

## DENV-5: Ancaman Serotipe Baru Virus Dengue

Muty Hardani<sup>1</sup>, M.Ricky Ramadhian<sup>2</sup>, Riyan Wahyudo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Infeksi dengue merupakan penyakit demam akut yang disebabkan oleh virus dengue (DENV). DENV ditransmisikan oleh vektor ke host dalam bentuk silvatic (*sylvatic form*) dan dalam bentuk manusia (*human form*) via nyamuk *Aedes sp.* Beratnya penyakit sangat dipengaruhi serotipe virus yang menginfeksi. Saat ini terdapat 4 serotipe DENV yang dikenal secara luas yaitu, DENV-1, DENV-2, DENV-3 dan DENV-4. Secara genetik keempatnya hampir serupa dan berbagi sekitar 65% genom yang sama, namun masing-masing memiliki respon antibodi yang berbeda. Setelah lebih dari 50 tahun tidak dilaporkan adanya serotipe baru, pada Oktober 2013, DENV-5 dipublikasikan. DENV-5 ditemukan pertama kali pada seorang petani berusia 37 tahun di Sarawak ketika wabah demam berdarah melanda Malaysia di tahun 2007 dengan manifestasi klinis yang lebih ringan. Serotipe ini berbentuk silvatic, menghasilkan rangkaian respon antibodi yang khas pada sel host, dan titer nya lebih tinggi 4 kali lipat dibandingkan serotipe lain pada infeksi sekunder. Terdapat beberapa faktor yang menstimulasi munculnya ancaman serotipe baru pada virus dengue, yaitu rekombinasi genetik, seleksi alam, dan *genetic bottleneck*. Genom ssRNA positif yang dimiliki virus dengue memiliki frekuensi mutasi 100 kali lebih tinggi dibandingkan virus DNA. Walaupun saat ini wilayah transmisi DENV-5 terbatas, adanya kemungkinan terjadinya wabah baru tidak dapat dikesampingkan mengingat urbanisasi penduduk yang tinggi. Munculnya DENV-5 merupakan ancaman baru dalam kontrol infeksi dengue, bahkan vaksin tetravalen termaju belum dapat memberikan perlindungan pada virus berbentuk silvatic. Studi epidemiologi dan ekologi lanjutan sangat diperlukan untuk mempersiapkan munculnya serotipe baru lainnya di masa yang akan datang.

**Kata kunci:** DENV-5, Dengue, Serotipe

## DENV-5: New Emerging Dengue Virus Serotype

### Abstract

Dengue infection is an acute febrile illness caused by dengue virus (DENV). DENV is transmitted to non-human primates (*sylvatic form*) and humans (*human form*) via *Aedes sp.* mosquito vector. The severity of the disease strongly influenced by virus serotypes. There are four widely known virus serotypes, which are designated as DENV-1, DENV-2, DENV-3 and DENV-4. All four serotypes are genetically similar, showing around 65% sequence homology but each has a different antibody response. Since no new serotype of the virus had been reported for the last 50 years, in October 2013, DENV-5 was published. DENV-5 has been detected from a 37 year old farmer admitted in Sarawak state of Malaysia in the year 2007 with milder clinical manifestation. DENV-5 found in a *sylvatic form*, produced a different set of antibodies, and the viral titre of the secondary infections was four times higher than other serotypes. The likely cause of emergence of the new serotype could be genetic recombination, natural selection and genetic bottlenecks. The high mutation rates of positive ssRNA DENV genome being more than 100 times greater than the mutation rates of DNA genomes. Although the new serotype probably has a low transmission rate, fresh outbreaks cannot be ruled out because of the high urbanization. Occurrence of new DENV-5 cases may lead to new challenges in dengue control, even the most advanced tetravalent vaccine has not been able to provide protection against *sylvatic form*. Further epidemiological and ecological studies are needed to prepare another new dengue serotype in the future.

**Keywords:** DENV-5, Dengue, Serotype

**Korespondensi:** Muty Hardani, alamat kosan Melati Jl. Soemantri Brojonegoro No. 1 Labuhan Ratu Bandar Lampung HP 081382140020, e-mail mutyhardani@gmail.com

## Pendahuluan

Infeksi dengue merupakan penyakit demam akut yang disebabkan oleh virus dengue (DENV).<sup>1</sup> Saat ini infeksi dengue diakui sebagai arbovirus yang menakutkan karena menyebabkan masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Lebih dari 100 negara menjadi lokasi endemik dengan 400 juta kasus dan 25 ribu kematian terjadi setiap tahunnya.<sup>2,3</sup> Distribusi infeksi terbanyak terjadi pada daerah tropis dan subtropis termasuk Indonesia. Virus ini ditransmisikan ke manusia melalui vektor nyamuk *Aedes sp.* betina.<sup>4</sup> Manifestasi klinis yang ditimbulkan antara lain demam, nyeri otot dan nyeri sendi yang disertai leukopenia, ruam, limfadenopati, trombositopenia, dan diathesis hemoragik.<sup>5</sup> Perjalanan infeksi DENV sangat cepat, bahkan dalam hitungan jam penderita dapat berubah dari infeksi ringan menjadi infeksi yang lebih berat.<sup>6</sup> Beratnya infeksi dengue sendiri sangat dipengaruhi serotipe virus yang menginfeksi.<sup>7</sup> DENV memiliki empat serotipe, yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4. Secara genetik keempatnya hampir serupa dan berbagi sekitar 65% genom yang sama.<sup>8</sup> Saat ini yang menarik perhatian peneliti adalah munculnya serotipe virus dengue baru yang disebut DENV-5.<sup>9</sup>

DENV-5 pertama kali dilaporkan terjadi di Malaysia pada oktober 2013.<sup>5,9</sup> Pada awalnya serotipe ini diyakini sebagai salah satu varian dari DENV-4, namun ketika virus diisolasi dan sekuensing genom dilakukan didapatkan perbedaan secara filogenetik yang signifikan dibandingkan dengan empat bentuk DENV-4 lainnya.<sup>11</sup> Penelitian yang dilakukan pada monyet *rhesus maque* juga menunjukkan rangkaian antibodi yang khas pada infeksi DENV-5. Hal tersebut membuktikan bahwa DENV-5 benar merupakan serotipe baru dan bukan varian dari serotipe sebelumnya. Munculnya DENV-5 merupakan tantangan baru dalam pengendalian demam berdarah. Walaupun sejauh ini DENV-5 hanya terkait di satu lokasi dan mungkin memiliki tingkat transmisi yang rendah, adanya kemungkinan terjadinya wabah baru tidak dapat dikesampingkan. Tindakan pengawasan dan pengendalian langsung harus dilakukan sebelum DENV-5 mejadi penyebab utama terjadinya epidemi seperti para pendahulunya.<sup>10</sup>

## Isi

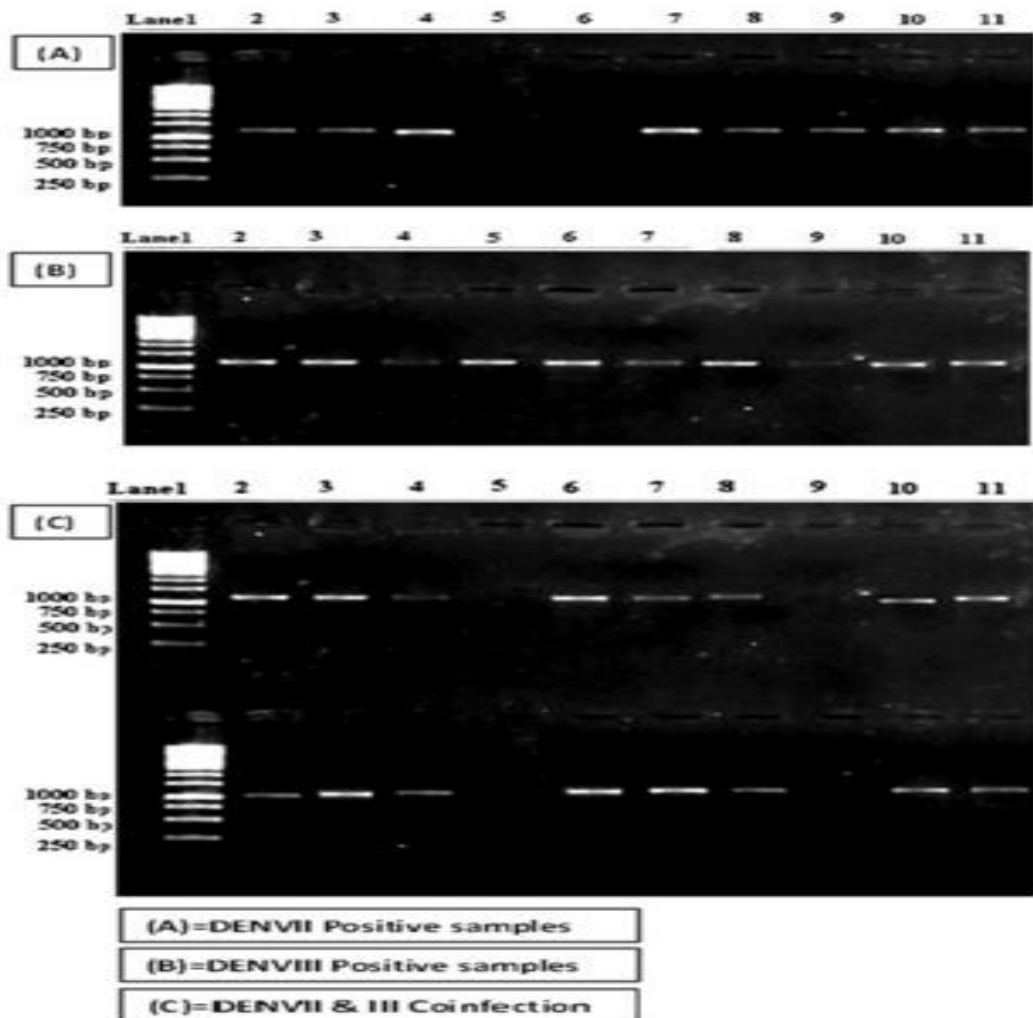
Infeksi dengue dinobatkan sebagai salah satu penyakit menular yang menjadi masalah utama bagi kesehatan masyarakat dunia termasuk Indonesia.<sup>12</sup> Hampir seluruh wilayah Indonesia merupakan daerah endemis infeksi dengue karena kondisi lingkungan yang mendukung sebagai tempat perkembangbiakan vektor utama virus dengue.<sup>4,13</sup> Virus dengue ditransmisikan ke binatang primata dalam bentuk silvatic (*sylvatic form*) dan dalam bentuk manusia (*human form*) pada manusia via nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* sebagai vektor utamanya.<sup>10</sup> Meningkatnya transmisi virus sangat dipengaruhi oleh faktor vektor, hospes, dan lingkungan.<sup>5</sup> Virus dengue yang termasuk dalam genus Flavivirus, famili Flaviviridae. Virion dengue berbentuk sferis dengan diameter sekitar 50 nm serta memiliki ssRNA sensitif positif sebagai genomnya.<sup>14,15</sup> Genom ini mencakup 10.700 nukleotida dan mengkode 3.411 prekursor asam amino poliprotein yang meliputi 3 protein struktural (*capsid [c]*, *precursor membrane [prM]*, dan *envelope [E]*) dan 7 protein non-struktural (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, dan NS5).<sup>16</sup>

Virus dengue memiliki 4 serotipe yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4, dan yang terbaru DENV-5.<sup>5,11</sup> Secara genetik kelimanya hampir serupa dan berbagi sekitar 65% genom yang sama.<sup>8</sup> Masing-masing serotipe mempunyai subtipe (*strain*), tiga subtipe teridentifikasi pada DENV-1, enam pada DENV-2, empat pada DENV-3 dan DENV-4. Pembentukan antibodi pada infeksi pertama oleh salah satu dari keempat jenis virus dengue diatas akan menghasilkan kekebalan silang (*cross protection*) yang berlaku untuk keempat jenis virus dengue, sehingga infeksi kedua oleh virus dengue dengan tipe yang sama bahkan dapat menimbulkan kekebalan seluler (*cell mediated immunity*) yang dapat bertahan seumur hidup.<sup>2</sup> Hasley dkk. menyatakan bahwa pada infeksi DENV-1 manifestasi nyeri retro-orbita dan konjungtiva hiperemis lebih menonjol dimana hal ini jarang terlihat pada infeksi DENV-3, sedangkan DENV-2 menghasilkan nyeri sendi sebagai manifestasi utamanya.<sup>18,19</sup>

Hampir lolos dari deteksi, DENV-5 pertama kali ditemukan dari darah seorang petani berusia 37 tahun yang di bawa ke rumah sakit di Sarawak ketika wabah demam berdarah melanda Malaysia tahun 2007. Saat itu sampel darah dan serum dari kasus yang parah

dikumpulkan melalui jaringan surveilans milik Cardosa, seorang pensiunan ahli virologi peneliti menemukan bahwa satu dari sampel tersebut tidak responsif terhadap empat uji diagnostik demam berdarah yang dilakukan.<sup>11</sup> Pada awalnya serotipe ini diyakini

Universitas Malaysia Sarawak. Namun, para sebagai salah satu varian dari DENV-4 yang berbentuk silvatik, karena sudah lebih dari 50 tahun tidak pernah dilaporkan adanya serotipe yang lain selain DENV 1-4.<sup>10,11</sup>



Gambar 1. Hasil serotipe DENV dengan Elektroforesis gel agarose 1%.<sup>17</sup>

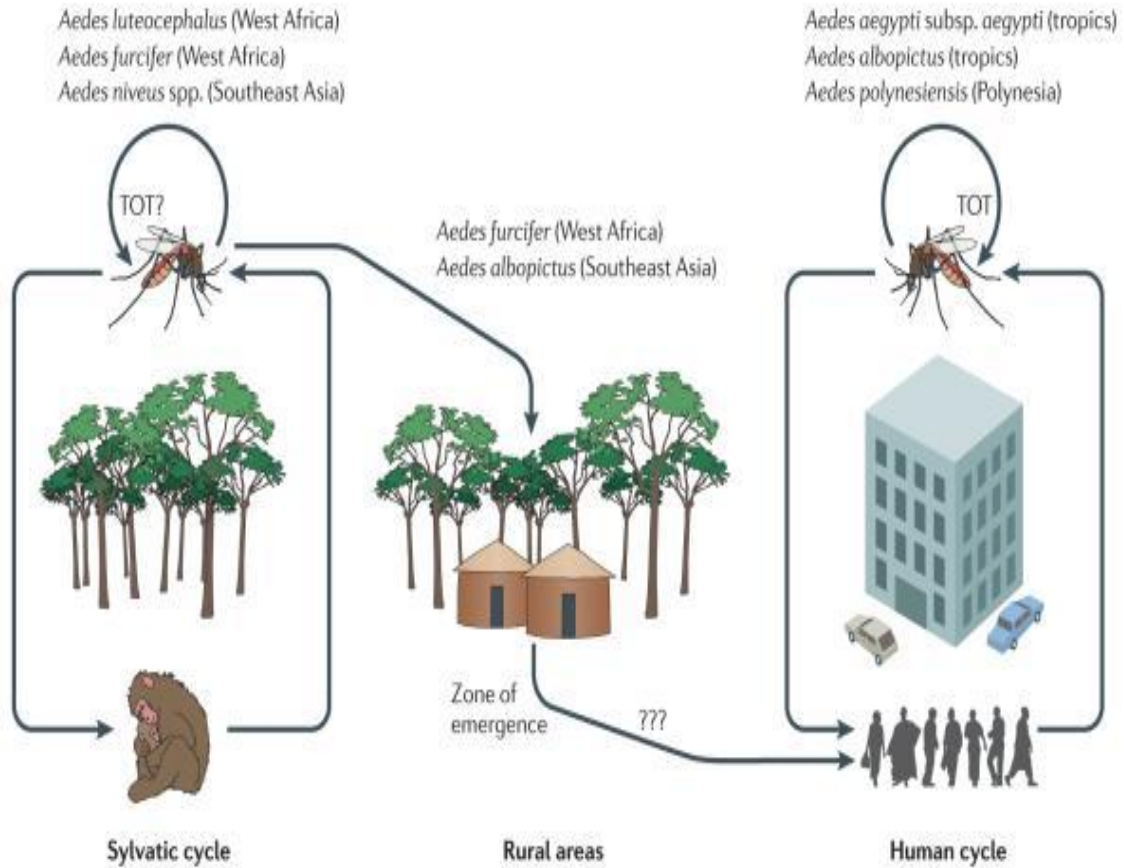
Nikos Vasilakis seorang ahli virus dari Universitas Texas akhirnya melakukan isolasi virus dan sekuensing keseluruhan genom. Hasilnya didapatkan perbedaan secara filogenetik yang signifikan dibandingkan dengan empat bentuk DENV-4 lainnya.<sup>11</sup> Penelitian juga dilakukan pada *monyet rhesus macaque* yang sudah pernah terinfeksi DENV 1-4, hasilnya setelah dilakukan injeksi DENV-5 replikasi virus menjadi tidak terkontrol dan menghasilkan rangkaian antibodi yang sama sekali berbeda. Titer DENV-5 pada infeksi sekunder juga 4 kali lebih tinggi dibandingkan serotipe lainnya.<sup>10,20</sup> Walaupun hanya dilaporkan terjadi di Malaysia dan manifestasi yang timbul lebih ringan,

tingginya urbanisasi penduduk saat ini memungkinkan terjadinya penyebaran virus yang lebih luas dimasa yang akan datang. Sehingga pada oktober 2013 dipublikasikan bahwa DENV-5 benar merupakan serotipe baru dan bukan varian dari serotipe sebelumnya.<sup>10</sup>

DENV-5 bereplikasi pada tubuh manusia dalam bentuk silvatik (*sylvatic form*), bentuk ini umumnya terjadi antara monyet-*Aedes. sp*-monyet di pedalaman hutan dengan monyet *macaca* dan *presbytis sp.* serta *Aedes niveus* sebagai vektor utamanya.<sup>2,21</sup> Pada manusia replikasi bentuk silvatik ditemukan pada sel hepatoma (*Huh-7*). Kunci dari terjadinya transmisi silang bentuk silvatik pada manusia ini

adalah interaksi antara virus-hospes itu sendiri. Reseptor selular yang digunakan oleh virus dan komponen virus digunakan menangkal pertahanan hospes akan berbeda sesuai spesies hospesnya. Oleh karena itu, semakin banyak

persamaan dari dua spesies hospes akan semakin kecil pula perbedaan antara reseptornya, sehingga virus hanya memerlukan sedikit mutasi untuk beradaptasi dengan hospes yang baru.<sup>22</sup>



**Gambar 1. Siklus transmisi virus dengue.<sup>22</sup>**

Mustafa dkk. menyimpulkan bahwa terdapat beberapa faktor yang menstimulasi munculnya ancaman serotipe baru pada virus dengue, antara lain:

1. Rekombinasi genetik
2. Seleksi alam
3. *Genetic bottleneck* atau penurunan tajam variasi genetik akibat kejadian lingkungan atau aktivitas manusia.<sup>11,23</sup>

Pada dasarnya virus dengue yang bergenom RNA memiliki frekuensi mutasi 100 kali lebih besar dibandingkan laju mutasi genom DNA. Oleh sebab itu akumulasi mutasi terus menerus yang terjadi bersamaan dengan adanya rekombinasi intramolekuler oleh serotipe virus dengue yang berbeda meningkatkan kemungkinan akan terus ditemukannya serotipe virus dengue baru setelah DENV-5.<sup>10,24</sup>

DENV-5 merupakan tantangan baru dalam pengendalian demam berdarah. Hingga saat ini belum terdapat vaksin berlisensi untuk virus dengue. Vaksin yang efektif harusnya dapat memberikan perlindungan terhadap semua serotipe. Chimerivax (CVD1-4) merupakan vaksin tetravalen yang paling maju saat ini, namun dengan munculnya DENV-5 perlindungan vaksin ini menjadi tidak bermakna pada hospes yang terinfeksi bentuk salvatik.<sup>10,25</sup> Oleh sebab itu tindakan pencegahan merupakan strategi terbaik. Tindakan yang dapat dilakukan umumnya dengan modifikasi lingkungan, penyemprotan insektisida, dan perlindungan personal dari masing masing individu. Studi lanjutan sangat diperlukan untuk mempersiapkan dan mendeteksi adanya kemungkinan serotipe baru terutama dalam bentuk silvatik dimasa yang akan datang.<sup>10</sup>

## Ringkasan

Infeksi dengue diakui sebagai arbovirus yang menakutkan karena menyebabkan banyak masalah kesehatan di seluruh dunia. Virus dengue ditransmisikan oleh vektor ke binatang primata dalam bentuk silvatic (*sylvatic form*) dan dalam bentuk manusia (*human form*). Dalam hitungan jam penderita dapat berubah dari infeksi ringan menjadi infeksi yang lebih berat sehingga sering menimbulkan kematian. Beratnya infeksi sendiri sangat dipengaruhi serotipe virus yang menginfeksi. Selama lebih dari 50 tahun diyakini bahwa hanya terdapat 4 serotipe dari virus ini yaitu, DENV-1, DENV-2, dan DENV-4. Secara genetik keempatnya serupa dan berbagi sebagian besar dari genomnya. Namun, penelitian terbaru yang dipublikasikan pada oktober 2013 memperkenalkan serotipe baru yaitu DENV-5.

DENV-5 pertama kali ditemukan terjadi pada seorang petani berusia 37 tahun yang di bawa ke rumah sakit di Sarawak ketika wabah demam berdarah melanda Malaysia tahun 2007. Pada awalnya serotipe ini diyakini sebagai salah satu varian dari DENV-4 yang berbentuk silvatic, namun setelah hasil isolasi virus dan sekuensing genom menunjukan susunan filogenetik yang sama sekali berbeda dengan keempat serotipe lainnya. Serotipe ini juga menghasilkan rangkaian respon antibodi yang khas pada sel host dan titer nya lebih tinggi 4 kali lipat dibandingkan serotipe lain pada infeksi sekunder. Sehingga dapat dibuktikan DENV-5 adalah serotipe baru dan bukan varian dari

serotipe lainnya. DENV-5 bereplikasi pada tubuh manusia dalam bentuk silvatic, terjadinya transmisi silang bentuk ini pada manusia ini disebabkan karena semakin kecilnya perbedaan reseptor antar dua spesies host. Terdapat beberapa faktor yang menstimulasi munculnya ancaman serotipe baru pada virus dengue, yaitu rekombinasi genetik, seleksi alam, dan *genetic bottleneck*. Genom RNA yang dimiliki virus dengue memiliki frekuensi mutasi yang tinggi, sehingga besar kemungkinan ditemukannya serotipe virus dengue baru selain DENV-5. DENV-5 merupakan ancaman baru dalam pengendalian demam berdarah karena hingga saat ini belum terdapat vaksin berlisensi yang dapat memberikan perlindungan pada virus berbentuk silvatic. Sehingga kedepannya perlu dipersiapkan studi lanjutan mengenai serotipe baru lainnya yang kemungkinan akan muncul.

## Simpulan

DENV-5 merupakan serotipe virus dengue terbaru dipublikasikan pada oktober 2013. Serotipe ini memiliki struktur filogenetik yang berbeda, menghasilkan rangkaian antibodi yang khas, dan titer virus 4 kali lebih tinggi pada infeksi sekunder dibandingkan serotipe lainnya. Virus ini berada dalam tubuh manusia dalam bentuk silvatic dan memiliki manifestasi yang ringan. Rekombinasi genetik, seleksi alam, dan *genetic bottleneck* merupakan faktor yang menstimulasi mutasi virus dengue. Ditemukannya DENV-5 menjadi ancaman baru dalam upaya pengendalian infeksi dengue.

## Daftar Pustaka

1. Karyanti MR. Diagnosis dan tata laksana terkini dengue. Jakarta: Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUPN Cipto Mangunkusumo FKUI. 2011.
2. WHO. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. Geneva: World Health Organization. 2011.
3. Bhatt S. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(1):504-7.
4. Jawetz. Mikrobiologi kedokteran Jawetz. Edisi ke-25. Jakarta: EGC. 2012.
5. Suhendro, Nainggolan L, Chen K, Pohan HT. Demam berdarah dengue. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi Ke-5. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2009.
6. Mariko R, Alkamar A, Putra AE. Uji diagnostik pemeriksaan antigen nonstruktural 1 untuk deteksi dini infeksi virus dengue pada anak. *Sari Pediatri*. 2014;16(2):121-7.
7. Endy TP. Epidemiology of inapparent and symptomatic acute dengue virus infection: a prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. *Am J Epidemiol*. 2002;156(1):40-51.
8. Guzman MG. Dengue: a continuing global threat. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(1):7-16.
9. Wiwanitkit S, Wiwanitkit V. Acute viral hemorrhage disease: a summary on new viruses. *J Acute Dis*. 2015;4(1):277-9.

10. Mustafa MS, Rasotgi V, Jain S, Gupta V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. *Med J Armed Forces India*. 2015;71(1):67-70.
11. Normile D. Surprising new dengue virus throws a spanner indisease control efforts. *Science*. 2013;342(1):415.
12. Karyanti MR, Hadinegoro SR. Perubahan epidemiologi demam berdarah dengue di indonesia. *Sari Pediatri*. 2009;10(6):424-32.
13. Taylor-Robinson AW. A Putative Fifth Serotype of Dengue: Potential Implications for Diagnosis, Therapy and Vaccine Design *Int J Clin Med Microbiol*. 2016;11(1):101.
14. Samanta J, Sharma V. Dengue and its effects on liver. *WJCC*. 2015;3(2):125-32.
15. Sjahrurachman A. *Flaviviridae dalam: buku ajar mikrobiologi kedokteran*. Edisi revisi. Tangerang: Binarupa Aksara; 2008;11(1):424-34.
16. Back A, Lundkvist A. Dengue viruses an overview. *Infection Ecology & Epidemiology*. 2013;3(1):1-10.
17. Atif M. Serotyping of Dengue Virus from Deadly Outbreaks of Pakistan. *J Hum Virol Retrovirol*. 2016;3(3):92-6.
18. Halsey ES. Correlation of serotype- specific dengue virus infection with clinical manifestations. *PLoS Negl Trop*. 2012;6(1):1638-44.
19. Chee FY. Dengue Serotype-Specific Differences in Clinical Manifestation, Laboratory Parameters. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2015;92(5):999-1005.
20. Calisher CH. Antigenic relationships between flaviviruses as determined by crossneutralization tests with polyclonal antisera. *J Gen Virol*. 1989;70(1):37.
21. Rudnick A, Lim TW. Dengue fever studies in Malaysia. *Inst Med Res Malaysia Bull*. 1986;23:151-2.
22. Vasilakis N, Cardoso J, Hanley KA, Holmes EC, Weaver SC. Fever from the forest: prospects for the continued emergence of sylvatic dengue virus and its impact on public health. *Nat Rev Microbiol*. 2012;9(1):532-41.
23. Ali A, Roossinck MJ. *Genetic bottlenecks*. Berlin: Springer.2006.
24. Monath TP. Dengue: the risk to developed and developing countries. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;91(1):2395-400.
25. Subedi D, Taylor-Robinson AW. Development of a dengue vaccine in humans: so near, yet so far. *SOJ Vaccine Res*. 2015;1(1):7-13.