

Aldo Ferly,¹ Leonard Nainggolan,² Beti Ernawati Dewi³

¹Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

³Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Korespondensi: aldoferly_nobita@yahoo.co.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Demam dengue adalah penyakit infeksi yang sering dijumpai di Indonesia. Ada empat serotipe dari virus penyebab demam dengue (DENV): DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4. Studi sebelumnya mendapatkan bahwa tingkat morbiditas dan insiden demam dengue berhubungan langsung dengan *strain* virus yang terdapat di suatu area. Studi ini bertujuan untuk mengetahui *strain* virus dengue yang paling sering ditemui di Jakarta.

Metode: Studi prospektif dilakukan dengan total 67 pasien dari komunitas dan puskesmas di Jakarta yang mengalami demam kurang dari empat puluh delapan jam dan didiagnosis secara klinis mengalami infeksi dengue berdasarkan standar WHO. RT-PCR dilakukan untuk mengetahui serotipe DENV yang paling sering ditemukan pada pasien.

Hasil: Serotipe DENV yang paling sering ditemukan adalah DENV-2 (35,82%). DENV-3 adalah serotipe yang kedua tersering (20,89%) dari total pasien terinfeksi. Dari seluruh pasien, 17,91% mempunyai DENV-1 dan 8,95% DENV-4. Dari gejala klinisnya, 13,43% dianggap negatif dengue setelah tes konfirmasi. Infeksi gabungan antara DENV-4 dan DENV-1 ditemukan pada 1,49% pasien. Infeksi gabungan DENV-3 dan DENV-2 ditemukan pada 1,49% pasien.

Diskusi: Hasil studi ini menunjukkan bahwa serotipe DENV yang paling sering ditemukan di Jakarta adalah DENV-2. Hasil ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang menemukan bahwa DENV-3 adalah serotipe yang paling sering ditemukan pada pasien di Indonesia. Perbedaan ini disebabkan lokasi studi yang berbeda, yakni studi sebelumnya dilakukan di rumah sakit, sedangkan studi ini dilakukan di komunitas dan pusat kesehatan masyarakat.

Kata kunci: serotipe, studi komunitas, virus dengue

ABSTRACT

Introduction: Dengue fever is a common infectious disease problem in Indonesia caused by dengue virus (DENV). There are four serotypes of the virus: DENV-1, DENV-2, DENV-3, and DENV-4. Previous study found out that morbidity rate and incidence of dengue fever is correlated directly with strains of dengue found in an area. This study aims to find out the dengue virus serotypes which is most common in Jakarta

Methods: A prospective study was done on a total of 67 patients from community and primary health care center in Jakarta who was having fever for less than 48 hours and has clinical diagnosis of dengue infection according to WHO standards. RT-PCR then will be done in order to identify the serotype of DENV in the patients.

Results: The DENV serotype which is most often found in patients in Indonesia is DENV-2 (35,82%). DENV-3 is the next most common serotype with 20,89% of total patients infected. From all of the patients, 17,91% have DENV-1 and 8,95% have DENV-4. Despite the clinical symptoms, 13,43 % of the patients are considered dengue negative after the confirmation test. Combined infection of DENV-4 and DENV-1 is detected in 1,49% of the patients and combined infection of DENV-3 and DENV-2 is also detected in 1,49% of the patients.

Discussion: The result of this study shows that the most common DENV serotype in Jakarta is DENV-2. This result is different from previous finding that DENV-3 is the most common serotype in Indonesian patient. This different is mainly due to the location of the study which is the community and primary health care center in Jakarta.

Keywords: Dengue virus, Community Based study, Serotypes

PENDAHULUAN

Demam dengue adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue. Penyakit ini memiliki manifestasi klinis berupa demam, nyeri otot, dan nyeri sendi yang disertai dengan leukopenia, ruam, limfadenopati, trombositopenia dan diatesis hemoragik.⁽¹⁾ Pada penyakit ini, ditemukan perembesan plasma yang biasanya ditandai dengan peningkatan hematokrit yang merupakan tanda dari penumpukan cairan di rongga tubuh. Salah satu komplikasi yang paling ditakuti dari demam dengue adalah sindrom kejutan dengue yang biasanya disertai dengan syok.⁽¹⁾

Dengue adalah penyakit virus yang dibawa oleh nyamuk yang memiliki persebaran paling cepat di dunia. Terjadi lonjakan insiden demam dengue sebanyak tiga puluh kali lipat dalam lima puluh

tahun terakhir. Selain itu, lokasi geografis persebaran demam berdarah dengue juga kian meluas. Setiap tahun, diperkirakan 50 juta orang di dunia terkena infeksi virus ini dan 2,5 miliar orang memiliki risiko yang sangat tinggi terinfeksi demam berdarah dengue sebab tinggal di daerah yang diklasifikasikan sebagai daerah endemik demam dengue.⁽²⁾ Menyadari besarnya masalah ini, Badan Kesehatan Dunia (WHO) mengeluarkan resolusi WHA55.17 yang mendesak komitmen negara-negara untuk memerangi ancaman demam berdarah dengue.⁽³⁾

Sebagai negara beriklim tropis, negara-negara di Asia Tenggara dan Pasifik adalah negara yang memiliki risiko terkena demam dengue terbesar. Menurut statistik, 1,8

milyar orang atau 70% dari orang yang terkena dengue di seluruh dunia tinggal di daerah ini. Indonesia, sebagai negara dengan penduduk terbesar di daerah ini dengan 35% warganya tinggal di daerah perkotaan, merupakan negara dengan kasus dengue terbanyak. Sebanyak 150.000 kasus dilaporkan pada tahun 2007 dengan 25.000 kasus dilaporkan berasal dari Jakarta dan Jawa Barat. Menurut laporan yang sama, 1% dari kasus dengue ini berakibat fatal.⁽³⁾

Menurut sebuah studi literatur yang dilakukan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, insiden dan persebaran geografis dari demam dengue semakin meningkat dari tahun ketahun. Dimulai dari 96 kasus di Jakarta yang merupakan kasus pertama demam dengue yang dilaporkan di Indonesia sampai 78.960 kasus yang terjadi pada tahun 2004 dan tersebar di seluruh Indonesia.⁽⁴⁾ Yang menarik dari studi ini adalah, meskipun ditemukan bahwa DENV-3 adalah serotipe yang dominan pada infeksi virus dengue di Indonesia, tetapi pada beberapa studi seperti yang dilakukan di Bandung pada tahun 2000-2002 ditemukan bahwa DENV-2 adalah serotipe yang tersering ditemukan. Ini menunjukkan ada variasi antarwaktu dan antarletak geografis terhadap serotipe yang dominan pada infeksi demam dengue ini. Selain itu, penelitian lain yang dilakukan oleh Nisalak dkk. di Thailand menunjukkan bahwa didapatkan hubungan yang signifikan antara serotipe dengue dengan keparahan penyakit dan juga kecepatan transmisi dengue. Menurut studi ini, ditemukan bahwa pada tahun yang predominansi serotipenya adalah DENV-3, insiden total virus demam denguenya meningkat.⁽⁵⁾

Keparahan penyakit demam dengue juga berkaitan dengan serotipenya, ditemukan bahwa demam berdarah dengue lebih sering muncul pada virus dengan serotipe DENV-3 dibandingkan dengan serotipe-serotipe lain. Mengingat bahwa serotipe yang predominan di suatu area dan waktu tertentu berubah-ubah dan juga keparahan penyakit demam dengue sangat berkaitan dengan serotipenya, maka studi ini sebagai usaha mendata serotipe yang dominan di Jakarta sangat penting sebagai upaya perumusan kebijakan masyarakat yang berkaitan dengan penyakit demam dengue terutama di Jakarta.

METODE

Desain Penelitian

Studi kohort prospektif.

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di pusat kesehatan komunitas di wilayah Jakarta Timur dan Jakarta Pusat pada Januari 2009 sampai dengan Desember 2009.

Sampel

Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien berusia 14 sampai dengan 85 tahun yang diketahui tidak hamil, dalam keadaan demam dengan diagnosis sebagai demam dengue, dan memiliki hasil antigen NS1 yang positif dan mencari perawatan di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo ataupun puskesmas di daerah Jakarta.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien berumur 14 sampai dengan 85 tahun, memiliki temperatur rektum lebih tinggi dari 38,0⁰ C untuk periode kurang dari 48 jam, *informed consent* dari pasien, kecurigaan klinis bahwa pasien memiliki demam dengue, dan tes antigen NS1 positif. Kriteria eksklusi penelitian

ini adalah kehamilan, keganasan, gagal jantung kongestif, daya tahan tubuh menurun, dan penyakit autoimun.

Prosedur Riset

1. Setelah menemukan pasien yang memiliki ciri-ciri klinis demam dengue seperti digambarkan oleh kriteria WHO, pasien diminta untuk mengisi *informed consent*.
2. Data dari pasien akan diambil dan dicatat di formulir pencatatan pasien. Darah akan diambil dari pembuluh darah vena pasien.
3. Darah akan dimasukkan kedalam tabung EDTA, selanjutnya dilakukan tes antigen NS-1 untuk memutuskan apakah pasien terinfeksi dengue atau tidak. Pemeriksaan tes antigen NS-1 menggunakan kit *Rapid Dengue Test* keluaran *Standard Diagnostic*, Korea
4. Apabila tes antigen tersebut positif, pasien akan dirawat di rumah sakit dan keadaannya akan dimonitor selama sembilan hari. Waktu ini dipilih karena pada periode ini, risiko pasien untuk memunculkan komplikasi hemoragik dan syok sangat tinggi.
5. Setelah manifestasi klinik muncul (maksimal 48 jam), darah diambil menggunakan tabung EDTA untuk mengisolasi plasma. Darah akan disentrifugasi selama lima belas menit dengan kecepatan 1600 rpm. Plasma darah akan dipisahkan sebagai bahan dasar dari proses *serotyping* virus dengue.
6. RNA virus dalam plasma akan diisolasi dengan menggunakan kit komersial dan dilakukan sesuai

dengan prosedur isolasi RNA kit produk Qiagen.

7. Proses *serotyping* dari virus dengue dilakukan dengan modifikasi metode Lanciotti dari proses *Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR).⁽⁶⁾
8. Sisa plasma untuk kultur virus dan *genotyping* akan disimpan pada -80° C. PBMC yang dikoleksi akan disimpan di dua tabung yang berbeda pada suhu -135° C.

Analisis Data

Analisis data menggunakan program *SPSS 16.0*. Untuk pembuatan diagram dan *pie chart*, menggunakan program *Micorosoft Excel 2010*.

HASIL

Hasil dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Hasil serotipe virus dengue

Serotipe	Total pasien (%)
DENV-1	12 (17.91%)
DENV-2	24 (35.82%)
DENV-3	14 (20.89%)
DENV-4	6 (8.95%)
(-)	9 (13.43%)
DENV-1 dan DENV-4	1 (1.49%)
DENV-2 dan DENV-3	1 (1.49%)

Dari penelitian ini, didapatkan bahwa DENV-2 adalah tipe yang paling sering dijumpai di Jakarta dengan dua puluh empat pasien atau 35,82% dari seluruh pasien. Menyusul DENV-2 adalah DENV-3 dengan empat belas orang atau 20,89%. DENV-1 dimiliki oleh darah dari 12 pasien (1,91%), sedangkan serotipe dengue yang paling sedikit dimiliki oleh penduduk Jakarta adalah

serotipe DENV-4, yakni hanya enam orang atau 8,95% pasien memiliki serotipe ini. Penelitian ini juga menemukan bahwa sebanyak 13,43 % dari pasien yang diduga memiliki demam berdarah dengue karena memiliki gejala-gejala klinik sangat mirip dengan pasien demam berdarah dengue ternyata tidak menderita demam berdarah dengue. Terdapat infeksi bersamaan dari DENV-1 dan DENV-4 sebanyak 1,49% serta infeksi bersamaan dari DENV-2 dan DENV-3 juga sebanyak 1,49%.

DISKUSI

Penelitian ini menemukan bahwa sebagian besar virus dengue yang ditemukan di kota Jakarta adalah serotipe DENV-2. Temuan ini berbeda dengan tren yang didapatkan di Jakarta dari penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Suwandono pada tahun 2004.⁽⁷⁾ Perbedaan hasil tersebut dapat dijelaskan dengan:

Tempat penelitian diperkirakan memiliki pengaruh yang sangat penting terhadap hasil penelitian ini, penelitian ini dilakukan di pusat-pusat kesehatan komunitas dan puskesmas di Jakarta Timur dan Jakarta Pusat, berbeda dengan penelitian sebelumnya oleh Suwandono yang dilakukan di sepuluh rumah sakit besar di Jakarta. Pasien yang mencari pertolongan ke pusat kesehatan masyarakat cenderung tidak dalam kondisi klinik separah mereka yang pergi ke rumah sakit. Didukung oleh penelitian sebelumnya yang dilakukan di Thailand, DENV-3 memiliki asosiasi dengan keadaan klinis yang lebih parah seperti kondisi pasien yang cenderung lebih parah di rumah sakit.⁽⁵⁾

Perubahan tren dari sirkulasi serotipe virus demam berdarah dengue juga

diperkirakan memainkan faktor dalam hasil penelitian ini. Sesuai dengan hasil yang ditemukan oleh Nisalaka,⁽⁵⁾ ditemukan bahwa serotipe virus dengue yang terdapat pada suatu daerah tertentu tidaklah konstan, melainkan selalu berubah-ubah. Menurut Nisalaka, banyak faktor yang mempengaruhi perubahan serotipe yang dominan pada suatu penelitian antara lain musim, densitas vektor, perubahan temperatur, tingkat infeksi pada suatu populasi tertentu, serta kekebalan kelompok (*herdimmunity*) dan kerentanan (*susceptibility*).

Waktu pengambilan sampel juga dapat dipertimbangkan sebagai faktor yang cukup besar dalam menyebabkan perbedaan hasil yang didapat dari penelitian ini dengan penelitian sebelumnya. Penelitian yang dilakukan oleh Suwandono ini dilakukan pada saat wabah besar melanda seluruh Indonesia pada awal 2004.⁽⁷⁾ Sedangkan, penelitian ini dilakukan pada tahun 2009 yang mungkin telah terjadi perubahan serotipe yang dominan pada pasien dengue di Indonesia.

SIMPULAN

Penelitian ini menyimpulkan bahwa serotipe virus dengue yang paling sering di pusat-pusat kesehatan komunitas dan pusat kesehatan masyarakat di Jakarta adalah DENV-2.

SARAN

Mengingat bahwa DENV-2 adalah serotipe virus dengue yang paling sering ditemukan di pusat kesehatan komunitas dan pusat kesehatan masyarakat di Jakarta dan belum ada studi yang mengaitkan antara serotipe virus dengue dengan manifestasi

klinis pasien dengue, diperlukan penelitian lebih lanjut yang mengaitkan antara keempat serotipe virus dengan manifestasi klinisnya. Selain itu, melihat bahwa hasil dari RT-PCR menunjukkan bahwa 13,43% pasien dinyatakan negatif virus dengue, diperlukan evaluasi lebih lanjut tentang metode diagnosis klinis pasien dengue dengan tujuan meningkatkan kemampuan diagnosis pasien demam berdarah dengue.

DAFTAR PUSTAKA

1. Suhendro, Nainggolan L, Chen K, Pohan HT. Demam Berdarah Dengue. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiadi S, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 5 ed. Jakarta: Interna Publishing; 2009. p. 2773-9.
2. Gubler DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Clin Microbiol Rev. 1998 July 1, 1998;11(3):480-96.
3. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. Geneva: WHO Press; 2009.
4. Setiati T, Wagenaar J, Kruif M. Changing Epidemiology of Dengue Hemorrhagic Fever in Indonesia. Dengue Bulletin. 2006;30:1-14.
5. Nisalaka, Endy T, Nimmannitya S, Kalayanaroj S, Thisyakorn U, Scott RM, et al. Serotype-Specific Dengue Virus Circulation and Dengue Disease in Bangkok, Thailand from 1973 to 1999. Am J Trop Med Hyg. 2003 February 1, 2003;68(2):191-202.
6. Lanciotti R, Calisher C, Gubler D, Chang G, Vorndam V. Rapid Detection and Typing of Dengue Virus from Clinical Samples by Using Reverse Transcriptase-

Polymerase Chain Reaction. JClinMicro. 1991 2-12-1991;30(3):545-51.

7. Suwandono A, Kosasih H, Nurhayati, Kusriastuti R, Harun S, Ma'roef C, et al. Four dengue virus serotypes found circulating during an outbreak of dengue

fever and dengue haemorrhagic fever in Jakarta, Indonesia, during 2004. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2006;100(9):855-62.