

ABSTRAK

**ANALISIS SEKUENS NUKLEOTIDA *WHOLE GENOME*
VIRUS DENGUE DEN-1
DAN ASOSIASINYA DENGAN MANIFESTASI KLINIS INFEKSI VIRUS
DENGUE
DI SURABAYA TAHUN 2012**

PUSPA WARDHANI

Latar Belakang: Penelitian sebelumnya menunjukkan ada pergeseran distribusi Virus Dengue (DENV) dari DENV-2 ke DENV-1 di Surabaya. Genetika DENV seharusnya terlibat dalam mekanisme serotipe DEN-V dan perpindahan genotipe, serta berkorelasi dengan manifestasi klinisnya. Studi ini menganalisis karakteristik genetik DENV-1 dan manifestasi klinis.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan rancangan kohort prospektif. Penelitian dilakukan di rumah sakit Dr. Soetomo, sejak Februari hingga Agustus 2012. Pengelompokan manifestasi klinis demam berdarah didasarkan pada pedoman WHO SEARO 2011 tentang demam berdarah. Pasien yang diduga menderita demam berdarah menjalani pemeriksaan darah lengkap (CBC) dengan mengukur sel darah putih, sel darah merah dan indeksnya, serta memeriksa platelet, AST, ALT dan albumin. Petanda kebocoran organomegali dan plasma dideteksi dengan metode USG. IgG anti-dengue, deteksi IgM (metode ELISA) dilakukan untuk menentukan status infeksi primer/sekunder dan antigen NS1 dilakukan dengan metode ELISA. Serotipe DENV dilakukan dengan PCR real-time menggunakan alat Simplexa™ 3M RT-PCR. Pemeriksaan viral load dilakukan dengan dua langkah yaitu PCR real-time dengan menggunakan alat Applied Biosystem

7500. Sampel positif dikultur dalam sel C6 / 36. Sampel kultur positif digenotipkan menggunakan urutan gen amplop dan dilakukan sekuensing pada seluruh genom nukleotida dengan menggunakan 40 pasang primer tertentu. Metode statistik nonparametrik digunakan untuk menganalisis hasil.

Hasil: Dari 148 pasien (pts), didapatkan 101 anak (<14 tahun) dan 47 dewasa. Pada pemeriksaan RT-PCR didapatkan delapan puluh empat sampel (56,7%) terdeteksi sebagai DENV positif dan 64 (43,3%) negatif. Distribusi serotipe demam berdarah pada tahun 2012 adalah DENV-1 (67,9%), DENV-2 (9,5%), DENV-3 (4,8%), DENV-4 (7,1%), campuran DENV-1 & 2 (2,4%), DENV -1 & 3 (5,9%), dan DENV-1 & 4 (2,4%). DENV-1 terdiri dari genotipe I (66,7%) dan IV (33,3%), sedangkan genotipe II, III dan V tidak terdeteksi. Perbandingan antara serotipe DENV atau genotipe DENV-1 tidak menunjukkan perbedaan bermakna dalam manifestasi DF dan DBD. Hasil dari MCHC, basofil, neutrofil, limfosit, monosit berbeda secara bermakna di kelompok dewasa ketika serotipe DENV-1 dibandingkan dengan serotipe lain ($p < 0,05$). Di kelompok anak, jumlah sel darah merah (RBC) lebih tinggi pada genotipe I DENV-1 daripada IV, tetapi rerata hemoglobin sel darah merah (MCH), limfosit dan tingkat albumin lebih rendah pada genotipe I. Tingkat viral load lebih tinggi pada genotipe I daripada IV, tetapi hal tersebut tidak berbeda bermakna. Dengan menganalisis seluruh rangkaian nukleotida genom, setiap strain DENV-1 menunjukkan perubahan nukleotida dan asam amino. Substitusi asam amino sebagian besar berada di wilayah NS5, seperti M34I, Y127H, V135I, I190E, A259S, D274E, D554G, V413I, E647G, I651T, A658G, I716V, H828Y, yang memainkan

peran penting dalam replikasi virus. Dari seluruh analisis sekuens genom, jumlah substitusi asam amino tidak berimbang pada manifestasi DF dan DBD.

Simpulan: Beberapa tolok ukur menunjukkan perbedaan bermakna antara serotipe atau genotipe DENV-1. Tidak ada perbedaan dalam manifestasi demam berdarah terkait dengan perubahan asam amino, tetapi masih ada kemungkinan bahwa manifestasi klinis demam berdarah terkait dengan faktor genetik virus berdasarkan beberapa tolok ukur yang berbeda secara bermakna.

Kata kunci: Virus dengue, DEN-1, seluruh genom, nukleotida, manifestasi klinis