KEJADIAN INFEKSI ULANG VIRUS DENGUE BERDASAR RESPON IMUN HUMORALNYA PADA PENDERITA DBD DI DUA RUMAH SAKIT DI DKI JAKARTA

Djoko Yuwono, Masri S Maha¹, Sri Susilowati¹, Diana S., Syahrial Harun¹.

Abstrak


Hasil pengamatan menunjukkan bahwa dari 49 penderita tersangka DBD ditemukan 19 penderita (38,8%) infeksi primer dan 11 penderita (22,4%) infeksi sekunder DBD; 16,3% presumptif dan sisanya 22,4% seronegatif Dengue.

Hasil pemeriksaan kuantitatif dengan Uji Hambatan Hemaglutinasi menunjukkan bahwa telah terjadi infeksi ulang oleh virus Dengue dengan gambaran sebagai berikut, yaitu: 2,0% (1 orang) terinfeksi DV-1 dan DV-3; 4,08% (2 orang) terinfeksi DV-2; 10,2% (5 orang) terinfeksi DV-4. Selain itu ditemukan adanya koinfeksi yaitu: terinfeksi DV-1+2 dan DV-1+3 masing-masing sebesar 2,0% (1 orang); terinfeksi DV-3+4 sebesar 4,08% (2 orang) dan terinfeksi DV-1+2+3+4 sebesar 30,6% (15 orang).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa 30,6% penderita DBD dengan komposisi anti DV-1+2+3+4 ternyata masih dapat terkena Demam Berdarah Dengue.

Kata kunci: penderita DBD; serologi; infeksi ulang dengue

Pendahuluan

Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) masih merupakan masalah kesehatan masyarakat, angka morbiditas diperkirakan sekitar 9,17/1000 penduduk (1993). Angka kematian di negara Asia Tenggara masih cukup tinggi (1,0%-2,4%). Penyakit ini disebabkan oleh infeksi virus dengue yang ditemukan lewat gigitan nyamuk Aedes aegypti. Virus dengue terdiri dari 4 serotipe DV-1; DV-2; DV-3 dan DV-4. Pencegahan dengan imunisasi masih belum mungkin dilakukan, walaupun vaksin untuk Dengue telah diproduksi oleh suatu perusahaan vaksin Perancis.

Adapun propfilaksi dengan imunisasi tersebut menghadapi beberapa masalah, antara lain adanya kendala sebagai berikut (1,2):  

1. Hipotesis yang berpendapat bahwa terjadinya DBD disebabkan adanya infeksi sekunder oleh virus yang heterolog.
2. Hipotesis yang lain mengatakan bahwa terjadinya DBD karena tingkat virulensi virus yang berbeda. Virus Dengue dapat bermutasi dan menjadi lebih virulent.
3. Belum ditemukan hewan yang tepat sebagai model penelitian.

Dewasa ini penelitian uji coba vaksinasi Dengue (Demam Berdarah Dengue) sedang dilakukan di beberapa negara, seperti di Thailand dan Malaysia, namun hasilnya sampai saat ini masih belum jelas.

Indonesia sebagai negara endemik Demam Berdarah Dengue sudah sepantasnya ikut mem-

¹Puslitbang Pemerintasan Penyakit, Badan Litbangkes
berikan sumbangan pemikiran demi keberhasilan rencana imunisasi DBD tersebut. Penelitian ini mencoba untuk mengetahui bagaimana gambaran terjadinya infeksi ulang virus Dengue pada penderita DBD berdasarkan respon humoral anti Dengue yang terbentuk pada penderita DBD. Adanya sekuen anti Dengue pada penderita DBD dapat dipakai sebagai pedoman apakah orang yang telah memiliki anti Dengue tidak akan menderita DBD. Kemungkinan lain adalah untuk mengetahui berapakah besar titer anti Dengue yang dimiliki penderita DBD sehingga orang tersebut masih dapat menderita DBD untuk yang ke sekuin kalinya.

Bahan dan Cara Kerja

1. Rancangan Penelitian:

Penelitian ini merupakan suatu studi kasus penderita rawat inap tersangka Demam Dengue (DF) dan Demam Berdarah Dengue (DHF).

2. Penderita yang Diteliti:


Jumlah sampel yang diteliti: Berdasarkan penghitungan ditentukan untuk masing-masing kriteria penyakit DF dan DHF masing-masing diperlukan sebanyak 20 sampel (dibutuhkan), sehingga total sampel yang diperlukan sebesar 2 x 15 = 30 sampel.

3. Sample dan Cara Koleksi Spesimen:


4. Pemeriksaan Imunoserologi:

Pemeriksaan Antibody Dengue:

Menggunakan uji Hambatan Hemaglutinasi, mikro assay terhadap antigen DV-1; DV-2; DV-3 dan DV-4. Pencampuran antigen dan antibody selama 1 jam pada suhu kamar. Sebagai indikator dipakai eritrosit angsa 0,25%. Pembacaan dilakukan setelah inkubasi 60 menit pada suhu 37C. Pembacaan hasil dilakukan dengan mata telanjang dilihat terbentuknya hambatan aglutinasi eritrosit angsa. Pemeriksaan ini merupakan uji kuantitatif, dilakukan untuk mengetahui adanya infeksi primer atau sekunder pada penderita tersangka DBD.

Cara penentuan jenis infeksi virus Dengue dilakukan berdasarkan kriteria WHO. Adanya titer anti Dengue < 10 dinyatakan sebagai seronegatif, titer anti Dengue > 10 dinyatakan sebagai seropositif. Serokonversi = 4 atau > 4 kali dinyatakan sebagai terkena infeksi virus Dengue. Titer anti Dengue < 640 dinyatakan sebagai infeksi primer; sedangkan titer anti Dengue > 640 dinyatakan sebagai infeksi sekunder(5).

Pemeriksaan IgM dan IgG Anti Dengue

Menggunakan teknik EIA dengan Dengue strip kit diagnosis (Rapid Dengue IgM Strip test, Pacific Biotekindo). Pemeriksaan ini merupakan uji kualitatif untuk mengetahui adanya recent infection virus Dengue pada penderita tersangka DBD.

Hasil

1. Profil Penderita Tersangka DBD

Berdasarkan hasil analisis kuesioner, pemeriksaan hitung trombosit, uji serologi dapat dibuat suatu gambaran profil penderita tersangka DBD, yang dapat dilihat pada Tabel 1.

2. Hasil Serologi Dengue

Dari 49 sampel yang diperiksa antibodi Dengue dengan uji Hambatan Hemaglutinasi ditemukan komposisi anti dengue yang dapat dilihat pada Tabel 2.

Infeksi primer virus Dengue biasanya disebut sebagai Demam Dengue (Dengue Fever) dan biasanya ditandai dengan mild infection (infeksi ringan). Pada infeksi sekunder biasanya disebut sebagai DHF (Dengue Hemorrhagic Fever) biasanya ditandai dengan rash, pichtiae sampai perdarahan(5).
### Tabel 1

**Profil Penderita Tersangka DBD di Dua RS di Jakarta. Th. 2001**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Parameter yang diamati</th>
<th>Jumlah</th>
<th>Persentase</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Umur</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Anak-anak (&lt; 15 th)</td>
<td>8</td>
<td>16,3</td>
</tr>
<tr>
<td>Dewasa (&gt;16 th)</td>
<td>41</td>
<td>83,7</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Jenis kelamin</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Lelaki</td>
<td>31</td>
<td>63,3</td>
</tr>
<tr>
<td>Perempuan</td>
<td>18</td>
<td>36,7</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Suhu badan</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>37,5 – 38,4°C</td>
<td>41</td>
<td>83,7</td>
</tr>
<tr>
<td>38,5 – 39,4°C</td>
<td>8</td>
<td>16,3</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Perdarahan</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Tidak ada</td>
<td>31</td>
<td>63,3</td>
</tr>
<tr>
<td>Ada di kulit</td>
<td>8</td>
<td>16,3</td>
</tr>
<tr>
<td>Ada di hidung</td>
<td>8</td>
<td>16,3</td>
</tr>
<tr>
<td>Ada di gusi</td>
<td>2</td>
<td>4,1</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Hitung trombosit</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>&lt; 50.000/mL</td>
<td>23</td>
<td>46,2</td>
</tr>
<tr>
<td>50.000 – 100.000/mL</td>
<td>19</td>
<td>38,5</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; 100.000/mL</td>
<td>7</td>
<td>15,4</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Diagnosis klinis</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>DF</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>DHF</td>
<td>49</td>
<td>100</td>
</tr>
<tr>
<td>DSS</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Hasil serologi:</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Infeksi primer</td>
<td>19</td>
<td>38,8</td>
</tr>
<tr>
<td>Sekunder</td>
<td>11</td>
<td>22,4</td>
</tr>
<tr>
<td>Presumptif</td>
<td>0</td>
<td>0,0</td>
</tr>
<tr>
<td>Negatif</td>
<td>19</td>
<td>38,8</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Serotip dengue</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>DV-1</td>
<td>1</td>
<td>2,0</td>
</tr>
<tr>
<td>DV-2</td>
<td>2</td>
<td>4,08</td>
</tr>
<tr>
<td>DV-3</td>
<td>1</td>
<td>2,0</td>
</tr>
<tr>
<td>DV-4</td>
<td>5</td>
<td>10,2</td>
</tr>
<tr>
<td>DV - campuran</td>
<td>29</td>
<td>59,2</td>
</tr>
<tr>
<td>Seronegatif</td>
<td>11</td>
<td>22,4</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Pada Tabel 2 dapat dilihat, bahwa dengan berpedoman pada kriteria serologi WHO maka dapat ditemukan 38,8% penderita tersangka DBD yang merupakan infeksi primer, sedangkan 22,4% adalah infeksi sekunder dan 16,3% merupakan presumptif; yaitu penderita DBD dengan titer anti Dengue >1280 tanpa serokonversi, dan sisanya 22,4% adalah penderita negatif serologi. Hasil ini tidak sesuai dengan keterangan Dinas Kesehatan DKI, bahwa DKI Jakarta yang merupakan daerah endemik DBD seharusnya prevalensi infeksi sekunder DBD mencapai 75%.

**Pembahasan**

Dari hasil pemeriksaan serologi tersebut (pada Tabel 2), ada beberapa indikasi yang bisa disimpulkan dan hal ini penting untuk masukan bagi tencana apabila akan dilakukan profilaksis DBD dengan vaksinasi Dengue.

Pertama: adalah adanya infeksi primer (titer antibody Dengue <640) yang disebabkan oleh infeksi dua serotipe virus yaitu kombinasi antara serotipe DV-1+2 (2,0%) dan DV-1+3 (2,0%). Hal ini memberikan indikasi adanya reaksi silang antar serotipe virus Dengue yang sesuai dengan sifat kelompok Flavivirus (1,2,3).
<table>
<thead>
<tr>
<th>Infeksi Dengue</th>
<th>Primer</th>
<th>Sekunder</th>
<th>Presumptif</th>
<th>Negatif</th>
<th>Jumlah (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>DV-1</td>
<td>1</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>1 (2,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>DV-2</td>
<td>1</td>
<td>1</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>2 (4,08)</td>
</tr>
<tr>
<td>DV-3</td>
<td>1</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>1 (2,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>DV-4</td>
<td>1</td>
<td>4</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>5 (10,2)</td>
</tr>
<tr>
<td>DV1+2</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0 (2,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>DV1+3</td>
<td>1</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>1 (2,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>DV2+4</td>
<td>1</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>1 (2,0)</td>
</tr>
<tr>
<td>DV3+4</td>
<td>0</td>
<td>2</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>2 (4,08)</td>
</tr>
<tr>
<td>DV1+2+3</td>
<td>2</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>2 (4,08)</td>
</tr>
<tr>
<td>DV1+2+3+4</td>
<td>11</td>
<td>4</td>
<td>8</td>
<td>11</td>
<td>15 (30,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Presumptif</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>8</td>
<td>0</td>
<td>8 (16,3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Negatif Dengue</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>11</td>
<td>11(22,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>Jumlah Dengue</td>
<td>19</td>
<td>11</td>
<td>8</td>
<td>11</td>
<td>49</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Kedua: adanya infeksi sekunder (titer antibody Dengue >640) yang disebabkan oleh satu serotipe virus yaitu DV2 (8,2%) dan DV3 (4,8%) merupakan indikasi bahwa DBD yang berupa infeksi sekunder juga dapat disebabkan oleh infeksi serotipe homolog (3).

Ketiga: adanya infeksi sekunder yang disebabkan oleh koinfeksi kombinasi serotipe yang heterolog, yaitu kombinasi antara DV1+2; DV1+3; DV2+3; DV3+4; DV1+2+3 dan DV1+2+3+4 (1,3).

Pemeriksaan serologi dengan uji hambatan hemaglutinasi masih dianjurkan oleh WHO untuk dipakai uji kuantitatif untuk menentukan jenis infeksi virus Dengue (adanya infeksi primer dan sekunder). Kelemahan uji serologi untuk serodiagnosis infeksi virus Dengue adalah adanya reaksi silang antar grup Flavivirus, virus Dengue serotipe 1 sampai 4; virus Yellow fever dan virus encephalitis Jepang. Hal ini juga terjadi pada keluarga Togaviridae lain, misalnya pada Alphavirus: seperti chikungunya, O nyong nyong; Semlika forest, Getha virus, dll. Adanya fenomena reaksi silang antar grup ini menyebabkan pemeriksaan serologi dalam diagnosis laboratorium DBD harus dikonfirmasi dengan isolasi virus (5). Oleh karena itu dalam penelitian ini digunakan 4 jenis antigen Dengue dengan tujuan untuk mengetahui respon imun humoral terhadap masing-masing antigen Dengue. Hal tersebut dilakukan dalam kit diagnosis kualitatif (rapid test) untuk mendeteksi IgM dan IgG anti Dengue, dengan teknik Enzyme Immuno Assay (EIA) yang menggunakan ke empat jenis antigen Dengue (6).

Pada Tabel 3 dapat dilihat adanya penderita tersangka DBD yang telah terkena infeksi sekunder yang telah memiliki titer antibodi terhadap ke empat antigen Dengue yang cukup tinggi, misalnya pada penderita Zh/LU/8; AdyP/5/5, SrP/10. Hal ini yang meragukan apakah antibodi terhadap virus Dengue akan dapat menetralisasi infeksi sekunder virus Dengue. Diduga bahwa plasma leakge pada DBD adalah salah satunya disebabkan sebagai akibat reaksi imun kompleks, sedangkan viremia nya tampaknya sudah tidak ditemukan lagi (1).

Pada Tabel 4 dapat dilihat bahwa titer antibodi rata-rata (GMT) yang terbentuk pada infeksi primer virus Dengue ternyata cukup tinggi, mencapai 10,7 sampai 11,4 (log2). Masalahnya adalah apakah titer antiDengue yang cukup tinggi itu tidak memiliki daya proteksi terhadap infeksi sekunder virus Dengue? Berbeda dengan penderita SrpP/6 yang tampaknya merupakan infeksi primer Dengue, karena titer anti Dengue yang pada serum akut adalah <10 atau seronegatif, sedangkan pada serum konvalesennya cukup tinggi mencapai 320 sampai 2560 (Tabel 3).
Tabel 3
Gambaran Serologi Infeksi Sekunder pada Penderita Tersangka DBD di Dua RS Da Jakarta.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Penderita</th>
<th>Dugaan infeksi virus</th>
<th>Infeksi primer Titer antibodi</th>
<th>Infeksi sekunder Titer antibodi</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AntiD1</td>
<td>AntiD2</td>
</tr>
<tr>
<td>Amd/L/10</td>
<td>DV-2</td>
<td>2560</td>
<td>40</td>
</tr>
<tr>
<td>Zth/L/8</td>
<td>DV1+3+4</td>
<td>320</td>
<td>640</td>
</tr>
<tr>
<td>Ddw/P/3</td>
<td>DV-4</td>
<td>160</td>
<td>320</td>
</tr>
<tr>
<td>Ady/P/5</td>
<td>DV-3</td>
<td>640</td>
<td>640</td>
</tr>
<tr>
<td>Sr/P/10</td>
<td>DV-2+4</td>
<td>320</td>
<td>320</td>
</tr>
<tr>
<td>Spr/P/6</td>
<td>DV1+2+3+4</td>
<td>&lt;10</td>
<td>&lt;10</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Tabel 4
Serokonversi Titer Rata-Rata Geometric (GMT) Anti Dengue pada Penderita Tersangka DBD.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Jenis infeksi Dengue</th>
<th>Serokonversi GMT (Geometric Mean Titer) (log 2)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Anti DV-1</td>
</tr>
<tr>
<td>Primer</td>
<td>9,3 - 10,7</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>(630,3 - 1663,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Sekunder</td>
<td>9,7 - 9,8</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>(831,7 - 891,4)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Dari hasil penelitian ini dapat dikemukakan bahwa hasil pemeriksaan serologi menggunakan ke empat jenis antigen Dengue ternyata sesuai dengan teori infeksi sekunder, yang sampai sekarang banyak dianut oleh sebagian besar ahli DBD, tapi yang menarik adalah ditemukannya 30,6% penderita DBD yang masih dapat terjadi pada penderita yang telah memiliki kekebalan terhadap keempat serotipe virus Dengue. Kenyataan ini menimbulkan praduga apakah antibody yang terbentuk karena infeksi terdahulu tidak dapat menetralisasi infeksi sekunder virus Dengue? Apakah variabilitas genotipe virus Dengue mempunyai peranan penting dalam terjadinya DBD? Bila hal ini memang benar maka rencana vaksinasi Dengue untuk pencegahan DBD masih tetap menjadi kontroversi. Untuk menjawabnya perlu dilakukan penelitian respon imun seluler yang komprehensif pada kasus-kasus DBD dan peran variabilitas genotipe virus Dengue pada saat terjadi KLB DBD.

Kesimpulan dan Saran

Beberapa kesimpulan dapat kami kemukakan sebagai berikut:

1. Dari 49 sampel penderita DBD ditemukan 19 (38,8%) infeksi primer; 11 (22,4%) infeksi sekunder, 8 (16,3%) presumptive dan sisanya 11(22,4%) adalah seronegatif Dengue.
2. Ditemukan 9 (23,7%) penderita DBD dengan infeksi tunggal virus Dengue dan 29 (76,3%) penderita dengan infeksi Dengue campuran.
3. Pada infeksi tunggal ternyata 4,08% disebabkan oleh infeksi DV-2 dan 2,0% disebabkan oleh infeksi DV-1 dan DV-3, sedangkan 10,2% disebabkan oleh DV-4. Pada infeksi campuran 30,6% disebabkan oleh infeksi DV1+2+3+4.
4. Adanya kekebalan terhadap DV1+2+3+4 yang masih terkena DBD meragukan adanya kekebalan terhadap infeksi virus dengue pada penderita DBD.

24 Media Litbang Kesehatan Volume XIII Nomor 1 Tahun 2003
Saran

1. Perlu dilakukan penelitian aktif surveilans untuk prediksi KLB DBD dan mengetahui transmisi virus (variabilitas peranan genotipe) yang dominan.
2. Pemeriksaan serologi sebaiknya menggunakan uji netralisasi, untuk mengetahui lebih akurat adanya kekebalan yang menetralisasi infeksi virus Dengue.
3. Penelitian ini perlu dilanjutkan dengan pemeriksaan serupa terhadap penderita DSS.

Ucapan Terima kasih

Penulis dan seluruh tim peneliti mengucapkan terimakasih kepada:
1. Dr. Ingerani S, SKM, selaku Kepala Puslitbang Pemberantasan Penyakit yang telah memberikan ijin sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.
2. Dr. Sutoto, MARS, selaku Direktur RSPI, Prof. Sulianti S. yang telah memberikan ijin untuk melakukan pengambilan sample penderita DBD di RSPI. Prof Sulianti, Jakarta Utara.

4. Semua fihak baik instansi ataupun perorangan yang tidak mungkin kami sebutkan satu persatu, kami ucapkan terimakasih atas segala bantuan baik tenaga ataupun pikiran sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

Daftar Pustaka

5. NN. Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever, Comprehensive Guidelines. WHO Regional Publication SEARO No. 29, 1999. Regional Office for South East Asia, New Delhi. India.
6. NN. Brosur Pan Bio Dengue rapid Strip IgG & IgM. PT. PACIFIC BIOTEKINDO INTRALAB. Jakarta.