

# Perbandingan Tingkat Keparahan Infeksi Sekunder Virus Dengue Pada Keempat Serotipe di Indonesia: *Systematic Review*

Annelin Kurniati<sup>1,2</sup>, Ahmad Fandi<sup>2</sup>, Mardhatillah Sariyanti<sup>2</sup>, Ety Febrianti<sup>2,3</sup>, Debie Rizqoh<sup>2</sup>

## Abstrak

Infeksi sekunder virus dengue dapat menimbulkan manifestasi ringan hingga berat. Sebaran serotipe virus dengue di berbagai daerah berbeda-beda dan seiring waktu dapat mengalami perubahan. Terdapat empat serotipe dengue, yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3 dan DENV-4. **Tujuan:** Mengetahui sebaran serotipe virus di suatu daerah, dan juga dapat menentukan patogenesis penyakit tersebut yang dapat menimbulkan manifestasi berat pada penderita infeksi sekunder. **Metode:** Data yang diambil adalah tingkat keparahan pada infeksi sekunder dan serotipe dengue. Pencarian literatur dilakukan pada PMC dan *chochrane*. Kriteria pencarian dilakukan dengan penggunaan *keyword* (*secondary infection\* OR secondary dengue infection\**) AND (*Dengue Virus\* OR Dengue Infection\* OR Dengue\* OR DENV*) AND (*Serotype\* OR Serogroup*) AND (*severe dengue\* OR severity\* OR severity of illness index\* OR dengue fever\* OR dengue haemorrhage fever\* OR dengue shock syndrome\* OR DF\* OR DHF\* OR DSS\**) AND (*Indonesia\**). **Hasil:** Didapatkan 387 literatur dengan 5 studi yang dilakukan analisis. Hasil analisis tersebut didapatkan bahwa infeksi sekunder lebih sering terjadi pada pasien dengan infeksi dengue berulang dengan serotipe 2 (DENV-2), serotipe 3 (DENV-3) dan serotipe 4 (DENV-4). **Simpulan:** Infeksi sekunder virus dengue serotipe 2 (DENV-2) dan serotipe 3 (DENV-3) yang dapat menimbulkan infeksi dengue derajat berat.

**Kata kunci:** Indonesia, infeksi sekunder, keparahan, serotipe, virus dengue

## Abstract

*Secondary infection with the dengue virus causes mild to severe manifestations. The distribution of dengue virus serotypes varies in various areas and can change over time. There are four dengue serotypes, namely DENV-1, DENV-2, DENV-3 and DENV-4. Objectives: To know the distribution of virus serotypes in an area and determined the pathogenesis of the disease, which can cause severe manifestations in patients with secondary infections. Methods: The data taken is the severity of secondary infections and dengue serotypes. The literature search was performed on PMC and Cochrane. Search criteria were performed using keywords (secondary infection \* OR secondary dengue infection \*) AND (Dengue Virus \* OR Dengue Infection \* OR Dengue \* OR DENV) AND (Serotype \* OR Serogroup) AND (severe dengue \* OR severity \* OR severity of illness index \* OR dengue fever \* OR dengue haemorrhage fever \* OR dengue shock syndrome \* OR DF \* OR DHF \* OR DSS \*) AND (Indonesia \*). Results: Literature study search found 387 literature with five studies conducted the analysis. From the results of the analysis, it was found that secondary infections were more common in patients with recurrent dengue infection with serotype 2 (DENV-2), serotype 3 (DENV-3) and serotype 4 (DENV-4). Conclusion: Secondary infection of dengue virus serotype 2 (DENV-2) and serotype 3 (DENV-3) can cause severe dengue infection.*

**Keywords:** *Dengue Virus, Indonesia, Secondary Infection, Serotype, Severity*

**Affiliasi penulis:** <sup>1</sup>Bagian Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Harapan dan Do'a, Kota Bengkulu, Indonesia <sup>2</sup>Fakultas kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Bengkulu, Indonesia. <sup>3</sup>Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit M.Yunus Bengkulu, Kota Bengkulu, Indonesia.

**Korespondensi:** mardhatillahs@unib.ac.id Telp: 085664924312

## PENDAHULUAN

Demam dengue merupakan infeksi virus dengan kasus tertinggi di wilayah tropis dan subtropis di dunia. Virus tersebut ditularkan oleh nyamuk betina dari spesies *Aedes aegypti*. Virus dengue merupakan *Ribonucleic Acid (RNA) arbovirus* yang terdiri dari empat serotipe, yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4 yang dapat menimbulkan berbagai manifestasi klinis, seperti demam dengue (DD), demam berdarah dengue (DBD), dan sindrom syok dengue (SSD).<sup>1</sup>

Insiden dengue dalam beberapa dekade terakhir meningkat secara drastis. Suatu estimasi terbaru menunjukkan 390 juta penduduk di dunia terinfeksi setiap tahun.<sup>2</sup> Berdasarkan data *World Health Organization* sebelum tahun 1970, pertama kali diketahui hanya 9 negara yang mengalami epidemi dengue berat, namun saat ini infeksi dengue telah menyebar luas hingga 100 negara di wilayah Afrika, Amerika, Mediterania Timur, Asia Tenggara, dan Pasifik Barat. Jumlah kasus infeksi virus dengue meningkat dari 2010 sebanyak 2,2 juta kasus menjadi 3,2 juta kasus pada tahun 2015.<sup>3</sup>

Infeksi sekunder sering terjadi di daerah endemis.<sup>4</sup> Saat terjadi infeksi sekunder maka akan mengakibatkan peningkatan interferon  $\alpha$  pada 1-2 hari setelah demam. Pada akhir fase demam diikuti timbulnya permeabilitas vaskular, peningkatan konsentrasi reseptor IL-2, CD4, CD8 dan interferon  $\gamma$ . Jumlah reseptor TNF, CD8, IL-2, IL-10, TNF  $-\alpha$  dan makrofag berhubungan dengan tingkat keparahan infeksi dengue.<sup>4</sup> Pada anak kurang dari 2 tahun yang lahir dari ibu yang terinfeksi virus dengue dan terjadi infeksi dari ibu ke anak, maka akan terjadi non neutralizing antibodies dalam tubuh anak tersebut akibat adanya infeksi yang persisten. Maka apabila terjadi infeksi virus dengue pada anak tersebut, maka akan langsung terjadi proses enhancing yang akan memacu makrofag terinfeksi dan teraktifasi sehingga mengeluarkan IL-1, IL-6 dan TNF  $\alpha$ .<sup>5</sup>

Infeksi virus dengue di Indonesia terjadi pertama kali sejak tahun 1968 hingga saat ini telah menyebar di 33 provinsi dengan indeks kasus berkisar 1000-2500 petahun.<sup>6</sup> Empat serotipe ditemukan bersirkulasi di Indonesia. Virus dengue serotipe 3 selalu mendominasi dalam menimbulkan manifestasi lebih

berat dibandingkan serotipe lain.<sup>7</sup> Hasil penelitian yang dilakukan Andriyoko *et al* pada tahun 2011 menunjukkan bahwa virus dengue DENV-3 menyebabkan manifestasi lebih berat yang menyebabkan manifestasi klinis berupa DBD dan DD, sedangkan manifestasi berupa SSD tidak terdapat serotipe yang berhasil dideteksi.<sup>8</sup>

Berdasarkan metaanalisis yang dilakukan Soo *et al.*, (2016) didapatkan serotipe 3 dari wilayah Asia Tenggara (SEA) menunjukkan persentase terbesar dari kasus parah pada infeksi primer, sedangkan serotipe 2, 3, dan 4 dari wilayah Asia Tenggara dan serotipe 2 dan serotipe 3 dari daerah non-Asia Tenggara menunjukkan persentase terbesar kasus parah pada infeksi sekunder.<sup>9</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Singla *et al* di India dalam studi kohort yang dilakukan pada 97 pasien didapatkan tingkat keparahan infeksi sekunder 3 kali lipat dibandingkan infeksi primer dalam studi.<sup>10</sup>

Serotipe virus dengue di berbagai daerah berbeda-beda dan menimbulkan manifestasi berat serta dapat berubah dari waktu ke waktu. Oleh karena itu, penting dilakukan identifikasi serotipe virus dengue yang bersirkulasi di suatu daerah secara berkelanjutan terhadap infeksi virus dengue. Tinjauan sistematik ini penting dilakukan untuk mengetahui sebaran serotipe virus di suatu daerah, dan juga dapat menentukan patogenesis penyakit tersebut yang dapat menimbulkan manifestasi berat pada penderita infeksi sekunder. Data tersebut sebagai data dasar untuk menentukan tatalaksana yang tepat pada penderita infeksi virus dengue dengan serotipe tertentu dan menjadi bahan acuan penelitian selanjutnya mengenai genotipe virus dengue dan pengembangan vaksin dengue berbasis strain lokal.

## METODE

Penelitian ini dilakukan melalui pencarian literatur dengan menggunakan database *PMC* dan *Chocrane*. PICO (*Populations, Intervention, Comparison, Outcome*) yang ditentukan berupa P: Pasien infeksi sekunder virus dengue sekunder. I: gejala berat, C: gejala ringan, dan O: Perbandingan tingkat keparahan infeksi sekunder keempat serotipe virus dengue. Kriteria pencarian dilakukan dengan menggunakan *keyword (secondary infection\* OR secondary dengue*

*infection\*) AND (Dengue Virus\* OR Dengue Infection\* OR Dengue\* OR DENV) AND (Serotype\* OR Serogroup) AND (severe dengue\* OR severity\* OR severity of illness index\* OR dengue fever\* OR dengue haemorrhage fever\* OR dengue shock syndrome\* OR DF\* OR DHF\* OR DSS\*) AND (Indonesia\*)*. Kata kunci diakses pada 30 Juni 2020.

Kriteria inklusi pada penelitian ini tahun berupa publikasi dibatasi 5 tahun terakhir, Jurnal yang sesuai PICO, menggunakan Bahasa Inggris, dapat diakses dengan keseluruhan (*full text*), menggunakan data primer dan menggunakan sampel manusia, dilakukan di Indonesia, serta jurnal yang berfokus pada infeksi sekunder, serotipe dengue, tingkat keparahan. Kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah hanya menjelaskan salah satu jenis serotipe.

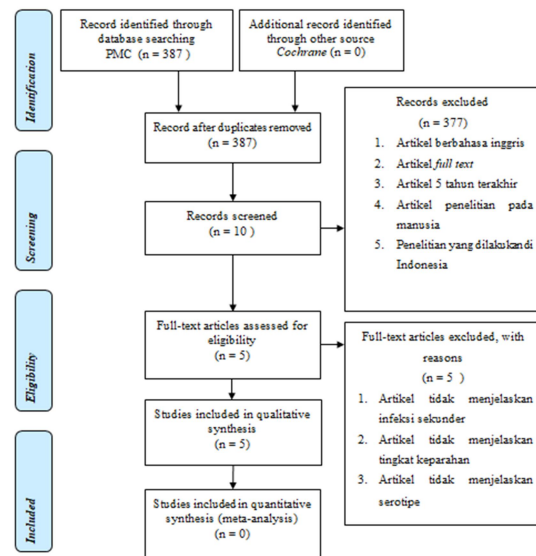
Skринing penentuan literatur dilakukan dengan menggunakan *Prisma 2009 flowchart diagram* dengan cara mengeliminasi jurnal yang terduplikasi, melakukan filter sesuai kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditentukan, skринing judul dan abstrak, serta teks keseluruhan, kemudian dilakukan penilaian kualitas literatur yang terpilih menggunakan *Central for Evidence Based Medicine (CEBM) Critical Appraisal Checklist*. Penilaian kualitas studi penting dilakukan untuk menilai relevansi penelitian berbasis bukti dengan konteks yang dibahas dalam suatu *review*.

## HASIL

Pencarian data dilakukan dengan menggunakan database yaitu *PMC* dan *Cochrane*. Hasil pencarian data didapatkan 387 literatur dengan rincian *PMC* ( $n = 387$ ) dan *Cochrane* ( $n = 0$ ) yang diperoleh dengan memasukkan kata kunci yang sesuai. Selanjutnya peneliti mengeluarkan literatur yang terduplikasi, tidak ditemukan literatur yang terduplikasi. Selanjutnya literatur diseleksi dengan melakukan filter berupa *full text*, jurna berbahasa inggris, penelitian pada manusia, dan 5 tahun terakhir ditemukan, serta penelitian yang dilakukan di Indonesia. Didapatkan 377 literatur yang tidak memenuhi filter sehingga 10 literatur yang tersisa. Kemudian literatur yang tersisa diseleksi dengan menilai *full text*, didapatkan 5 literatur yang tidak sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Selanjutnya, peneliti menggunakan 5 literatur untuk disintesis dan digunakan dalam tinjauan pustaka

sistematik ini. Gambar tahapan pencarian kepustakaan sistematis yang telah dilakukan dapat dilihat pada (Gambar 1).

Semua literatur yang ditemukan merupakan penelitian observasional. Dari kelima literatur tersebut ditemukan 4 literatur dengan desain *cross sectional*.<sup>11-14</sup> dan hanya satu literature yang dilakukan dengan desain *cohort prospective*.<sup>15</sup> Ringkasan literatur tersebut dijelaskan pada (Table 1).



**Gambar 1.** Prisma Flow Chart 200<sup>15</sup>

Berdasarkan hasil penelitian Kosasih et al (2016) yang dilakukan di Jawa Barat didapatkan pasien infeksi sekunder 247 kasus diantaranya DENV 1 (35 kasus), DENV2 (37 kasus), DENV 3 (48 kasus), dan DENV 4 (55 kasus), sebanyak 72 kasus tidak ditemukan jenis serotipe. Dari semua kasus yang teridentifikasi ditemukan 96% pasien infeksi sekunder menimbulkan manifestasi demam berdarah yang berat seperti demam berdarah dengue (DBD) dan syok sindrom dengue (SSD). Infeksi sekunder yang menyebabkan keparahan ditemukan kasus terbanyak pada DENV 3 (7 kasus), DENV 4 (4 kasus), DENV 2 (3 kasus), DENV 1 (2 kasus).<sup>15</sup>

Penelitian yang dilakukan Haryanto *et al* (2016) di Jambi, terdapat 18 kasus teridentifikasi infeksi sekunder virus dengue diantaranya DENV-1 (14 kasus), DENV-2 (2 kasus), DENV-3 (1 Kasus), DENV 4 (1 Kasus). Pada pasien dengan infeksi sekunder dapat menyebabkan derajat keparahan berat yaitu menyebabkan kasus keparahan seperti syok sindrom

dengue (SSD) sebanyak 2 kasus dan demam berdarah dengue (DBD) 8 kasus. 10 kasus lainnya hanya mengalami derajat keparahan ringan seperti demam dengue (DD).<sup>14</sup>

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Megawati *et al* (2017) yang dilakukan di Bali didapatkan sebanyak 161 sampel teridentifikasi serotipe dengue. Ditemukan infeksi sekunder 49 kasus (83,8%) yaitu 35 kasus DENV-1 (81,4%), 23 kasus DENV-2 (88,5%), 61 kasus DENV-3 (82,4), 5 kasus DENV-4 (83,3%). Serotipe 1 ditemukan paling banyak menyebabkan manifestasi DF (60,5%), sedangkan serotipe yang menyebabkan tingkat keparahan paling berat adalah serotipe 2 (53,8%).<sup>13</sup> Berdasarkan penelitian yang dilakukan Wardhani *et al* (2017) yang dilakukan di Surabaya didapatkan infeksi sekunder merupakan kasus yang paling banyak di temukan yaitu sebanyak 49 kasus antara lain 32 kasus DENV-1 (66,7%), 5 kasus DENV-2 (83,3% ), 5 kasus DENV-3 (100 %), 6 kaus DENV-4 (100%), dan 1 kasus infeksi sekunder tidak teridentifikasi serotipenya. Pada Infeksi sekunder lebih dominan menimbulkan manifestasi DBD.<sup>12</sup>

Penelitian yang dilakukan Sasmono *et al* (2019) di Kalimantan Timur, Dari 132 pasien yang teridentifikasi didapatkan 40% infeksi sekunder. Infeksi sekunder ditemukan 14 kasus DD, 37 kasus DBD, 1 kasus SSD. Tingkat keparahan dominan terjadi pada infeksi serotipe 3.<sup>11</sup>

Infeksi sekunder pada lima literatur yang telah ditemukan pada studi ini dijelaskan pada Tabel 2.

**Tabel 2.** Infeksi sekunder

Studi Literatur	n	Infeksi Sekunder
Kosasih <i>et al.</i> (2016) <sup>15</sup>	268	247
Haryanto <i>et al.</i> (2016) <sup>14</sup>	94	18
Megawati <i>et al.</i> (2017) <sup>13</sup>	154	129
Wardhani <i>et al</i> (2017) <sup>12</sup>	79	49
Sasmono <i>et al.</i> (2019) <sup>11</sup>	132	52
Jumlah	727	495

Pada Tabel 2 didapatkan jumlah pasien infeksi sekunder dari 5 literatur tersebut sebanyak 495 pasien dari 727 pasien yang mengikuti penelitian atau 68% pasien teridentifikasi mengalami infeksi sekunder. Pada lima literatur yang ditemukan pada studi ini telah

menjelaskan persebaran serotipe dengue di Indonesia. Persebaran tersebut dapat di lihat pada Tabel 3.

**Tabel 3.** Serotipe virus dengue

Studi Literatur	Serotipe Dengue (DENV)					
	n	1	2	3	4	mix
Kosasih <i>et al.</i> (2016) <sup>15</sup>	268	44	44	52	56	72
Haryanto <i>et al.</i> (2016) <sup>14</sup>	94	62	23	2	5	2
Megawati <i>et al.</i> (2017) <sup>13</sup>	154	43	26	74	6	5
Wardhani <i>et al</i> (2017) <sup>12</sup>	79	48	6	5	6	4
Sasmono <i>et al.</i> (2019) <sup>11</sup>	132	35	14	81	2	0
Jumlah		242	113	214	75	83

Berdasarkan serotipe yang diamati, didapatkan tiga studi yang di lakukan Kosasih *et al* (2016), Megawati *et al* (2017), dan Sasmono *et al* (2019) menemukan infeksi virus dengue serotipe 3 yang paling banyak ditemukan.<sup>11,13,15</sup> Namun hal tersebut berberbeda dengan penelitian yang dihasilkan oleh Haryanto *et al* (2016) dan Wardhani *et al* (2017) yang mendapatkan infeksi virus dengue serotipe 1 yang paling banyak ditemukan.<sup>12,14</sup>

Korelasi antara derajat keparahan infeksi sekunder virus dengue dan serotipe dengue hanya studi Kosasih *et al* yang menyatakan bahwa infeksi sekunder dengan derajat keparahan berat ditemukan pada infeksi serotipe 2, 3, dan 4 (DENV-2, DENV-3 dan DENV-4). Penjelasan Hasil studi tersebut dilihat pada tabel 4.<sup>15</sup>

**Tabel 4.** Keparahan infeksi sekunder dengan serotipe dengue

	n (%)	Serotipe Dengue (DENV)				
		1	2	3	4	mix
Infeksi Sekunder	247 (100)	35 (14,2)	37 (15,0)	48 (18,4)	55 (22,3)	72 (29,1)
DF	192 (77,7)	26	29	31	42	64
DHF	50 (20,2)	7	8	17	12	6
DSS	1 (0,4)	0	0	0	0	1
Tidak diketahui	4 (2,6)	2	0	0	1	1

DF : dengue fever, DHF : dengue haemorrhagic fever, DSS: dengue shock syndrome

**Tabel 1.** Ringkasan literatur yang memenuhi kriteria inklusi

No	Judul	Penulis	Tahun	Desain	Metode	Hasil	Keterbatasan
1	<i>The Epidemiology, Virology and Clinical Findings of Dengue Virus Infections in a Cohort of Indonesian Adults in Western Java</i>	Kosasih H, Alisjahbana B, Nurhayati, et al. <sup>15</sup>	2016	<i>Cohort prospective</i>	Penelitian dilakukan dalam dua fase: dari Agustus 2000 hingga Juni 2004 dan dari September 2006 hingga April 2009. Terdapat 4380 partisipan yang ikut andil sebagai sampel penelitian.	Infeksi sekunder 247 kasus diantaranya DENV 1 (35 kasus), DENV2 (37 kasus), DENV 3 (48 kasus), dan DENV 4 (55 kasus), sebanyak 72 kasus tidak ditemukan jenis serotype. Infeksi sekunder yang menyebabkan keparahan ditemukan pada DENV 3 (7 kasus), DENV 4 (4 kasus), DENV 2 (3 kasus), DENV 1 (2 kasus).	Kurangnya informasi khusus tentang populasi orang dewasa di Bandung
2	<i>The molecular and clinical features of dengue during outbreak in Jambi, Indonesia in 2015</i>	Haryanto S, Hayati RF, Yohan B, et al. <sup>14</sup>	2016	<i>Cross sectional study</i>	Data demografi pasien dicatat. Diagnosis dengue menggunakan NS1 rapid test, Infeksi dengue primer vs sekunder ditentukan dengan menggunakan hasil ELISA	Infeksi sekunder dengue ditemukan 18 kasus yaitu DENV-1 (14/62 kasus), DENV-2 (2/23 kasus), DENV-3 (1/2 Kasus), DENV 4 (1/4 Kasus). Manifestasi klinis Infeksi sekunder didapatkan SSD (2 kasus), DHF (6 kasus) dan didapatkan juga 10 kasus mengalami DF.	Tidak adanya korelasi langsung antara serotipe dan manifestasi klinis
3	<i>Dengue in Bali: Clinical characteristics and genetic diversity of circulating dengue viruses</i>	Megawati D, Masyeni S, Yohan B, et al. <sup>13</sup>	2017	<i>Cross sectional Prospective</i>	Data demografis pasien dicatat. Tes serologis dilakukan menggunakan ELISA. Deteksi DENV dan serotipe dilakukan sesuai dengan protokol Lanciotti et al.	Infeksi sekunder ditemukan 83,8% yaitu 35 kasus DENV-1 (81,4%), 23 kasus DENV-2 (88,5%), 61 kasus DENV-3 (82,4), 5 kasus DENV-4 (83,3%). Serotipe yang menyebabkan tingkat keparahan paling berat adalah serotype 2 (53,8%)	Tidak terdapat korelasi infeksi sekunder dan peningkatan keparahan.
4	<i>Clinical and virologi characteristics of dengue in surabaya</i>	Wardhani P, Aryati A, Yohan B, et al. <sup>12</sup>	2017	<i>Cross sectional study</i>	Data demografis pasien yang memenuhi dicatat. Deteksi IgG dan IgM anti-dengue menggunakan ELISA. RT-PCR real-time digunakan untuk mendeteksi DENV.	Infeksi sekunder merupakan kasus yang paling banyak di temukan antara lain 66,7% DENV-1 (32/48), 83,3% DENV-2 (5/6), 100 % DENV-3 (5/5), 100% DENV-4 (6/6). Infeksi sekunder lebih dominan menimbulkan manifestasi DBD di bandingkan infeksi primer.	Distribusi serotipe tidak sama pada pasien yang diteliti yang menyebabkan hasil bias.
5	<i>Multiple introductions of dengue virus strains contribute to dengue outbreaks in East Kalimantan, Indonesia, in 2015-2016</i>	Sasmono RT, LP Kalalo, Trismiasih S, et al. <sup>11</sup>	2019	<i>Cross sectional study</i>	Semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi direkrut. Sampel serum di uji dengan menggunakan ELISA. RT-PCR Dilakukan untuk menentukan serotipe virus.	Dari 132 pasien, Infeksi primer terdeteksi 60% dan infeksi sekunder 40%. Infeksi sekunder ditemukan 14/35 kasus DF, 37/95 kasus DBD, 1/1 kasus SSD. Tingkat keparahan dominan terjadi pada infeksi serotipe 3.	Tidak adanya data serotipe dan genotipe sebelumnya.

## PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan tinjauan kepustakaan yang bertujuan untuk mengetahui perbandingan tingkat keparahan infeksi sekunder virus dengue terhadap serotipe yang bersirkulasi di Indonesia. Saat ini terdapat empat serotipe yang dikenal secara luas bersirkulasi di Indonesia yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4.<sup>18</sup>

Berdasarkan serotipe yang diamati, didapatkan tiga studi yang dilakukan Kosasih *et al* (2016), Megawati *et al* (2017), dan Sasmono *et al* (2019) menemukan infeksi virus dengue serotipe tiga yang paling banyak ditemukan.<sup>11,13,15</sup> Hal tersebut sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Andriyoko *et al.* (2011) dan Utama *et al* (2019) menemukan serotipe yang dominan bersirkulasi di Indonesia adalah serotipe 3.<sup>8,18</sup> Namun hal tersebut berbeda dengan hasil penelitian yang ditemukan oleh Haryanto *et al* (2016) di Jambi dan Wardhani *et al* (2017) di Surabaya bahwa serotipe 1 yang paling dominan ditemukan.<sup>12,14</sup>

Virus dengue memiliki genom 11 kb yang mengkode tiga protein struktural yaitu *capsid* (C), *pre-membrane* (I), dan *envelope* (E), dan tujuh protein non struktural yaitu NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, dan NS5.<sup>19</sup> Keempat jenis serotipe virus dengue dapat menimbulkan manifestasi klinis yang berbeda. Manifestasi klinis infeksi virus dengue terjadi akibat reaksi tubuh terhadap virus yang menginfeksi. Pada kasus sekunder respon antibodi NS3 merupakan respon antibodi signifikan dan spesifik sebagai protease virus terhadap antigen DENV-2. NS3 adalah target penting untuk sel T manusia. NS1 juga terdeteksi pada kasus infeksi sekunder yang dapat berhubungan dengan kasus DBD, namun pada penelitian NS1 tidak terdeteksi pada kasus primer.<sup>20</sup> NS1 pada DENV dapat menimbulkan kebocoran plasma, koagulasi dan trombositopenia.<sup>21</sup> NS4A, NS4B dan protein E yang disintesis DENV-2 dan DENV-3 dapat meningkatkan induksi sitokin TNF- $\alpha$  yang akan menyebabkan manifestasi berat.<sup>22</sup>

Infeksi virus dengue terdiri dari infeksi primer dan sekunder. Pada infeksi pertama (primer) oleh salah satu dari keempat jenis virus dengue akan menghasilkan kekebalan silang (cross protection) yang berlaku untuk keempat jenis virus dengue, sehingga apabila terjadi infeksi kedua (sekunder) oleh

virus dengue dengan tipe yang sama maka dapat menimbulkan kekebalan seluler (cell mediated immunity) yang dapat bertahan seumur hidup.<sup>23</sup>

Pada infeksi sekunder terdapat Teori Secondary Heterologus Infection dan Antibodi Dependent Enhancement (ADE), apabila seseorang mendapatkan infeksi sekunder oleh satu serotipe virus dengue yang sama (homolous), akan terjadi proses kekebalan yang akan menetralsisir terhadap infeksi serotipe virus dengue tersebut untuk jangka waktu yang lama. Namun ketika orang tersebut mendapatkan infeksi sekunder oleh serotipe virus dengue lainnya (heterologus), maka akan terjadi infeksi yang berat. Akibat adanya *non neutralizing* antibodi Maka partikel kompleks antigen antibodi akan masuk ke sel-sel makrofage lain. Selanjutnya makrofage tersebut akan memproduksi IL-1, IL6, tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) dan platelet activating factor (PAF), akibatnya akan terjadi peningkatan (enhancement) infeksi virus dengue. TNF- $\alpha$  yang terbentuk akan menyebabkan kebocoran dinding pembuluh darah, merembesnya cairan plasma ke jaringan tubuh yang disebabkan kerusakan endothel pembuluh darah.<sup>5</sup> Studi sebelumnya menunjukkan bahwa ditemukan peningkatan kadar TNF- $\alpha$  lebih tinggi pada pasien DBD dibanding pasien DD yaitu terdapat 16 pasien DBD yang mengalami peningkatan TNF- $\alpha$  dan hanya 2 pasien DD yang mengalami peningkatan.<sup>24</sup>

Sebuah tinjauan sistematik juga melaporkan bahwa infeksi sekunder berkaitan dengan terjadinya kasus dengue derajat berat, hasil studi menjelaskan infeksi sekunder sering terjadi DBD, SSD, atau demam berdarah berat dibandingkan DD.<sup>25</sup> Berdasarkan analisis studi yang dilakukan didapatkan bahwa infeksi sekunder virus dengue dapat menyebabkan tingkat keparahan yang berat dengan 96 % pasien infeksi sekunder menyebabkan keparahan.<sup>15</sup> Hasil yang sama juga dilakukan Haryanto *et al.*, (2016) dan Megawati *et al.*, (2017) Infeksi sekunder lebih sering menimbulkan manifestasi klinis berat seperti DBD dan SSD.<sup>13,14</sup>

Selama infeksi sekunder titer antibodi meningkat cepat dan bereaksi cepat terhadap semua jenis flavivirus. Pada infeksi virus dengue serotipe menunjukkan kenaikan titer yang berbeda-beda. Pada DENV-1 dan DENV-3 menunjukkan kenaikan titer

antigen virus mencapai puncak pada 48 jam setelah terinfeksi dan akan bertahan selama 72 jam.<sup>26</sup> Infeksi virus dengue DENV-4 memiliki kecepatan untuk melakukan ikatan dengan kultur sel endotel lebih cepat dari pada infeksi DENV-3 yaitu terjadi peningkatan titer antigen virus pada 4 jam setelah infeksi dan bertahan hingga 72 jam selanjutnya.<sup>26</sup> Pada infeksi virus dengue DENV-2 kemampuan virus melakukan replikasi lebih cepat dari serotipe lain yaitu pada 2 jam setelah terinfeksi sudah terjadi peningkatan titer antigen dan bertahan hingga 72 jam selanjutnya.<sup>26</sup> Terjadinya peningkatan titer antigen yang cepat dan bertahan hingga 72 jam selanjutnya mengakibatkan semakin banyak sel-sel endotel yang rusak sehingga dapat menimbulkan manifestasi klinis berat.<sup>2</sup>

Korelasi antara infeksi sekunder dan serotipe didapatkan bahwa 3 dari 5 studi yang didapatkan menyatakan bahwa pasien infeksi sekunder virus dengue lebih sering ditemukan pada serotipe 2, 3, dan 4.<sup>11,12,15</sup> Hasil tersebut terdapat perbedaan dengan penelitian Haryanto et al (2016) yang mendapatkan serotipe 3, 1, dan 4 yang lebih sering. Namun jumlah sampel yang digunakan terlalu sedikit sehingga belum dapat dijadikan sebagai acuan.<sup>14</sup> Hal tersebut juga dapat terjadi akibat serotipe 1 sering terjadi pada infeksi primer sehingga pasien yang mengalami infeksi sekunder sudah memiliki antibodi jika terinfeksi kembali serotipe 1.<sup>27</sup>

Berdasarkan hasil analisis studi, korelasi antara derajat keparahan infeksi sekunder virus dengue dan serotipe dengue hanya ditemukan satu studi yang menjelaskan yaitu studi yang dilakukan oleh Kosasih et al yang menyatakan bahwa infeksi sekunder dengan derajat keparahan berat seperti DF dan DHF ditemukan pada infeksi serotipe 2, 3, dan 4 (DENV-2, DENV-3 dan DENV-4).<sup>15</sup> Pada penelitian sebelumnya ditemukan serotipe 2 adalah kasus infeksi sekunder yang dapat menyebabkan tingkat keparahan yang fatal seperti demam berdarah dan syok sindrom dengue.<sup>28-30</sup> Penelitian lain yang dilakukan Nunes, P. C. G., et al., 2018 dan Dumre, S. P., et al., 2017 juga menyatakan infeksi sekunder dominan terjadi pada serotipe 2 dan menimbulkan manifestasi yang berat.<sup>31,32</sup> Pada infeksi serotipe 2 terbagi menjadi dua genotipe yaitu genotype amerika dan asia. Pada

genotipe asia lebih sering menyebabkan infeksi sekunder yang berat.<sup>33</sup> Sebuah *systematic review* juga melaporkan hasil yang sama bahwa persentase terbesar kasus parah pada infeksi sekunder di wilayah asia tenggara maupun non asia tenggara ditemukan pada serotipe 2 dan 3.<sup>9</sup>

## SIMPULAN

Infeksi sekunder lebih dominan terjadi kasus dengue dengan derajat keparahan yang berat. Jenis serotipe virus dengue yang didapatkan pada infeksi sekunder lebih banyak ditemukan kasus serotipe 2, 3 dan 4 (DENV-2, DENV-3 dan DENV-4). Infeksi sekunder virus dengue serotipe 2, 3 dan 4 dapat menimbulkan infeksi dengue derajat berat.

## SARAN

Adanya tingkat keparahan yang tinggi pada infeksi sekunder, Maka perlu menjadi timbangan penanganan yang baik bagi pasien yang datang dengan riwayat pernah mengalami infeksi virus dengue.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Murray NEA, Quam MB, Wilder-Smith A. Epidemiology of dengue: Past, present and future prospects. *Clin Epidemiol*. 2013;5(1):299–309.
2. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504–7.
3. *World Health Organization* (WHO). “Dengue control: definition, epidemiology, monitoring and evaluation.” *Dengue Bull* [Internet]. 2018 (diunduh 22 April 2019). Tersedia dari: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
4. Barreiro B, Dorca J, Manresa F, Catalá I, Esteban L, Verdager R, et al. Protected bronchoalveolar lavage in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 1996;9:1500–7.
5. Candra A. Demam Berdarah Dengue: Epidemiologi, Patogenesis, dan Faktor Risiko Penularan Dengue Hemorrhagic Fever: Epidemiology, Pathogenesis, and Its Transmission Risk Factors. *Demam Berdarah Dengue Epidemiol Patog dan Fakt Risiko Penularan*. Aspirator. 2010;2(2):110–9.

6. Karyanti MR, Uiterwaal CSPM, Kusriastuti R, Hadinegoro SR, Rovers MM, Heesterbeek H, *et al.* The changing incidence of Dengue Haemorrhagic Fever in Indonesia: A 45-year registry-based analysis. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):1–7.
7. Setiati TE, Wagenaar JFP, Kruif MD De, Mairuhu ATA. Changing Epidemiology of Dengue Haemorrhagic Fever in Indonesia. *Dengue Bull.* 2006;30:1–14.
8. Andriyoko B, Parwati I, Tjandrawati A, Lismayanti L. Penentuan serotipe virus dengue dan gambaran manifestasi klinis serta hematologi rutin pada infeksi virus dengue dengue virus serotyping and its clinical manifestation and routine haematology in dengue infections. *MKB.* 2011;44(4):253–60.
9. Soo K-M, Khalid B, Ching S-M, Chee H-Y. Meta-analysis of dengue severity during infection by different dengue virus serotypes in primary and secondary infections. *PLoS One.* 2016; 11 (5): e0154760.
10. Singla M, Kar M, Sethi T, Kabra SK, Lodha R, Chandele A, *et al.* Immune response to dengue virus infection in pediatric patients in New Delhi, India--association of viremia, inflammatory mediators and monocytes with disease severity. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(3):e0004497.
11. Sasmono RT, Kalalo LP, Trismiasih S, Denis D, Yohan B, Hayati RF, *et al.* Multiple introductions of dengue virus strains contribute to dengue outbreaks in East Kalimantan, Indonesia, in 2015-2016. *Virology Journal.* 2019;16(93):1–15.
12. Wardhani P, Aryati A, Yohan B, Trimarsanto H, Setianingsih TY, Puspitasari D, *et al.* Clinical and virological characteristics of dengue in Surabaya, Indonesia. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178443.
13. Megawati D, Masyeni S, Yohan B, Lestarini A, Hayati RF, Meutiawati F, *et al.* Dengue in Bali: Clinical characteristics and genetic diversity of circulating dengue viruses. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(5): e0005483.
14. Haryanto S, Hayati RF, Yohan B, Sihite IF, Fahri S, Meutiawati F, *et al.* The molecular and clinical features of dengue during outbreak in Jambi , Indonesia in 2015. *Pathog Glob Health.* 2016; 110(3):119–29
15. Kosasih H, Alisjahbana B, Nurhayati, de Mast Q, Rudiman IF, Widjaja S, *et al.* The epidemiology, virology and clinical findings of dengue virus infections in a cohort of Indonesian adults in Western Java. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(2): e0004390.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA group preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6(7): e1000097.
17. Yamashita A, Sakamoto T, Sekizuka T, Kato K, Takasaki T, Kuroda M. DGV: Dengue genographic viewer. *Front Microbiol.* 2016; 7: 875.
18. Made Susila Utama I, Lukman N, Sukmawati DD, Alisjahbana B, Alam A, Murniati D, *et al.* Dengue viral infection in Indonesia: Epidemiology, diagnostic challenges, and mutations from an observational cohort study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(10): e0007785.
19. Amin HZ, Sungkar S. Perkembangan Mutakhir Vaksin Demam Berdarah Dengue. *eJournal Kedokteran Indonesia.* 2015;1(3):226–33.
20. Valdes K, Alvarez M, Pupo M, Vazquez S, Rodriguez R, Guzman MG. Human dengue antibodies against structural and nonstructural proteins. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2000; 7 (5): 856–7.
21. Chen HR, Lai YC, Yeh TM. Dengue virus non-structural protein 1: A pathogenic factor, therapeutic target, and vaccine candidate. *J Biomed Sci.* 2018;25:58.
22. Bashyam HS, Green S, Rothman AL. Dengue virus-reactive CD8<sup>+</sup> T cells display quantitative and qualitative differences in their response to variant epitopes of heterologous viral serotypes. *J Immunol.* 2006;176(5):2817-24.
23. Nugraheni E, Sulistyowati I. Diagnosis Molekuler Virus Dengue Molecular Diagnosis Dengue Virus. *JK Unila.* 2016;1(2):385–92.
24. Alia M, Iriani Y, Anwar Z, Theodorus T. Kadar tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) sebagai prediktor demam berdarah dengue pada hari ketiga. *Maj Kedokt Sriwij.* 2014;46(3):176–80.



25. Carabali M, Hernandez LM, Arauz MJ, Villar LA, Ridde V. Why are people with dengue dying? A scoping review of determinants for dengue mortality. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1):301.
26. Luh NSE. Replikasi virus dengue pada kultur sel endotel pembuluh darah kelinci. *Bul Vet Udayana*. 2012;1(1):27–34.
27. Fahri S, Yohan B, Trimarsanto H, Sayono S, Hadisaputro S, Dharmana E, *et al*. Molecular Surveillance of Dengue in Semarang, Indonesia Revealed the Circulation of an Old Genotype of Dengue Virus Serotype-1. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(8): e2354.
28. Thein S, Aung MM, Shwe TN, Aye M, Zaw A, Aye K, *et al*. Risk factors in dengue shock syndrome. *Am J Trop Med Hyg*. 1997; 56 (5): 566–72.
29. Guzman MG, Alvarez M, Rodriguez R, Rosario D, Vazquez S, Valdes L, *et al*. Fatal dengue hemorrhagic fever in Cuba. *Int J Infect Dis*. 1997;3(3):130–5.
30. Pawitan JA. Dengue virus Infection : Predictors for severe dengue. *Acta Med Indones*. 2011; 43 (2):129–35.
31. Dumre SP, Bhandari R, Shakya G, Shrestha SK, Cherif MS, Ghimire P, *et al*. Dengue virus serotypes 1 and 2 responsible for major dengue outbreaks in Nepal: clinical, laboratory, and epidemiological features. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(4):1062–9.
32. Nunes PCG, de Filippis AMB, Lima MQ da R, Faria NR da C, de Bruycker-Nogueira F, Santos JB, *et al*. 30 years of dengue fatal cases in Brazil: a laboratorial-based investigation of 1047 cases. *BMC Infect Dis*. 2018 Jul;18(1):346.
33. Vu TTH, Holmes EC, Veasna D, Quy NT, Hien TT, Quail M, *et al*. Emergence of the Asian 1 genotype of dengue Virus serotype 2 in viet Nam: in vivo fitness advantage and lineage replacement in South-East Asia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(7):e757.