

PENELITIAN | RESEARCH

Karakteristik Klinis dan Virologis Penderita Demam Berdarah Dengue di Kota Bandar Lampung

Clinical and Virological Characteristics of Dengue Patients in Bandar Lampung City

Nurminha^{1*}, Tori Rihiantoro¹, Mara Ipa²

¹ Politeknik Kesehatan Tanjung Karang, Jl. Soekarno Hatta No. 6, Kota Bandar Lampung, Indonesia

² Loka Litbangkes Pangandaran, Jl. Raya Pangandaran KM 3, Pangandaran, Indonesia

Abstract. *Clinical symptoms of dengue virus (DENV) infection range from asymptomatic mild dengue fever (DF), more severe dengue hemorrhagic fever (DHF) up to dengue shock syndrome. One of the determinants of dengue infection severity was virus virulence. This study aimed to determine the clinical and virological characteristics of dengue virus infection patients based on the severity degree. A cross-sectional study was conducted in RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, Lampung Province between July-November 2016 with 56 dengue patients as samples selected using purposive sampling. The serological test was done using a rapid diagnostic test. Blood samples for DENV serotype identification were examined using reverse-transcription polymerase chain reaction. Classification of DENV infection severity was obtained from the patient's medical record. The results showed that the most common clinical manifestations were fever, headache, and retro-orbital pain, appearing in all patients from every degree of severity. There were Grade I DHF patients who experienced Myalgia (15.6%) and petechiae (22.2%). Laboratory results showed that thrombocytopenia appeared in every grade, even though 13.3% of grade I patients did not experience it. Secondary infection was found in 92.9% of samples, and all DENV serotype can be detected in 39.2% samples: DENV-1 (46.7%), DENV-2 (6.7%), DENV-3 (26.7%), and DENV-4 (20%). This study concluded that the majority of clinical characteristics in DHF patients are in line with the degree of severity, with the bleeding as the dominant manifestation in patients with grade II-IV. Virological characteristics of DENV-1 are dominant in all patients with DHF grade I-IV.*

Keywords: *dengue virus, serotype, severity, secondary infection, Bandar Lampung*

Abstrak. Manifestasi klinis infeksi virus dengue (DENV) dapat berupa demam dengue (DD), hingga demam berdarah dengue (DBD) dan sindrom syok dengue (DSS). Salah satu determinan keparahan dengue adalah oleh virulensi virus. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan karakteristik klinis dan virologis penderita DBD berdasarkan derajat keparahan. Penelitian deskriptif berbasis rumah sakit dilakukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung dengan rancangan studi *cross sectional*. Sampel sebanyak 56 dipilih dari penderita DBD secara purposive pada bulan Juli-November 2016. Uji serologis menggunakan *rapid diagnostic test* (RDT). Sampel darah diambil untuk penentuan serotipe dengue dengan teknik *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR). Derajat keparahan infeksi virus dengue diperoleh dari penelusuran rekam medis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa manifestasi klinis yang paling sering ditemukan adalah demam, sakit kepala dan nyeri retro-orbital, yang muncul pada semua penderita mulai derajat keparahan DBD. Penderita *grade I* yang mengalami *Myalgia* (15,6%) dan *Petechiae* (22,2%). Hasil uji laboratorium memperlihatkan trombositopenia pada semua derajat keparahan (I-IV), meskipun 13,3% pasien *grade I* tidak mengalaminya. Infeksi sekunder ditemukan sebanyak pada 92,9% sampel. Semua serotipe virus dengue terdeteksi pada 22 sampel (39,2%), yaitu DENV-1 (46,7%), DENV-2 (6,7%), DENV-3 (26,7%), dan DENV-4 (20%). Simpulan dari penelitian ini adalah bahwa karakteristik klinis mayoritas pada penderita DBD sesuai dengan derajat keparahannya dengan manifestasi berupa perdarahan dominan pada penderita *grade II-IV*. Karakteristik virologis DENV-1 dominan pada seluruh penderita DBD *grade I-IV*.

Kata Kunci: virus dengue, serotipe, derajat keparahan, infeksi sekunder, Bandar Lampung

Naskah masuk: 14 April 2020 | Revisi: 26 Oktober 2020 | Layak terbit: 24 November 2020

* Corresponding author. E-mail: nurminha1@gmail.com | Phone: +62 821 8506 3737

PENDAHULUAN

Demam berdarah dengue (DBD) endemis di lebih dari 100 negara, mulai Afrika, Benua Amerika, Mediterania Timur, Asia Tenggara, dan Pasifik Barat. Wilayah Asia Tenggara dan Pasifik Barat adalah yang paling terdampak dan perkembangan kejadian demam berdarah telah meningkat secara dramatis di seluruh dunia dalam beberapa dekade terakhir.¹

Virus dengue termasuk dalam keluarga *Flaviviridae*, ditularkan oleh nyamuk dari genus *Aedes*; terutama *Aedes aegypti*. Ada empat serotipe virus dengue (DENV) yang berbeda secara evolusioner dan terkait secara antigen, yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3 dan DENV-4 menyebabkan penyakit di wilayah tropis dan sub-tropis di seluruh dunia.² Indonesia sebagai salah satu negara endemis DBD, telah mengalami peningkatan insiden 700 kali lipat selama 45 tahun terakhir yaitu sejak tahun 1968.³ Beban penyakit dengue di Indonesia telah berkembang sejak pertama kali dilaporkan tahun 1968, baik dalam angka kejadian maupun geografis dengan beban tahunan lebih dari 750.000 kasus.⁴

Berdasarkan data dari Dinas Kesehatan Provinsi Lampung tahun 2014-2018 kasus DBD tersebar di 15 Kabupaten/Kota di Provinsi Lampung dengan IR per 100.000 penduduk berturut-turut adalah 16,37; 37,24; 74,86; 35,08 dan 34,31. Kasus tertinggi tahun 2018 di Kota Bandar Lampung sebanyak 5.135 kasus dengan kematian 1 orang.⁵ Kondisi terkini, ada tiga provinsi tertinggi dalam kasus DBD di Indonesia. Pada periode Bulan Januari hingga 27 April tahun 2020, tercatat di Provinsi Lampung sebanyak 3.431 kasus, Nusa Tenggara Timur 2.732 kasus dan Jawa Timur 1.761 kasus.⁶ Spektrum manifestasi klinis penyakit dengue sebagai penyakit demam yang disebabkan oleh infeksi virus dengue (DENV) berupa mulai dari gejala asimtomatik atau seperti flu ringan yang dikenal sebagai demam berdarah klasik (DD), ke bentuk yang lebih parah yang dikenal sebagai demam berdarah demam (DBD) dan sindrom syok dengue yang berpotensi fatal (DSS).⁷

Manifestasi klinis dan derajat keparahan dipengaruhi oleh faktor individu dan virulensi virus. Hasil penelitian epidemiologi mengidentifikasi ada beberapa faktor risiko, antara lain usia anak-anak, jenis kelamin perempuan, dengue syok sindrom (DSS), infeksi sekunder dan serotipe virus DENV-2, berkorelasi dengan terjadinya DBD yang parah.⁸ Selain itu pergeseran distribusi serotipe dan genotipe virus dengue dapat berkontribusi pada percepatan jumlah kasus DBD.⁹

Diagnosis infeksi DENV di Indonesia biasanya didasarkan pada presentasi klinis, evaluasi laboratorium umum, dan tes diagnostik cepat. Konfirmasi laboratorium spesifik DENV biasanya tidak dilakukan. Berdasarkan hal tersebut penting penelitian ini dilakukan untuk menentukan karakteristik klinis dan virologis penderita DBD berdasarkan derajat keparahan yang bersirkulasi di Kota Bandar Lampung, Hasil dari penelitian ini dapat dimanfaatkan dalam penatalaksanaan kasus dan sebagai informasi untuk penelitian-penelitian selanjutnya yang terkait dengan penanganan DENV.

BAHAN DAN METODE

Penelitian berbasis rumah sakit ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain penelitian *cross-sectional*. Penelitian dilaksanakan pada Bulan Juli-November 2016, di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Variabel yang dianalisis meliputi karakteristik responden usia dan jenis kelamin, jenis infeksi, manifestasi klinis, jenis serotipe dan keparahan infeksi virus dengue. Populasi penelitian adalah seluruh penderita DBD di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung selama periode pengambilan sampel. Besar sampel adalah total populasi, dengan teknik pengambilan sampel *purposive sampling* yaitu dengan kriteria sampel positif hasil pemeriksaan serologis (*rapid diagnostic test/RDT*) di laboratorium Patologi Klinik RSUD. Dr. H. Abdul Moleoek. Sampel terpilih kemudian diambil serum darahnya untuk diperiksa serotipe DENV. Data karakteristik responden usia dan jenis kelamin, manifestasi klinis dan derajat keparahan diperoleh dari data rekam medis pasien sesuai dengan hasil diagnosis dokter.

Pengambilan Serum

Pengumpulan sampel dilakukan sebagai berikut: sampel diambil dari hasil pemeriksaan pasien DBD dengan hasil *IgG* dan *IgM* positif di laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek (Persetujuan etik dari Poltekkes Tanjung Karang No: LB.02.01/I.1/3098.3/2016). Sampel darah yang diambil oleh petugas laboratorium rumah sakit disentrifuge, kemudian sampel serum tersebut disimpan pada suhu -60°C untuk mempertahankan RNA virus dalam kondisi tetap baik sebelum dilakukan analisis molekuler serotipe virus dengue pada sampel. Pemeriksaan serotipe virus dilakukan di laboratorium Lembaga Penelitian *Eijkman* Jakarta, setelah seluruh sampel terkumpul yaitu di bulan November.

Pemeriksaan RT-PCR

Pemeriksaan serotipe virus dengue pada sampel serum dilakukan di Lembaga Penelitian Eijkman Jakarta, dengan menggunakan *nested* RT-PCR. Pemeriksaan serotipe virus dengue diawali dengan isolasi RNA virus dari sampel serum menggunakan kit ekstraksi total asam nukleat MagNa Pure LC *Nucleic Acid Extraction system* (Roche). RNA virus dengue kemudian digunakan dalam deteksi molekuler virus dengue sekaligus penentuan serotipe virus yang dilakukan dengan *real-time* RT-PCR menggunakan *Simplex™ Dengue RT-PCR assay*.¹⁰

Analisis Variabel

Analisis univariat dan tabulasi silang dilakukan untuk menggambarkan karakteristik antar variabel penelitian meliputi usia, jenis kelamin, manifestasi klinis, hasil pemeriksaan serologis, serotipe DENV terhadap derajat keparahan.

HASIL

Selama periode penelitian di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek diperoleh sampel sebanyak 56 pasien DBD. Namun hasil uji analisis molekuler RT-PCR menunjukkan bahwa terdapat 22 sampel yang menunjukkan hasil deteksi serotipe DENV (Tabel 1).

Distribusi karakteristik responden penderita infeksi virus dengue di Kota Bandar Lampung tahun 2016 didominasi oleh jenis kelamin perempuan sebanyak 53,6%, rentang usia termasuk kategori dewasa (26-45) tahun, jenis infeksi sekunder, manifestasi klinis berupa demam, sakit kepala dan nyeri *retro-orbital* muncul pada semua penderita, derajat keparahan *grade* 1 dengan serotipe DENV-1 (Tabel 1).

Adapun 34 sampel yang tidak muncul serotipe DENV (hasil uji RT-PCR) dimungkinkan karena beberapa hal yaitu rusaknya sampel karena suhu penyimpanan, saat pengiriman dari Provinsi Lampung ke Laboratorium Eijkman di Jakarta dan pada saat pengambilan sampel darah pasien sudah tidak pada periode viremia.

Tabel 2 menunjukkan bahwa manifestasi klinis yang paling sering ditemukan adalah demam, sakit kepala dan nyeri *retro-orbital*, yang muncul pada semua penderita mulai derajat keparahan DBD I-IV. Hanya sebagian kecil pasien *grade* I yang mengalami *myalgia* (15,6%) dan *petechiae* (22,2%) meskipun kedua manifestasi klinis tersebut muncul pada semua penderita di *grade* lain (II-IV). Gejala klinis berupa perdarahan dominan terjadi pada pasien DBD *grade* II-IV, namun ada 1 penderita *grade* I yang

mengalami hematemesis (muntah darah). Syok terjadi pada penderita DBD *grade* III dan IV saja. Hasil pemeriksaan laboratorium memperlihatkan bahwa trombositopenia muncul pada semua penderita DBD *grade* I-IV, meskipun 13,3% pasien *grade* I tidak mengalaminya. Peningkatan hematokrit tidak terjadi pada pasien DBD *grade* IV, dan hanya sedikit terjadi pada *grade* I (26,7%) dan *grade* II (44,4 %).

Tabel 1. Karakteristik Responden Infeksi Virus Dengue di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr.H. Abdul Moeloek Kota Bandar Lampung Tahun 2016

Karakteristik Responden	Total	
	n	%
<i>Jenis kelamin</i>		
Laki-laki	26	46,4
Perempuan	30	53,6
<i>Umur</i>		
Balita (0-5 tahun)	5	8,9
Anak (5-11 tahun)	8	14,3
Remaja (12-25 tahun)	18	32,1
Dewasa (26-45 tahun)	19	33,9
Lanjut usia (46-65 tahun)	5	8,9
Manula (> 65 tahun)	1	1,8
<i>Manifestasi Klinis</i>		
Demam	56	100,0
Sakit kepala	56	100,0
Nyeri Retro-orbital	56	100,0
Myalgia	18	32,1
Petechiae	21	37,5
Perdarahan gusi	13	23,2
Epiktaksis /Mimisan	6	10,7
Hematemesis	5	8,9
Perdarahan Spontan	2	3,6
Kulit Dingin, Lembab Serta Gelisah	5	8,9
Syok berat	3	5,4
Trombosit < 150.000/ uL	2	3,6
Hematokrit (>rerata 38,0%)	50	89,3
	17	30,4
<i>Jenis infeksi</i>		
Primer	4	7,1
Sekunder	52	92,9
<i>Serotipe</i>		
Tidak muncul	34	60,7
DEN-1	11	19,6
DEN-2	1	1,8
DEN-3	7	12,5
DEN-4	3	5,4
<i>Derajat Keparahan</i>		
<i>Grade</i> I	45	80,4
<i>Grade</i> II	9	16,1
<i>Grade</i> III	1	1,8
<i>Grade</i> IV	1	1,8

Distribusi derajat keparahan infeksi DENV *grade* I-IV didominasi oleh penderita dengan jenis infeksi sekunder. Serotipe virus didominasi serotipe DENV-1 untuk derajat keparahan *grade* I, II dan III, sedangkan *grade* II oleh serotipe DENV-1 dan DENV- 3.

Tabel 2. Distribusi Manifestasi Klinis dan Virologis Responden Infeksi Virus Dengue Berdasarkan Derajat Keparahan di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr.H. Abdul Moeloek Kota Bandar Lampung Tahun 2016

Karakteristik Responden	Derajat Keparahan Infeksi Virus Dengue							
	Grade I		Grade II		Grade III		Grade IV	
	n	%	n	%	N	%	n	%
<i>Jenis kelamin</i>								
Laki laki	22	48,9	3	33,3	0	0	1	100
Perempuan	23	51,1	6	66,7	1	100	0	0
<i>Umur</i>								
Balita (0-5 tahun)	3	6,7	2	22,2	0	0	0	0
Anak (5-11 tahun)	6	13,3	0	0	0	0	1	100
Remaja (12-25 tahun)	14	77,8	3	16,7	1	5,6	0	0
Dewasa (26-45 tahun)	16	80,0	4	20,0	0	0	0	0
Lanjut usia (46-65 tahun)	5	11,1	0	0	0	0	0	0
Manula (> 65 tahun)	1	2,2	0	0	0	0	0	0
<i>Manifestasi Klinis</i>								
Demam	45	100	9	100	1	100	1	100
Sakit kepala	45	100	9	100	1	100	1	100
Nyeri Retro-orbital	45	100	9	100	1	100	1	100
Myalgia	7	15,6	9	100	1	100	1	100
Petechiae	10	22,2	9	100	1	100	1	100
Perdarahan gusi	3	6,8	8	88,9	1	100	1	100
Epiktaksis /Mimisan	0	0	5	55,6	1	100	1	100
Hematemesis	1	2,3	2	22,2	1	100	1	100
Perdarahan Spontan	0	0	0	0	1	100	1	100
Kulit Dingin, Lembab Serta Gelisah	0	0	3	33,3	1	100	1	100
Syok berat	0	0	0	0	1	100	1	100
Trombositopenia (trombosit < 150.000/ uL)	39	86,7	9	100	1	100	1	100
Hematokrit (>rerata 38,0%)	12	26,7	4	44,4	1	100	0	0
<i>Jenis Infeksi</i>								
Primer	4	8,9	0	0	0	0	0	0
Sekunder	41	91,1	9	100	1	100	1	100
<i>Serotipe virus dengue</i>								
Tidak muncul	30	66,7	3	33,4	0	0	1	100
DENV-1	7	15,5	3	33,3	1	100	0	0
DENV-2	1	2,2	0	0	0	0	0	0
DENV-3	4	8,9	3	33,3	0	0	0	0
DENV-4	3	6,7	0	0	0	0	0	0
Total	45	100	9	100	1	100	1	100



Gambar 1. Ct value serotipe virus dengue responden di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr.H. Abdul Moeloek Kota Bandar Lampung Tahun 2016

Pemeriksaan serotipe dengan *Real Time PCR* dilakukan dengan amplifikasi asam nukleat hingga 40 siklus. Serotipe virus dengue

terdeteksi melalui siklus amplifikasi (*Ct value*) yang berbeda-beda. Asam nukleat berhasil diamplifikasi sebelum mencapai siklus 40 dengan *Ct value* tertinggi 39,8 (DENV-1) dan *Ct value* terendah 25,4 (DENV-1 dan DENV-3). Hal ini berarti semakin rendah *Ct value* semakin besar kadar asam nukleat dan titer virus dengue dalam sampel sehingga proses amplifikasi lebih cepat. Semakin tinggi *Ct value* semakin rendah asam nukleat dan titer virus dengue dalam sampel sehingga proses amplifikasi lebih lama sampai mendekati 40 siklus. (Gambar 1)

PEMBAHASAN

Penelitian ini mengidentifikasi karakteristik klinis dan serotipe DENV yang bersirkulasi di Kota Bandar Lampung berdasarkan derajat keparahannya. Manifestasi klinis yang banyak ditemukan yaitu demam, sakit kepala, nyeri

retro-orbital, kemudian perdarahan seperti petechiae, hematemesis, dan perdarahan gusi. Kondisi ini sejalan dengan hasil penelitian profil manifestasi klinis pada penderita dengue di Bandung dan Yogyakarta.^{11,12}

Trombositopenia dialami oleh seluruh penderita DBD pada derajat II-IV, serupa dengan hasil penelitian di Yogyakarta, Sumatera dan Vietnam mayoritas penderita mengalami trombositopenia.^{11,13,14} Kondisi ini dijelaskan bahwa trombosit yang turun karena dampak dari supresi sumsum tulang dan peningkatan destruksi trombosit oleh hepar dan limpa akibat respon imun. Salah satu risiko terjadinya perdarahan hebat berhubungan dengan angka trombosit $\leq 50.000/uL$.^{11,15}

Studi ini menunjukkan semua serotipe virus dengue beredar di Kota Bandar Lampung, meliputi DENV-1, DENV-2, DENV-3 dan DENV-4, dengan didominasi oleh serotipe DENV-1. Hal tersebut sesuai dengan hasil studi sebelumnya di beberapa wilayah endemis di Indonesia yang menunjukkan bahwa keempat serotipe beredar di wilayah yang hiperendemik. Hasil penelitian mengkonfirmasi kehadiran yang bersamaan dari empat serotipe DENV.¹⁶⁻¹⁹

Serotipe DENV-1 merupakan serotipe dominan yang diidentifikasi pada studi ini, berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya yang menunjukkan DENV-3 yang mendominasi diikuti oleh DENV-1. Penemuan di Surabaya tahun 2017 memperlihatkan DENV-2 lebih mendominasi¹⁹, meskipun sebelumnya lebih banyak DENV-1 yang ditemukan di tahun 2012. Hasil evaluasi distribusi serotipe DENV menunjukkan bahwa serotipe DENV yang dominan sangat dinamis.²⁰ Pergeseran serotipe DENV yang bersirkulasi penting untuk selalu dimonitor. Hal ini terkait dengan kejadian luar biasa (KLB) DBD. Beberapa hasil penelitian di Asia Tenggara menunjukkan DENV-3 bertanggung jawab terhadap kejadian KLB.²⁰ Meskipun wilayah Pasifik Barat melaporkan bahwa DENV-1 dan DENV-2 bersirkulasi saat terjadi KLB DBD.¹

Berdasarkan karakteristik sampel, penelitian ini menemukan bahwa sebagian besar penderita DENV adalah perempuan pada berbagai tingkatan derajat keparahan (I-III). Studi di India yang meneliti perbedaan gender dalam hasil serologis DBD menunjukkan proporsi seropositif didominasi oleh perempuan ($p < 0.001$).²¹ Berbeda dengan hasil penelitian di Taiwan yang menyebutkan bahwa laki laki lebih berisiko terinfeksi DENV-1 dibandingkan perempuan dan perempuan lebih berisiko terinfeksi DENV-3 dibandingkan laki-laki ($p < 0,05$).²² Perempuan, secara proporsi lebih

banyak dalam sampel dan dapat dijelaskan bahwa kesadaran akan kesehatan lebih baik.²³ Meskipun demikian, proporsi laki-laki yang terinfeksi DENV lebih tinggi dibandingkan perempuan berdasarkan data register nasional Indonesia selama lima tahun berturut-turut.²⁴ Hasil studi ini dan penelitian sebelumnya menunjukkan kedua jenis kelamin dapat terinfeksi DENV.

Selain jenis kelamin, karakteristik responden berdasarkan umur dari penelitian ini melaporkan responden DENV didominasi oleh umur remaja dan dewasa (12-45 tahun) berdasarkan klasifikasi Depkes tahun 2009.²⁵ Konsisten dengan hasil penelitian di sebelumnya yang melaporkan bahwa infeksi DENV di Indonesia cenderung memengaruhi pasien usia produktif dan menunjukkan kecenderungan tidak signifikan pada pasien laki-laki.^{24,26} Hasil serupa di daerah endemis DBD di negara-negara asia menunjukkan sero-prevalensi tinggi terjadi pada usia dewasa.²⁷ Penelitian berbasis rumah sakit bergantung pada populasi yang mencari perawatan sehingga tidak dapat merefleksikan kondisi populasi yang terinfeksi sebenarnya.²¹ Meskipun diperlukan studi lebih lanjut terkait gender dalam infeksi virus dengue, hasil penelitian dengan pria lebih berisiko terpapar dikaitkan dengan mobilitas terinfeksi saat di tempat kerja atau saat bepergian.²⁸

Derajat keparahan *grade* I atau kategori demam dengue (DD) merupakan derajat keparahan yang paling banyak ditemukan dalam hasil studi ini. Studi multisenter terkait pengawasan demam akut pada anak-anak Asia menunjukkan kejadian sebesar 11,4%. Studi di Bandung, Indonesia menunjukkan 17,4 % kasus demam disebabkan oleh infeksi DENV dengan tingkat keparahan mulai dari DD ke dengue shock syndrome (DSS).²⁹ Hasil studi ini menggambarkan dominasi DENV-1 pada derajat keparahan I, sejalan dengan adanya hubungan dominasi DENV-1 dengan manifestasi DBD ringan yang telah diamati dalam penelitian di Jambi.³⁰

Hasil pemeriksaan serologis pada pasien dalam studi ini menunjukkan infeksi sekunder mendominasi pada semua derajat keparahan. Derajat keparahan *grade* I atau DD lebih dari separuhnya merupakan infeksi sekunder, sedangkan pada *grade* II dan III seluruhnya infeksi sekunder. Hasil penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa kasus infeksi sekunder lebih rentan menjadi parah ($p < 0,15$), kasus parah cenderung oleh DENV-1 dan DENV-3.^{31,20} Sejalan dengan hasil penelitian di China yang melaporkan bahwa tingkat viremia lebih tinggi pada pasien dengan antibodi *IgM* negatif

dibandingkan pada pasien dengan *IgM* positif. Hal ini dijelaskan bahwa kehadiran antibodi *IgM* spesifik virus dengue membantu pembersihan virion melalui penyerapan fagosit.³² Hasil meta-analisis terkait jenis infeksi dan keparahan DENV menjelaskan bahwa infeksi sekunder oleh masing-masing serotipe menunjukkan persentase kasus keparahan yang lebih besar dibandingkan dengan infeksi primer. Hal ini memperkuat bukti bahwa peningkatan *antibody dependent enhancement* (ADE) selama infeksi sekunder merupakan hal yang menyebabkan infeksi lebih parah.

Hasil penelitian sebelumnya yang menghubungkan tingkat viremia dengan manifestasi klinis DBD menunjukkan bahwa keparahan berat terjadi pada kasus DENV ganda. Kasus infeksi ganda DBD dengan DENV-3, titer virus lebih tinggi dibandingkan DEN-2 dan DEN-1 lebih tinggi dari DEN-2 (pada nilai Ct).³³ Namun studi ini tidak mengamati korelasi titer serotipe DENV terhadap manifestasi klinis, sehingga hasil studi ini tidak dapat menggambarkan keterkaitan antara *Ct value* dengan keparahan DENV. Hal ini dapat dijelaskan bahwa keterkaitan keparahan dengan jenis infeksi tidak hanya dipengaruhi oleh titer virus namun juga banyak faktor lain. Strain virus dan wilayah yang hiperendemisitas dapat berkontribusi terhadap kasus infeksi ganda DENV dan mungkin mendasari keparahan penyakit.^{34,35}

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, antara lain jumlah sampel yang sedikit karena durasi waktu penelitian dan rendahnya positivitas RT-PCR DENV. Hal ini terjadi dapat disebabkan karena kejadian infeksi virus dengue sekunder yang lebih banyak daripada infeksi virus dengue primer pada sampel penderita yang diperiksa sehingga waktu viremia lebih singkat.

KESIMPULAN

Karakteristik klinis mayoritas pada penderita DBD *grade* I berupa demam, sakit kepala, dan nyeri retro-orbital, sedangkan perdarahan hanya petechiae dan hematemesis. Pada penderita DBD *grade* II-IV, manifestasi klinis berupa perdarahan dan syok mendominasi. Keempat serotipe virus bersirkulasi dengan DENV-1 dominan pada seluruh penderita DBD *grade* I-IV.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Bapak Tedjo Sasmono, Ph.D dan Tim Dengue dari LBM Eijkman Jakarta, yang telah membantu peneliti untuk pemeriksaan serotipe virus dengue. Terima kasih kepada Mara Ipa yang telah

memberikan masukan berharga dan terselesaikannya naskah ini.

KONTRIBUSI PENULIS

Semua penulis kontributor utama dalam artikel ini. Semua penulis dalam artikel ini telah berkontribusi sesuai dengan keparannya, sebagai berikut :

Konseptualisasi	: NM, MI
Investigasi	: NM, TR
Kurasi data,	: NM, TR
Metodologi,	: NM, MI
Proyek Manajemen	: NM, TR
Pengawasan,	: NM, MI
Visualisasi	: MI
Validasi	: NM, MI
Menulis pembuatan draft	: NM, MI
Menulis, Mengkaji dan mengedit	: NM, TR, MI

DAFTAR RUJUKAN

1. WHO. Dengue and severe dengue, Factsheet117: World Health Organization. Factsheet117. 2017. available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>. cited March 3rd 2020.
2. Halstead SB. Recent Advances in Understanding Dengue. F1000 Res 2019. 2019; Vol 8. doi:10.12688/f1000research.19197.1.
3. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Info Datin-Situasi-Demam-Berdarah-Dengue. 2018.
4. Wahyono TYM, Nealon J, Beucher S, Prayitno A, Moureau A, Nawawi S et al. Indonesian dengue burden estimates: review of evidence by an expert panel. *Epidemiol Infect*. 2017; 145(11):23. <https://doi.org/10.1017/S0950268817001030> PMID: 28545598.
5. Dinas Kesehatan Kota Bandar Lampung. Profil Kesehatan Kota Bandar Lampung. 2015.
6. CNN Indonesia [Internet]. Kasus DBD di Indonesia. 2020. <https://www.cnnindonesia.com/nasional/20200712091335-20-523662/>. [cited March 1st 2020].

7. WHO. Dengue and Severe Dengue. 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue> [cited April 5th 2020].
8. Xu C, Pang J, Hsu JP, Leo YS LD. Differences in clinical features and dengue severity between local and migrant Chinese with dengue infection in Singapore. *PLoS ONE* 1. 2018; 3(8): e020.
9. Suppiah J, ChingS-M, Amin-Nordin S, Mat-NorL-A, Ahmad-Najimudin N-A, Low GK-K E. Clinical manifestations of dengue in relation to dengue serotype and genotype in Malaysia:A retrospective observational study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018; 12(9):e000: 1–20.
10. Sasmono, R. Tedjo, Aryati Aryati, Puspa Wardhani, Benediktus Yohan, Hidayat Trimarsanto, Sukmal Fahri, Tri Y. Setianingsih and FM. Performance of Simplexa Dengue Molecular Assay Compared to Conventional and SYBR Green RT-PCR for Detection of Dengue Infection in Indonesia. *PLoS One*. 2014; 9 (8): e10.
11. Yulianto A, Laksono IS, Juffrie M. Faktor Prognosis Derajat Keparahan Infeksi Dengue. *SariPediatri*. 2016; Vol 18(3). doi:<http://dx.doi.org/10.14238/sp18.3.2016.198-203>.
12. Handayani I, Indrati AR, Alam A. Profil Manifestasi Klinis dan Laboratoris Pasien Dengue Bayi yang Menjalani Rawat Inap di RSUP. DR. Hasan Sadikin Bandung. *SariPediatri*. 2017; Vol 19(3). doi:[10.14238/sp19.3.2017.119-26](http://dx.doi.org/10.14238/sp19.3.2017.119-26).
13. Hung N, Lei H-Y, Lan N, Lin Y-S, Huang K-J, Lien L dkk. Dengue hemorrhagic fever in infants: a study of clinical and cytokine profiles. *J Infect Dis* 2. 2004; 004;189:22.
14. Mariko R, Rezeki S H. Profil klinis, laboratorium, dan serologi infeksi virus dengue pada bayi. *SariPediatri*. 2015; 16(6). doi:<http://dx.doi.org/10.14238/sp16.6.2015.441-6>.
15. Soegijanto S, Budiyanto, Kartika, Taufik A. Update management of dengue complication in pediatric. *Ind J Trop Infect Dis*. 2011; 2:1-11.
16. 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).
17. Sasmono RT, Wahid I, Trimarsanto H, Yohan B, Wahyuni S, Hertanto M et al. Genomic analysis and growth characteristic of dengue viruses from Makassar, Indonesia. *Infect Genet Evol*. 2015; Jun; 32: 165–177.
18. 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.
19. 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):e017.
20. Utama IMS, 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. 2019; 19: 1–19.
21. A Chakravarti, P Roy, S Malik, O Siddiqui PT. Study on gender-related differences in laboratory characteristics of dengue fever. *Indian J Med Microbiol*. 2016; 34: 82–84.
22. Chang CJ, Chen CS, Tien CJ, Lu MR. Epidemiological, clinical and climatic characteristics of dengue fever in Kaohsiung City, Taiwan with implication for prevention and control. *PLoS One*. 2018. doi:[10.1371/journal.pone.0190637](http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0190637).
23. Prasith N, Keosavanh O, Phengxay M, Stone S, Lewis HC, Reiko Tsuyuoka C et al. Assessment of gender distribution in dengue surveillance data, the Lao People's Democratic Republic. *WPSAR*. 2013; Vol 4, No. doi:[10.5365/wpsar.2012.3.4.020](http://dx.doi.org/10.5365/wpsar.2012.3.4.020).
24. Kementerian Kesehatan Indonesia. Situasi DBD di Indonesia. Info Datin [Internet]. 2016.
25. Amin M Al, Juniati D. Klasifikasi Kelompok Umur Manusia Berdasarkan Analisis Dimensi Fraktal Box Counting Dari Citra Wajah Dengan Deteksi Tepi Canny. *J Ilm Mat*. 2017; Vol 2(6).
26. ChangC-J, ChenCS, Tien C-J LM-R. Epidemiological,clinical and climatic characteristics of dengue fever in Kaohsiung City,Taiwan with implication for prevention and control. *PLoS ONE*. 2018; 13(1):e019.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190637>.
27. Chew CH, Woon YL, Amin F, Adnan TH, Wahab AHA, Ahmad ZE et al. Rural-urban comparisons of dengue seroprevalence in Malaysia. *BMC Public Heal*. 2016; 16(1):824.
28. Anker M AY. Male–female differences in the number of reported incident dengue fever

- cases in six Asian countries. *West Pacific Surveill Response J WPSAR*. 2011; 2(2):17.<https://doi.org/10.5365/WPSAR.2011.2.1.002> PMID: 23908884.
29. Kosasih H, Alisjahbana B, de Mast Q, Rudiman IF, Widjaja S, Antonjaya U 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):e000.<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004390> PMID: 26872216.
30. Haryanto S, Hayati RF, Yohan B, Sijabat L, Sihite IF, Fahri S et al. The molecular and clinical features of dengue during outbreak in Jambi, Indonesia in 2015. *Pathog Glob Heal*. 2015; 2016:1–11.
31. Guzman MG, Alvarez M HS. Secondary infection as a risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: an historical perspective and role of antibody-dependent enhancement of infection. *Arch Virol*. 2013; 158(7):144.
32. Cao J, Deng H, Ye L, Ma X, Chen S, Sun X et al. Epidemiological and clinical characteristics of Dengue virus outbreaks in two regions of China, 2014–2015. *PLoS ONE*. 2019; 14(3):e021.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213353>.
33. Chastel C. Eventual role of asymptomatic cases of dengue for the introduction and spread of dengue viruses in non-endemic regions. *Front Physiol*. 2012; 3 MAR: 1–4.
34. Lardo S, Utami Y, Yohan B, Tarigan SM, Santoso WD, Nainggolan L et al. Concurrent infections of dengue viruses serotype 2 and 3 in patient with severe dengue from Jakarta, Indonesia. *Asian Pac J Trop Med*. 2016; 9:134–40.
35. Yung C, Lee K, Thein T, Tan L, Gan VC, Wong JGX et al. Dengue Serotype-Specific Differences in Clinical Manifestation, Laboratory Parameters and Risk of Severe Disease in Adults, Singapore. *Am J Trop Med Hyg*. 2015; 92: 999–1005.

