

**NILAI DIAGNOSTIK TES STREPTAVIDIN BIOTIN UNTUK
MENDETEKSI ANTIGEN VIRUS DENGUE PADA
PASIEN INFEKSI VIRUS DENGUE**

*(Diagnostic value of Streptavidin Biotin Test for Detection of
Dengue Virus Antigen in Dengue Virus Patients)*

SYAFII SIUN



**PASCASARJANA KEDOKTERAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
(COMBINED DEGREE)**

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2011

**NILAI DIAGNOSTIK TES STREPTAVIDIN BIOTIN UNTUK
MENDETEKSI ANTIGEN VIRUS DENGUE PADA
PASIEN INFEKSI VIRUS DENGUE**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister
Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (*combined Degree*)

Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan diajukan oleh

SYAFII SIUN

Kepada

**PASCASARJANA KEDOKTERAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
(*COMBINED DEGREE*)
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2011**

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Syafii Siun
Nomor Pokok : P1507206092
Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu
(*Combined Degree*) Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Mei 2011

Yang menyatakan,

Syafii Siun

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas limpahan rahmat dan Hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul "Nilai Diagnostik Tes Streptavidin Biotin untuk Mendeteksi Antigen Virus Dengue pada Pasien Infeksi Virus Dengue".

Penulis menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak, untuk itu pada kesempatan ini penulis menghaturkan terima kasih kepada dr. Mansyur Arif, PhD, Sp.PK(K), dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), PhD, selaku pembimbing yang banyak meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam mendampingi penulis untuk melakukan penelitian.

Pada kesempatan ini pula, penulis menyampaikan penghargaan dan terima kasih kepada :

1. Semua dosen dan supervisor di bagian Ilmu Patologi Klinik yang telah banyak memberikan masukan dan bimbingan.
2. Dosen-dosen penguji: Prof.dr.Harjoeno, SpPK(K), Prof.Dr.dr.H.A.Halim Mubin, SpPD, KPTI, Dr.dr.Burhanuddin Bahar, MS untuk kesedian waktu dan saran dalam menyelesaikan tesis ini.
3. Kepala Instalasi Laboratorium Rumah Sakit Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar beserta staf atas bantuan dan dukungannya dalam proses penelitian.
4. Rekan-rekan sesama peserta PPDS Terpadu bagian Ilmu Patologi Klinik yang telah banyak memberikan bantuan, motivasi dan dukungan

kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan studi di bidang Ilmu Patologi Klinik.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada Ibunda tercinta. Hj.Syafaah, Ayahanda M.Siun (Almarhum) beserta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan selama ini dalam bentuk moril, material serta doa yang tulus, sehingga penulis dapat menyelesaikan studi di PPDS Terpadu di bidang Ilmu Patologi Klinik.

Khusus kepada isteri tercinta. dr.Hj.A.Ultapri dan anak tersayang Muh.Nur Qayyum, Muh.Nur Alim, Muh.Nur Rahman, kuperuntukkan ucapan terima kasih sebanyak-banyaknya atas dukungan moril, pengertian serta doa yang tulus selama ini telah mengiringi perjalanan panjang penulis sehingga dapat menyelesaikan studi ini.

Penulis berharap agar tesis ini dapat memberikan manfaat yang sebesar-besarnya bagi masyarakat pada umumnya dan keilmuan di bidang laboratorium khususnya.

Semoga amal ibadah semua pihak yang telah membantu penulis mendapatkan ridha dari Allah SWT. Amien.

Makassar, Mei 2011

Syafii Siun

ABSTRAK

Syafii Siun. *Nilai Diagnostik Tes Streptavidin Biotin untuk Mendeteksi Antigen Virus Dengue pada Pasien Infeksi Virus Dengue (dibimbing oleh Mansyur Arif, Ulang Bahrun)*

Penelitian ini bertujuan mengetahui nilai diagnostik dan positifitas tes streptavidin biotin terhadap antigen virus dengue pada pasien infeksi virus dengue di Makassar.

Penelitian ini merupakan uji diagnostik dengan menggunakan 41 sampel penderita DBD berdasarkan kriteria *World Health Organization* (WHO) 1997 yang diperoleh dari RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo periode Oktober 2011 sampai April 2011

Hasil penelitian menunjukkan bahwa didapatkan hasil positif 21 (51,2%) pasien dengan onset demam terbanyak kurang dari tiga hari 11(26,9%). Nilai sensitivitas sebesar 92,85%, nilai spesifisitasnya sebesar 70,4 %, nilai ramal positif 61,9%, nilai ramal negatif 95,0% untuk infeksi virus dengue

Kata Kunci: Tes streptavidin biotin, DBD, nilai diagnostik.

ABSTRACT

Syafii Siun. *Diagnostik Value of Streptavidin-Biotin Test for Detection of Dengue Virus Antigen in Dengue Virus Infection Patients (Supervised by Mansyur Arif, Uleng Bahrin)*

The objective of this research was to investigate a diagnostic value and test positivity of the streptavidin biotin toward the dengue virus antigen on patients with dengue virus infection in Makassar .

This research was a diagnostic study on 41 patients suffering from dengue haemorrhagic fever (DHF) based on the *World Health Organization* (WHO) 1997 criterion. They were obtained from Wahidin Sudirohusodo hospital from Oktober 2010 until April 2011.

The results revealed that the positive result was 21 (51.2%) patients, the most fever onset less than three days 26.9% patients. Sensitivity value is 92.8%, spesifisity values 70.4%, positive predictive value 61,9%, negative predictive value 95.0% for dengue virus infection.

Key Word: Streptavidin biotin test, DHF, Diagnostic value

DAFTAR ISI

	Halaman
PRAKATA	iii
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB.I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	5
BAB.II.TINJAUAN PUSTAKA	
A. Demam Berdarah Dengue	6
B. Tes Streptavidin-Biotin	21
BAB.III.KERANGKA PENELITIAN	
A. Kerangka Teori	25
B. Kerangka Konsep	26

BAB.IV.METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian	27
B. Tempat dan Waktu Penelitian	27
C. Populasi dan Sampel Penelitian	28
D. Perkiraan Besaran Sampel	28
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	29
F. Ijin Penelitian	29
G. Cara Kerja	30
H. Skema Alur Penelitian	39
I. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	39
J. Metode Analisis	41

BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian	42
B. Pembahasan	49

BAB VI.SIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan	54
B. Saran	54

DAFTAR PUSTAKA	55
----------------	----

LAMPIRAN	59
----------	----

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Interpretasi respon antibodi dengue Haematoglutinasasi inhibition	19
2. Karakteristik subyek penelitian berdasarkan jenis kelamin,umur dan onset demam	42
3. Karakteristik subyek penelitian berdasarkan Tes streptavidin biotn dan RT-PCR	44
4. Perbandingan hasil tes streptavidin biotin terhadap Tes RT-PCR	46
5. Distribusi penderita DBD berdasarkan tes dan onset demam	47
6. Perbandingan Tes Streptavidin Biotin terhadap Tes RT-PCR berdasarkan onset Demam	48

\

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Struktur Genom Dengue	7
2. Siklus Replikasi Virus Flaviviridae	9
3. Respon Imun Infeksi Virus Dengue	12
4. Teori Antibody Dependent Enhancing	13
5. Spektrum Klinik Infeksi Virus Dengue	15
6. Prinsip Dasar Tes Streptavidin Biotin	23
7. Tes Streptavidin Biotin pada Monosit di Apusan Darah Tepi	24
8. Hasil Tes RT-PCR virus dengue positif pada posisi 511 bp	38
9. Tes Streptavidin biotin pada monosit di apusan darah tepi	43
10. Hasil Tes Streptavidin Biotin dan Tes RT-PCR	45

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Rekomendasi persetujuan Etik	59
2. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian Setelah Mendapat Penjelasan	60
3. Data Dasar Penelitian	61
4. Riwayat Hidup Penulis	62

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
APC	: Antigen Presenting Cell
ADCC	: Antibody Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity
ADE	: Antibody Dependent Enhancement
ADP	: Adenosin Difosfat
CD	: Cluster Differentiation
cDNA	: <i>Complementary DNA</i>
CF	: Complementary Fixation
IL	: Interleukin
IgG	: Immunoglobulin G
IgM	: Immunoglobulin M
DBD	: Demam Berdarah Dengue
DC-SIGN	: <i>Dendritic Cell-Specific Intercellular Adhesion Molecule-Grabbing Non-integrin</i>
DEN	: Dengue Virus
DHF	: Dengue Haemorrhagic Fever
DSS	: Dengue Shock Syndrome
ELISA	: Enzyme-Linked Immunoabsorbant Assay
F-ELISA	: Fluorogenic Enzim-Linked Immunoabsorbant Assay
HI	: Hemagglutination Inhibition
ICT	: Immunochromatographic Test
IFN- γ	: Interferon- γ
MAC	: IgM Antibody Captured
NS	: Non Structural
PCR	: Polymerase Chain Reaction
RT-PCR	: Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

RE : Reticulum Endoplasma
RES : Reticulo Endothelial System
RME : Receptor Mediated Endocytosis
TNF : Tumor Necrosis Factor
TS : *Type Specific*
TGE : *Transmissible Gastro Enteritis*
PAF : Platelet Activating Factor
WHO : World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

A.Latar Belakang

Demam Berdarah Dengue (DBD) sampai saat ini masih merupakan masalah kesehatan, bersifat endemis dan timbul sepanjang tahun. Penyakit ini walau banyak terjadi pada anak-anak, namun terdapat kecenderungan peningkatan jumlah penderita dewasa serta peningkatan morbiditas dan mortalitas. (Aryati 2006) Organisasi kesehatan dunia *World Health Organization* (WHO) memperkirakan 50 – 100 juta kasus infeksi *dengue* terjadi di seluruh dunia yang menyebabkan 250.000 – 500.000 kasus DBD dan 24.000 kematian setiap tahun (WHO 1999). Di Indonesia, angka kematian cenderung menurun, dari 42,8% (1968) menjadi 1,4% (2005), namun jumlah kasus kematian akibat DBD sesungguhnya tetap besar mengingat jumlah kasus yang terus bertambah.(Hendarwanto 2006)

Demam dengue adalah penyakit *self limiting disease*, kematian terjadi terutama pada penderita DBD berat. Beberapa faktor yang berhubungan dengan terjadinya kematian pada penderita DBD adalah keterlambatan diagnosis, keterlambatan penanganan renjatan, perdarahan masif dan gejala gangguan kesadaran/ kejang.(Noisakran 2008) Perjalanan penyakit infeksi

virus dengue sulit diramalkan, kadang-kadang penderita masuk rumah sakit dengan keadaan umum baik berdasarkan parameter klinik dan laboratorium serta tanda vital normal, namun dalam waktu singkat dapat memburuk dan tidak tertolong. Sebaliknya ada penderita DBD yang berat berdasarkan parameter gejala klinis dan laboratorium namun ternyata selamat dan sembuh tanpa gejala sisa. (Gubler DJ 1998, Hendarwanto 2006, Noisakran 2008)

Penyakit DBD merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus *dengue* 1, 2, 3 dan 4 yang merupakan golongan *genus Flavivirus* keluarga *Flaviviridae*, yang ditularkan oleh nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Gambaran klinis infeksi virus *dengue* sangat bervariasi, mulai dari asimtomatik, sampai *Dengue Shock Syndrome* (DSS). (Gubler DJ 1998, Shu PY et al 2003) Angka kejadian DBD yang cenderung meningkat dan penyebarannya yang meluas dari tahun ke tahun memerlukan penanganan yang cepat dan tepat, oleh karena itu diperlukan metode diagnosis yang dapat mendeteksi secara dini. (Gubler DJ 1998)

Menurut WHO tahun 1997, diagnosis DBD ditegakkan melalui pemeriksaan klinis dan laboratorium. Diagnosis laboratorium dilakukan dengan mendeteksi antigen virus, genomik dan antibodi. (Shu PY, Huang J-H. 2004) Diagnosis pasti atau *gold standard* diagnosis infeksi DBD adalah dengan isolasi virus (kultur sel yang terinfeksi dan dari nyamuk) dan deteksi *RNA virus dengue* dengan *Reverse Transcriptase – Polymerase Chain*

Reaction (RT-PCR). Kedua metode ini memerlukan teknologi yang rumit, mahal dan waktu pengerjaan yang lama sehingga sulit dijadikan pemeriksaan rutin untuk diagnosis laboratorium klinik. (Ludolfs D et Al 2002, Shu PY, Huang JH. 2004)

Beberapa tes serologis untuk mendeteksi adanya antibodi dengan menilai antibodi IgM maupun IgG spesifik terhadap *dengue*. Kadar IgM anti *dengue* ditemukan positif pada fase akut sampai hari 7-8 onset demam dan lebih tinggi pada infeksi primer dibandingkan infeksi sekunder serta menetap sampai hari ke-90 namun ada yang kadarnya tidak terdeteksi lagi pada hari ke-60.(Gubler DJ 1998)

Mendeteksi antigen virus dapat menegakkan diagnosis infeksi virus lebih dini, misalnya dengan mendeteksi adanya antigen protein nonstruktural 1 (NS₁ Ag). *NS₁ Antigen* dapat dideteksi didalam serum atau plasma pada hari 1-9 onset demam.(Flamand M et al 1999)

Metode imunositokimia, akhir-akhir ini telah dikembangkan khususnya memeriksa antigen virus *dengue* di monosit dengan menggunakan antibodi monoklonal dan gambaran kompleks antigen-antibodi dengan enzim alkaline phosphatase. Metode imunositokimia dengan sediaan apus darah tepi lebih mudah dilakukan karena tidak membutuhkan alat yang canggih dan keahlian khusus.

Tes streptavidin biotin merupakan metode imunositokimia untuk mendeteksi adanya ekspresi suatu protein spesifik atau antigen di

permukaan sel dengan menggunakan antibodi spesifik yang akan berikatan dengan protein atau antigen.

Penelitian yang dilakukan di Thailand pada tahun 2009 dengan tes streptavidin biotin pada penderita DBD untuk mendeteksi antigen virus dengue menunjukkan nilai sensitivitas 93,8%, spesifisitas 100%, nilai ramal positif 100%, nilai ramal negatif 69%. (Chunhakan et al 2009) Penelitian yang sama di Yogyakarta pada tahun 2006 menunjukkan nilai sensitivitas 88% dan spesifisitas 85,71%, nilai ramal positif 95,83%, nilai ramal negatif 66,6%. (Wuryaningsih 2007) Data tentang nilai diagnostik metode ini di Makassar saat ini belum ada, sehingga peneliti tertarik untuk melakukan uji diagnostik tes streptavidin biotin pada pasien infeksi virus dan positifitas dengue di Makassar

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang masalah, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Bagaimanakah nilai diagnostik tes streptavidin biotin untuk mendeteksi antigen virus dengue pada pasien infeksi virus dengue?

C. Tujuan Penelitian

I. Tujuan Umum

Diketuainya nilai diagnostik tes streptavidin biotin antigen virus dengue pada pasien infeksi virus dengue.

2. Tujuan Khusus

- a. Diketuainya nilai diagnostik tes streptavidin biotin antigen virus dengue pada infeksi virus dengue
- b. Diketuainya nilai diagnostik tes streptavidin biotin antigen virus dengue berdasarkan onset hari demam

D. Manfaat Penelitian

1. Tes streptavidin biotin antigen virus dengue dapat dianjurkan sebagai salah satu tes diagnostik dini infeksi virus dengue bila terbukti memiliki nilai diagnostik tinggi, terutama pada onset dini
2. Menambah informasi ilmiah mengenai tes untuk mendeteksi infeksi virus dengue bagi pengembangan ilmu kedokteran khususnya bidang laboratorium klinik.