

## Sebaran Serotipe Virus Dengue di Pontianak, Medan dan Jakarta Tahun 2008

Reni Herman<sup>1</sup>, Basundari Sri Utami,<sup>2</sup> Sekar Tuti,<sup>2</sup> Harly Novriani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Badan Litbang Kesehatan

<sup>2</sup>Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik, Badan Litbang Kesehatan

e-mail : reni\_herman@litbang.depkes.go.id

### Abstract

*The severity of clinical manifestation of dengue infection depends on the 4 virus serotypes. The aim of the study is to explore the distribution of dengue virus serotypes in 3 cities (Pontianak, Medan and Jakarta) in 2008. The study was a cross-sectional designed; data were obtained from each 2 hospitals in Pontianak, Medan and Jakarta. Sera samples were collected from patients visiting internal and pediatric units in the hospital, which met the inclusion criteria, i.e. had fever for 2 – 7 days, with hemorrhagic manifestation, and/or thrombocyte level less than 100.00/mm<sup>3</sup>, haematocrit >20% , and had informed-consent signed. Sample sizes were 90 patients from each hospital. About 5 mL blood samples were collected, and serum were separated for RT-PCR testing to determine virus serotype. About 244 sera were collected, i.e. 95 sera from Pontianak, 86 sera from Medan, and 65 sera from Jakarta. Patients visiting hospital mostly had fever for 4 days. More than 60% of RT-PCR tested sera were dengue positive; with the serotype composition Den-3, Den-2 and 3, Den-3 and 1, respectively in Pontianak, Medan and Jakarta. Four dengue virus serotype circulated in Pontianak, Medan and Jakarta, with the majority of serotype 3 (Den-3) in Pontianak and Jakarta, and serotype 2 (Den-2) in Medan.*

**Key words:** DHF, dengue, serotype,

### Abstrak

Di Indonesia penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) sampai saat ini masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat, terutama di kota-kota besar. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui sebaran serotipe virus dengue tahun 2008 di kota Pontianak, Medan dan Jakarta. Desain penelitian potong lintang. Data yang dikumpulkan masing-masing dari 2 Rumah Sakit di Medan, Pontianak dan Jakarta. Sampel sera dikumpulkan dari penderita yang datang kebagian Penyakit Dalam dan bagian Anak, kriteria demam 2 sampai 7 hari, dengan manifestasi perdarahan dan atau trombosit < 100.000/mm<sup>3</sup>, Hematokrit > 20% nilai normal serta menandatangani *informed concent*. Jumlah sampel dari masing-masing Rumah Sakit 90 sampel. Darah penderita diambil maksimal 5 ml, serum dipisahkan dan dilakukan pemeriksaan RT-PCR untuk menentukan serotype virus. Sampel yang terkumpul pada penelitian ini 244, 95 sera dari Pontianak, 86 sera dari Medan dan 65 sera dari Jakarta. Penderita datang ke Rumah Sakit terbanyak setelah 4 hari demam. Dari Hasil pemeriksaan RT-PCR, lebih dari 60% positif, dengan komposisi serotipe terbanyak di Pontianak dengue 3, di Medan dengue 2, diikuti dengue 3 dan di Jakarta dengue 3 diikuti dengue 1. Dari hasil penelitian ini disimpulkan bahwa keempat serotipe virus dengue bersirkulasi di Pontianak, Medan dan Jakarta, dengan mayoritas virus dengue serotipe 3 di Pontianak dan Jakarta, serotipe 2 di Medan.

**Kata kunci:** DBD, dengue, serotype

### Pendahuluan

Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) disebabkan oleh infeksi virus *dengue*, yang terdiri dari 4 serotipe (1-4).<sup>1</sup> Pada saat ini DBD menjadi endemis pada

lebih dari 100 negara-negara di Afrika, Amerika, Mediterania Timur, Asia Tenggara, Pasifik Barat, dan merupakan ancaman bagi lebih dari 2,5 milyar orang.<sup>2</sup> *World Health Organization* (WHO) memperkirakan kemungkinan terjadi

infeksi DBD pada 50 juta sampai 100 juta orang di seluruh dunia setiap tahun, dimana 250.000 sampai 500.000 merupakan kasus DHF dengan kematian sebanyak 24.000 orang setiap tahun.<sup>3</sup>

Di Indonesia penyakit DBD sampai saat ini masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat, terutama di kota-kota besar seperti Jakarta. Sejak tahun 1986 penyakit ini penyebarannya cenderung meluas dan jumlah kasus cenderung meningkat dari tahun ke tahun.<sup>4</sup> Penelitian tentang virus dengue di Indonesia tahun 1979 telah menemukan keempat serotipe bersirkulasi di Sleman, Jogjakarta dan Jakarta.<sup>5</sup> Pada kejadian luar biasa DBD di Jakarta tahun 2004, juga ditemukan sirkulasi keempat serotipe dengan serotipe dominan adalah dengue 3.<sup>6</sup>

Manifestasi klinik infeksi dengue sangat bervariasi, mulai dari tanpa menimbulkan gejala, demam yang tidak dapat diketahui penyebabnya, demam dengue, demam berdarah dengue, hingga *sindrom syok dengue* (DSS).<sup>7</sup> Manifestasi klinik yang berat ditandai dengan kebocoran plasma, biasanya terjadi setelah akhir *fase viremia*. Oleh karena itu kebocoran plasma lebih sering dihubungkan dengan faktor imunologi akibat infeksi dari pada faktor virus secara langsung.<sup>8</sup> Meskipun begitu, virus masih diduga sebagai salah satu faktor penyebab beratnya manifestasi klinik akibat infeksi virus dengue.<sup>9</sup>

Pada penelitian ini dilakukan identifikasi serotipe virus dengue untuk mengetahui sebaran serotipe virus DBD di kota Pontianak, Medan dan Jakarta tahun 2008.

## Metode

Penelitian ini merupakan studi potong lintang, dilakukan di rumah sakit

di Pontianak, Medan dan Jakarta. Pengumpulan sampel sera dilakukan selama bulan Agustus-November 2008; populasi penelitian adalah pasien pengunjung Rumah Sakit Soedarso dan Antonius di Pontianak; Rumah Sakit Pirngadi dan Adam Malik di Medan serta Rumah Sakit Koja dan Tarakan di Jakarta. Sampel penelitian adalah sera yang berasal dari pengunjung rumah sakit yang berobat ke Bagian Anak dan Penyakit Dalam yang telah ditetapkan oleh klinisi sebagai tersangka penderita DBD, dengan kriteria WHO yaitu mengalami demam tinggi mendadak/tanpa sebab yang jelas, berlangsung terus menerus selama 2-7 hari, disertai manifestasi perdarahan (sekurang-kurangnya uji *Tourniquet* positif), dan atau *trombositopenia* (trombosit  $\leq 100.000/\text{ul}$ ) dan *hemokonsentrasi* ( $\text{Ht} \geq 20\%$  dari normal)<sup>10</sup> serta bersedia untuk berpartisipasi dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah tersangka penderita DBD yang menolak untuk berpartisipasi.

Dengan asumsi prevalensi penderita demam berdarah yang merujuk ke rumah sakit adalah 95%,  $(P) = 95,1\%$ , tingkat keyakinan (*Confidence Interval*) = 95%, nilai  $Z = 1,96$ , jarak ( $d$ ) = 5%, serta antisipasi *drop out* 20%, maka jumlah sampel penelitian di masing-masing rumah sakit adalah 90 sera.<sup>11</sup>

Anak-anak dan dewasa yang dinyatakan tersangka penderita DBD oleh dokter ahli Anak atau dokter ahli Penyakit Dalam, memungkinkan untuk diambil darahnya serta memberikan persetujuannya untuk berpartisipasi dalam penelitian, dicatat data klinisnya serta diambil darah dari vena di *fossa cubiti* sebanyak 2-5 ml. Serum dipisahkan dan disimpan dalam *freezer*. Pada waktu yang sudah ditentukan sera yang sudah terkumpul diambil dan dibawa ke Laboratorium Puslitbang BMF,

Badan Litbangkes untuk pemeriksaan antigen dan serotipe virus.

Antigen dan serotipe virus dengue ditentukan dengan mendeteksi RNA virus. Identifikasi dimulai dengan mengisolasi RNA virus, menggunakan QIAamp Viral RNA Kit (Qiagen) sesuai dengan protokol. Lisis virus menggunakan *buffer* yang mengandung guanidin tiosianat, diikuti dengan 2 kali pencucian menggunakan *buffer* yang salah satunya juga mengandung guanidin tiosianat. Filtrasi menggunakan QIAamp Mini *spin column* dan terakhir elusi menggunakan *buffer* yang mengandung *Rnase free water* dengan 0,04% sodium azida. RNA virus diidentifikasi teknik *Reverse transcriptase-Polimerase Chain Reaction* (RT-PCR), dengan primer spesifik virus dengue dan protokol yang dikembangkan oleh Lanciotti<sup>12</sup>, Uji RT-PCR dilakukan pada semua sampel dengan sedikit modifikasi sesuai dengan protokol yang dianjurkan oleh produsen kit *Platinum Taq DNA Polymerase* (Invitrogen).

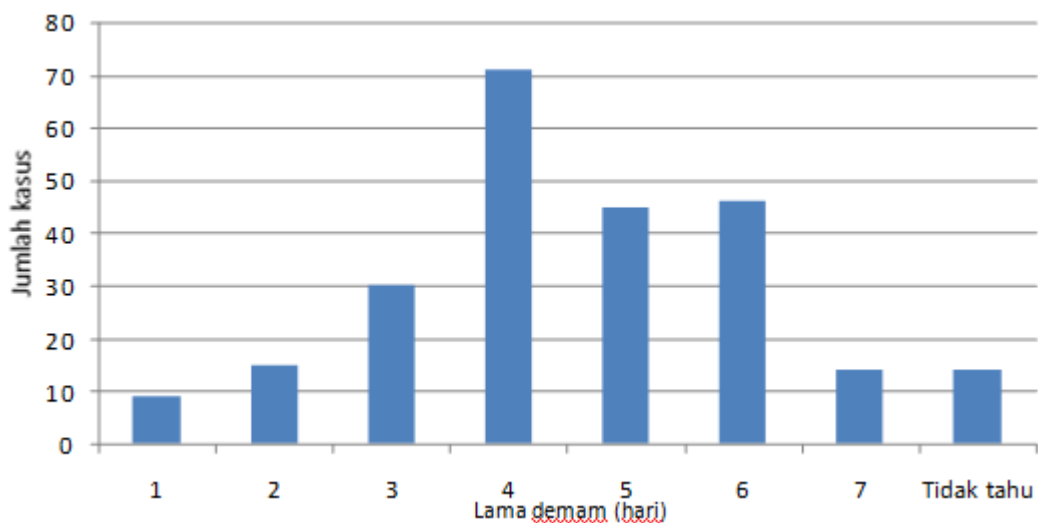
Data dari lapangan dikumpulkan setelah mendapatkan persetujuan dari

komisi etik dan di-entry dengan menggunakan program SPSS PC versi 15.

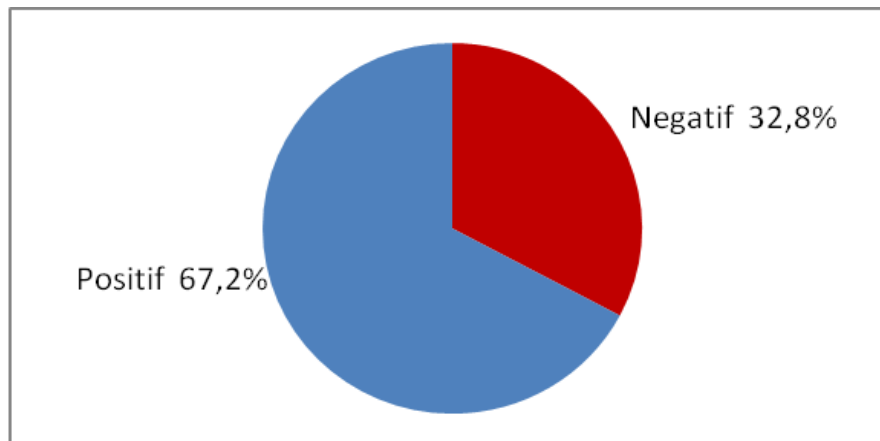
## Hasil

Sejumlah 244 dari target 270 sera tersangka DBD telah dikumpulkan pada penelitian ini. Dari Pontianak diperoleh 95 sera, dari Medan 86 sera dan Jakarta 63 sera. Penderita DBD yang datang ke rumah sakit biasanya setelah mengalami demam beberapa hari.

Pada Gambar 1, tampak proporsi terbanyak penderita DBD yang datang ke rumah sakit adalah pada hari ke-4 demam (29%), diikuti dengan hari ke-6 dan 5 (masing-masing 18,9% dan 18,4%). Hasil uji RT-PCR pada sera tersangka DBD dari Pontianak, Medan dan Jakarta positif dengan rata-rata proporsi diatas 60%. (Gambar 2).



**Gambar 1. Lama Demam Ketika Penderita Datang ke Rumah Sakit**



**Gambar 2. Hasil Uji RT-PCR Terhadap Sampel Tersangka Penderita DBD**

Berdasarkan hasil identifikasi serotipe virus pada sera penderita DBD, keempat serotipe virus dengue bersirkulasi di Pontianak, Medan dan Jakarta. Namun, ada perbedaan pada sebaran serotipe virus.

Di Pontianak, virus yang paling dominan ada-lah dengue serotipe 3, sementara virus serotipe 1,2 dan 4 persentasenya kurang dari 6%. Di Medan

virus yang dominan adalah dengue serotipe 2, diikuti dengan serotipe 3 dan serotipe 1. Sedangkan di Jakarta, virus yang dominan adalah dengue serotipe 3, diikuti dengan serotipe 1 dan serotipe 2.

Dari masing-masing kota juga ditemukan infeksi campuran, yaitu serotipe 1 dengan 2, serotipe 1 dengan 3 dan serotipe 2 dengan 3. (Tabel 1).

**Tabel 1. Hasil Identifikasi Serotipe Virus Dengue pada Hasil Positif RT-PCR Penderita DBD di Pontianak, Medan dan Jakarta**

Serotipe virus	Hasil positif RT-PCR di kota (N, %)		
	Pontianak	Medan	Jakarta
Den-1	3 (3,2)	11 (12,8)	10 (15,9)
Den-2	5 (5,3)	27 (31,4)	9 (14,3)
Den-3	45 (47,4)	19 (22,1)	16 (25,4)
Den-4	1 (1,1)	2 (2,3)	1 (1,6)
Mix Den-1 + Den 2	4 (4,2)	5 (5,8)	1 (1,6)
Mix Den-1 + Den 3	-	1 (1,2)	1 (1,6)
Mix Den-2 + Den 3	3 (3,2)	-	-
Total positif	61	65	38

## Pembahasan

Jumlah kasus DBD yang disajikan pada penelitian ini bukanlah merupakan jumlah keseluruhan kasus DBD yang ada di kota Pontianak, Medan dan Jakarta. Namun merupakan jumlah kasus DBD yang dirawat di rumah sakit selama masa penelitian. Kurangnya jumlah sera yang didapat pada penelitian ini dipengaruhi oleh terbatasnya waktu pengumpulan kasus DBD yang hanya empat bulan. Oleh karena manifestasi klinik infeksi dengue sangat bervariasi, mulai dari tanpa menimbulkan gejala, hingga menimbulkan perdarahan dan syok,<sup>7</sup> maka sera penderita yang dikumpulkan pada penelitian ini merupakan sera dari kasus DBD dengan manifestasi klinik berat, karena disertai manifestasi perdarahan atau dengan gejala klinik yang berpotensi menimbulkan perdarahan.

Pada infeksi dengue, viremia terjadi mulai dari beberapa hari sebelum demam, mencapai puncaknya pada hari pertama dan kedua kemudian mulai turun pada hari ketiga.<sup>13</sup> Jadi, pada awal demam merupakan saat terbaik untuk mendeteksi virus dengue dari spesimen darah penderita. Pada penelitian ini, kebanyakan penderita dirawat di rumah sakit pada hari ke 4-6 demam (Gambar 1). Oleh karena itu dapat dimengerti bila hasil pemeriksaan RT-PCR tidak semua positif (Gambar 2).

Hal yang perlu mendapat perhatian dari hasil penelitian ini adalah sebaran serotipe virus Dengue di Medan, Jakarta dan Pontianak. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa serotipe 1-4 ditemukan pada ketiga kota, sama dengan hasil penelitian yang dilakukan di Jawa tahun 1976-1978<sup>5</sup> maupun pada kejadian luar biasa DBD di Jakarta tahun 2004.<sup>6</sup>

Hasil identifikasi virus yang berupa infeksi campuran dapat menjadi

meragukan (Tabel 1) karena kontaminasi merupakan salah satu penyulit pada pemeriksaan RT-PCR. Namun keraguan dapat dibantah, karena infeksi campuran ternyata juga sudah diidentifikasi pada sampel yang diambil di Jawa pada tahun 1976-1978.<sup>5</sup>

Hal menarik lainnya adalah serotipe virus yang dominan ditemukan dari masing-masing kota. Secara umum virus dengue serotipe 3 adalah yang paling dominan ditemukan di Indonesia.<sup>5,6</sup> Pada penelitian ini, virus dengue serotipe 3 terlihat paling menonjol di Pontianak, berbeda jauh dengan serotipe lainnya. Di Medan, serotipe 2 diidentifikasi paling banyak, diikuti dengan serotipe 3 dan 1. Sementara di Jakarta, virus dengue yang dominan adalah serotipe 3 diikuti dengan serotipe 1 dan 2. (Tabel 1).

Hasil ini menunjukkan bahwa virus dengue serotipe 3 paling banyak memberikan gejala klinik dengan manifestasi perdarahan atau berpotensi menimbulkan perdarahan, begitu juga virus dengue serotipe 2 dan 1.

## Kesimpulan

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa keempat serotipe virus dengue bersirkulasi di Pontianak, Medan dan Jakarta, dengan mayoritas virus dengue serotipe 3 di Pontianak dan Jakarta, serotipe 2 di Medan

## Saran

Selain serotipe, genotipe virus juga dapat berpengaruh terhadap peningkatan jumlah kasus DBD. Oleh karena itu perlu dikaji genotipe virus yang beredar.

## Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Kepala Pusat Penelitian Biomedis dan Farmasi, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian ini.

Kepada teman-teman Hastini, Farida Siburian, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar besarnya atas segala bantuan dan dukungannya untuk kegiatan penelitian di laboratorium.

Kepada para dokter dan paramedis di RSU Soedarso dan Antonius di Pontianak; Rumah Sakit Pirngadi dan Adam Malik di Medan serta Rumah Sakit Koja dan Tarakan di Jakarta penulis mengucapkan terima kasih yang sebanyak-banyaknya atas semua bantuan dan partisipasinya dalam pengambilan sampel sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan baik.

## Daftar Rujukan

1. Pencegahan dan Pemberantasan Demam Berdarah Dengue Di Indonesia, Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, Departemen Kesehatan, 2005.
2. Gubler, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin. Microbiol. Rev.* 1998;**11**:480-496.
3. Gibbons, R. V., and D. W. Vaughn. Dengue: an escalating problem. *BMJ* 2002;**324**:1563-66.
4. World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control, 2nd ed. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 1997.
5. Loroño-Pino, M.A., Cropp, C.B., Farfa' N, J. A., Vorndam, A. V., E. M. Rodri-'Guez-Angulo, Rosado-Peredes, E.P., et al. Common occurrence of concurrent infections by multiple dengue virus serotypes. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1999;**61**(5):725-30.
6. 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. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2006; **100**: 855-62.
7. Malagiye, G.N., Fernando, S., Fernando, S., & Seneviratne, S.L. Dengue viral infections. *Post-grad Med J.* 2004;**80**:588-601.
8. Medin, CL. Chemokine induction by dengue virus infection : Mechanisms and role of viral protein. [Dissertation]. University of Massachusetts. 2005.
9. Cologna, R and Rico-Hesse, R. American Genotype Structures Decrease Dengue Virus Output from Human Monocytes and Dendritic Cells. *Journal Of Virology.* 2003;**77**:3929-38.
10. Departemen Kesehatan RI, 2003. Pencegahan dan Penanggulangan Penyakit Demam Dengue dan Demam Berdarah Dengue. Petunjuk Lengkap Terjemahan dari WHO Regional Publication SEARO No. 9: "Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever " hal. 8.
11. Lemeshow, S., Hosmer Jr, D.W., Klar, J., dan Lwanga, S.K. Besar sampel dalam Penelitian Kesehatan (terjemahan). Gajah Mada University Press. 1990
12. Lanciotti, R., et al. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Journal of Clinical Microbiology.* 1992;**30**(3): 545-551.
13. World Health Organization. Dengue : Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: The Organization, 2009.