

Perbandingan Tingkat Keparahan Infeksi Primer Virus Dengue Serotipe 1, 2, 3 dan 4 di Indonesia: *Systematic Review*

Mardhatillah Sariyanti^{1*}, Nur Fitri², Ety Febrianti³, Annelin Kurniati⁴, Debie Rizqoh⁵

^{1,2,3,5}Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan, Universitas Bengkulu

⁴Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Harapan dan Doa Kota Bengkulu

Abstract

Dengue virus infection (DENV) circulates in various hyperendemic and endemic areas that has increase mortality year by year. Indonesia is the second-largest country which is endemic to dengue infection between 30 other countries in the world. There are four circulating dengue virus (DENV) serotypes, namely DENV-1, DENV-2, DENV-3, and DENV-4. Each serotype shows a different clinical manifestation and severity. This study is very important to analyze the severity of the disease, especially in the primary infection of the four dengue virus serotypes. To collected the relevant studies, we formulated the research question of the review first, then searched the study at Pubmed and Chohrane database using the keyword based on PICO (patient, intervention, comparison, and outcome) formulation. The studies were selected by some inclusion and exclusion criterias. To find the relevant citations, we screened the abstract and fulltext articles and then evaluated the study using the evidence-based critical appraisal checklist. This systematic review was analyze some studies of the dengue infection severity, especially primary infection of the fourth dengue serotypes were circulated in Indonesia. Based on 7 studies were founded, primary infections had a low proportion of 23% of dengue infections that have been reported in Indonesia. The dominant DENV-3 serotype occurs followed by DENV-1 and the severity of DF (51%) is higher than that of DHF (47%) or DSS (2%).

Keywords: dengue virus, primary infection, serotype, severity

Pendahuluan

Penyakit demam berdarah dengue disebabkan oleh infeksi virus dengue (DENV) yang merupakan anggota famili Flaviviridae dan genus *Flavivirus* yang ditransmisikan oleh nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* (Gubler, Ooi, Vasudevan, & Farrar, 2014). Selama lima dekade terakhir, kejadian demam berdarah telah meningkat 30 kali lipat. Sekitar 50-100 juta infeksi baru diperkirakan terjadi setiap tahun di lebih dari 100 negara endemik. Setiap tahun ratusan ribu kasus berat dilaporkan, termasuk 20.000 kematian. Indonesia adalah

negara dengan urutan kedua dari 30 negara di dunia yang endemik infeksi dengue (WHO, 2012).

Kasus DBD di Indonesia pada tahun 2016 dilaporkan sebanyak 204.171, sedangkan pada tahun 2017 sebanyak 68.407. Hal ini menunjukkan bahwa Angka kejadian DBD di Indonesia pada tahun 2017 mengalami penurunan yang signifikan (Pusdatin Kemenkes RI, 2017). Tahun 2000, *incidence rate* demam berdarah dengue terus meningkat signifikan. Berdasarkan peta wilayah pada tahun 2011 hingga 2016 kejadian demam berdarah dengue di Jawa Barat dengan rerata *incidence rate* yang tinggi setiap tahun. Sedangkan di Bali dilaporkan paling tinggi pada tahun 2011 (Harapan et al., 2019).

Terdapat empat serotipe DENV yang yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4. Berdasarkan Penelitian Sasmono et al. tahun 2018 pada 14 provinsi di Indonesia didapatkan bahwa

**corresponding author: Mardhatillah Sariyanti*
Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan
Universitas Bengkulu
Email: mardhatillahs@unib.ac.id
Submitted: 15-07-2020 Revised: 20-08-2020
Accepted: 07-10-2020 Published: 08-02-2021

DENV-4 hanya dominan di Nanggroe Aceh Darussalam sedangkan DENV-1, DENV-2 dan DENV-3 dan kombinasi tersebar di 13 provinsi lainnya. Penelitian di Bali menunjukkan serotipe paling dominan adalah DENV-3 (Megawati et al., 2017). Sedangkan di Semarang, Jambi, Surabaya yang paling dominan adalah DENV-1 (Haryanto et al., 2016; Wardhani et al., 2017).

Klasifikasi infeksi DENV menurut WHO 1997 dibagi menjadi 2 yaitu asimtomatik dan simptomatik, kemudian simptomatik diklasifikasikan menjadi 3 jenis, yaitu undifferential fever, demam dengue dan demam berdarah dengue (WHO, 2009). Tidak ada gejala klinis yang secara signifikan berkaitan dengan salah satu serotipe dengue (Vicente et al., 2016). DENV-2 memiliki proporsi yang tinggi terhadap dengue yang berat dibandingkan DENV-1 dan DENV-4. Namun, Masing-masing Serotipe DENV dapat menyebabkan gambaran klinis dan tingkat keparahan penyakit yang berbeda-beda (Halsey et al., 2012).

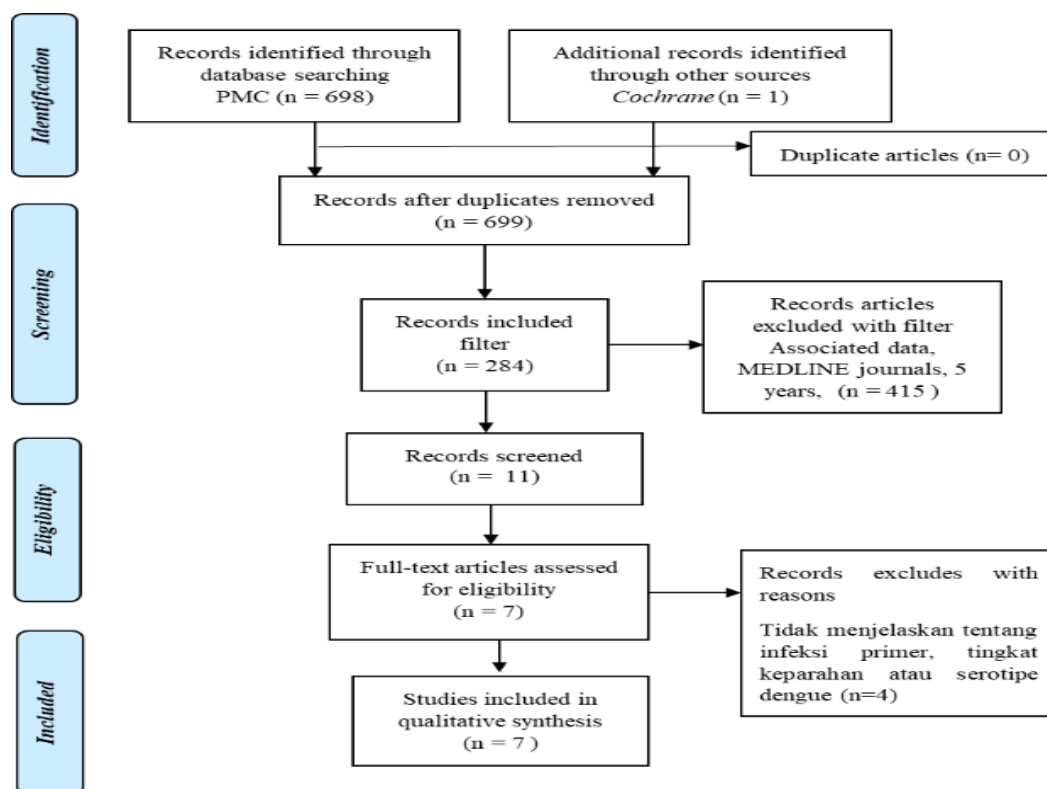
Pada wilayah Asia Tenggara, persentase tingkat keparahan tertinggi pada infeksi primer adalah DENV-3 (Soo, Khalid, Ching, & Chee, 2016). Pasien dengan infeksi primer juga menunjukkan tingkat viremia yang tinggi (Kyaw et al., 2020). Tinjauan sistematis mengenai tingkat keparahan infeksi primer virus dengue pada serotipe DENV-1, DENV-2, DENV-3 dan DENV-4 belum pernah dilakukan, meskipun banyak penelitian yang telah menjelaskan mengenai virus dengue ini, persebaran serotipe dan klasifikasi keparahan menunjukkan hasil yang berbeda-beda, sehingga pada tinjauan sistematis ini penulis ingin membandingkan antara tingkat keparahan infeksi primer virus dengue pada serotipe DENV-1, DENV-2, DENV-3 dan DENV-4. Hal ini sangat berguna bagi klinisi dalam menangani kasus infeksi primer dan mengurangi keparahan yang terjadi.

Metode

Studi pustaka ini merupakan sebuah telaah sistematis (*systematic review*). Pada telaah ini, penulis melakukan pencarian literatur dengan menggunakan database *Pubmed* dan *Chocrane*. PICO (*Populations, Intervention, Comparison, Outcome*) yang telah ditentukan berupa P: pasien infeksi primer virus dengue, I: gejala berat, C: gejala ringan, O: perbandingan tingkat infeksi virus dengue dengan serotipe pada infeksi primer, dan kata kunci menggunakan boolean operators yaitu *((Primary infection OR Primary dengue infection OR dengue primary infection)) AND (serotype OR serogroup OR serotype dengue)) AND (severity OR severe dengue* OR severity of illness index* OR clinical manifestations OR clinical features OR clinical characteristics)) AND Indonesia*. Kata kunci ini diakses pada tanggal 30 Juni 2020.

Kriteria inklusi pada penulisan telaah sistematis ini berupa literatur diterbitkan dalam 5 tahun terakhir, berfokus pada tingkat keparahan, serotipe virus dengue, infeksi primer dan gejala klinis, literatur dapat diakses secara keseluruhan (*full text*), dilakukan di Indonesia dan pada manusia, sedangkan kriteria eksklusi adalah hanya menjelaskan salah satu jenis dari serotipe virus dengue.

Data dikumpulkan berdasarkan *PRISMA flow chart* 2009 dengan mencari literatur sesuai dengan kata kunci yang telah ditentukan, menghapus jurnal yang terduplikasi, menyesuaikan dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan, menskrining judul dan abstrak yang sesuai dengan telaah yang akan dilakukan, menentukan literatur yang digunakan dalam telaah ini dan selanjutnya akan dilakukan penilaian kualitas literatur. Gambar tahap pencarian literatur dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1 PRISMA Flow Chart 2009

Hasil

Hasil pencarian yang diperoleh dengan memasukkan kata kunci adalah 699. Hasil pencarian tersebut dilakukan pengecekan duplikasi dan tidak ditemukan adanya duplikasi. Kemudian, dilakukan penyaringan literatur dengan menggunakan *filter* berupa, *associated data, MEDLINE journals, 5 years*, didapatkan 284 literatur. Setelah itu, dilakukan penyaringan abstrak dan judul berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan, didapatkan 11

literatur yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Selanjutnya dilakukan penyaringan secara *full text* dan ditemukan 4 literatur tidak memenuhi kriteria inklusi karena tidak menjelaskan serotipe dengue, infeksi primer ataupun tingkat keparahan. Sehingga, didapatkan tujuh literatur yang memenuhi eligibilitas. Serotipe dengue telah dijelaskan pada 7 literatur ini, persebaran serotipe dengue dapat diamati pada tabel 1.

Tabel 1 Ringkasan Literatur yang Memenuhi Kriteria Inklusi

Judul	Penulis	Tahun	Desain	Besar sampel	Hasil	Keterbatasan
<i>Dengue viral infection in Indonesia: Epidemiology, diagnostic challenges, and mutations from an observationa</i>	Utama IMS, Lukman N, Sukmawati DD, et al.	2019	<i>cohort study</i>	468 dari 1.464 subjek (32%) dari 2013 hingga 2016 telah dikonfirmasi terinfeksi DENV sebagai penyebab demam akut.	Sebanyak 468 kasus infeksi DENV, DENV-1 103 kasus, DENV-2 84 kasus, DENV-3 186 kasus, DENV-4 21 kasus, dan kombinasi 2 kasus. 187 diklasifikasikan sebagai DD (40%); 270 sebagai DBD kelas I dan II (57,7%); dan 11 kasus	Studi ini hanya mencakup pasien rawat inap dengan demam. generalisasi temuan yang terbatas. Manajemen kasus ditentukan oleh dokter di

<i>l cohort study</i>					sebagai manifestasi DBD kelas III dan IV atau manifestasi atipikal (2,3%). 71 kasus primer dan 397 infeksi sekunder.	lokasi; tidak terstandarisasi juga tidak dinilai secara rinci.
<i>Multiple introduction s of dengue virus strains contribute to dengue outbreaks in East Kalimantan, Indonesia, in 2015–2016</i>	Sasmono RT, Kalalo LP, Trismiasih S, et al.	2019	<i>cross sectional study</i>	132 dari 300 (44%) didiagnosis dengan demam berdarah di Samarinda dan Balikpapan pada 2015-2016 dengan antigen NS1 dan / atau deteksi asam nukleat.	Sebagian besar infeksi (60%) adalah primer, dengan demam berdarah dengue (DBD) manifestasi dominan (71,9%). keempat serotipe DENV terdeteksi pada 112 (37,3%) kasus, dengan sebagian besar pasien (58,9%) terinfeksi oleh DENV-3.	Tidak adanya serotipe DENV sebelumnya dan data genotipe menghambat penyelidikan siklus serotipe selama 10 tahun terakhir.
<i>The Epidemiology, Virology and Clinical Findings of Dengue Virus Infections in a Cohort of Adults in Western Java</i>	Kosasih H, Alisjahbana B, Nurhayati, et al.	2016	<i>prospective cohort study</i>	268 dari 2.167 episode demam, dikonfirmasi oleh isolasi virus, RT-PCR atau serologi.	Sebagian besar kasus adalah DD (78,4%), diikuti oleh DBD kelas I (11,9%), DBD kelas II (7,5%), tidak terklasifikasi (1,9%) dan DSS (0,4%). 21 (7,8%) infeksi primer. DENV-4 adalah yang paling sering (28,6%), diikuti oleh DENV-3 (26,5%), DENV-2 (22,4%) dan DENV-1 (22,4%).	Kurangnya informasi mengenai populasi orang dewasa di Bandung Ukuran sampel yang digunakan didalam penelitian ini kecil
<i>Clinical and virological characteristics of dengue in Surabaya, Indonesia</i>	Wardhani P, Aryati A, Yohan B, et al.	2017	<i>cross sectional study</i>	148 pasien yang diduga menderita demam berdarah direkrut selama Februari-Agustus 2012.	Sebagian besar pasien bermanifestasi sebagai DD atau DBD (masing-masing 68 pasien atau 46%). 148 subjek yang diidentifikasi, 79 (53%) subjek terdeteksi sebagai DENV positif, dengan DENV-1 sebagai serotipe dominan (73%) , diikuti oleh DENV-2, DENV-4 dan DENV-3. sedangkan 5% adalah serotipe campuran. 18 kasus dengan infeksi primer yang dikaitkan dengan serotipe DENV	Ukuran sampel yang relatif kecil.

<i>Concurrent infections of dengue virus serotypes in Bali, Indonesia</i>	Masyeni S, Yohan B, Sasmono RT.	2019	<i>molecular surveillance study</i>	<p>Penelitian ini dilakukan pada wisatawan lokal dan internasional yang mengunjungi Bali, dimulai pada 2015-2017. 190 dari 260 wisatawan, positif oleh DENV RT-PCR, dengan 8 pasien (lima wisatawan lokal dan tiga wisatawan internasional) infeksi serotipe kombinasi</p>	<p>Diantara delapan pasien, gejala dengue yang umum didiagnosis adalah demam, sakit kepala, dan mialgia. Enam kasus (75%) didiagnosis dengan demam dengue (DD), dua kasus (25%) dimanifestasikan dengan perdarahan dan didiagnosis dengan demam berdarah dengue (DBD) derajat 1. 3 dari 8 kasus merupakan infeksi primer. Infeksi bersamaan DENV melibatkan keempat serotipe DENV yang diketahui bersirkulasi di Bali.</p>	<p>Sejumlah kecil sampel infeksi bersamaan yang dijelaskan mungkin tidak cukup untuk menggambarkan manifestasi klinis terkait dengan infeksi bersamaan DENV</p>
<i>Dengue in Bali: Clinical characteristics and genetic diversity of circulating dengue viruses</i>	Megawati D, Masyeni S, Yohan B, et al.	2017	<i>prospective cross sectional study</i>	<p>Sebanyak 161 dari 205 pasien di perkotaan Denpasar dan daerah pedesaan Gianyar di Bali selama musim puncak pada tahun 2015 dikonfirmasi infeksi dengue oleh NS1 dan RT-PCR.</p>	<p>sebanyak 154 (75,9%) subjek yang berhasil diidentifikasi, DENV-3 (48%) lebih dominan, diikuti oleh DENV-1, DENV-2, dan DENV-4. Berdasarkan keparahan penyakit, 52,4% mengalami DD dan 47,6% mengalami DBD dan 4 pasien mengalami DSS. Serologi menunjukkan bahwa infeksi primer 25 kasus (16,2%). Serotipe pada infeksi primer lebih banyak pada DENV-3 yang diikuti oleh DENV-1.</p>	<p>sejumlah kecil sampel dikumpulkan; dan jangka waktu pengumpulan terbatas. Adanya bias seleksi Berdasarkan kriteria rekrutmen</p>

Dari studi tersebut menjelaskan mengenai infeksi dengue dari beberapa wilayah diantaranya adalah Kalimantan (Sasmono et al., 2019), Jawa Barat (Kosasih et al., 2016), Surabaya (Wardhani et al., 2017), Bali (Megawati et al., 2017; Masyeni, Yohan and Sasmono, 2019), Jambi

(Haryanto et al., 2016), dan Bandung, Jakarta, Makassar, Semarang, Yogyakarta, Denpasar, Surabaya (Utama et al., 2019). Serotipe dengue telah dijelaskan pada 7 literatur ini, persebaran serotipe dengue dapat diamati pada tabel 2.

Tabel 2 Serotipe DENV

Studi Litratur	Serotipe DENV					
	N	1	2	3	4	mix
Utama <i>et al.</i> (2019)	396	103	84	186	21	2
Sasmono <i>et al.</i> (2019)	132	35	14	81	2	0
Kosasih, <i>et al.</i> (2016)	196	44	44	52	56	0
Wardhani <i>et al.</i> (2017)	79	58	6	5	6	4
Masyeni <i>et al.</i> (2019)	8	5	2	1	0	0
Megawati <i>et al.</i> (2017)	154	43	26	74	6	5
Haryanto <i>et al.</i> (2016)	94	62	23	2	5	2
Jumlah		350	199	401	96	13

Berdasarkan serotipe yang diamati di 7 literatur, dapat dilihat bahwa serotipe yang paling banyak adalah DENV-3 yang diikuti oleh DENV-1, DENV-2, DENV-4 dan kombinasi. DENV-3 dijelaskan pada 3 studi dengan kasus tertinggi, sedangkan 4 studi lain menjelaskan bahwa

serotipe yang dominan adalah DENV-1 dan DENV-4. Tingkat keparahan infeksi virus dengue dibedakan berdasarkan gambaran klinis infeksi dengue sesuai dengan kriteria WHO 2011, yaitu menjadi DD, DBD dan DSS. Pada literatur ini dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3 Tingkat keparahan infeksi virus dengue

Studi Literatur	N	DD	DBD	DSS
Utama <i>et al.</i> (2019)	468	187	270	11
Sasmono <i>et al.</i> (2019)	132	35	95	2
Kosasih, <i>et al.</i> (2016)	323	261	51	11
Wardhani <i>et al.</i> (2017)	148	76	68	4
Masyeni <i>et al.</i> (2019)	8	6	2	0
Megawati <i>et al.</i> (2017)	147	75	68	4
Haryanto <i>et al.</i> (2016)	94	58	34	2
Jumlah		698	588	34

Berdasarkan tabel 3 diatas dapat dilihat bahwa persentase DD (51%) lebih tinggi dibandingkan DBD (47%) ataupun DSS (2%). Demam dengue menunjukkan persentase yang tinggi pada penelitian Kosasih, *et al.* yaitu 78%, sedangkan DBD menunjukkan persentase yang tinggi pada penelitian Sasmono *et al.* yaitu 72 %. Semua

literatur telah melaporkan jumlah kasus sesuai dengan tingkat keparahannya masing-masing, namun pada penelitian Megawati *et al.* hanya menjelaskan 147 kasus yang diklasifikasikan berdasarkan tingkat keparahan dari 154 sampel penelitian yang mereka amati.

Tabel 4 Infeksi primer virus dengue

Studi Literatur	N	Infeksi Primer
Utama <i>et al.</i> (2019)	468	71
Sasmono <i>et al.</i> (2019)	132	80
Kosasih, <i>et al.</i> (2016)	268	21
Wardhani <i>et al.</i> (2017)	148	18
Masyeni <i>et al.</i> (2019)	8	3
Megawati <i>et al.</i> (2017)	154	25
Haryanto <i>et al.</i> (2016)	94	76
Jumlah	1272	294

Berdasarkan tabel 4 infeksi primer menunjukkan jumlah yang sedikit pada 7 literatur yang ditelaah. Infeksi primer pada ketujuh literatur ini menunjukkan 23% infeksi primer dari keseluruhan infeksi Virus Dengue. Persentase tertinggi ditemukan pada studi Sasmono *et al.* (61%) dan Haryanto *et al.* (81%). Infeksi primer jarang menyebabkan keparahan (Utama *et al.*, 2019). Hal ini juga dijelaskan oleh Kosasih *et al* bahwa infeksi primer memiliki proporsi DBD dan DSS yang rendah (Kosasih *et al.*, 2016). Namun, berbeda dengan penelitian Sasmono *et al* yang menjelaskan bahwa infeksi primer memiliki jumlah yang tinggi pada kasus DBD dibandingkan DD (Sasmono *et al.*, 2019). Selain dikaitkan dengan tingkat keparahan, infeksi primer juga dikaitkan dengan serotipe. Jumlah kasus pada infeksi primer banyak pada DENV-1, dibandingkan serotipe yang lain (Kosasih *et al.*, 2016). Hal ini sama dengan penelitian di Surabaya dan Jambi (Haryanto *et al.*, 2016; Wardhani *et al.*, 2017). Namun berbeda dengan penelitian di Bali menjelaskan bahwa kasus infeksi primer banyak pada serotipe DENV-3 yang diikuti oleh DENV-1 (Megawati *et al.*, 2017).

Infeksi primer jarang menyebabkan keparahan (Utama *et al.*, 2019). Hal ini juga dijelaskan oleh Kosasih *et al* bahwa infeksi primer memiliki proporsi DBD dan DSS yang rendah (Kosasih *et al.*, 2016). Namun, berbeda dengan penelitian Sasmono *et al* yang menjelaskan bahwa infeksi primer memiliki jumlah yang tinggi pada kasus DBD dibandingkan DD (Sasmono *et al.*, 2019). Selain dikaitkan dengan tingkat keparahan, infeksi

primer juga dikaitkan dengan serotipe. Jumlah kasus pada infeksi primer banyak pada DENV-1, dibandingkan serotipe yang lain (Kosasih *et al.*, 2016). Hal ini sama dengan penelitian di Surabaya dan Jambi (Haryanto *et al.*, 2016; Wardhani *et al.*, 2017). Namun berbeda dengan penelitian di Bali menjelaskan bahwa kasus infeksi primer banyak pada serotipe DENV-3 yang diikuti oleh DENV-1 (Megawati *et al.*, 2017).

Pembahasan

Terdapat empat serotipe DENV yang bersirkulasi di Indonesia, yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4. Keempat serotipe ini memiliki kemampuan keparahan yang berbeda-beda. Dalam studi ini ditemukan bahwa DENV-3 dan DENV-1 adalah serotipe yang dominan yang bersirkulasi di beberapa wilayah di Indonesia. Adanya perbedaan serotipe yang dominan di Indonesia ini dikaitkan dengan variasi gambaran klinis yang parah (Harapan *et al.*, 2019).

Pada studi ini menunjukkan bahwa gambaran klinis banyak pada demam dengue. Kasus yang parah sering terjadi pada DENV-3 dan DENV-1 (Kosasih *et al.*, 2016; Megawati *et al.*, 2017; Utama *et al.*, 2019). Perbedaan tingkat keparahan terhadap serotipe yang berbeda - beda disebabkan karena perbedaan efek imunogenik dari serotipe virus berbeda, ditemukan bahwa NS4A, NS4B, dan peptida E yang disintesis dari DENV-2 dan DENV-3 menginduksi respon sitokin total yang lebih tinggi, termasuk TNF- α dan IFN- γ , dibandingkan dengan serotipe lain. Sebaliknya, dilaporkan bahwa DENV-4 kurang imunogenik (Bashyam *et al.*, 2006). Selain efek

imunogenik, tingkat keparahan ditentukan berdasarkan gambaran klinis. Gambaran klinis DBD di Asia Tenggara berhubungan dengan DENV-3 dan DENV-4 sedangkan persentase DSS tertinggi dikaitkan dengan DENV-2 dan DENV-4 (Soo *et al.*, 2016).

Selama infeksi primer, IgM akan meningkat pada hari ketiga hingga kelima setelah onset demam pertama. Infeksi primer sering menunjukkan gejala asimtomatik atau gejala ringan. Pada telaah ini juga ditemukan bahwa kasus infeksi primer memiliki proporsi yang rendah terhadap DBD dan DSS (Kosasih *et al.*, 2016). Namun pada penelitian ini juga ditemukan adanya jumlah infeksi yang tinggi pada kasus DBD dan DD (Sasmono *et al.*, 2019).

Hipotesis virulensi virus menjelaskan bahwa, DENV-2 yang parah berkaitan dengan tingkat viremia (Martina, Koraka, & Osterhaus, 2009). Tingkat viremia ini lebih tinggi untuk pasien dengan antibodi negatif dibandingkan pasien yang positif untuk antibodi IgM. Tingkat viremia sangat tinggi hingga hari ke-6 sejak timbulnya demam. Tingkat viremia ditemukan secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan infeksi primer (Kyaw, Tun, Moi, Nabeshima, & Soe, 2020). Penelitian yang dilakukan di Kalimantan yang menunjukkan bahwa infeksi primer berkaitan dengan serotipe DENV-3 dan DENV-1.

Pada studi ini juga menjelaskan bahwa anak-anak dengan DBD menunjukkan tingkat viremia yang tinggi (Wardhani *et al.*, 2017). Keparahan dari infeksi DENV dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu faktor *host*, faktor virus dan faktor lingkungan. Salah satu faktor *host* yang mempengaruhi infeksi DENV adalah usia. Keparahan yang terjadi pada anak-anak dikaitkan dengan antibodi yang diperkirakan didapatkan dari ibu atau dari infeksi sebelumnya. Pada penelitian ini didapatkan bahwa anak-anak menunjukkan persentase infeksi primer yang lebih tinggi dibandingkan pada dewasa (Haryanto *et al.*, 2016; Kosasih *et al.*, 2016; Sasmono *et al.*, 2019; Wardhani *et al.*, 2017). Penelitian pada anak-anak di India juga menunjukkan persentase yang tinggi terhadap dengue yang parah yang dikaitkan dengan infeksi primer (Vaddadi *et al.*,

2020). Beberapa studi telah menjelaskan mengenai korelasi dari tingkat keparahan, status infeksi dan serotipe dalam studi ini tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan antara infeksi primer, tingkat keparahan dan serotipe dengue (Haryanto *et al.*, 2016; Masyeni *et al.*, 2019; Megawati *et al.*, 2017; Sasmono *et al.*, 2019; Wardhani *et al.*, 2017).

Kesimpulan

Kesimpulan dari penulisan *systematic review* ini berdasarkan dari 7 studi yang ditelaah adalah terdapat perbedaan sirkulasi serotipe di Indonesia. Serotipe yang dominan pada telaah sistematik ini adalah DENV-3 dan DENV-1. Serotipe DENV-3 dikaitkan dengan infeksi primer. Infeksi primer menunjukkan gambaran keparahan DBD yang rendah. Meskipun variabel ini memiliki keterkaitan, namun tidak ditemukan adanya korelasi yang signifikan antara tingkat keparahan, infeksi primer dan serotipe dengue

Daftar Pustaka

- Bashyam, H. S., Green, S., Rothman, A. L., & Alerts, E. (2006). Dengue Virus-Reactive CD8+ T Cells Display Quantitative and Qualitative Differences in Their Response to Variant Epitopes of Heterologous Viral Serotypes. *The Journal of Immunology*. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.5.2817>
- Gubler, D. J., Ooi, E. E., Vasudevan, S., & Farrar, J. (2014). *Dengue and Dengue Hemorrhagic fever*. *Journal of Experimental Psychology: General* (2nd ed.). CABI.org.
- Halsey, E. S., Marks, M. A., Gotuzzo, E., Fiestas, V., Suarez, L., Vargas, J., ... Laguna-torres, V. A. (2012). Correlation of Serotype-Specific Dengue Virus Infection with Clinical Manifestations, 6(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001638>
- Harapan, H., Michie, A., Yohan, B., Shu, P. Y., Mudatsir, M., Sasmono, R. T., & Imrie, A. (2019). Dengue viruses circulating in Indonesia: A systematic review and phylogenetic analysis of data from five decades. *Reviews in Medical Virology*,

- 29(4), 1–17.
<https://doi.org/10.1002/rmv.2037>
- Haryanto, S., Hayati, R. F., Yohan, B., Sijabat, L., Sihite, I. F., Fahri, S., ... Sasmono, R. T. (2016). The molecular and clinical features of dengue during outbreak in Jambi, Indonesia in 2015. *Pathogens and Global Health*, 110(3), 119–129.
<https://doi.org/10.1080/20477724.2016.1184864>
- Kosasih, H., Alisjahbana, B., Nurhayati, de Mast, Q., Rudiman, I. F., Widjaja, S., ... Porter, K. R. (2016). The Epidemiology, Virology and Clinical Findings of Dengue Virus Infections in a Cohort of Indonesian Adults in Western Java. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(2), 1–18.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004390>
- Kyaw, A. K., Tun, M. M. N., Moi, M. L., Nabeshima, T., & Soe, K. T. (2020). Clinical, virological and epidemiological characterization of dengue outbreak in Myanmar, 2015, (2017), 1886–1897.
<https://doi.org/10.1017/S0950268817000735>
- Martina, B. E. E., Koraka, P., & Osterhaus, A. D. M. E. (2009). Dengue virus pathogenesis: An integrated view. *Clinical Microbiology Reviews*, 22(4), 564–581.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00035-09>
- Masyeni, S., Yohan, B., & Sasmono, R. T. (2019). Concurrent infections of dengue virus serotypes in Bali, Indonesia. *BMC Research Notes*, 12(1), 1–6.
<https://doi.org/10.1186/s13104-019-4164-9>
- Megawati, D., Masyeni, S., Yohan, B., Lestarini, A., Hayati, R. F., Meutiawati, F., ... Sasmono, R. T. (2017). Dengue in Bali: Clinical characteristics and genetic diversity of circulating dengue viruses. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(5), e0005483.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005483>
- Pusdatin Kemenkes RI. (2017). Situasi Penyakit Demam Berdarah di Indonesia. Retrieved from <http://www.pusdatin.kemkes.go.id/download.php?file=download/pusdatin/infodatin/InfoDatin-Situasi-Demam-Berdarah-Dengue.pdf>
- Sasmono, R. T., Kalalo, L. P., Trismiasih, S., Denis, D., Yohan, B., Hayati, R. F., & Haryanto, S. (2019). Multiple introductions of dengue virus strains contribute to dengue outbreaks in East Kalimantan, Indonesia, in 2015–2016. *Virology Journal*, 16(1), 93.
<https://doi.org/10.1186/s12985-019-1202-0>
- Soo, K. M., Khalid, B., Ching, S. M., & Chee, H. Y. (2016). Meta-analysis of dengue severity during infection by different dengue virus serotypes in primary and secondary infections. *PLoS ONE*, 11(5).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154760>
- Utama, I. M. S., Lukman, N., Sukmawati, D. D., Alisjahbana, B., Alam, A., Murniati, D., ... Id, M. K. (2019). Dengue viral infection in Indonesia: Epidemiology, diagnostic challenges, and mutations from an observational cohort study, 19, 1–19.
- Vicente, C. R., Herbringer, K. H., Fröschl, G., Romano, C. M., Cabidelle, A. de S. A., & Junior, C. C. (2016). Serotype influences on dengue severity: A cross-sectional study on 485 confirmed dengue cases in Vitória, Brazil. *BMC Infectious Diseases*, 16(1), 1–7.
<https://doi.org/10.1186/s12879-016-1668-y>
- Wardhani, P., Aryati, A., Yohan, B., Trimarsanto, H., Setianingsih, T. Y., Puspitasari, D., ... Sasmono, R. T. (2017). Clinical and virological characteristics of dengue in Surabaya, Indonesia. *PloS One*, 12(6), e0178443.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178443>
- WHO. (2009). *Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control*. World Health Organization.
- WHO. (2012). Treatment, prevention and control global strategy for dengue prevention and control 2. *World Health Organization*.
- Yung, C.-F., Lee, K.-S., Thein, T.-L., Tan, L.-K., Gan, V. C., Wong, J. G. X., ... Leo, Y.-S.

(2015). Dengue serotype-specific differences in clinical manifestation, laboratory parameters and risk of severe disease in adults, singapore. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 92(5), 999–1005.
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0628>