hemolitik pernah ditemukan

pada pasien DBD. Pasien DBD yang mengalami AKI membutuhkan tatalaksana cairan yang adekuat.<sup>9,16</sup>

Beberapa laporan kasus pasien AKI yang disebabkan oleh DBD seringkali membutuhkan hemodialisis. Hiperkalemia yang tidak responsif terhadap pengobatan konvensional, penurunan luaran urin yang progresif meskipun telah mendapatkan hidrasi intravena yang adekuat dan uremia merupakan indikasi umum dialisis pada pasien AKI terkait DBD. Kadar trombosit yang rendah dapat terjadi karena uremia atau penggunaan heparin yang semakin memperumit gambaran klinis DBD.<sup>9</sup>

#### **GANGGUAN SISTEM RESPIRASI**

Pasien dengan DBD dapat menunjukkan spektrum penyakit paru. Adapun penyakit paru yang umumnya ditemukan pada pasien DBD adalah efusi pleura, pneumonitis, edema paru non-kardiogenik sampai dengan gejala batuk berdarah (hemoptisis). Sesak yang terjadi pada pasien dengan DBD dapat disebabkan oleh efusi pleura. Efusi pleura pada pasien dengan DBD ditemukan bilateral dan dikaitkan dengan sindrom kebocoran plasma.<sup>7,8</sup>

Pasien dengan DBD yang menjalani terapi cairan juga rentan mengalami overload cairan yang menunjukkan gambaran edema paru akut, sehingga terapi cairan dan luaran urine pasien dengan DBD harus dipantau dengan ketat. Keterlibatan parenkim paru kurang umum ditemukan pada pasien dengan DBD adalah kelainan *ground glass*, berbagai pola konsolidasi, penebalan septum interlobular, dan perdarahan paru.<sup>7</sup>

#### **GANGGUAN SISTEM GASTRO-INTESTINAL**

Pasien dengan DBD seringkali menunjukkan gangguan fungsi hati. Kondisi ini ditandai dengan peningkatan enzim hati tanpa gejala hingga gagal hati fulminan. Transaminitis ditemukan pada 30% pasien dengan DBD.<sup>17</sup> Pasien dengan syok dengue dapat mengalami gagal hati akut dengan cepat dan ikterus dapat terlihat pada hari pertama sakit. Peningkatan *aspartate transaminase* (AST) pada pasien DBD kemungkinan besar dapat disebabkan oleh kerusakan monosit. Kadar *alanine aminotransferase* (ALT) (biasanya <100 U) umumnya mencapai nilai maksimum sekitar hari kesembilan setelah episode pertama demam dan secara bertahap menurun menuju normal dalam waktu dua minggu.<sup>9</sup>

Sindrom syok dengue dikaitkan dengan kematian yang lebih tinggi daripada DBD. Pasien dengan EDS mengalami kerusakan hati yang akut dan berat karena infeksi langsung yang masif pada hepatosit dan sel Kupffer dengan respons sitokin yang minimal. Pankreatitis akut dengan peningkatan amilase dan edema pankreas juga sering dilaporkan pada pasien DBD, meskipun tidak memberikan dampak yang signifikan.<sup>18</sup>

Pasien DBD dapat mengalami komplikasi yang fatal seperti ruptur limpa, meskipun kondisi ini jarang terjadi. Parotitis bilateral akut yang menyerupai gondongan juga telah dideskripsikan pada pasien dengan dengue.<sup>9</sup> Nyeri perut adalah ciri demam berdarah yang berat. Nyeri perut dapat muncul dengan EDS lain, tetapi ada laporan tentang presentasi yang tidak biasa hanya dengan akut abdomen.

Beberapa dari pasien ini bahkan memerlukan eksplorasi bedah untuk menyingkirkan diagnosis banding presumptif lainnya. Mekanisme akut abdomen pada EDS tidak diketahui, tetapi diduga peritonitis nonspesifik. Biasanya, hanya tindakan konservatif yang dibutuhkan pasien.<sup>11</sup>

Spektrum hepatitis dengue biasanya terdiri dari stadium asimtomatik sampai dengan bentuk berat, seperti gagal hati fulminan akut. Manifestasi klinis penyakit kondisi ini dapat meliputi sakit perut, mual, anoreksia, dan muntah, hepatomegali, dan nyeri perut. Manifestasi klinis ini lebih sering ditemukan pada pasien dengan demam dengue dibandingkan DBD.<sup>19</sup> Gagal hati akut merupakan kondisi di mana hati mengalami kerusakan dengan cepat. Gagal hati akut ditemukan pada pasien dengan hasil pemeriksaan fungsi hati yang sebelumnya sehat. Karakteristik yang menentukan termasuk perkembangan koagulopati, dengan *international normalized ratio* (INR) >1,5, serta perubahan status mental (ensefalopati).<sup>20</sup>

Hepatitis dengue biasanya terjadi selama minggu pertama atau kedua penyakit, tetapi jarang ditemukan selama fase konvalesen.<sup>19</sup> Usia dewasa muda, >10% limfosit atipikal, dan kadar trombosit <50.000/mm<sup>3</sup> merupakan faktor risiko gagal hati akut pada pasien dengue.<sup>21,22</sup> Patogenesis cedera hati pada infeksi dengue belum sepenuhnya dijelaskan. Cedera hati dapat disebabkan oleh efek langsung dari virus atau respon imun host pada sel hati, gangguan sirkulasi, asidosis metabolik dan/ atau hipoksia yang disebabkan oleh hipotensi atau kebocoran vaskular lokal di dalam hati. Penelitian telah menunjukkan bahwa virus dengue (DENV)

mudah menginfeksi sel-sel hati pada model tikus.<sup>23</sup>

Sitokin tingkat tinggi, terutama interleukin-22 (IL-22) dan interleukin-17 (IL-17) ditemukan pada model tikus yang mungkin bertanggung jawab atas kerusakan hati yang diinduksi sitokin. Infiltrasi hepatosit yang disebabkan oleh sel *natural killer* (NK) diikuti oleh sel T dikaitkan dengan apoptosis hepatosit. Studi histopatologi spesimen *postmortem* menunjukkan bahwa kongesti hati dengan nekrosis sel hati dan apoptosis di daerah midzonal serta sentrilobular, steatosis makrovaskular, dan *councilman bodies*.<sup>23</sup>

Banyak laporan *postmortem* yang menunjukkan sedikit atau tidak ada inflamasi. Nekrosis sentrilobular serupa merupakan temuan khas pada hepatitis hipoksia. Nekrosis hati berat dapat terlihat pada pasien DBD yang datang terlambat dengan syok berkepanjangan, sehingga peneliti mendalilkan bahwa cedera hipoksia akibat penurunan perfusi hati dapat menjadi kontributor penting dalam kerusakan hati. Beberapa kasus gagal hati fulminan telah dilaporkan tanpa adanya syok. Obstruksi sinusoidal hati ditambah dengan syok juga dapat menjadi mekanisme yang mendasari gagal hati pada penyakit ini.<sup>23</sup>

Temuan biokimia dari hepatitis dengue adalah peningkatan transaminase, di mana AST meningkat lebih banyak dibandingkan dengan ALT. Hal ini kemungkinan besar disebabkan oleh karena pelepasan miosit. Penanda biokimia ini cenderung menurun dalam tiga minggu.<sup>19</sup> Kadar transaminase pada pasien dengan demam berdarah biasanya mengalami peningkatan, meskipun peningkatan tersebut kurang dari lima

kali lipat dari batas normal atas.<sup>24</sup> Peningkatan kadar transaminase sampai lima kali lipat di atas nilai normal lebih banyak ditemukan pada pasien DBD. Kadar AST lebih tinggi dari ALT. Puncak transaminase ditemukan pada fase kritis. Kebocoran pembuluh darah sistemik menyebabkan perfusi jaringan yang tidak memadai dan menyebabkan kegagalan multiorgan. Namun, invasi langsung virus dengue dapat merusak kegagalan organ. Pasien overdosis asetaminofen (>8 gram) juga dapat mengalami gagal hati.<sup>24</sup>

Tatalaksana gagal hati fulminan pada DBD bersifat suportif. Pemberian *N-Acetylcysteine* telah digunakan dalam literatur dengan hasil klinis pasien yang baik. *N-Acetylcysteine* intravena memberikan manfaat pada tahap awal gagal hati.<sup>19</sup> *N-Acetylcysteine* mengikat radikal bebas, meningkatkan pertahanan antioksidan dan bertindak sebagai vasodilator untuk meningkatkan suplai dan konsumsi oksigen.<sup>23</sup>

*Molecular adsorbent recirculating system* (MARS) menyebabkan perubahan yang cepat terhadap profil biokimia dan ensefalopati pada demam berdarah dengan gagal hati akut. *Total plasma exchange* (TPE) dipertimbangkan untuk dukungan hati sementara sampai pemulihan hati atau transplantasi hati. *N-Acetylcysteine* dan TPE intravena diberikan dalam dua puluh empat jam pertama masuk.<sup>24</sup>

Sebuah laporan kasus menunjukkan bahwa pasien mereka mengalami perbaikan fungsi hati pada hari ketiga dan ensefalopati sembuh pada hari keenam. Pemberian *N-Acetylcysteine* intravena pada ensefalopati hepatic derajat III - IV tidak menunjukkan

manfaat. Respon klinis yang baik pada pasien dapat dikaitkan dengan TPE. Selain pengobatan suportif pada demam berdarah dengue, deteksi dini, dan manajemen komplikasi harus dipertimbangkan.<sup>24</sup>

## GANGUAN SISTEM NEUROLOGIS

Keterlibatan neurologis pada DBD bersifat heterogen. Kondisi tersebut dapat terjadi secara akut dalam dua hari pertama setelah tertular infeksi. Perdarahan intraserebral seringkali terjadi pada pasien dengan gagal hati. Perdarahan intraserebral merupakan dampak dari lesi jaringan yang secara langsung disebabkan oleh virus, perdarahan kapiler, koagulasi intravaskular diseminata (KID), dan pada kasus pasien dengan gagal hati.<sup>9,25</sup>

Ensefalitis, meningitis aseptik, dan ensefalomielitis diseminata akut terlihat karena efek neurovirulen dari virus dengue dan serotipe 2 dan 3 telah diisolasi dari cairan serebrospinal (CSS) pasien. Infiltrasi makrofag sarat virus tampaknya menjadi mekanisme yang mungkin. Penelitian melaporkan kematian sebesar 22%. Luaran pasien dalam berbagai laporan kasus lainnya kebanyakan baik.<sup>9</sup>

Infark serebral iskemik jarang terjadi dan disebabkan oleh meningo-vasculitis. Ada dua laporan kasus demam berdarah yang menyebabkan trombosis sinus vena kortikal. Dehidrasi berat merupakan penyebab trombosis sinus vena kortikal dan membutuhkan antikoagulan di samping rehidrasi. Kelumpuhan periodik hipokalemik merupakan manifestasi yang jarang ditemukan dan mungkin berhubungan dengan redistribusi kalium dalam

sel. Kelumpuhan segera berespons terhadap suplementasi kalium.<sup>9</sup>

Sindrom Guillain Barre (GBS) yang disebabkan oleh DBD terus meningkat. Kondisi ini ditemukan dalam dua bentuk, yaitu aksonal dan demielinasi yang berespons terhadap imunoglobulin dengan cara yang sama seperti GBS non-dengue. Neuropati optik adalah segmen posterior yang paling umum keterlibatan mata dan dapat pulih sepenuhnya atau berkembang menjadi defisit visual permanen.<sup>9</sup>

Keterlibatan otot yang jarang terjadi pada demam berdarah dapat berupa *myalgia cruris* dan diduga disebabkan oleh invasi langsung serat otot oleh virus dengue atau pelepasan sitokin miogenik. Ensefalopati hepatic merupakan spektrum kelainan neuropsikiatri pada pasien dengan disfungsi hati, setelah menyingkirkan kelainan lainnya di otak yang mungkin terjadi pada otak.<sup>9</sup> Ensefalopati hepatic dapat terjadi pada pasien dengue. Kondisi tersebut ditandai dengan perubahan kepribadian, gangguan intelektual, dan berbagai tingkat penurunan kesadaran. Ensefalopati hepatic dibagi menjadi 3 tipe.<sup>26</sup>

Ensefalopati hepatic tipe A, merupakan ensefalopati yang terkait dengan kegagalan hati akut. Ensefalopati hepatic tipe B untuk menggambarkan gangguan akibat *bypass* portal-sistemik tanpa ada penyakit hepatoselular intrinsik. Ensefalopati hepatic Tipe C, yaitu ensefalopati yang terkait dengan sirosis dan hipertensi portal atau pirai portal-sistemik. Ensefalopati hepatic tipe C memiliki subkategori episodik, menetap, atau minimal.<sup>26</sup>

Pasien ensefalopati cenderung mengalami edema serebral dan alkalosis, sehingga mereka

yang tidak lagi mengalami syok harus mendapatkan cairan yang tidak mengandung  $\text{HCO}_3$  dan jumlah cairan harus segera dibatasi. Pemberian NaCl 0,9%:D5=1:3 dilakukan untuk mengurangi alkalosis, dexametason 0,5 mg/kgBB/kali tiap 8 jam untuk mengurangi edema otak (kontraindikasi bila ada perdarahan saluran cerna), vitamin K intravena 3-10 mg selama 3 hari bila ada disfungsi hati, gula darah pasien diusahakan harus di atas 60 mg/dL, mencegah terjadinya peningkatan tekanan intrakranial dengan mengurangi jumlah cairan (bila perlu diberikan diuretik), koreksi asidosis, dan elektrolit.<sup>27</sup>

Perawatan jalan nafas dengan pemberian oksigen yang adekuat. Produksi amoniak dikurangi dengan pemberian neomisin dan laktulosa. Pasien DBD dengan ensefalopati mudah mengalami infeksi sekunder yang disebabkan oleh bakteri, sehingga perlu diberikan antibiotik profilaksis (ampisilin 100 mg/kgBB/hari + kloramfenikol 75 mg/kgBB/hari). Apabila obat tersebut sudah menunjukkan tanda resistan, maka obat ini dapat diganti dengan obat-obat yang masih sensitif dengan kuman infeksi sekunder, seperti *cefotaxime*, *ceftriaxone*, *ampicillin + clavulanat*, *amoxicillin + clavulanat*, dan dapat dikombinasikan dengan *aminoglycoside*.<sup>27</sup>

## KESIMPULAN

Infeksi dengue dapat bermanifestasi sebagai demam dengue, demam berdarah dengue, dan syok dengue. WHO telah mempresentasikan istilah "EDS" untuk menunjuk kasus yang tidak termasuk dalam sindrom syok dengue atau demam berdarah

dengue. Pasien pada umumnya mengalami manifestasi gastrointestinal, jantung, dan neurologis yang seringkali berakibat fatal. Pengetahuan tentang EDS membantu menegakkan diagnosis dan memberikan pengobatan yang tepat untuk demam berdarah dengan manifestasi yang tidak biasa.

#### DAFTAR REFERENSI

1. Kliegman R. M; et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Elsevier Saunder; 2016.
2. Oliveira LNDS, Itria A, Lima EC. Cost of illness and program of dengue: A systematic review. *PLoS One*. 2019;14(2):0211-0214.
3. Wilson ME, Chen LH. Dengue: update on epidemiology. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;13(6):457-461.
4. Islam QT, Hossain HT, Khandaker MA, Ahasan HAMN, Majumder M, Jabeen T. Dengue expanded syndrome: an unusual presentation. *Bangladesh J Med*. 2018;29(1):45-47.
5. Ahmed M, Wasim MA, Kazi AN, Akber H, Sheikh M, Patel MJ. A curious case of expanded dengue syndrome. *Trop Doct*. 2024;00494755231224493.
6. Prompetchara E, Ketloy C, Thomas SJ. Dengue vaccine: Global development update. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;28(3):178-185.
7. Umakanth M, Suganthan N. Unusual manifestations of dengue fever: a review on expanded dengue syndrome. *Cureus*. 2020;12(9).
8. Hossain Z, Chowdhury FU, Bari MA, et al. Clinical and laboratory profile of Expanded Dengue Syndrome: experience of 2019 outbreak from Dhaka, Bangladesh. *J Vector Borne Dis*. 2024;61(1):123-128.
9. Kadam DB, Salvi S, Chandanwale A. Expanded dengue. *J Assoc Physicians India*. 2016;64(7):59-63.
10. Mohanty B, Sunder A, Pathak S. Clinicolaboratory profile of expanded dengue syndrome - Our experience in a teaching hospital. *J Fam Med Prim care*. 2019;8(3):1022-1027. doi:10.4103/jfmpe.jfmpe\_12\_19
11. Anam AM, Shumy F, Rabbani R, Polash MMI, Huq SM, Shareef A. Expanded dengue syndrome: Gastrointestinal manifestations. *Rev Artic Bangladesh Crit Care J*. 2018;6:34-39.
12. Mallhi TH, Khan YH, Adnan AS, Tanveer N, Aftab RA. *Expanded Dengue Syndrome*. Springer; 2021.
13. Cristodulo R, Luoma-Overstreet G, Leite F, et al. Dengue Myocarditis: A Case Report and Major Review. *Glob Heart*. 2023;18(1).
14. Rahim A, Hameed A, Ishaq U, et al. Cardiovascular sequelae of dengue fever: a systematic review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2022;20(6):465-479.
15. Araiza-Garaygordobil D, García-Martínez CE, Burgos LM, et al. Dengue and the heart. *Cardiovasc J Afr*. 2021;32(5):276-283.
16. Diptyanusa A, Phumratanaprapin W. Predictors and outcomes of dengue-associated acute kidney injury. *Am J*

- Trop Med Hyg.* 2021;105(1):24.
17. Suganthan N, Sakthilingham G, Kumanan T. Dengue fever complicated with acute liver failure: A case report of expanded dengue syndrome and literature review. *SAGE open Med case reports.* 2020;8:2050313X20913428.
  18. Arora N, Vojjala N, Singh H, et al. Acute Pancreatitis in the Spectrum of Expanded Dengue Syndrome. *J Clin Infect Dis Soc.* 2023;1(3):265-267.
  19. Fahen M, Osama M, Khurram M, et al. Dengue Fever Induced Fulminant Hepatic Failure. *J Rawalpindi Med Coll.* 2016;20(4):331-332.
  20. Niels DM, Lewis JK. Hepatic Failure. *Princ Adult Surg Crit Care.* 2016;9:211-232.
  21. Mon KK, Nontprasert A, Kittitrakul C, et al. Incidence and Clinical Outcome of Acute Liver Failure Caused by Dengue in a Hospital for Tropical Diseases, Thailand. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;95(6):1338-1344.
  22. Teerasarntipan T, Chaiteerakij R, Treeprasertusk S, et al. Acute liver failure and death predictors in patients with dengue-induced severe hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2020;26(33):4983-4995.
  23. Dalugama C, Gawarammana IB. Dengue hemorrhagic fever complicated with acute liver failure: a case report. *J Med Case Rep.* 2017;11(8):341-349.
  24. Techaponrroong M, Kitjarak R, Chetanachan M, et al. Dengue Hemorrhagic Fever with Acute Liver Failure, A Case Report with Total Plasma Exchange Therapy. *J Prapokklao Hosp Clin Med Educ Cent.* 2016;33(3):230-235.
  25. Roy S, Gupta SS, Prajapati S, et al. Expanded dengue syndrome presenting as intracranial hemorrhage, fever, and rhabdomyolysis: A case report. *Cureus.* 2023;15(1).
  26. Christopher L; Stedman M; Catherine AM. *The Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2014.
  27. Soegijanto S, Susilowati H, Mulyanto KC, et al. The unusual manifestation and the update management of dengue viral infection. *Indones J Trop Infect Dis.* 2012;3:39-52.