

12-30-2007

Epidemiologi Dan Diagnosis Dengue Di Indonesia

Zilhadia Zilhadia

Program Studi Farmasi FKIK UIN Syarif Hidayatullah, zilh60@yahoo.com

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/mik>

Recommended Citation

Zilhadia, Zilhadia (2007) "Epidemiologi Dan Diagnosis Dengue Di Indonesia," *Majalah Ilmu Kefarmasian*: Vol. 4 : No. 3 , Article 1.

DOI: 10.7454/psr.v4i3.3809

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/mik/vol4/iss3/1>

This Original Article is brought to you for free and open access by the Faculty of Pharmacy at UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Majalah Ilmu Kefarmasian by an authorized editor of UI Scholars Hub.

EPIDEMIOLOGI DAN DIAGNOSIS DENGUE DI INDONESIA

Zilhadia

Program Studi Farmasi FKIK UIN Syarif Hidayatullah

ABSTRACT

Dengue fever/DF) and dengue hemorrhagic fever/DHF is a global public health problem that occurred in tropical and subtropical region. Epidemic dengue occurs every year, and it continues to be a major health problem in Indonesia. Due to its asymptomatic nature, a reliable, rapid and accurate dengue diagnosis is needed. Dengue diagnosis method based on molecular dengue virus properties and it will be developed by researcher. Dengue rapid test is newly method. This article explaine about dengue epidemiology, molecular dengue virus properties, clinical diagnosis, serology diagnosis and progress research of dengue virus.

Key words: *Dengue, diagnosis, epidemiology, molecular dengue.*

PENDAHULUAN

Walaupun dengue adalah penyakit yang sangat tua (telah ada sejak abad ke 18) namun pembahasan dan penelitian tentang dengue tetap menarik. Hal ini disebabkan karena hampir setiap tahun terjadi wabah dengue dan tidak jarang di suatu provinsi mencapai Kejadian Luar Biasa. Virus dengue termasuk genus *Flavivirus*, famili *Flaviviridae*. Ada 4 serotipe virus dengue yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4. Semua serotipe tersebut dapat menyebabkan demam dengue dan demam berdarah dengue.

Penyakit demam dengue (DD) dan demam berdarah dengue (DBD) merupakan masalah global (World Health Organization). Keadaan darurat demam berdarah dengue sebagai masalah kesehatan global pada akhir

abad dua puluh disebabkan adanya perubahan ekologi dan demografi. Penyakit tersebut mempunyai wilayah endemik di Asia Tenggara, Amerika, Pasifik Barat, Afrika, dan Mediterania Timur. Kenyataannya, terdapat lebih dari dua perlima total populasi dunia menempati area yang rentan terhadap penyakit dengue (Gusman, Gustavo, 2004; Gibbons, Vaughn, 2002).

Penyakit DBD juga merupakan masalah kesehatan di Indonesia. Seluruh wilayah di Indonesia mempunyai resiko terjangkit penyakit demam berdarah dengue karena baik virus penyebab maupun nyamuk penularnya sudah tersebar luas di perumahan penduduk maupun fasilitas umum di seluruh Indonesia. Berdasarkan laporan yang ada sampai saat ini penyakit demam berdarah dengue sudah menjadi masalah yang

Corresponding author : E-mail : zilh60@yahoo.com

endemis pada 122 daerah tingkat II, 605 daerah kecamatan dan 1800 desa/kelurahan di Indonesia (Darmowandono, 2006).

Menurut Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Departemen Kesehatan, pada tahun 2005 terdapat sebanyak 67.744 orang terjangkit DBD dengan jumlah korban meninggal dunia sebanyak 934 orang. Meningkatnya jumlah kasus dan wilayah yang terjangkit, disebabkan karena semakin baiknya sarana transportasi penduduk, adanya pemukiman baru, kurangnya kesadaran masyarakat terhadap pembersihan sarang nyamuk. Virus dengue yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* (sebagai vektor utama) dan *Aedes albopictus*, mempunyai vektor hampir di seluruh daerah di Indonesia serta adanya empat tipe virus yang bersirkulasi sepanjang tahun (Kristina *et al*, 2004; Centers for Disease Control and Prevention, 2005).

Penyakit DBD sering salah diagnosis dengan penyakit lain seperti flu atau tipus. Hal tersebut disebabkan karena infeksi virus dengue yang menyebabkan DBD bisa bersifat asimtomatik atau tidak jelas gejalanya. Oleh karena itu diperlukan kejelian pemahaman tentang perjalanan penyakit infeksi virus dengue, patofisiologi, dan ketajaman pengamatan klinis. Dengan pemeriksaan klinis yang baik dan lengkap, diagnosis DBD serta pemeriksaan penunjang (laboratorium) dapat membantu terutama bila gejala klinis kurang

memadai. Salah diagnosis ataupun kurang cepatnya diagnosis dapat menyebabkan kematian karena itu sangat penting untuk mendiagnosa DBD dengan cepat dan tepat.

Diagnosis infeksi virus dengue dapat dilakukan secara tepat setelah melalui uji serologi di laboratorium. Hal ini bergantung kepada isolasi virus, deteksi antigen virus, RNA dalam serum atau jaringan atau pada deteksi antibodi spesifik dalam serum pasien.

Lima uji serologi dasar yang dapat digunakan untuk diagnosis infeksi dengue yaitu *hemagglutination-inhibition* (HI), *complement fixation* (CF), *immunoglobulin M (IgM) capture enzyme-linked immunosorbent assay* (MAC-ELISA) dan *indirect immunoglobulin G (IgG) ELISA*. Paling umum dipakai adalah MAC-ELISA. Dengan uji ini akan diketahui kandungan IgM dalam serum pasien. Uji MAC-ELISA mempunyai sensitivitas yang lebih rendah. Tapi uji ini lebih sederhana karena hanya memerlukan satu serum akut saja (Gubler, Duane, 1998). Di Indonesia telah dilakukan penelitian tentang teknik deteksi virus dengue tipe 2 dengan cara hibridisasi *in situ* (Radji *et al*, 1999). Deteksi terbaru dengue dan saat ini telah berkembang pesat adalah deteksi dengue dalam bentuk kit.

EPIDEMIOLOGI

Sebanyak dua setengah sampai tiga milyar penduduk dunia tinggal di daerah urban beriklim tropis dan

subtropis infeksi virus
100 juta ka
terjadi dan
berdarah d
Kasus yan
terjadi d
sampai 3,5

Lapora
dari suatu p
dan didug
pada tahu
benua yai
rika Utara
hampir be
tersebut m
dan vektor
luas di da
dari 200 ta
epidemiol
penyakit se
illness) ter
gejala peny
(Chinese en
toms and r
sekali dipu
dinasti Ch
tersebut
Dinasti Ta
masa Din
Masehi) (C
and Preven
1998).

Demar
pertama ka
di Manila,
1954 dan m
an tahun
(Gubler, I
dengue di
perang du

subtropis yang beresiko terhadap infeksi virus dengue. Diperkirakan 100 juta kasus demam dengue telah terjadi dan 500 ribu kasus demam berdarah dengue terjadi di dunia. Kasus yang menimbulkan kematian terjadi di negara-negara Asia 0,5 sampai 3,5% (Malavige *et al*, 2004).

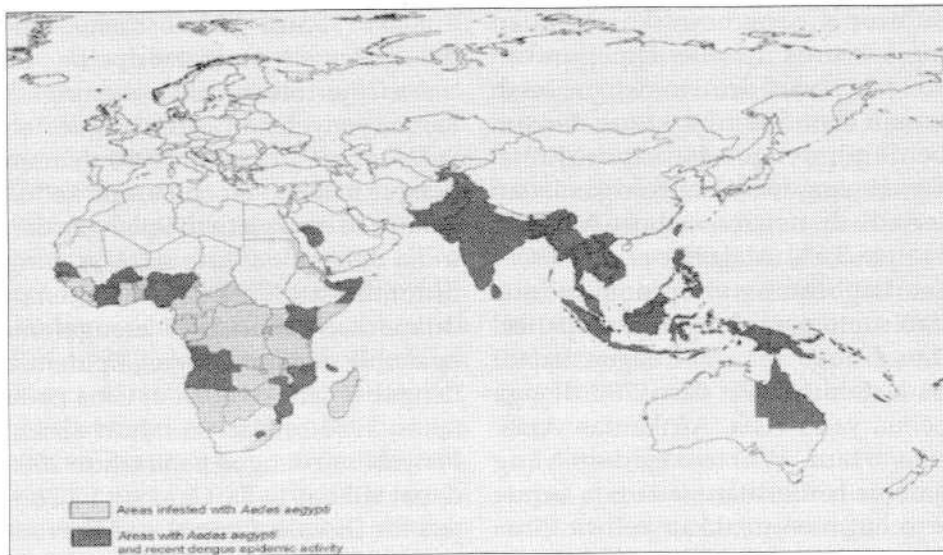
Laporan awal epidemi serius dari suatu penyakit yang kompatibel dan diduga sebagai dengue terjadi pada tahun 1779 dan 1780 di tiga benua yaitu Asia, Afrika dan Amerika Utara. Waktu kejadian yang hampir berdekatan pada tiga benua tersebut menunjukkan bahwa virus dan vektornya telah tersebar secara luas di daerah tropis selama lebih dari 200 tahun. Deskripsi klinis dan epidemiologis pertama mengenai penyakit serupa dengue (*dengue like illness*) terdapat pada ensiklopedia gejala penyakit dan pengobatan Cina (*Chinese encyclopedia of disease symptoms and remedies*) yang pertama sekali dipublikasikan pada periode dinasti Chin (265-420M). Dokumen tersebut diperbaiki pada masa Dinasti Tang (10 Masehi) dan pada masa Dinasti Sung Selatan (992 Masehi) (Centers for Disease Control and Prevention, 2005; Gubler, Duane, 1998).

Demam berdarah dengue terjadi pertama kali di Asia Tenggara adalah di Manila, Filipina pada tahun 1953-1954 dan menyebar pada pertengahan tahun 1970, termasuk Indonesia (Gubler, Duane, 1998). Pandemi dengue dimulai di wilayah ini setelah perang dunia kedua dan kemudian

tersebar secara global. Kasus epidemik dengan multiserotipe (*hyperendemicity*) frekuensinya meningkat karena penyebaran virus dengue dan vektornya. Pada tahun 1980 demam dengue meluas kembali untuk kedua kalinya di Asia yaitu di Srilangka dan India dengan *multiple serotype* yang didominasi oleh DEN-3. Pakistan dilaporkan tahun 1994 mengalami epidemik demam dengue. Epidemik dengue terjadi kembali di Cina pada tahun 1980 setelah 35 tahun absen. Penyebaran dengue pada tahun 2006 dapat dilihat pada Gambar 1 (Centers for Disease Control and Prevention, 2005).

Menurut Siler dkk laporan awal epidemi serius dengue yang terjadi pada tahun 1779 adalah di Batavia (sekarang Jakarta) (Henchal *et al*, 1990). Namun ada juga laporan yang menyebutkan bahwa penyakit DBD pertama kali di Indonesia ditemukan di Surabaya pada tahun 1968, akan tetapi konfirmasi virologis baru didapat pada tahun 1972. Sejak itu penyakit tersebut menyebar ke berbagai daerah, sehingga sampai tahun 1980 seluruh propinsi di Indonesia kecuali Timor-Timur telah terjangkit penyakit. Sejak pertama kali ditemukan, jumlah kasus menunjukkan kecenderungan meningkat baik dalam jumlah maupun luas wilayah yang terjangkit dan secara sporadis selalu terjadi Kejadian Luar Biasa (KLB) setiap tahun (Kristina *et al*, 2004).

Sejak tahun 1968 kejadian luar biasa dengue di Indonesia terus



Gambar 1. Peta distribusi dengue di dunia pada tahun 2006 [Sumber: U.S. Centre for Disease Control and Prevention/CDC].

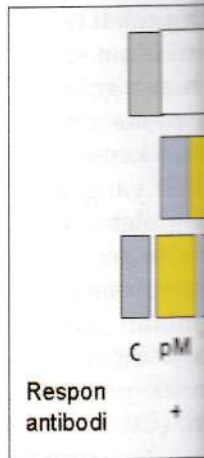
mengalami peningkatan. Dilaporkan lebih dari 50.000 kasus dengue dan 603 kasus mengalami kematian awal tahun 2004. Serotipe yang teridentifikasi di Jakarta pada tahun 2004 tersebut adalah DEN-3 sebagai serotipe yang dominan. Berikutnya berturut-turut adalah DEN-4, DEN-2 dan DEN-1 (Suwandono *et al*, 2005).

TINJAUAN MOLEKULAR VIRUS DENGUE

Virus dengue termasuk genus flavivirus famili Flaviviridae. Sejarah penelitian flavivirus berkembang setelah adanya publikasi sekuen genom virus *Yellow Fever* (YF) yang diperoleh dari kloning *cDNA strain 17D Vaccine*. Sejak itu telah ditentukan 20 golongan flavivirus, diantara-

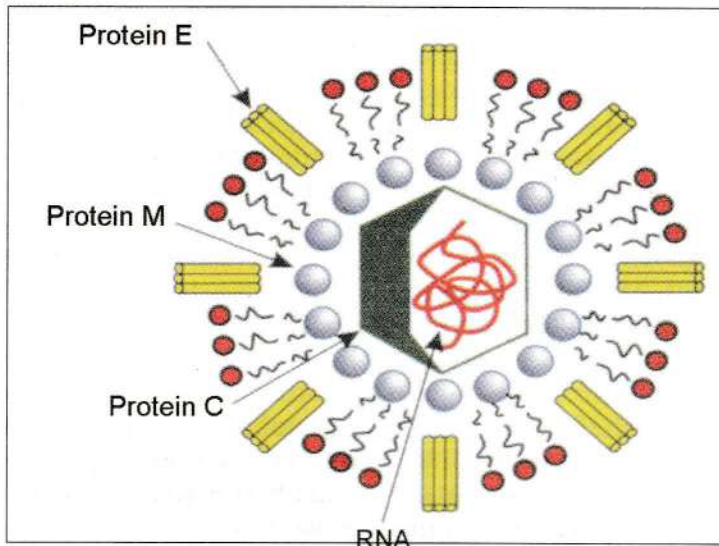
nya *Japanese encephalitis* (JE), *St Louis encephalitis* (SLE), *Tick-borne encephalitis* (TBE), dan *West Nile* (WN) (Holmes *et al*, 1999; Chang, 1997).

Flavivirus mengandung genom untai tunggal RNA dengan struktur yang relatif sederhana. Panjang genom virus sekitar 11 kb. *Open Reading Frame* (ORF) tunggal pada RNA mensintesis langsung sebuah poliprotein panjang (3411 asam amino). Poliprotein dipotong oleh virus dan enzim protease sel inang untuk menghasilkan 10 protein virus yang terbagi dalam 2 kelompok yaitu protein struktural dan protein non-struktural. Protein struktural terdiri dari protein amplop (*Envelope/E*), protein membran (*membrane/M*) dan protein kapsid (*Capsid/C*) (Gambar2). Protein nonstruktural terdiri 7 bagian yaitu protein NS1, NS2a, NS2b, NS3,

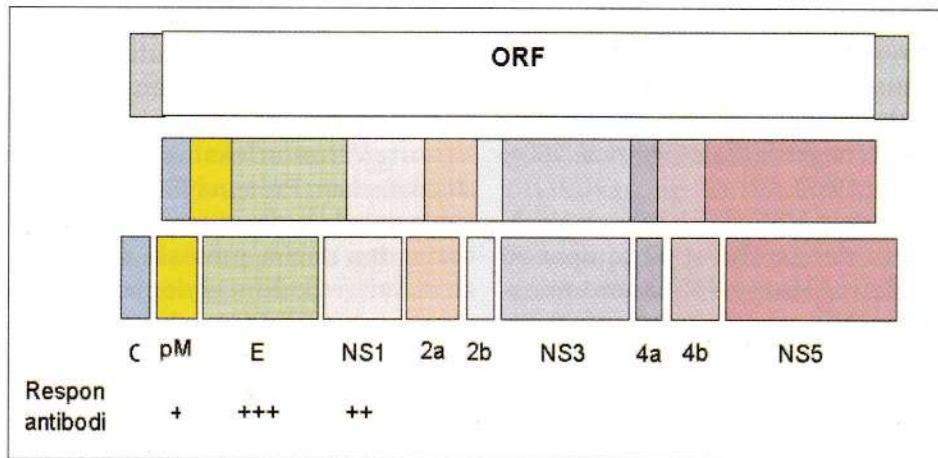


Gambar 3. Struktur protein struktural dan non-struktural. ORF dan enzim protease

NS4a, NS4b, dan NS4c. Setiap protein memiliki fungsi yang berbeda-beda. Respon tertinggi



Gambar 2. Struktur virus dengue.
[Sumber: Pham Van Ty & Nguyen Lan Dung, 2006]



Gambar 3. Struktur skematis genom flavivirus dan respon protein virus terhadap antibodi. ORF ditranslasi menjadi protein tunggal yang dipotong oleh virus dan enzim protease sel inang menghasilkan 9 protein [Sumber : Rothman, 2004].

NS4a, NS4b, dan NS5 (Gambar 3). Setiap protein mempunyai respon yang berbeda terhadap antibodi. Respon tertinggi adalah protein E, diikuti oleh protein NS1 dan protein pM (Rothman, 2004). Protein E dengan berat 55 sampai 60 kDa merupakan fungsi biologi

utama virus. Protein E berikatan dengan reseptor pada sel inang. Virus dengue berpenetrasi dengan membran sel, untai RNA dilepaskan dari nukleokapsid masuk ke dalam sitoplasma. Virus RNA yang dilepaskan ditranslasi menjadi poliprotein pada ribosom dengan lebih kurang 3000 sampai 3500 asam amino (Henchal *et al*, 1990; Borowski *et al*, 2002).

Protein M terdiri dari protein prM dengan berat 18,1 sampai 19,1 kDa yang terkandung dalam intraseluler virion yang belum matang dan protein M dengan berat 7 sampai 9 kDa yang terkandung dalam ekstraseluler virion yang sudah matang. Protein C dengan berat 9 sampai 12 kDa banyak mengandung asam amino lisin dan arginin sehingga bermuatan positif. Protein C berguna untuk menetralkan RNA yang bermuatan negatif (Malavige *et al*, 2004; Chang, 1997).

Protein NS1 adalah sebuah glikoprotein dengan berat 42 sampai 50 kDa dari 353 sampai 354 asam amino. Protein NS1 semua kelompok flavivirus mempunyai satu rantai N-glikosilasi pada posisi 208 atau 209. Berdasarkan studi yang dilakukan pada virus YF dan JE glikosilasi rantai N pada NS1 dipercaya merupakan bagian penting untuk proses metabolisme dan sekresi. NS1 ditemukan pada cairan intraseluler dan ekstraseluler pada kultur sel yang diinfeksi oleh virus dan merupakan bentuk protein yang fungsional sehingga dapat digunakan sebagai

penanda untuk pengembangan alat diagnostik (Chang, 1997).

Sel yang terinfeksi virus dengue mengekspresikan protein NS1 pada permukaan sel sehingga protein NS1 ditemukan dalam plasma pasien pada fase awal. Ketika virus dengue berikatan dengan reseptor sel inang, virus masuk ke dalam sel melalui endositosis. Endosom menginduksi terjadinya fusi. Nukleokapsid virus lepas sehingga virus menjadi tidak berselubung. Poliprotein virus disintesis ketika virus bergabung dengan retikulum endoplasma membentuk 3 protein struktural dan 7 protein non-struktural. Selanjutnya virus berubah dari translasi menjadi vRNA melalui sintesis asimetrik. Translasi menghasilkan protein dalam jumlah besar. Virion dirakit pada retikulum endoplasma dan melewati badan golgi. Di badan golgi terjadi pematangan virion. Virus infeksius kemudian disekresikan. Protein NS1 yang telah diekspresikan dipotong oleh enzim virus dan enzim protease sel inang di dalam retikulum endoplasma dan disekresikan pada membran plasma, sehingga protein ini dapat digunakan sebagai penanda untuk pengembangan alat diagnostik (Clyde *et al*, 2006).

Protein NS2a mempunyai berat 18 sampai 22 kDa dari 218 sampai 231 asam amino. Fungsi NS2a diduga untuk proses pembentukan ujung karboksil NS1. NS2b dengan berat 13 sampai 15 kDa dari 130 sampai 132 asam amino berperan sebagai fungsi protease kompleks NS2b-NS3. Pro-

tein NS3 dengan berat 616 kDa berfungsi sebagai serin protease dengan berat 149 kDa dan NS4b dengan berat 248 kDa merupakan protein berukuran kecil. Protein tersebut adalah protein yang terlibat dalam replikasi NS. Protein NS5 dengan berat 900 kDa merupakan protein penting untuk replikasi virus (Chang, 1997).

GEJALA KLINIS

Demam biasanya terjadi pada waktu infeksi sekunder. Gejala awal adalah demam, sakit kepala, nyeri otot, muntah, nyeri dada, sakit perut, nyeri sendi, demam, badan terasa sakit, nyeri abdomen muntah, demam dengue. Gejala awal adalah demam, nyeri anggota badan, nyeri kepala, nyeri pada kelenjar getah bening, nyeri dada, perut, nyeri sendi, muntah. Bercahaya sampai 12 jam setelah infeksi badan pertama. Gejala awal 3 sampai 5 hari.

Gejala klinis demam berdarah pada hidung, muntah

tein NS3 dengan berat 67 sampai 70 kDa dari 616 sampai 623 asam amino berfungsi dalam proses replikasi serin protease dan helikase. NS4a dengan berat 16 sampai 16,4 kDa dari 149 sampai 150 asam amino dan NS4b dengan berat 27 sampai 28 kDa dari 248 sampai 256 asam amino merupakan protein nonstruktural berukuran kecil. Fungsi dari kedua protein tersebut diduga merupakan protein yang berfungsi dalam lokalisasi membran dari kompleks replikasi NS3-NS5. Protein NS5 dengan berat 104 sampai 106 kDa dari 900 sampai 905 asam amino berperan penting dalam replikasi RNA virus (Chang, 1997).

GEJALA KLINIS

Demam dengue dapat terjadi pada waktu infeksi primer atau infeksi sekunder. Panas tinggi mendadak, sakit kepala, nyeri bagian tubuh, demam menggigil, tidak nafsu makan, badan lemas dan gangguan abdomen merupakan gejala klinis demam dengue. Gejala klinis utama adalah demam tinggi, nyeri pada anggota badan dan bercak kemerahan pada kulit yang timbul pada dada, perut, anggota gerak dan muka. Bercak biasanya timbul 5 sampai 12 jam sebelum naiknya suhu badan pertama kali yang berlangsung 3 sampai 5 hari (Eveline, 2004).

Gejala klinis yang menyertai demam berdarah dengue adalah perdarahan pada kulit, gusi dan hidung, muntah, dan buang air besar,

kejang, batuk dan sakit kepala. Pada *syndrom shock dengue* (SSD) terjadi kegagalan sirkulasi yang ditandai dengan nadi lemah dan cepat, tekanan darah menurun, kulit terasa dingin, ujung hidung lembab, jari kaki dan tangan juga lembab, penderita gelisah dan kebiru-biruan di sekitar mulut (sianosis) (Centers for Disease Control and Prevention, 2005; Gubler, Duane, 1998).

DIAGNOSIS SEROLOGIS

Pusat Penelitian dan Pengembangan Departemen Kesehatan (PUSLITBANGKES) RI menggunakan uji HI dan MAC-ELISA untuk diagnosis infeksi dengue. Uji HI digunakan sebagai uji pendahuluan. Jika titer HI lebih besar atau sama dengan 1280 pada serum sampel menunjukkan pasien terinfeksi dengue. Jika titer HI lebih kecil dari 1280 dilakukan uji ELISA untuk mendeteksi antibodi anti dengue IgM. Serum pasien diletakkan dalam *microplate* yang berisi antigen. Sampel diinkubasi selama 1 jam pada suhu 37° C. Kemudian ditambahkan *HRP-conjugated goat anti-human IgM*. Deteksi dilakukan dengan parametilbenzidin/hidrogen peroksida (Suwandono *et al*, 2005).

Tes cepat deteksi dengue dalam bentuk kit telah diproduksi oleh berbagai negara diantaranya *Dengue Duo rapid strip test* (Panbio, Australia), *Denguecheck Dev* (India), *Focus diagnostic* (Kanada), *Dengue IgG/IgM Rapid Test Device* (USA) dan *Dengue*

Tabel 1. Penggunaan kit diagnostik dengue di beberapa rumah sakit di Jakarta dan sekitarnya [Sumber: Komunikasi pribadi, November 2007]

No	Nama Rumah Sakit	Nama Kit	Produsen	Harga (Rp)
1	RSI Bintaro	Dengue Duo Rapid Strip Test	Panbio, Australia	255.000
2	RS Permata Hijau Jakarta	Focus Diagnostic	AIM, Kanada	90.000
3	RSIA Hermina Depok	Focus Diagnostic	AIM, Kanada	120.000
4	Laboratorium Prodia	Dengue Duo Rapid Strip Test	Panbio, Australia	250.000
5	Pamulang Medical Centre	Dengue IgG Strip	Promise, USA	85.000
6	RS Pondok Indah	Dengue IgG/IgM Rapid Test Device		300.000

IgG Strip (Promise, USA). Beberapa diantaranya telah digunakan oleh rumah sakit di Jakarta dan sekitarnya (Tabel 1). Keunggulan deteksi dengue dalam bentuk kit adalah peralatan yang sederhana dan hasilnya dapat dibaca dalam waktu yang relatif pendek.

Dussart dkk telah melakukan evaluasi sensitivitas *Platelia Dengue NS1 Ag kits* terhadap serum pasien akut penderita dengue. Serum sampel dan kontrol diinkubasikan dengan monoklonal antibodi anti-NS1. Deteksi dilakukan dengan reaksi pengembangan warna. Serum pasien yang tidak terinfeksi dengue semuanya negatif dengan uji tersebut. Sensitivitas yang dihasilkan adalah 88,7%. Dussart dan kawan-kawan menyatakan *Platelia Dengue NS1 Ag kits* dapat digunakan sebagai uji pertama infeksi virus dengue akut di laboratorium klinik (Dussart *et al*, 2006).

PERKEMBANGAN PENELITIAN VIRUS DENGUE

Penelitian tentang vaksin virus dengue awalnya ditujukan untuk mendapatkan antigen yang ideal yang dapat melindungi manusia dari infeksi dengue dilakukan oleh Falkler dkk pada tahun 1973. NS1 merupakan kandidat yang baik. NS1 menghasilkan titer antibodi yang tinggi pada binatang yang terinfeksi. Tahun 1985, Schlesinger dkk mengamati bahwa monoklonal anti-NS1 dapat melindungi binatang percobaan dari kematian akibat infeksi *Yellow Fever* (Roehrig, 1997).

Penelitian tentang protein NS1 dilakukan oleh Putnak dkk tahun 1988 dengan mengekspresikan NS1 pada *E.coli*. Hasilnya menunjukkan bahwa antibodi poliklonal yang didapatkan dengan imunisasi otak mencit bereaksi lebih baik pada daerah ujung amino. Namun pada

kelinci yang telah dengan uji tentang prote perkembangan mewabahnya NS1 kemudian reagen imm diagnostik.

Evaluasi tik dilakukan tein NS1 reko pada *E.coli* (serangga (NS dan protein kemudian dip Ni-NTA super protein hasil dengan SDS- dilakukan an menggunakan C dan antibod D2V-NS1 sebu Antibodi seku conjugated ge Reaksi positif dengan anti-L dengan monok (Lemes *et al*, 2

Anandaraa litan tentang rekombinan infeksi dengue rekombinan di kan ligasi vekt tein NS1 dari ligasi diekspre yang diinduks diekstraksi dan Ni-NTA superf ern blotting dila

kelinci yang diimunisasi dengan NS1 yang telah dipurifikasi bereaksi dengan ujung karboksil. Penelitian tentang protein NS1 terus mengalami perkembangan seiring dengan terus mewabahnya virus dengue. Protein NS1 kemudian dijadikan sebagai reagen *immuno-assay* untuk uji diagnostik.

Evaluasi NS1 untuk uji diagnostik dilakukan oleh Lemes dkk. Protein NS1 rekombinan diekspresikan pada *E.coli* (NS1EC) dan pada sel serangga (NS1IC). Protein NS1EC dan protein NS1IC diekstraksi, kemudian dipurifikasi menggunakan *Ni-NTA super flow column*. Ukuran protein hasil purifikasi diketahui dengan SDS-PAGE. Selanjutnya dilakukan analisa *western blotting* menggunakan *anti-D2V New Guinea C* dan antibodi monoklonal *against D2V-NS1* sebagai antibodi primer. Antibodi sekunder digunakan *HRP-conjugated goat anti-human IgM*. Reaksi positif terjadi antara NS1 dengan *anti-D2V New Guinea* dan dengan monoklonal *against D2V-NS1* (Lemes *et al*, 2005).

Anandarao dkk melakukan penelitian tentang multiepitop protein rekombinan untuk deteksi dini infeksi dengue. Multiepitop protein rekombinan dibuat dengan melakukan ligasi vektor pQE-60 dengan protein NS1 dari virus dengue. Hasil ligasi diekspresikan ke dalam *E.coli* yang diinduksi dengan IPTG. Protein diekstraksi dan dipurifikasi dengan *Ni-NTA superflow resin*. Analisa *western blotting* dilakukan dengan *murine*

penta-his monoclonal antibody sebagai antibodi primer dan *antimouse IgG-AP conjugate* sebagai antibodi sekunder. *Western blotting* yang dilakukan menghasilkan reaksi positif dengan ukuran protein sekitar 50 kDa (Anandarao *et al*, 2005).

Sugrue dkk melakukan ekspresi protein struktural virus dengue 1 strain Singapura ke dalam *Pichia pastoris*. Sistem khamir dipilih oleh Sugrue dkk karena glikoprotein flavivirus dapat terekspresi pada sistem tersebut. Pada studi sebelumnya protein E *Japanese encephalitis virus* (JEV) yang diekspresikan oleh *S cerevisiae* dapat menetralkan antibodi pada binatang percobaan. Selain itu khamir mempunyai keuntungan lebih mudah dalam peningkatan skala produksi dan menghasilkan protein virus yang relatif aman untuk aplikasi farmasi. *Pichia pastoris* dipilih karena adanya hiperglikosilasi yang tidak terjadi pada *S cerevisiae*. Protein struktural (CprME) diligasi dengan vektor pHIL-D dan dimasukkan ke dalam *Pichia pastoris*. Protein diekstraksi dengan menggunakan *glass beads*. Analisa dilakukan dengan *western blotting* menggunakan antibodi poliklonal RT951. Protein E dengan ukuran 65 kDa terdeteksi pada uji *western blotting* tersebut (Sugrue *et al*, 1997).

KESIMPULAN

Penelitian tentang protein dengue sangat penting dalam rangka mencari cara diagnostic dengue yang

cepat dan akurat. Diagnostik dengue yang cepat sangat berguna untuk mengurangi angka kematian akibat infeksi virus dengue. Adanya diagnosis dengue menggunakan kit dengan berbagai nama dagang saat ini, merupakan hasil penelitian protein NS1 yang terus berkembang. Dimasa yang akan datang diharapkan kematian akibat infeksi virus dengue dapat dikurangi secara signifikan.

DAFTAR ACUAN

- Anandarao R, Swaminathan S, Fernando S, Jana AM and Khanna N. 2005. Recombinant Multi-epitop Protein for Early Detection of Dengue Infections. *Clinical and Vaccine Immunology*. 13(1): 59-67.
- Borowski P, Niebuhr A, Schmitz H, Hosmane RS, Bretner M, Siwecka MA, et.al. 2002. NTPase/helicase of Flaviviridae: inhibitors and inhibition of the enzyme. *Acta Biochim Pol*. 49(3): 597-614.
- CDC (= Centers for Disease Control and Prevention). 2005. *Dengue Fever*. Division of Vector-Borne Infectious Diseases. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/>
- Chang GJ. 1997. *Molecular biology of dengue viruses* Dalam *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*. Gubler DJ and G Kuno (Editors). 175-198.
- Clyde K, Kyle JL and Harris. 2006. Recent Advances in Deciphering Viral and Host Determinants of Dengue Virus Replication and Pathogenesis. *J Virol*. 80(23): 11418-11431.
- Darmowandono W. 2006. *Info Penyakit Menular*. Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Dussart P, Labeau B, Lagathu G, Louis P, Nunes MR, Rodrigues SG, et al. 2006. Evaluation of an Enzyme Immunoassay for Detection of Dengue Virus NS1 Antigen in Human Serum. *Clin Vaccine Immunol*. 13(11): 1185-1189.
- Eveline A. 2004. *Bahaya Demam Berdarah Dengue*. <http://www.jaktim.berita.jakarta.com>.
- Gibbons RV and Vaughn DW. 2002. Dengue: an escalating problem. *BMJ* (324): 1563-1566.
- Gubler, Duane J. 1998. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Clin Microbiol Rev*. 11(3): 480-496.
- Gusman MG and Gustavo K. 2004. Dengue diagnosis, advances and challenges. *Int J Infect Dis*. 8: 69-80.
- Henchal, Erick A and Putnak JR. 1990. The Dengue Viruses. *Clin Microbiol Rev*. 3(5): 376-396.
- Holmes EC, Worobey M and Rambaut A. 1999. Phylogenetic Evidence for Recombination in Dengue Virus. *Mol Biol Evol*. 16(3): 405-409.
- Kristina, Isminah dan Leny W. 2004. *Kajian Masalah Kesehatan: Demam Berdarah Dengue*. Tri Djoko W (Ed). Badan Pengembangan Kemitraan Masyarakat Kesehatan LEMES EMB, Alves AMB, Arm Circulation against the potential of re proteins in *Virol*. 32: 30
- Malavige GN, F DJ and Se Dengue *grad. Med*. <http://www.cgi/content>
- Pham Van Ty 2006. *Virus hlm*. <http://khaocuu/rus01.htm>
- Radji M, Soeba dan Sudarn Virus Deng hibridisasi *biologi Indon*
- Roehrig JT. 1999 *dengue viru*

- (Ed). Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan, Jakarta: 9 hlm.
- Lemes EMB, Miagostoviesh MP, Alves AMB, Costa SM, Fillipis AMB, Armoa GRG, *et. al.* 2005. Circulating human antibodies against dengue NS1 protein: potential of recombinant D2V-NS1 proteins in diagnostic tests. *J Clin Virol.* 32: 305-312.
- Malavige GN, Fernando S, Fernando DJ and Seneviratne SL. 2004. Dengue viral infections. *Postgrad. Med. Journal.* 80: 588-601. <http://pmj.bmjournals.com/cgi/content/full/80/948/588/>
- Pham Vãn Ty & Nguyễn Lân Đình. 2006. *Virus.* 20 April 2006: 57 hlm. <http://vietsciences.free.fr/khaocuu/nguyenlandung/virus01.htm>. 3 Maret 2007.
- Radji M, Soebandrio A, Soediro M dan Sudarmono P. 1999. Deteksi Virus Dengue Tipe 2 dengan cara hibridisasi in situ. *Jurnal Mikrobiologi Indonesia.* 4(1): 24-26.
- Roehrig JT. 1997. *Immunochemistry of dengue viruses.* Dalam Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Gubler, D. J. and G. Kuno (Ed). CAB International, London: 199-219.
- Rothman AL. 2004. Dengue: defining protective versus pathologic immunity. *The Journal of Clinical Investigation.* 113-7.
- Sugrue RJ, Jianlin, Howe J And Yow-Cheong. 1997. Expression of the Dengue Virus Structural Proteins in *Pichia pastoris* leads to the Generation of Virus-like Particles. *J Gen Virol.* 78:1861-1866.
- Suwandono A, Kosasih H, Nurhayati, Kusriastuti R, Harun S, Ma'roef C, *et al.* 2005. *Four Dengue Virus Serotypes Found Circulating during an Out Break of Dengue Fever and Dengue Haemorrhagic Fever in Jakarta Indonesia during 2004.*
- WHO (=World Health Organization). Strategic Direction for Research: Dengue, Geneva:Special program for Research and Training in Tropical Diseases.