

616.921

RAM.

† e.1



**FAKTOR HEMATOLOGI YANG MEMPENGARUHI
KEMATIAN PENDERITA *DENGUE SHOCK SYNDROME*
(KAJIAN VASKULOPATI, TROMBOSITOPENI DAN GANGGUAN FUNGSI KOAGULASI)**

Galuh Ramaningrum



Untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Dokter Spesialis Anak Program Pendidikan Dokter Spesialis I

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
1998**

Penelitian ini dilakukan di Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh sebutan
Dokter Spesialis Anak

**HASIL DAN ISI PENELITIAN INI MERUPAKAN HAK MILIK
BAGIAN ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

Disetujui untuk diajukan
Semarang, Oktober 1998

Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak

KPS PPDS I Ilmu Kesehatan Anak

Fakultas Kedokteran UNDIP

Fakultas Kedokteran UNDIP


Dr. Harsoyo Notoatmodjo, dr. DTM&H, Sp. AK

N.I.P : 130 324 147


Kamilah Budhi Rahardjani, dr. Sp. AK

N.I.P : 130 354 868

HALAMAN PENGESAHAN

1. JUDUL PENELITIAN : Faktor hematologi yang mempengaruhi kematian penderita *Dengue shock syndrome*.
(Aspek vaskulopati, trombositopeni dan gangguan fungsi koagulasi)
2. RUANG LINGKUP : Ilmu Kesehatan Anak
3. PELAKSANA PENELITIAN
- a. Nama lengkap : Galuh Ramaningrum, dr
 - b. NIP : 140 260 580
 - c. Pangkat Golongan : Penata / III B
 - d. Jabatan : Peserta PPDS I Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro,
Semarang
 - e. Tempat penelitian : HND Ina C1 dan PICU RSUP Dr.Kariadi
Semarang
4. PEMBIMBING PENELITIAN : Tatty Ermin Setiati, dr, Sp.AK ;
PW. Irawan, dr, Sp.AK, MKes
5. LAMA PENELITIAN : 5 bulan
6. BIAYA PENELITIAN : Rp. 3.461.600,-
7. SUMBER PENELITIAN : Atas biaya sendiri

Semarang, Oktober 1998

Disetujui Pembimbing

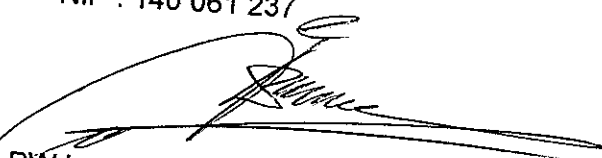


Tatty Ermin Setiati, dr, Sp.AK
NIP : 140 061 237

Peneliti



Galuh Ramaningrum, dr
NIP : 140 260 580



PW. Irawan, dr, Sp.AK, MKes
NIP : 140 119 299

KATA PENGANTAR

Sebagai salah satu persyaratan dan merupakan tugas akhir dalam menyelesaikan pendidikan dokter spesialis I bidang Ilmu Kesehatan Anak di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang, maka setiap peserta program harus melakukan penelitian.

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadlirat Allah Yang Maha Kuasa yang telah melimpahkan Rahmat dan HidayahNya sehingga tesis dengan mengambil judul *Faktor Hematologi yang mempengaruhi kematian Penderita Dengue Shock Syndrome* (Aspek vaskulopati, trombositopeni dan gangguan fungsi koagulasi) dapat diselesaikan.

Pada kesempatan ini peneliti ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada beberapa pihak yang mendukung pelaksanaan penelitian ini, pertama kali saya ucapkan terima kasih kepada dr.Tatty Ermin Setiati,Sp.AK dan dr.Purwanto Wahyu Irawan,Sp.AK,MKes sebagai pembimbing dalam pembuatan tesis ini, atas segala saran dan kritik-kritiknya sehingga penulisan tesis ini dapat diselesaikan dengan baik.

Demikian juga ucapan terima kasih kami sampaikan kepada Prof. Dr. Moelyono S. Trastotenojo, SpAk selaku Rektor Universitas Diponegoro pada periode 1990-1994 dan Prof. DR. Moeladi, SH selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang pada periode 1994 sampai sekarang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan Dokter Spesialis-1 dalam Bidang Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Demikian pula ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada dr. Anggoro D. B. Sachro DTM&H, Sp.AK, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Prof. dr. Soebowo, DSPA Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro sebelumnya yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan spesialisasi di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro ini.

Kepada dr.H.Sulaiman, Sp.A. MM Kes. selaku Direktur Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang dan dr. Anityo Muchtar DSPD, DSJT, selaku Direktur Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang sebelumnya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar dan mengikuti pendidikan spesialisasi di bagian / SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang penulis ucapkan terima kasih.

Ucapan yang sama penulis sampaikan kepada Dr.dr.Harsoyo Notoatmojo, DTM&H, Sp.AK selaku Kepala bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas kedokteran Universitas Diponegoro, Prof. Dr.dr.I.Sudigbya,Sp.AK, Prof. Dr. Hardiman Sastrosubroto,Sp.AK sebagai kepala bagian sebelumnya. dr. Kamilah Budi Raharjani,Sp.AK selaku Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak, Prof. DR. Dr. R. Haryono Suyitno,Sp.AK sebagai Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak sebelumnya yang telah memberikan kesempatan serta bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan spesialis Ilmu Kesehatan Anak.

Demikian pula ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada yang terhormat Prof. dr. Moelyono .S. Trastotenoyo, Sp.AK atas segala bimbingan dan

nasihat yang diberikan kepada penulis. Kepada yang terhormat Prof.Dr.dr.Ag. Soemantri, Sp.AK penulis ucapkan terima kasih atas bimbingan, nasihat, dorongan dan kepercayaan yang telah diberikan kepada penulis selama mengikuti pendidikan di bagian Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi / FK Undip Semarang. Juga tak lupa kami ucapkan terima kasih kepada dr. Moedrik Tamam, Sp.AK selaku dosen wali yang selalu memberikan dorongan, bimbingan dan petunjuk sejak kami masuk sampai selesai pendidikan.

Demikian pula ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada semua staf pengajar, supervisor Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah banyak memberi limapahan pengetahuan, bimbingan, dorongan serta arahan yang sangat penting sebagai bekal untuk pengabdian di masa yang akan datang selama penulis mengikuti pendidikan di bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /SMF Kesehatan Anak Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang.

Kepada dr.Josef setiabudi dan dr.Heru Noviat Herdata penulis ucapkan terimakasih atas bantuannya sehingga penulisan tesis ini dapat diselesaikan dengan baik dan tak lupa kepada semua sejawat residen, paramedis dan karyawan di bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ SMF Kesehatan Anak RSUP Dr.Kariadi Semarang, penulis ucapkan terima kasih atas kerja sama yang baik, pengertian serta pergaulan secara kekeluargaan dan persahabatan yang erat.

Akhirnya penulis sampaikan sembah sujud dan rasa hormat serta terima kasih yang tak terhingga kepada yang tercinta Ayahnda Let.Kol (Purn)

H.S.Baribin dan ibunda Prof.Dra.Hj. Raminah yang telah merawat, mendidik dan membimbing dengan penuh kesabaran dan perhatian serta memberikan semangat dan doa sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan sebagai dokter spesialis anak.

Juga kepada saudara-saudara penulis tercinta yang telah memberikan pengertian, dorongan dan bantuan selama penulis mengikuti pendidikan ini, penulis mengucapkan terimakasih .

Akhir kata penulis merasa bahwa tulisan ini masih sangat jauh dari sempurna. Oleh karena itu segala kritik dan saran akan diterima dengan senang hati demi perbaikan di masa yang akan datang.

Semoga Tuhan Yang Maha Pengasih dan Maha Bijaksana melimpahkan rahmat dan karunia kepada kita semua, Amien.

Semarang, Oktober 1998

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan	iii
Kata Pengantar	iv
Daftar Isi	viii
Daftar Tabel	xi
Daftar Gambar	xii
Daftar Lampiran	xiii
Daftar Singkatan	xiv
Abstrak	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Masalah Penelitian	4
D. Tujuan Penelitian	4
E. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Batasan	5
B. Epidemiologi	5
C. Angka kejadian	7

5.1. Jumlah trombosit	37
5.2. Fungsi koagulasi	38
5.2.1. Masa protrombin	38
5.2.2. Masa parsial tromboplastin	39
5.3. Pembekuan intravaskuler menyeluruh (PIM)	40
5.4. Perdarahan saluran cerna	41
5.5. Vaskulopati	42
5.5.1. Kenaikan hematokrit	42
5.5.2. Hipoalbuminemia	42
5.5.3. Efusi pleura	43
6. Penyulit	43
6.1. Syok lama dan syok berulang	43
6.2. Gagal organ	44
6.2.1. Hati	45
6.2.2. Paru	45
BAB V PEMBAHASAN	48
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	57
BAB VII KEPUSTAKAAN	58

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Sebaran status gizi penderita	35
Tabel 2. Rerata lama perawatan penderita DSS	35
Tabel 3. Rerata dan simpang baku jumlah trombosit dihubungkan dengan perdarahan saluran cerna	38
Tabel 4. Hubungan antara trombositopeni dengan perdarahan saluran cerna	38
Tabel 5. Rerata dan simpang baku PT dihubungkan dengan perdarahan saluran cerna	38
Tabel 6. Hubungan antara PT dengan perdarahan saluran cerna	39
Tabel 7. Rerata dan simpang baku PTT dihubungkan dengan perdarahan saluran cerna	39
Tabel 8. Hubungan antara PTT dengan perdarahan saluran cerna	39
Tabel 9. Perdarahan saluran cerna dihubungkan dengan akhir perawatan	40
Tabel 10. Hemokonsentrasi dihubungkan dengan akhir perawatan	42
Tabel 11. Rerata dan simpang baku kadar albumin serum dihubungkan dengan akhir perawatan	42
Tabel 12. Hubungan antara hipalbuminemia dengan kematian	42
Tabel 13. Rerata dan simpang baku fungsi hati dihubungkan dengan akhir perawatan	45
Tabel 14. Rerata dan simpang baku fungsi paru dihubungkan dengan akhir perawatan	46
Tabel 15. Analisis regresi logistik antara jumlah trombosit, fungsi koagulasi, vaskulopati, syok lama dan syok berulang, status gizi, gagal organ dengan kematian	47

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1 : Kebocoran plasma pada DBD / DSS	18
Gambar 2 : Mekanisme terjadinya kerusakan trombosit	20
Gambar 3 : Kerangka Teori	23
Gambar 4 : Kerangak Konseptual	24
Gambar 5 : Rancangan Penelitian	33
Gambar 6 : Proporsi penderita berdasarkan umur dan jenis kelamin	34
Gambar 7 : Sebaran penderita berdasarkan status gizi	35
Gambar 8 : Sebaran penderita berdasarkan lama demam di rumah	36
Gambar 9 : Gambaran klinis penderita DSS	37
Gambar 10 : Sebaran penderita berdasarkan tanda perdarahan ...	37
Gambar 11 : Hubungan antara PIM dengan perdarahan saluran cerna	40
Gambar 12 : Hubungan antara PIM dengan akhir perawatan	40
Gambar 13 : Hubungan derajat efusi pleura dengan akhir perawatan	44
Gambar 14 : Hubungan antara penyulit dengan akhir perawatan	45
Gambar 15 : Sebaran penderita berdasarkan gangguan fungsi paru	47

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Formulir data penelitian
- Lampiran 2. Data hasil penelitian

DAFTAR SINGKATAN

BTG	: Betathromboglobulin
DBD	: Demam Berdarah Dengue
DSS	: Dengue Shock Syndrome
DNA	: Deoxyribonucleic acid
FDP	: Fibrinogen Degradation Product
GCS	: Glasgow Coma Scale
HLA	: Human leukocyte antigen
HI	: Haemagglutination Inhibition
HR	: Heart Rate
Ig	: Immunoglobulin
IL	: Interleukin
IFN	: Interferon
IR	: Incidence Rate
KLB	: Kejadian Luar Biasa
LIF	: Leukemia Inhibiting Factor
LDH	: Lactic dehydrogenase
MAP	: Mean Arterial Pressure
NK	: Natural Killer
PRNT	: Plaque Reduction Neutralization test
PAF	: Platelet Activating Factor
PIM	: Perdarahan Intravaskular Menyeluruh
PTT	: Partial Thromboplastin Time
PT	: Prothrombin Time
PICU	: Paediatric Intensive Care Unit
RS	: Rumah Sakit
RSDK	: Rumah Sakit Dokter Kariadi
RR	: Respiration Rate
SGOT	: Serum glutamic-oxaloacetic transaminase
SGPT	: Serum glutamic-pyruvic transaminase
TNF	: Tumor Necrotic Factor
WHO	: World Health Organization

FAKTOR HEMATOLOGI YANG MEMPENGARUHI KEMATIAN PENDERITA DENGUE SHOCK SYNDROME

Galuh Ramaningrum, Tatty Ermin Setiati, PW Irawan

ABSTRAK

Latar Belakang : Penyakit demam berdarah dengue (DBD) sampai saat ini masih merupakan masalah kesehatan baik bagi tenaga kesehatan maupaun masyarakat. Angka kesakitan dan angka kematian masih tinggi walaupun saat ini cenderung menurun. Tetapi angka kematian di Rumah Sakit terutama Rumah Sakit rujukan masih cukup tinggi. Dimana 16 - 40 % penderita yang dirawat menderita syok dengan kematian 3 - 10 kali lebih tinggi dari pada penderita yang tidak mengalami syok. Perdarahan merupakan komplikasi penting yang disertai dengan meningkatnya angka kematian. Perdarahan pada DBD disebabkan oleh tiga kelainan hemostasis utama, yaitu vaskulopati, trombositopenia dan koagulopati.

Metodologi Penelitian : Penelitian ini bersifat observasi dengan rancangan studi cross sectional. Dalam penelitian ini digunakan sampel 50 penderita *dengue shock syndrome* (DSS) yang dirawat di HND Irna C1 dan PICU RSUP Dr.Kariadi Semarang. Untuk menegakkan diagnosis DSS digunakan kriteria WHO (1975, revisi 1986). Data diolah dengan menggunakan komputer program SPSS versi 6.0. Untuk menguji perbedaan proporsi 2 variabel digunakan uji kai kuadrat. Tabel 2 x 2 digunakan untuk menghitung *odd ratio* untuk terjadinya kematian pada berbagai variabel. Uji regresi logistik digunakan untuk menjawab hipotesis.

Hasil Penelitian : Faktor hematologi yang mempengaruhi kematian penderita *Dengue shock syndrome* (DSS) adalah trombositopeni dengan jumlah trombosit \pm 50.000/dl dan derajat efusi pleura. Sedangkan penyulit yang mempengaruhi kematian penderita DSS adalah syok lama dan syok berulang.

Kesimpulan : Trombositopeni dengan jumlah trombosit \pm 50.000/dl dan derajat efusi pleura mempengaruhi kematian penderita DSS.

Kata kunci : Faktor hematologi, *Dengue shock syndrome* (DSS)

UPT-PUSTAKA-UNBIP

HEMATOLOGICAL FACTORS INFLUENCING MORTALITY IN DENGUE SHOCK SYNDROME

Galuh Ramaningrum, Tatty Ermin Setiati, PW Irawan

Abstract

Background : Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) is until now a major health problem, both for health workers and for public. Morbidity and mortality rate, although showing a decreasing trend, is still high. But mortality rate in hospitals, especially in referral hospitals, is very high. Of all 16-40% patients with shock syndrome, mortality is still 3-10 fold mortality of Dengue without shock. Bleeding is an important complication which can increase mortality rate. Bleeding in DHF can be caused from three major bleeding disorder, including vasculopathy, thrombocytopenia and coagulopathy.

Methods : This observational study has a cross sectional design. Amount of samples were 50 children suffering from Dengue shock syndrome (DSS), who were admitted in HND and PICU Dr.Kariadi Hospital Semarang. DSS diagnosis was based on WHO criteria (1975, revised 1986). Data base was treated using SPSS Ver 3.0. Chi-Square was used to calculate mortality odds ratio in different variables. Logistic regression was used to answer hypothesis.

Result : Hematological factors influencing mortality in patient with DSS is thrombocytopenia with platelet count \pm 50.000/dl and degree of pleural effusion. Complications influencing DSS mortality rate is prolonged and recurrent shock.

Conclusion : Thrombocytopenia with platelet count \pm 50.000/dl and degree of pleural effusion influencing mortality in DSS.

Key words : Hematological factors, Dengue shock syndrome.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Demam berdarah dengue (DBD) adalah suatu penyakit demam akut yang disebabkan oleh virus dengue dengan nyamuk *Aedes aegypti* sebagai perantara. Gejala klinis DBD yang penting adalah demam, manifestasi perdarahan dan kecenderungan terjadi renjatan dan kematian.¹

Di Indonesia DBD mulai berjangkit pada tahun 1968 di Surabaya, Jakarta dengan angka kematian 41,3%, selanjutnya penyakit ini cenderung semakin meningkat insidennya dan daerah penyebarannya.² Peningkatan insiden atau wabah DBD terjadi setiap kurang lebih 5 tahun, hal ini dapat disebabkan oleh penurunan kekebalan setiap 5 tahun atau akibat mutasi virus setiap 5 tahun muncul strain baru atau karena peningkatan pelaporan.³

Angka kejadian infeksi dengue di rumah sakit (RS) tidak dapat disamakan dengan angka kejadian infeksi dengue di masyarakat. Walaupun demikian peningkatan kasus di RS dapat digunakan sebagai parameter jumlah kasus dalam populasi. Menurut perkiraan, jika dijumpai satu kasus DBD dengan syok di rumah sakit, terdapat 150 - 200 kasus infeksi di masyarakat. Dari jumlah kasus yang dirawat di rumah sakit, sepertiga diantaranya menderita syok.^{4,5}

Demam berdarah dengue yang disertai syok atau DBD berat masih merupakan salah sebab kematian pada anak sekalipun penyakit ini sudah dikenal di Indonesia lebih dari 20 tahun. Sampai saat ini, dari sekian banyak

faktor yang mempengaruhi angka kematian ialah kesukaran menduga penderita DBD mana yang akan mengalami syok atau syok berulang dan berakhir dengan kematian.⁶

Kecenderungan DBD menjadi berat tampak dari laporan kasus dari beberapa rumah sakit pada tingkat propinsi di Indonesia, antara tahun 1988 - 1994. Jumlah kasus DBD yang menderita syok adalah 16 - 40% dari jumlah kasus yang dirawat, dengan kematian antara 5,7 - 50% atau 3 - 10 kali lebih tinggi daripada mereka yang tidak menderita syok.⁷⁻⁹

Ditinjau dari laporan epidemiologi, angka kematian DBD di Indonesia makin menurun, dari 41,3% tahun 1968 menjadi 2,9% pada akhir tahun 1992. Laporan ini berbeda dengan angka kematian di rumah sakit yang masih cukup tinggi (5-15%), terutama di rumah sakit rujukan. Oleh karena itu, perlu dicari faktor-faktor yang menyebabkan kematian pada penderita DBD.¹⁰

Fenomena patofisiologi utama yang menentukan berat penyakit ialah meningginya permeabilitas dinding pembuluh darah yang mengakibatkan kehilangan plasma dari ruang vaskular dan menimbulkan hemokonsentrasi, tekanan nadi merendah, menurunnya volume plasma, terjadi hipotensi, trombositopenia dan diatesis hemoragik. Meningginya nilai hematokrit pada penderita dengan syok menimbulkan dugaan bahwa syok terjadi akibat kebocoran plasma ke daerah ekstrasvaskuler melalui kapiler yang rusak.¹¹⁻¹⁴

Pada DBD perdarahan merupakan komplikasi penting yang disertai dengan meningkatnya angka kematian. Perdarahan pada DBD disebabkan oleh tiga kelainan hemostasis utama, yaitu vaskulopati, kelainan trombosit dan penurunan kadar faktor pembekuan. Secara klinis vaskulopati

bermanifestasi sebagai petekia, uji bendung positif, perembesan plasma dan elektrolit serta protein ke dalam rongga ekstravaskuler. Salah satu penyebab tingginya morbiditas dan mortalitas DBD/DSS sesuai dengan patofisiologinya adalah proses kebocoran plasma.^{4,13,15}

Trombosit merupakan target sel yang penting pada patogenesis DBD dan tampak mengalami perubahan baik jumlah maupun fungsinya. Penurunan kadar trombosit sesuai dengan kejadian syok, sehingga kadar trombosit dapat merupakan nilai prognosis yang penting.⁴ Trombositopeni hebat dan gangguan fungsi trombosit dianggap sebagai penyebab utama terjadinya perdarahan pada penderita DBD. Faktor lain yang berperan terjadinya perdarahan adalah sistem koagulasi. Pada perdarahan yang berlangsung lebih dari 2 hari rawat, tampak berhubungan dengan syok lama dan berulang, bahkan sebagai penyebab kematian. Para peneliti menduga bahwa terjadinya penurunan tekanan parsial oksigen arteri pada syok akan memacu PIM sehingga terjadi perdarahan hebat. Gangguan koagulasi dan penurunan jumlah trombosit merupakan penyebab terpenting terjadinya perdarahan pada DBD.^{4,11,13}

Dari data-data di atas timbul pertanyaan apakah faktor hematologi mempengaruhi kematian pada penderita DSS ?

B. Perumusan Masalah

Angka kematian DBD makin menurun dari 41,3% tahun 1968 menjadi 2,9% tahun 1992, tetapi angka kematian di R.S masih cukup tinggi 5-15% terutama di R.S rujukan. Jumlah kasus DSS adalah 16-40% dari jumlah kasus DBD yang dirawat dengan kematian antara 5,7-50% atau 3-10 kali

B. Perumusan Masalah

Angka kematian DBD makin menurun dari 41,3% tahun 1968 menjadi 2,9% tahun 1992, tetapi angka kematian di R.S masih cukup tinggi 5-15% terutama di R.S rujukan. Jumlah kasus DSS adalah 16-40% dari jumlah kasus DBD yang dirawat dengan kematian antara 5,7-50% atau 3-10 kali lebih tinggi. Penyebab kematian penderita DBD adalah multifaktorial, salah satu komplikasi DBD yang penting dan meningkatkan angka kematian adalah perdarahan. Perdarahan pada DBD diduga disebabkan oleh tiga kelainan hemostasis utama yaitu vaskulopati, kelainan trombosit dan penurunan kadar faktor pembekuan. Dan kejadian syok pada DBD merupakan awal kelainan organ vital lainnya yang juga merupakan akibat dari perembesan plasma dan perdarahan.

C. Masalah Penelitian

1. Apakah trombositopeni mempengaruhi kematian penderita DSS ?
2. Apakah gangguan fungsi koagulasi mempengaruhi kematian penderita DSS ?
 - 2.1. Apakah masa protrombin yang memanjang mempengaruhi kematian penderita DSS ?
 - 2.2. Apakah masa parsial tromboplastin yang memanjang mempengaruhi kematian penderita DSS ?
3. Apakah vaskulopati mempengaruhi kematian penderita DSS ?
 - 3.1. Apakah hemokonsentrasi mempengaruhi kematian penderita DSS ?
 - 3.2. Apakah hipoalbuminemia mempengaruhi kematian penderita DSS ?
 - 3.3. Apakah derajat efusi pleura mempengaruhi kematian penderita DSS ?

D. Tujuan Penelitian

Mengetahui pengaruh vaskulopati, trombositopenia dan gangguan fungsi koagulasi pada kematian penderita DSS.

E. Manfaat Penelitian

1. Pendidikan (Ilmu Pengetahuan)

Menambah wawasan tentang pengelolaan dan faktor hematologi yang mempengaruhi kematian penderita DSS

2. Penelitian

Memberikan masukan bagi penelitian lebih lanjut

3. Pelayanan Kesehatan

Memperbaiki pengelolaan pada penderita DSS

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Batasan

Demam Berdarah Dengue adalah penyakit demam akut yang disebabkan oleh virus dengue dengan manifestasi perdarahan dan bertendensi menimbulkan renjatan yang dapat menyebabkan kematian.^{1,16,17}

B. Epidemiologi

Infeksi virus dengue saat ini merupakan penyakit yang tersebar di seluruh dunia yang ditularkan melalui serangga dengan peningkatan angka kejadian di daerah tropis Asia, Afrika dan Amerika Tengah dan Selatan.¹⁸ Prevalensi infeksi virus dengue di Asia - Pasifik tampak meningkat tajam pada 30-40 tahun terakhir ini. Hal ini disebabkan oleh peningkatan distribusi geografis virus dan peningkatan intensitas transmisi virus dengue oleh nyamuk *Aedes aegypti*.^{4,18}

Istilah *haemorrhagic fever* di Asia Tenggara pertama kali digunakan di Filipina pada tahun 1953 yaitu sewaktu terdapat epidemi demam yang menyerang anak disertai manifestasi perdarahan dan renjatan. Pada tahun 1958 meletus epidemi penyakit serupa di Bangkok, virus dengue dan chikungunya berhasil diisolasi dari darah penderita. Setelah tahun 1958 penyakit ini dilaporkan berjangkit dalam bentuk epidemi di Asia Tenggara.¹³

Di Indonesia, DBD pertama kali di curigai di Surabaya pada tahun 1968, Jakarta pada tahun 1969¹³, di Semarang kasus DBD di curigai sejak tahun 1968.⁹ Konfirmasi virologis baru diperoleh pada tahun 1970. Kemudian

penyakit ini menyebar ke seluruh propinsi di Indonesia (1993). Mula-mula penyebaran dan kejadian luar biasa (KLB) terjadi di kota besar akhirnya sampai di desa-desa yang padat penduduk dan hubungan transportasinya dengan wilayah lain baik.^{5,12,13}

DBD mempunyai bermacam-macam pola epidemi. Epidemi DBD dapat terjadi baik di daerah yang endemis maupun di daerah yang sebelumnya tidak pernah ada kasus. Pada umumnya epidemi DBD sulit untuk diramalkan sebelumnya. Epidemi dengue saja tidak cukup menghasilkan kejadian DBD, tetapi ada beberapa faktor yang saling mempengaruhi. Timbulnya suatu penyakit dapat diterangkan melalui konsep segitiga epidemiologi, yaitu adanya agen (*agent*), *host* dan lingkungan (*invironment*).¹⁹

Berikut akan diutarakan faktor-faktor tersebut :

1. Agen (*virus dengue*)

Virus dengue termasuk genus flavivirus (Arbovirus grup B), dikenal ada 4 serotipe, yaitu dengue 1,2,3 dan 4. Setelah melalui masa inkubasi 4-6 hari virus akan terdapat dalam darah penderita. Virus ini sudah mulai terdapat dalam darah penderita 1-2 hari sebelum demam, viremia terjadi selama 4-7 hari, dalam masa ini penderita tersebut merupakan sumber penularan. Tidak semua strain dengue mempunyai virulensi yang sama, kenaikan virulensi akan meningkat bila virus berpindah pada host yang cocok. Kemampuan virus untuk berikatan dengan sel dipengaruhi oleh interaksi antara *viral attachment protein* dan *host's cellular receptor site*.^{19,20}

2. Host

Host adalah manusia yang peka terhadap infeksi virus dengue. Pada manusia ada beberapa faktor yang berpengaruh.¹⁹

- a. *Umur*, semua umur dapat diserang, terbanyak antara umur 5-9 tahun.
- b. *Jenis kelamin*, tak ada perbedaan yang bermakna antara jumlah kasus laki-laki dan perempuan
- c. *Genetik*, ada korelasi positif antara DBD/DSS dengan sistem histokompatibilitas (HLA-A₁, HLA-B blank, HLA-CW₁, DAN HLA-A₂₉)
- d. *Populasi*, berhubungan dengan transmisi virus, bila kepadatan penduduk tinggi, infeksi muncul lebih mudah
- e. *Mobilitas penduduk*, memegang peranan penting pada penularan virus dengue.

3. Lingkungan

- a. *Letak geografis*, pusat kepadatan penduduk, dataran rendah dan terutama kota di pantai adalah daerah yang banyak diserang dengue.
- b. *Musim*, epidemi dengue dihubungkan dengan musim hujan, dimana populasi vektor meningkat karena sanitasi yang belum baik, kelembaban udara mempengaruhi pertumbuhan larva dan kelembaban udara yang tinggi akan meningkatkan aktivitas vektor dalam menggigit.¹⁹

C. Angka Kejadian

Angka kejadian DBD di Indonesia sejak ditemukan kasus DBD pertama di Surabaya dan Jakarta pada tahun 1968 semakin meningkat jumlah dan daerah penyebarannya. Peningkatan insiden atau KLB secara periodik,

insiden rate (IR) per 100.000 penduduk meningkat dari tahun ke tahun. Pada tahun 1968 IR sebesar 0,05 ; tahun 1978 : 4,9 ; tahun 1983 : 8,65 dan puncaknya tahun 1988: 27,98,²¹⁻²³ tahun 1995 18,41²⁴ Kenaikan insidens ini dapat disebabkan oleh penurunan kekebalan setiap 5 tahun, atau akibat mutasi virus setiap 5 tahun, atau setiap 5 tahun muncul strain baru yang virulen atau karena peningkatan pelaporan (*Surveillance*).³

Angka kejadian infeksi dengue di rumah sakit tidak dapat disamakan dengan angka kejadian infeksi dengue di masyarakat. Ibarat gunung es DBD dan DSS sebagai kasus yang dirawat di R.S merupakan puncak dari gunung es yang kelihatan di permukaan laut, sedang kasus-kasus dengue ringan merupakan dasar dari gunung es yang tak tampak. Walaupun demikian peningkatan kasus di rumah sakit dapat digunakan sebagai parameter jumlah kasus dalam populasi. Menurut perkiraan, jika dijumpai satu kasus DBD dengan syok di rumah sakit, terdapat 150-200 kasus infeksi di masyarakat.¹² Dari jumlah kasus yang dirawat di rumah sakit, sepertiga diantaranya menderita syok. Kejadian syok di berbagai rumah sakit di Indonesia 11,2 - 42,8 % dari jumlah kasus. Selanjutnya syok pada DBD akan mengakibatkan gangguan organ lain sehingga memperburuk prognosis.⁶⁻⁸

Ditinjau dari laporan epidemiologi, angka kematian DBD di negara kita makin menurun, dari 41,3% tahun 1968 menjadi 2,9% pada akhir tahun 1992,¹⁰ tahun 1995 menjadi 2,5%.²⁶ Laporan ini berbeda dengan angka kematian di R.S yang masih cukup tinggi (5-15%) terutama di R.S rujukan.¹⁰ Sampai saat ini angka kematian DSS masih tinggi terutama penderita dengan penyulit perdarahan dan ensefalopati, di RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo

Jakarta sebesar 20-26%, di R.S Dr.Soetomo Surabaya sebesar 16-20% dan penelitian di R.S Pirngadi mengemukakan bahwa kasus DBD dengan ensefalopati sebesar 60%.²⁵

D. Patofisiologi dan Patogenesis

Patofisiologi

Mekanisme yang sesungguhnya tentang patofisiologi, hemodinamik dan biokimiawi DBD belum diketahui secara jelas. Fenomena patofisiologi utama yang menentukan berat penyakit dan membedakan DBD dengan Dengue klasik ialah meningginya permeabilitas pembuluh darah, menurunnya volume plasma, terjadinya hipotensi, trombositopeni dan diatesa hemoragik.¹¹⁻¹³

Perubahan pokok patofisiologi yang terjadi pada DBD/DSS adalah terjadinya vaskulopati, trombositopati, koagulopati, perubahan imunologi humoral dan seluler. Diperkirakan perubahan patofisiologi tersebut disebabkan oleh tidak hanya satu faktor tetapi disebabkan oleh multifaktorial.¹³

Vaskulopati ditandai dengan terjadinya kerapuhan pembuluh darah dan peninggian permeabilitas kapiler. kerapuhan pembuluh darah dibuktikan dengan uji *tomuquet* atau Rumpel Leede. Uji ini mungkin positif meskipun waktu perdarahan normal. Permeabilitas kapiler yang meningkat menyebabkan protein plasma dan cairan intravaskuler bocor ke ekstrasvaskuler. Hal tersebut terbukti dengan timbulnya hemokonsentrasi, efusi pleura, ascites, edema, hipoproteinemia terutama hipoalbuminemia.¹³

Fungsi trombosit yang terganggu berupa penurunan agregasi, kenaikan platelet faktor 4 (PF4) dan penurunan betathromboglobulin (BTG) disertai memendeknya umur trombosit. Mekanisme hipoagregasi trombosit belum

jelas. kemungkinan agregasi trombosit dihambat oleh adanya kompleks imun yang terdiri atas antigen virus dengue dengan antibodi anti dengue di dalam plasma atau dihambat oleh *fibrinogen degradation product* (FDP). Trombositopeni disebabkan karena adanya kompleks imun di permukaan trombosit yang akan menyebabkan rusaknya trombosit yang kemudian akan diambil hati dan lien. Trombositopeni dapat juga terjadi karena depresi sumsum tulang dan konsumsi yang berlebihan di sirkulasi.¹³

Koagulopati dibuktikan dengan adanya penurunan faktor fibrinogen, faktor V, VII, VIII, X dan XII. Pada DBD fase akut terjadi koagulasi intravaskuler dan fibrinolisis, dibuktikan adanya pemanjangan *partial thromboplastin time*, pemanjangan *thrombin time*, penurunan fibrinogen dan kenaikan FDP bersama-sama dengan penurunan antithrombin HI, alfa-2 antiplasminogen. Koagulasi intravaskuler ini terutama pada DSS.¹³

Perubahan imunologik pada DBD terdiri atas perubahan imunologik humoral dan seluler. Perubahan humoral dapat dibuktikan dengan terbentuknya antibodi IgG sebagai dasar uji haemaglitinasi inhibition (HI) dan Dengue Blot, dan IgM yang pada umumnya dideteksi dengan IgM Elisa Capture. Perubahan imunologik seluler adalah terjadinya leukopeni pada fase akut disertai aneosinofili, kenaikan monosit dan basofil, penurunan limfosit T dan peningkatan limfosit B.¹³

Patogenesis

Dari kejadian di atas, yaitu adanya perubahan vaskuler, trombosit, koagulasi, imunologi seluler dan humoral, para ahli kemudian menyusun teori patogenesis. Berbagai macam teori diajukan oleh banyak pakar dan

kadang bertentangan, hal ini menunjukkan bahwa patogenesis DBD belum jelas. Beberapa teori yang diajukan oleh para pakar, antara lain :

1. Teori infeksi sekunder yang berurutan dengan virus serotipe lain

Respon imun pada host yang sensitif merupakan mekanisme primer. Penyakit akan muncul bilamana seseorang setelah terinfeksi virus dengue untuk pertama kali kemudian mendapatkan infeksi kedua dengan virus, Wibha (1984) dan Burke (1988) membuktikan bahwa faktor risiko yang penting adalah infeksi berurutan virus Den-1 diikuti dengan Den-2. Antibodi terhadap dengue sebelum infeksi yang kedua merupakan faktor penting patogenesis dengue. Infeksi primer pada umumnya menyebabkan penyakit ringan dan infeksi sekunder pada individu yang telah mempunyai antibodi heterolog merupakan kondisi kritis untuk terjadinya DBD/DSS.^{11-13,26}

2. Teori infection enhancing antibody

Teori ini memperkirakan proses terjadinya kenaikan replikasi virus, pada infeksi sekunder akan terbentuk kompleks imun yang dibentuk oleh virus dengan antibodi kadar rendah yang bersifat *subneutralising* dari infeksi primer. Imun kompleks itu lalu melekat pada reseptor Fc pada mononuklear fagositosis (terutama makrofag). Ini akan mempermudah virus masuk sel dan meningkatkan multiplikasi. Kejadian tersebut menimbulkan viremia yang lebih hebat dan semakin banyak sel makrofag yang terkena. Dasar utama hipotesis ini ialah meningkatnya reaksi imunologis dan berlangsung sebagai berikut :^{12,13}.

- a. Sel fagosit mononuklear merupakan tempat utama terjadinya infeksi virus dengue primer.
- b. Antibodi non neutralising bertindak sebagai reseptor spesifik untuk melekatnya virus dengue pada permukaan sel fagosit mononuklear (mekanisme aferen)
- c. Virus dengue akan bereplikasi dalam sel fagosit mononuklear yang telah terinfeksi
- d. Sel monosit yang mengandung kompleks imun akan menyebar ke usus, hati, limpa dan sumsum tulang dan akan terjadi viremia (mekanisme eferen)
- e. Sel monosit yang telah teraktivasi akan mengadakan interaksi dengan sistem humoral dan sistem komplemen, dengan akibat dilepaskannya mediator yang mempengaruhi permeabilitas kapiler dan mengaktivasi faktor koagulasi (mekanisme efektor)

3. Teori virulensi virus

Untuk timbulnya DBD tidak perlu dua kali infeksi, satu kali saja cukup bila virusnya virulen. Teori ini didukung kenyataan bahwa ada bayi dengan perdarahan dan syok dengan isolasi virus dan *Plaque Reduction Neutralization Test* (PRNT) yang positif. Permasalahan dalam membuktikan teori ini adalah tidak ada petanda laboratorium untuk virulensi dan kesulitan dalam mengisolasi strain dengue pada penderita dengan penyakit perdarahan.^{12,13}

4. Teori Trombosit Endotel

Trombosit dapat mengeluarkan bermacam-macam mediator, sedang sel endotel mempunyai bermacam-macam reseptor yang dapat melepaskan bahan-bahan vasodilator yang kuat, misalnya *Platelet Activating factor*, *Plasminogen Factor*, *Interleukin 1* (IL-1). Gangguan endotel akan menimbulkan agregasi trombosit, aktivasi koagulasi dan sistem fibrinolisis. Penderita DBD mempunyai koagulasi intravaskuler tipe akut, baik koagulasi dan sistem fibrinolitik diaktivasi pada waktu yang sama, bersamaan dengan itu juga terdapat trombositopeni, trombosit yang besar, antibodi terhadap trombosit. kemungkinan trombosit akan mengeluarkan granula yang mengandung *histamin like substance* dan *5-hydroxytryptamine* yang akan menyebabkan kenaikan permeabilitas kapiler. Semakin berat penyakit didapatkan semakin lama dan semakin berat kejadian trombositopeni.^{13,27}

5. Teori Mediator

Terjadinya manifestasi yang berat pada DBD berlangsung antara 48-72 jam. Setelah itu terjadi penyembuhan yang cepat. Pada autopsi tidak didapatkan hal-hal yang khas, oleh karena itu dipikirkan adanya suatu mediator berumur pendek pada fase akut. Halstead mempunyai dugaan mediator yang dikeluarkan oleh makrofag yang diaktivasi akan menimbulkan perdarahan, gangguan koagulasi, permeabilitas kapiler yang meninggi dan lisis sel.¹³ Dari penelitian dipikirkan bahwa mediator seperti interferon, IL-1, IL-6, IL-12, *tumor necrotic factor* (TNF), *leukemia inhibiting factor* (LIF) bertanggung jawab atas terjadinya demam, syok dan

permeabilitas kapiler yang meningkat. Teori mediator ini sejalan dan berkembang bersama dengan peran endotoksin dan teori peran sel limfosit.²⁷

6. Teori apoptosis

Apoptosis adalah proses kematian sel secara fisiologik yang merupakan reaksi terhadap pelbagai stimuli. Proses tersebut dapat dibagi menjadi dua tahap yaitu kerusakan inti sel, kemudian perubahan bentuk sel dan perubahan permeabilitas membran sel. Konsekuensinya adalah fragmentasi DNA inti sel, vakuolisasi sitoplasma, blebbing dan peningkatan granulasi membran plasma menjadi DNA sub seluler yang berisi bahan-bahan apoptotik. Pada kasus DBD yang berat terdapat kerusakan hepar, terdapat *Councilman bodies*. Kemungkinan hal tersebut merupakan proses apoptosis pada sel hepar (Marrianneau et all, 1997 dikutip Sutaryo 1997).²⁷

Dari semua teori patogenesis tersebut di atas tidak satupun yang dapat menuntaskan pelbagai pertanyaan pada dengue. Diharapkan penelitian ke arah biologi molekuler terhadap virus dengue dapat membantu memperjelas patogenesis infeksi dengue.

E. Mekanisme Immunologik

Bhamarapravati mengemukakan bahwa pada DBD terjadi kerusakan sel pejamu oleh virus dengue secara langsung tau tak langsung melalui proses imunologik, maupun kombinasi keduanya.²⁸ Imunitas protektif pejamu terhadap infeksi virus terjadi melalui 2 fase, yaitu fase awal sebelum virus memasuki sel target pejamu dan fase selanjutnya setelah virus masuk ke

dalam sel target pejamu jika virus lolos dari antibodi dan fagosit.⁴ Monosit, makrofag dan sel Kupffer merupakan sel target infeksi dengue pada manusia.²⁹ Dalam proses ini tubuh akan mengadakan respon imun secara non spesifik (alami) dan spesifik.⁴

1. Respon Imun Non Spesifik

Respon imun non spesifik adalah pembentukan interferon (IFN) tipe I oleh sel yang terinfeksi yang berfungsi menghambat replikasi virus. Sel *natural killer* (NK) secara luas menyebabkan lisis sel terinfeksi, dimana sel NK merupakan mekanisme awal untuk melawan infeksi virus sebelum respon imun spesifik terbentuk.⁴ Virus dengue akan merangsang sel monosit untuk menghasilkan IFN- α . Monosit yang telah terinfeksi virus dengue akan memacu IFN- α dari limfosit (HLADR⁺, CD3) non-imun otologus. Induksi IFN- α memerlukan kontak antara monosit yang terinfeksi virus dengue dan limfosit tersebut. Monosit yang tidak terinfeksi tidak merangsang limfosit otologus untuk memproduksi IFN- α , IFN- α yang terbentuk berguna untuk melindungi monosit yang belum terinfeksi dari infeksi virus dengue.^{4,28}

2. Respon Imun Spesifik

Pada infeksi virus dengue akan terjadi respon mononuklear terhadap antigen den-1,2,3,4 untuk menghasilkan IFN- α akibat rangsang pada limfosit B. Sebagai akibat respon imun tersebut, maka terjadi pembentukan kompleks imun, aktivasi limfosit T, aktivasi sistem komplemen³⁰ dan produksi sitokin.⁴

a. Pembentukan Kompleks Imun

Sebagian besar virus yang berada di dalam sirkulasi berikatan dengan antibodi spesifik IgG, yang membentuk kompleks imun. Kompleks imun ini terdapat pada permukaan trombosit, limfosit B, dinding kapiler dan glomeruli ginjal. Kompleks imun yang melekat pada permukaan trombosit akan mempermudah penghancuran trombosit oleh sel retikuloendotelial hati dan limpa, sehingga terjadi trombositopenia. Sedangkan aktivasi endotel oleh kompleks imun akan mengakibatkan aktivasi koagulasi sehingga terjadi defek koagulasi dan bersama trombositopeni menyebabkan perdarahan pada DBD.⁴

b. Aktivasi Limfosit T

Ditemukannya transformasi limfosit pada darah tepi pada 20-50% kasus telah menyokong adanya aktivasi limfosit.¹⁹ Sebagai akibat aktivasi limfosit T akan dikeluarkan mediator yang berperan pada perubahan permeabilitas kapiler dan kaskade pembekuan darah.^{4,19} Cornain membuktikan bahwa limfosit T menurun pada fase akut dan kembali pada fase penyembuhan penyakit. Aktivasi limfosit T ini tidak terlepas dari keadaan status imun sebelum sakit. Limfosit T (CTL) akan melisis sel monosit yang terinfeksi virus dengue dan monosit yang mengalami lisis ini akan mengeluarkan mediator.^{31,32} Kurane 1990 memperkirakan bahwa mediator yang lepas ini dapat menyebabkan kebocoran plasma dan manifestasi perdarahan.⁴

c. Aktivasi Sistem Komplemen

Dua hal penting yang telah dibuktikan pada penelitian terdahulu mengenai peran komplemen pada patogenesis DBD adalah penurunan kadar serum komplemen pada saat terjadi syok, dimana penurunan kadar serum komplemen ini terjadi sebagai akibat dari aktivasi sistem komplemen oleh kompleks imun. Hasil penelitian dengan menggunakan radioisotop mendukung pendapat bahwa penurunan kadar serum komplemen disebabkan oleh aktivasi sistem komplemen dan bukan oleh karena produksi yang menurun ataupun ekstravasasi.⁴ Aktivasi ini akan menghasilkan anafilatoksin C3a dan C5a yang merupakan mediator kuat sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler dan akhirnya terjadi syok hipovolemik. Kadar anafilatoksin meninggi pada fase syok dan menurun kembali pada fase konvalesen.³³ Pada penelitian selanjutnya ditemukan korelasi yang positif antara aktivasi komplemen dan perembesan plasma dan syok sehingga kadar komplemen dapat menggambarkan derajat penyakit. Disamping itu komplemen juga merangsang monosit untuk memproduksi sitokin, seperti TNF, INF- γ , IL-1 dan IL-2.⁴

d. Produksi Sitokin

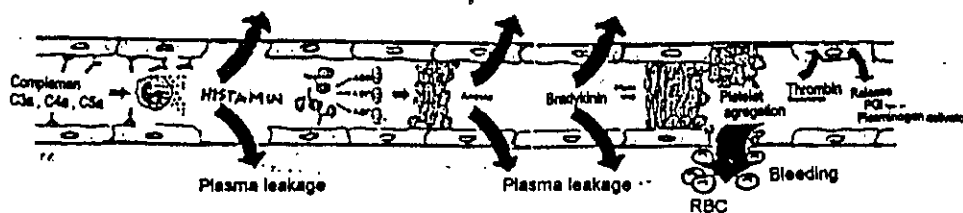
Bhakti menduga bahwa sitokin turut berperan pada perjalanan penyakit DBD. Kompleks imun yang terbentuk pada infeksi sekunder virus dengue akan merangsang makrofag memproduksi sitokin. Adanya peran interferon, TNF, IL-1 dan IL-6 pada DBD telah dilaporkan.^{33,34}

F. Kelainan Hematologik

Dari sudut hematologi pada DBD / DSS terjadi vaskulopati, trombositopenia dan koagulopati.¹⁹

1. Vaskulopati

Secara klinik perubahan kapiler bermanifestasi sebagai uji bendung positif, petekia dan ekimosis. Sedangkan kenaikan permeabilitas kapiler ditunjukkan oleh kenaikan hematokrit, hipoproteinemia, penurunan volume plasma, penurunan tekanan sentral venosa, efusi pleura, asites dan edema di kelopak mata atau tungkai.^{4,19} Peningkatan permeabilitas kapiler dapat terjadi karena kerusakan sel endotelial kapiler atau oleh karena mediator vasoaktif yang dihasilkan oleh plasma, yaitu kinin, komplemen C3a dan C5a atau oleh sel mast jaringan, basofil yang memproduksi histamin atau produk-produk yang serupa. Histamin meningkatkan permeabilitas kapiler dengan membuka *intercellular junction*. Russel 1971 menduga bahwa histamin mungkin merupakan mediator permeabilitas vaskuler DBD / DSS.³⁵

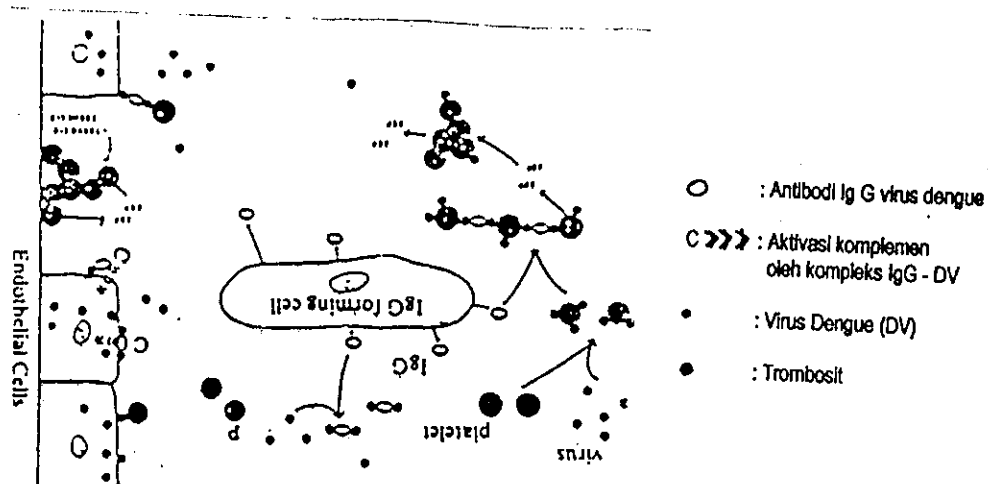


Gambar 1. Kebocoran plasma pada DBD / DSS³⁶

2. Trombositopenia

Pada penderita DBD / DSS trombositopenia terjadi karena penurunan produksi, meningkatnya destruksi dan pemakaian trombosit berlebihan.³⁷ Pada fase awal penyakit (hari ke-1 sampai dengan hari ke-4 demam) sumsum tulang tampak hiposeluler ringan dan megakariosit meningkat dalam berbagai bentuk fase maturasi. Tampaknya virus secara langsung menyerang mieloid dan megakariosit. Trombosit pada saat itu dapat mencapai 20.000 - 50.000 / ul. Pada hari ke-5 sampai ke-8, terjadi trombositopenia terutama disebabkan oleh penghancuran trombosit dalam sirkulasi. Kompleks imun yang melekat pada permukaan trombosit mempermudah penghancuran trombosit oleh sistem retikuloendotelial di dalam hati dan limpa, mengakibatkan trombositopenia pada fase syok. tetapi penghancuran trombosit ini dapat pula disebabkan oleh kerusakan endotel, reaksi oleh kompleks imun, antibodi trombosit spesifik atau PIM yang disebabkan oleh syok lama. Pada fase ini dijumpai peningkatan jumlah megakariosit pada sumsum tulang.⁴ Dari penelitian dengan radioisotop dibuktikan bahwa waktu paruh dari trombosit memendek hingga 6,5 - 53 jam (normal 72 - 96 jam).³⁷ Kinetik trombosit pada DBD memperlihatkan penurunan jumlah trombosit pada fase demam (hari ke-2-3 demam) dan mencapai jumlah terendah pada hari ke-5, pada saat terjadi syok. Selanjutnya jumlah trombosit akan meningkat dengan cepat pada hari ke-6 sampai dengan ke-7 dan mencapai jumlah normal dalam waktu 7-10 sejak awal penyakit..^{15,38} Penelitian Malasit , et al (1990) menemukan hubungan antara trombosit dengan komplemen C3, Fragmen

dari C3 terdapat pada permukaan membran trombosit. Semakin banyak fragmen C3 yang melekat semakin berat penyakitnya. Diduga kejadian tersebut berakibat pada penurunan fungsi dan jumlah trombosit.¹⁹



Gambar 2. Mekanisme terjadinya kerusakan trombosit pada infeksi sekunder virus dengue³⁹

3. Koagulopati

Kelainan faktor pembekuan tampak pada fase aktif (hari ke-3 sampai dengan ke-7 demam). Separuh kasus mempunyai masa parsial tromboplastin (PTT) memanjang dan 30% dari kasus mempunyai masa protrombin (PT) memanjang.⁴⁰ Faktor pembekuan V, VII, VIII, IX dan X menurun bervariasi dari ringan sampai sedang. Penurunan fibrinogen di mulai sejak awal fase demam, berkorelasi positif dengan berat penyakit dan mencapai kadar normal pada fase konvalesen. Pada studi mengenai PIM, didapatkan bahwa kadar FDP meningkat dari ringan sampai sedang. Kadar FDP tertinggi dijumpai pada kasus DBD derajat III dan IV, tetapi kadar FDP pada DBD lebih rendah jika dibandingkan dengan PIM sepsis bakterial.^{4, 40}

G. Diagnosis

1. Manifestasi Klinis

Menurut WHO 1975 yang dirivisi 1986 telah memberikan pegangan yang baik dalam menentukan diagnosis DBD. Yang meliputi 4 gejala klinis yaitu demam tinggi, manifestasi perdarahan baik perdarahan spontan maupun uji bendung positif, hepatomegali dan sering kali disertai kegagalan sirkulasi, serta 2 pemeriksaan laboratorium yaitu adanya trombositopeni dan hemokonsentrasi.^{11,12,41}

Dewasa ini dilaporkan adanya manifestasi klinis tidak lazim dari DBD, Sugiarto membagi manifestasi klinis DBD menjadi :⁴²

- a. Manifestasi lazim : demam tinggi, manifestasi perdarahan, hepato - megali, renjatan
- b. Manifestasi tidak lazim tetapi penting : nyeri epigastrium
- c. Manifestasi langka : ensefalopati, ensefalitis, diare, gagal hati, neuritis optika.

2. Laboratorium

1. Trombositopeni (≤ 100.000 /ml)
2. Hemokonsentrasi (nilai hematokrit $> 20\%$ dibandingkan dengan nilai hematokrit pada masa konvalesen)^{11,12,41}

Ditemuka 2 atau 3 manifestasi klinis disertai trommbositopeni dan hemomokonsentrasi sudah cukup untuk membuat diagnosis DBD.¹¹

Sesuai pegangan tersebut diatas, WHO (1986) membagi derajat penyakit

DBD dalam 4 derajat, yaitu :

Derajat I : demam yang disertai oleh konstitusi non spesifik, manifestasi perdarahan hanya uji bendung positif.

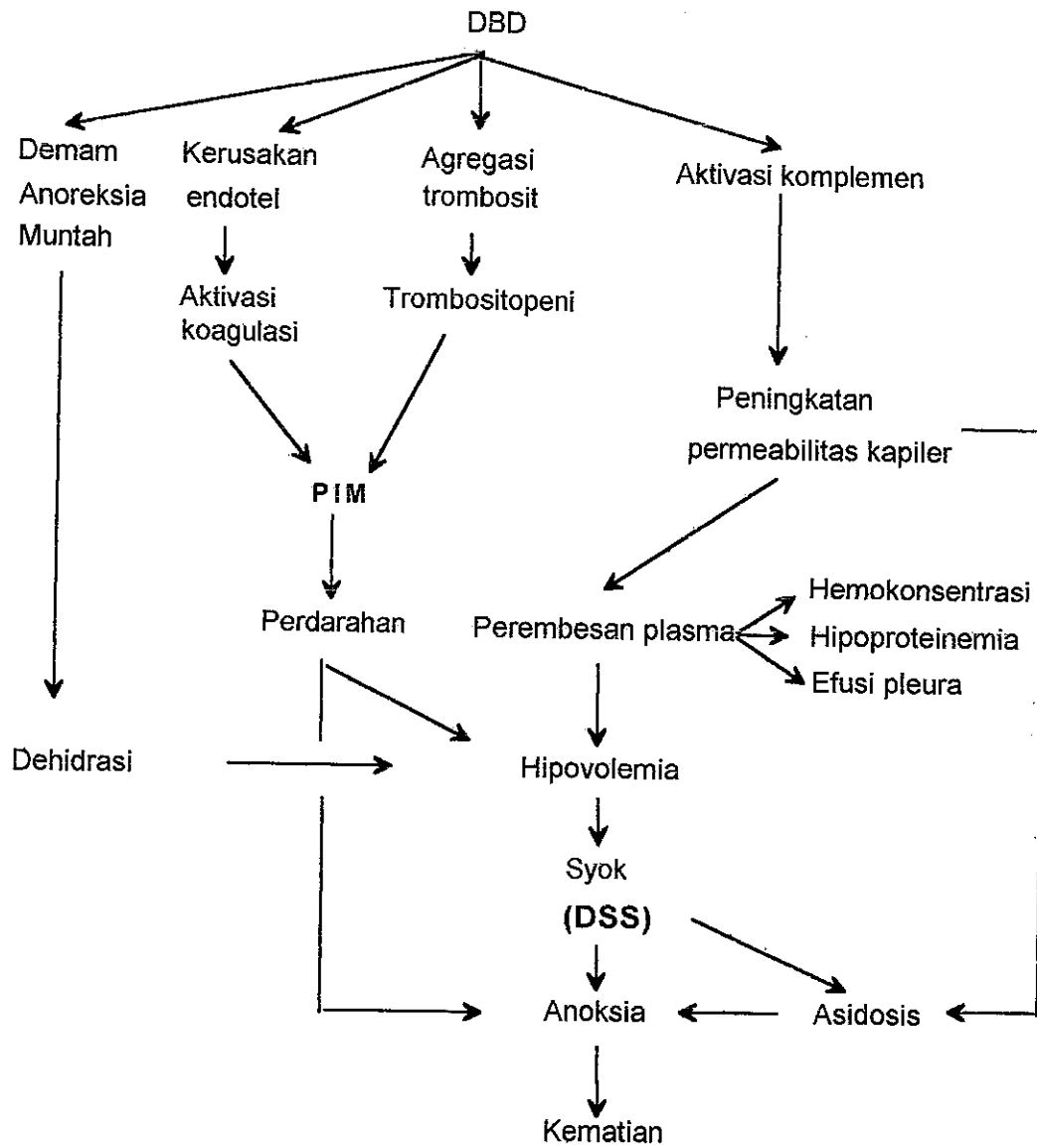
Derajat II : perdarahan spontan sebagai manifestasi perdarahan derajat I

Derajat III : manifestasi gangguan sirkulasi, yang ditunjukkan oleh nadi yang cepat dan lemah, penyempitan tekanan nadi (≤ 20 mmHg) atau hipotensi disertai terdapatnya kulit yang dingin, lembab dan penderita gelisah

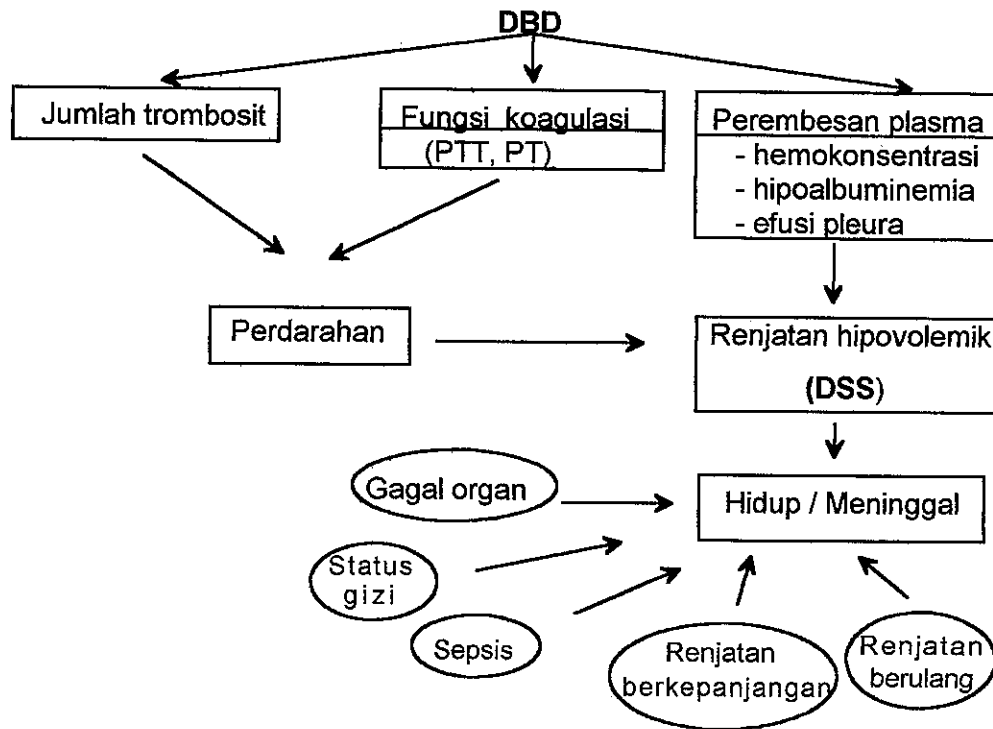
Derajat IV : profound syok, dengan tekanan darah dan nadi yang tidak dapat dideteksi

Derajat III dan IV disebut juga *Dengue Shock Syndrome (DSS)*^{11,41}

H. Kerangka teori



I. Kerangka Konseptual



Hipotesis mayor

1. Trombositopeni mempengaruhi kematian penderita DSS
2. Gangguan fungsi koagulasi mempengaruhi kematian penderita DSS
3. Vaskulopati mempengaruhi kematian penderita DSS

Hipotesis minor

1. Masa protrombin mempengaruhi kematian penderita DSS
2. Masa parsial tromboplastin mempengaruhi kematian penderita DSS
3. Hemokonsentrasi mempengaruhi kematian penderita DSS
4. Hipoalbuminemia mempengaruhi kematian penderita DSS
5. Derajat efusi pleura mempengaruhi kematian penderita DSS

BAB III

METODA PENELITIAN

A. Sifat Penelitian

Penelitian ini bersifat observasi dan jenis penelitian yang dipakai adalah penelitian cross sectional.

B. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di HND Irma C1 dan PICU RSUP dr.Kariadi, Semarang, selama 5 bulan.

C. Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian ini adalah penderita DSS yang dirawat di HND Irma C1 dan PICU RSUP dr.Kariadi, Semarang, yang memenuhi kriteria inklusi.

1. Kriteria inklusi

1. Pasien didiagnosis sebagai DSS
2. Umur sampai dengan 14 tahun
3. Orang tua penderita bersedia turut dalam penelitian

2. Kriteria eksklusi

1. Terdapat gagal organ ganda
2. Penderita tidak dapat mendapatkan terapi cairan/komponen darah
3. Orang tua penderita tidak bersedia turut dalam penelitian

Besar sampel ditentukan berdasarkan angka kematian DSS. Dari data catatan medik RSUP dr. Kariadi Semarang tahun 1991 - 1996 didapatkan angka kematian penderita DSS anak adalah 5% dari seluruh kasus DHF. Maka besar sampel dapat dihitung dengan rumus :⁴³

UPT-POJANT 1999

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot P(1-P)}{d^2}$$

Keterangan :

n : besar sampel

$Z_{1-\alpha/2}$: derivat baku normal untuk menilai α , pada penelitian ini dipilih 0,05

sehingga $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

P : Angka kematian penderita DSS di RSDK 1991 - 1996 , yaitu 5%

d : Estimasi yang diinginkan dari proporsi yang sebenarnya, dipilih 7 %

Bila ingin dihasilkan estimasi jatuh pada 7% dari proporsi yang sebenarnya dengan level confidence 95%, didapatkan nilai $n = 37$, dengan asumsi dropout 10%, maka jumlah sampel adalah 41.

D. Variabel Penelitian

Variabel tergantung ialah variabel yang dipengaruhi oleh variabel bebas atau variabel *out-come* yaitu kematian DSS.

Variabel bebas dari penelitian ini ialah variabel yang secara langsung berhubungan dengan hipotesis yang diukur pengaruhnya terhadap variabel tergantung. yaitu jumlah trombosit, hemokonsentrasi, kadar albumin serum, efusi pleura, PTT dan PT.

Variabel pengganggu pada penelitian ini ialah status gizi, gagal organ,sepsis, renjatan lama, renjatan berulang..

E. Cara Penelitian

Semua pasien yang didiagnosis DSS dilakukan pemeriksaan sebagai berikut :

1. Anamnesis

a. Identitas pasien

dilakukan pencatatan identitas pasien mengenai nama, jenis kelamin, umur, suku, tempat tinggal, pekerjaan orang tua pada status penelitian

b. Riwayat penyakit sekarang

- Ditanya berapa lama demam di rumah dan kapan mulainya
- Apakah disertai mual, muntah, sakit kepala, nyeri perut, nyeri sendi
- Tanda-tanda perdarahan kulit, perdarahan hidung, gusi, muntah darah, berak darah, kencing darah
- Riwayat penyakit DBD atau penyakit lain

2. Pemeriksaan fisik

a. Pemeriksaan fisik dilakukan pada waktu didiagnosis DSS, yang meliputi keadaan umum, kesadaran, pemeriksaan suhu rektal, tekanan darah, denyut nadi, tanda-tanda syok, tanda-tanda perdarahan

b. Pemeriksaan fisik dilakukan secara sistematis dengan perhatian pada tanda syok, pemeriksaan paru dan abdomen, yaitu nyeri tekan daerah hati dan epigastrium serta asites.

c. Status gizi dinilai berdasarkan pengukuran berat badan, indeks antara berat badan terhadap umur. Interpretasi status gizi dengan mempergunakan standar Harvard :

Berat badan / umur < 80 % gizi kurang dan Berat badan / umur \geq 80% gizi baik.

3. Pemeriksaan Laboratorium

- a. Pemeriksaan kadar hemoglobin, hematokrit, jumlah trombosit, PTT, PT, Protein total, albumin dilakukan pada hari 1,2,3,7 perawatan , dan x-foto dada dilakukan saat masuk rumah sakit
- b. Uji serologi hemaglutinasi (HI) dilakukan pada saat masuk dan pulang, sedang uji Dengue Blot dilakukan pada saat masuk

F. Analisa Data

- Jumlah trombosit, hemokonsentrasi, kadar albumin serum, PTT / PT dan efusi pleura dievaluasi secara deskriptif.
- Untuk menjawab pertanyaan atau hipotesis penelitian ini, berupa faktor hematologi yang diduga berpengaruh dengan kematian DSS ,uji statistik yang digunakan ialah regresi logistik

G. Definisi Operasional

1. Diagnosis DBD ditegakkan berdasarkan kriteria WHO 1975, yang direvisi pada tahun 1986 sebagai berikut:^{11,12,41}
 - a. Demam tinggi mendadak terus menerus selama 2 - 7 hari
 - b. Manifestasi perdarahan, termasuk setidaknya-tidaknya uji torniquet positif dan salah satu bentuk perdarahan lain (petekia, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis dan atau melena)
 - c. Pembesaran hati
 - d. Syok ditandai dengan denyut nadi lembut dan cepat disertai tekanan nadi menurun (≤ 20 mmHg), disertai kulit teraba dingin dan lembab, terutama pada ujung hidung, jari tangan dan kaki, gelisah dan sianosis disekitar mulut.

e. Trombositopeni ($\leq 100.000/ul$)

f. Hemokonsentrasi, nilai hematokrit meningkat $\geq 20\%$ dari nilai pada fase konvalesen

Diagnosis ditegakkan bila ditemukan 2 atau 3 gejala klinis dan disertai trombositopeni dan hemokonsentrasi.

2. Derajat penyakit

Derajat I : demam disertai gejala tidak khas dan satu-satunya manifestasi perdarahan ialah uji torniquet positif. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan trombositopeni dan hemokonsentrasi.

Derajat II : seperti derajat I disertai perdarahan spontan dikulit dan atau perdarahan yang lain.

Derajat III : didapatkan kegagalan sirkulasi, yaitu nadi cepat dan lembut, tekanan nadi menurun dan sianosis sekitar mulut

derajat IV : syok berat dengan nadi tidak dapat diraba dan tekanan darah tidak terukur

3. Penderita dinyatakan meninggal, bila sebelum 7 hari perawatan, penderita meninggal

Penderita dinyatakan hidup, bila setelah 7 hari perawatan, penderita hidup.

4. Vaskulopati

Vaskulopati adalah berbagai kelainan pembuluh darah⁴⁴ yang ditandai dengan terjadinya kerapuhan pembuluh darah, dibuktikan dengan uji torniquet dan peningkatan permeabilitas kapiler menyebabkan protein plasma dan cairan intravaskuler bocor ke ekstravaskuler, dibuktikan

dengan adanya hemokonsentrasi dan hipoproteinemia terutama hipoalbumniemia.¹²

Uji torniquet dilakukan dengan menggunakan alat manometer air raksa, dengan cara sebagai berikut : manset ukuran yang sesuai dengan umur anak (2/3 panjang lengan atas) dipasang pada lengan bagian atas, manometer dipompa sehingga mencapai tekanan sistolik dan diastolik, tekanan dipertahankan 5 menit. Jika dijumpai petekiae lebih 20 buah pada volar lengan bawah dalam diameter 1 inci, dinyatakan positif.¹⁷

Hemokonsentrasi adalah persentase kenaikan hematokrit antara hematokrit tertinggi selama perawatan dan kadar hematokrit saat pulang (dianggap sama dengan kadar hematokrit sebelum sakit), yang diperiksa dengan metode QBC. Perhitungan dihitung dengan rumus : ⁴⁵

$$\text{Hemokonsentrasi} = \frac{(\text{Ht tertinggi}) - (\text{Ht terendah})}{\text{Ht terendah}} \times 100\%$$

Penilaian : > 20% = hemokonsentrasi (+)

< 20% = hemokonsentrasi (-)

Hipoalbuminemia adalah kadar albumin kurang dari normal ⁴⁶ yang diperiksa dengan metode *Bromocresol-green* dan protein total diperiksa dengan metode *Biuret*

Umur	Protein total (g%)	Albumin (g%)
1 - 3 th	6,38 - 8,06	3,57 - 5,50
3 - 5 th	4,88 - 8,06	2,93 - 5,21
6 - 8 th	5,97 - 7,94	3,26 - 4,95
9 - 11 th	6,32 - 9,00	3,16 - 4,97
12 - 16 th	6,23 - 8,75	3,19 - 5,13

Efusi Pleura adalah timbunan cairan di dalam rongga pleura.

Dibedakan : efusi pleura ringan/minimal, sedang dan berat. ⁴⁷

Efusi pleura ringan/minimal : adanya penumpukan sudut kostofrenikus, adanya gambaran garis pleura pada 1/3 bagian lateral paru, pada paru kanan

Efusi pleura sedang : garis pleura pada 1/2 bagian paru, pada paru kanan

Efusi pleura berat : garis pleura > 1/2 bagian paru kanan dan atau kiri

4. Trombositopenia

Trombositopenia adalah jumlah trombosit kurang dari normal.¹¹

Sesuai dengan kriteria WHO tahun 1975 yang direvisi tahun 1986, dikatakan trombositopenia bila jumlah trombosit $\leq 100.000/\mu\text{l}$, yang diperiksa dengan cara QBC.

5. Gangguan fungsi koagulasi

Dikatakan terjadi gangguan fungsi koagulasi, bila didapatkan pemanjangan masa parsial tromboplastin (PTT > 60 detik) dan pemanjangan masa protrombin (PT > 20 detik), yang diperiksa dengan metode *Simplastin Excel S test*

6. Gagal organ

Kriteria gagal organ adalah sebagai berikut : ⁴⁸

Kegagalan kardiovaskuler :

MAP < 40mmHg, HR < 50x/mnt (bayi < 12 bulan)

MAP < 50 mmHg, HR < 40x/mnt (anak >12 bulan)

Cardiac arrest

Infus obat-obatan untuk mempertahankan hemodinamik secara kontinyu

Kegagalan respirasi :

RR > 90x/mnt (<12 bulan) , RR > 70x/mnt (>12 bulan)

PaO₂ < 40 torr, PaCO₂ > 65 torr, PaO₂ / fiO₂ < 250

Memakai ventilator mekanik (>24 jam pada postoperasi)

Intubasi trakeal pada obstruksi jalan napas / gagal napas akut

Kegagalan neurologi :

GCS < 5

Dilatasi pupil menetap

Tekanan intrakranial > 20 torr

Kegagalan Hematologi :

Hb < 5 g/dl

Trombosit < 20.000 / mm³

Leukosit < 3.000/mm³

PIM (PT > 20 detik dan PTT > 60 detik)

Kegagalan renal :

BUN > 100 mg/dl

Kreatinin > 2 mg/dl

Dialisa

Kegagalan Gastrointestinal:

Perdarahan gastrointestinal dengan mendapat transfusi darah

> 20cc / k g BB / hari

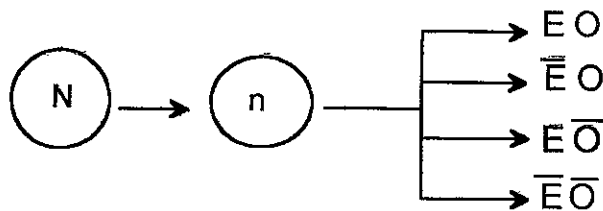
Kegagalan hepar :

Bilirubin Total > 5 mg/dl

SGOT atau LDH > 2x nilai normal

Ensefalopati hepatic > derajat II

H. Rancangan Penelitian



BAB IV

HASIL PENELITIAN

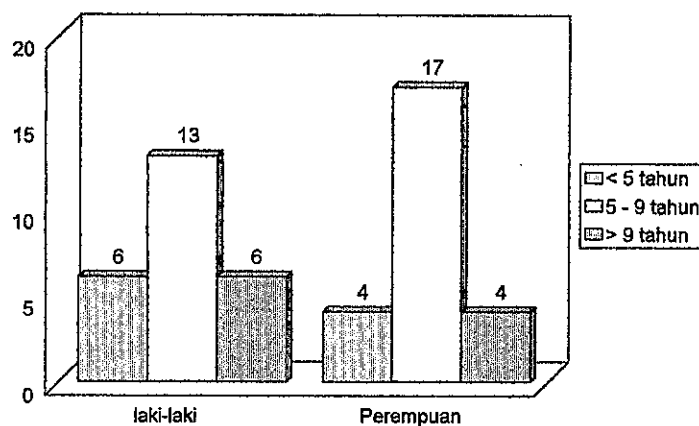
▲ Karakteristik Sampel

Selama periode penelitian, yaitu Juli 1996 sampai dengan Desember 1996 telah dirawat 433 orang anak dengan DBD di bagian Ilmu Kesehatan Anak, Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi, Semarang. Dari 433 orang penderita tersebut 81 orang anak dengan DSS dan dari 81 orang diambil 50 orang anak sebagai subyek penelitian.

1. Umur dan jenis kelamin

Dari 50 orang penderita, bila dikelompokkan berdasarkan umur terbagi dalam kelompok umur < 5 tahun sebanyak 10 (20%) orang, kelompok umur 5 - 9 tahun 30 (60%) orang dan kelompok umur > 9 tahun 10 orang (20%). Sedangkan sebaran jenis kelamin memperlihatkan anak laki-laki 24 (48%) orang dan perempuan 26 (52%) orang.

Jumlah



Jenis kelamin

Gambar 6. Proporsi penderita berdasarkan umur dan jenis kelamin

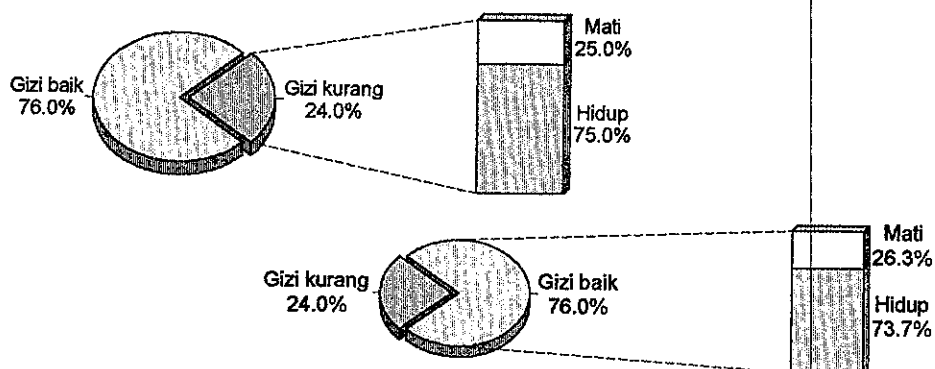
2. Status gizi

Sebaran penderita berdasarkan status gizi didapatkan 38 (76%) orang dengan gizi baik dan 12 (24%) dengan gizi kurang. Tak ada perbedaan yang bermakna antara status gizi penderita dengan kematian,

Tabel 1. Sebaran status gizi penderita

Akhir perawatan	Gizi kurang	Gizi baik
Hidup	9 (18%)	28 (56%)
Mati	3 (6%)	10 (20%)
Total	12 (24%)	37 (76%)

$$X^2 = 0.37787 \quad p = 0.8278 \quad OR = 1.07 \quad CI = 0.20 - 6.23$$



Gambar 7. Sebaran penderita berdasarkan status gizi

3. Lama perawatan

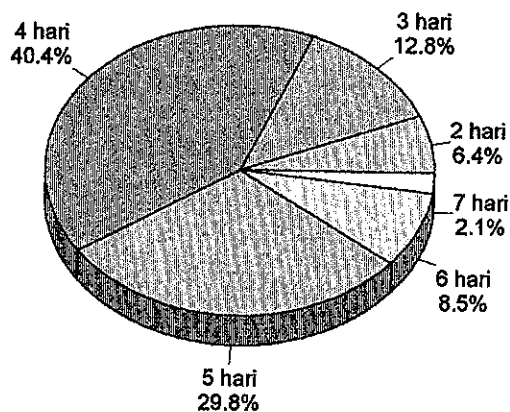
Rerata lama perawatan penderita DSS 4 - 6 hari, bila dihubungkan dengan status penderita pada akhir perawatan terlihat pada tabel 2.

Tabel 2. Rerata lama perawatan penderita DSS

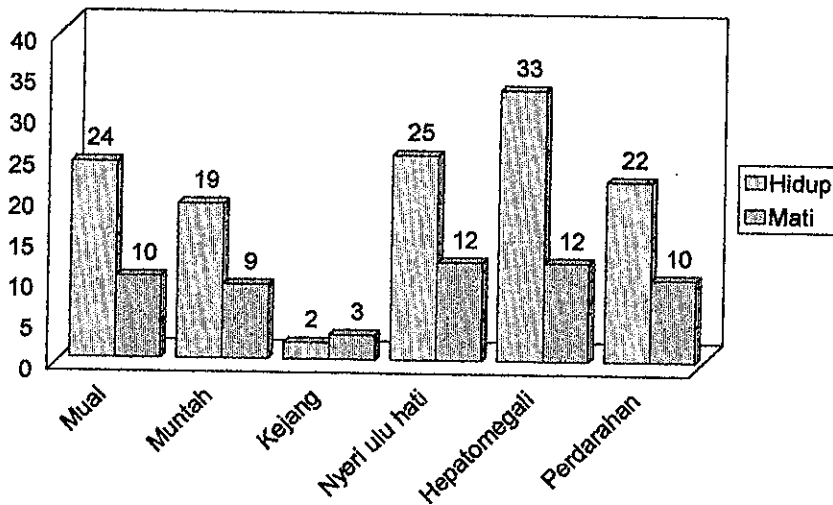
Akhir perawatan	n	X	SB	median
Hidup	37	6.16	2.63	6
Mati	13	3.69	2.59	4

4. Gambaran Klinis pada awal perawatan

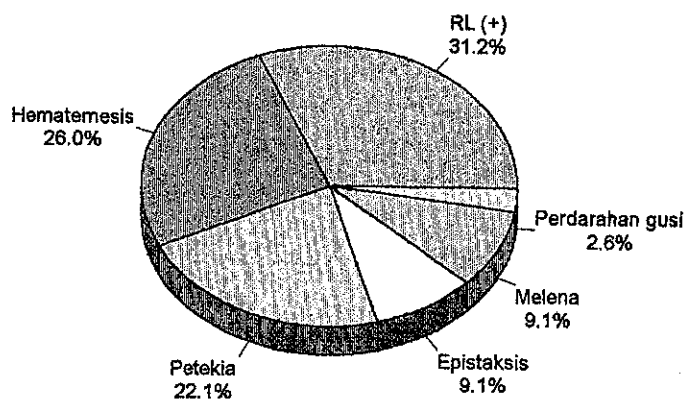
Gambar 5 dan 6 memperlihatkan gambaran klinis pada saat masuk R.S. Pada anamnesis didapatkan sebagian besar kasus masuk perawatan setelah demam di rumah 4-5 hari, paling cepat 2 hari dan paling lambat 7 hari (gambar 6). Lama demam di rumah rerata 4.24 hari, dengan simpang baku 1.08 hari. Gejala klinis penting lain ialah hepatomegali, yang dijumpai pada 44 (88%) orang. Disamping gejala demam, dijumpai gejala penyerta, yaitu lemas, mual, muntah, nyeri perut, kejang. Gejala penyerta yang cukup mencolok adalah nyeri perut di daerah kanan atas dan epigastrium, dijumpai pada 43 (86%) orang (gambar 7). Sedangkan gejala perdarahan yang didapat uji torniket (+), petekia, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis dan melena (gambar 8)



Gambar 8. Sebaran penderita berdasarkan lama demam di rumah



Gambar 9. Gambaran klinis penderita DSS



Gambar 10. Sebaran penderita berdasarkan tanda perdarahan

B 5. Gambaran hematologi

5.1. Jumlah Trombosit

Jumlah trombosit dihitung pada semua kasus dan diulang pada hari ke-2,3 dan 7 perawatan. Rerata jumlah trombosit bila dihubungkan dengan terjadinya perdarahan saluran cerna tampak pada tabel 3. Terlihat pada hari ke - 2 perawatan didapatkan hubungan yang bermakna , $p < 0.05$.

Sedangkan hari ke-7 perawatan tidak dapat dilakukan uji statistik karena hanya ada 1 penderita dengan perdarahan saluran cerna.

Tabel 3. Rerata dan simpang baku jumlah trombosit dihubungkan dengan perdarahan

	Perdarahan saluran cerna				p
	n	(-)	n	(+)	
Hari ke-1	29	91.17 ± 66.92	21	73.86 ± 64.98	0.72
Hari ke-2	38	94.37 ± 59.81	11	54.64 ± 29.04	0.02
Hari ke-3	35	122.49 ± 54.59	6	191.83 ± 255.15	0.78

Tabel 4. Hubungan antara trombositopeni dengan perdarahan saluran cerna

Jumlah trombosit	Perdarahan saluran cerna		Total
	(+)	(-)	
≤ 50.000	17	12	29
> 50.000	4	17	21
Total	21	29	50

$$X^2 = 7.83 \quad p = 0.005 \quad OR = 6.02 \quad CI = 1.39 - 28.19$$

5.2. Fungsi koagulasi

5.2.1. Masa Protrombin (PT)

Salah satu tanda dari adanya gangguan koagulasi adalah PT yang memanjang (> 20 detik). Rerata dan simpang baku PT dihubungkan dengan terjadinya perdarahan saluran cerna tampak pada tabel 5. Terlihat adanya hubungan yang bermakna pada hari ke-2, $p < 0.05$.

Tabel 5. Rerata dan simpang baku PT dihubungkan dengan perdarahan

	Perdarahan saluran cerna				p
	n	(-)	n	(+)	
Hari ke-1	29	16.30 ± 4.24	21	18.79 ± 6.40	1.00
hari ke-2	36	13.97 ± 3.51	11	21.94 ± 11.72	0.04 (Fisher exact)
Hari ke-3	35	14.12 ± 29.68	6	29.68 ± 34.18	0.17

Tabel 6. Hubungan antara PT dengan perdarahan saluran cerna

PT	Perdarahan saluran cerna		Total
	(+)	(-)	
> 20 detik	6	7	13
< 20 detik	18	19	37
Total	24	26	50

$X^2 = 0.20$ $p = 0.8769$ $OR = 0.90$ $CI = 0.21 - 3.86$

5.2.2 Masa Parsial Tromboplastin (PTT)

Tanda dari gangguan fungsi koagulasi yang lain adalah PTT yang memanjang (> 60 detik). Rerata dan simpang baku PTT dihubungkan dengan perdarahan saluran cerna tampak pada tabel 7. Terlihat adanya hubungan yang bermakna pada hari perawatan ke - 3, $P < 0.05$.

Tabel 7. Rerata dan simpang baku PTT dihubungkan dengan perdarahan saluran cerna

	Perdarahan saluran cerna				p
	n	(-)	n	(+)	
Hari ke-1	29	65.57 ± 35.17	21	84.29 ± 78.01	0.93
Hari ke-2	36	47.87 ± 28.34	11	67.08 ± 79.68	0.92
Hari ke-3	35	39.23 ± 8.55	6	62.30 ± 40.85	0.05 (Fisher exact)

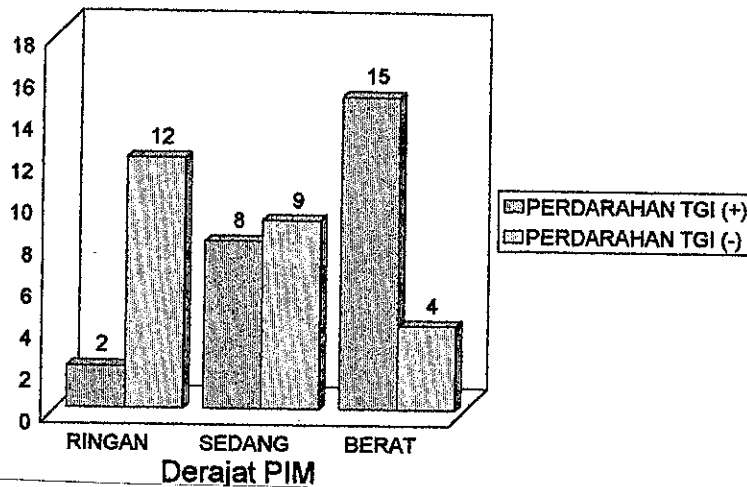
Tabel 8. Hubungan antara PTT dengan perdarahan saluran cerna

PTT	Perdarahan saluran cerna		Total
	(+)	(-)	
> 60 detik	16	16	32
< 60 detik	8	10	18
Total	24	26	50

$X^2 = 0.14$ $p = 0.71$ $OR = 1.25$ $CI = 0.33 - 4.73$

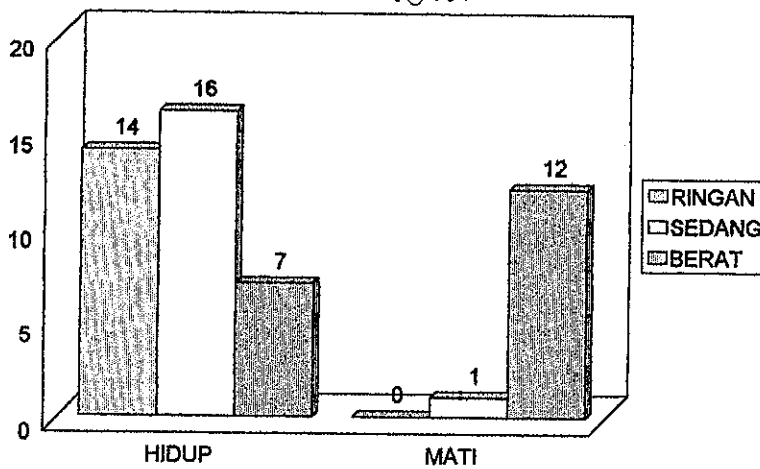
5.3. Pembekuan intravaskuler menyeluruh (PIM)

Para peneliti menduga bahwa terjadinya penurunan tekanan parsial oksigen arteri pada renjatan akan memacu PIM sehingga terjadi perdarahan hebat dan biasanya diakhiri dengan kematian. Hubungan antara PIM dengan perdarahan saluran cerna dan kematian dapat dilihat pada gambar 11 dan 12.



$X^2 = 8,1$ $p = 0,004$ $OR = 5,9$ $CI = 1,42 - 25,9$

Gambar 11. Hubungan antara PIM dengan perdarahan saluran cerna berat



$X^2 = 21,9$ $p = 0,000$ $OR = 51,4$ $CI = 5,18 - 1253,0$

Gambar 12. Hubungan antara PIM dengan akhir perawatan berat

4. Perdarahan saluran cerna

Perdarahan merupakan komplikasi penting yang disertai dengan meningkatnya angka kematian. Pada DBD berat perdarahan saluran cerna, yaitu hematemesis dan melena sering terjadi. Hubungan antara perdarahan saluran cerna dengan status penderita pada akhir perawatan terlihat pada tabel 9.

Tabel 9. Perdarahan saluran cerna dihubungkan dengan akhir perawatan

Perdarahan	Mati	Hidup	Total	X ²	p	OR	CI
Hari ke-1 (+)	8	13	21	1.78	0.18	2.95	0.68 - 13.38
(-)	5	24	11				
Hari ke-2 (+)	8	3	6	14.64	0.00	22.67	3.38 - 186.8
(-)	4	34	1				
Hari ke-3 (+)	4	2	29	8.75	0.003	22	2.07 - 323.40
(-)	3	33	38				
Hari ke-7 (+)	1	0	41	2.50	0.11	-	-
(-)	2	35	37				

5. Vaskulopati

Kebocoran plasma pada DSS ditunjukkan dengan kenaikan hematokrit (heokonsentrasi), hipoalbuminemia, penurunan tekanan sentral venosa, penurunan volume plasma dan efusi pleura..

5.1. Kenaikan hematokrit

Kenaikan hematokrit > 20 % atau hemokonsentrasi pada DSS merupakan salah satu tanda kebocoran plasma. Tak ada hubungan yang bermakna antara hemokonsentrasi dengan status penderita pada akhir perawatan, $p > 0.05$ (tabel 10).

Tabel 10. Hemokonsentrasi dihubungkan dengan akhir perawatan

Hemokonsentrasi	Hidup	Mati	Total	%
(+)	24	8	32	64
(-)	13	5	18	36
Total	37	13	50	
%	74	26		100

$X^2 = 0.000$ $p = 1.00$ $OR = 1.22$ $CI = 0.26 - 5.95$

5.2 Hipoalbuminemia

Sebaran kadar album serum dihubungkan dengan status penderita pada akhir perawatan terlihat pada tabel 11. Dimana pada hari ke-3 dan 7 perawatan terdapat hubungan yang bermakna.

Tabel 11. Rerata dan simpang baku kadar albumin serum dihubungkan akhir perawatan

Kadar albumin	Akhir perawatan				p
	n	Hidup	n	Mati	
Saat masuk	37	3.1 ± 0.5	13	3.0 ± 0.7	0.13
Hari ke-2	37	3.6 ± 0.4	12	3.4 ± 0.7	0.11
Hari ke-3	36	3.8 ± 0.5	5	3.3 ± 1.0	0.001
Hari ke-7	31	4.1 ± 0.5	3	2.9 ± 1.0	0.003

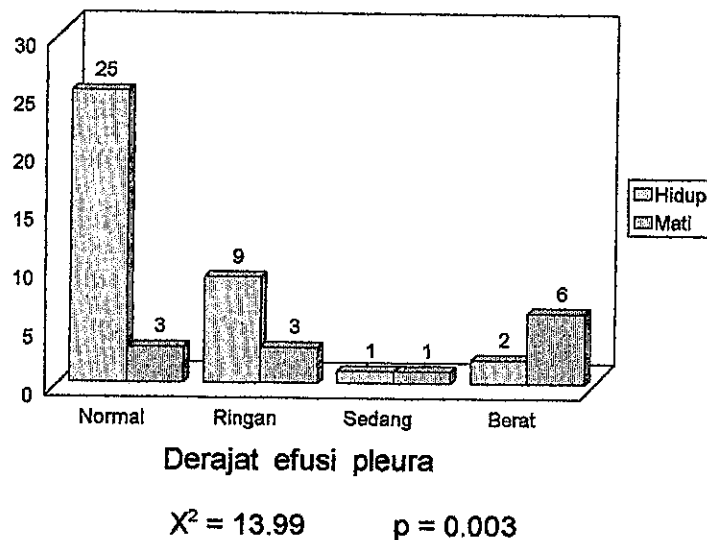
Tabel 12. Hubungan antara hipoalbuminemia dengan kematian

Kadar albumin	Akhir perawatan		Total
	Mati	Hidup	
≤ 2,5	4	5	9
> 2,5	9	32	41
Total	13	37	50

$X^2 = 0.31$ Fisher exact $p = 0.43$ $OR = 0.65$ $CI = 0.11 - 4.76$

5.3. Efusi Pleura

Adanya efusi pleura pada DBD diduga akibat kebocoran plasma ke daerah ekstrasvaskuler melalui kapiler yang rusak. Sebaran gambaran efusi pleura saat masuk R.S terlihat pada gambar 14. Bila dihubungkan dengan status penderita pada akhir perawatan, terdapat hubungan yang bermakna ($X^2 = 13.99$ $p = 0.003$).

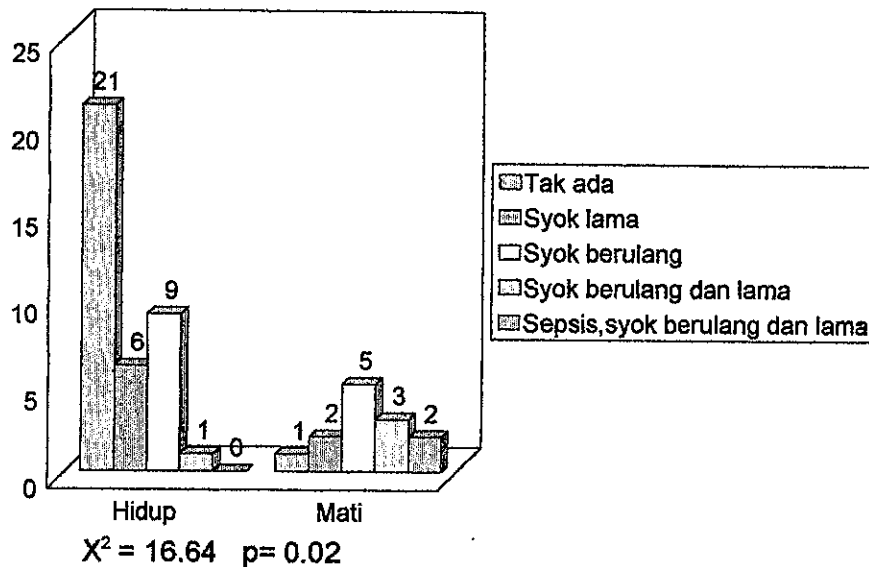


Gambar 14. Hubungan derajat efusi pleura dengan akhir perawatan

C 6. Penyulit

6.1. Syok lama dan syok berulang

Bila penderita DSS tak dikelola dengan baik, maka dapat terjadi syok lama dan syok berulang, dimana keadaan ini sulit teratasi sehingga penderita akan meninggal. Syok lama diikuti asidosis metabolik, hipoksemia dan perdarahan saluran cerna hebat akan memperburuk prognosis. Sebaran penderita berdasarkan penyulit terlihat pada gambar 15. Bila dihubungkan dengan kematian terdapat hubungan yang bermakna, ($X^2 = 16.64$ $p = 0.02$)



Gambar 15. Hubungan antara penyulit dengan akhir perawatan

6.2. Gagal organ

Pada DSS terjadi manifestasi kegagalan sirkulasi yang dapat berlanjut ke dalam suatu keadaan syok yang berat dengan nadi dan tekanan darah yang tidak terukur, tubuh tidak dapat mensuplai darah dan oksigen ke jaringan untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh yang adekuat. Bila kondisi ini tak teratasi, maka akan terjadi kematian sel dan organ-organ vital dan dapat timbul gagal organ.

6.2.1. Hati

Hati adalah sumber utama protein serum yang bertanggung jawab untuk sintesis albumin, fibrinogen juga faktor koagulasi. Salah satu kriteria gagal hati bila didapatkan peningkatan kadar SGOT $> 2 \times$ normal (>24 U/l). Korelasi antara SGOT dengan albumin dan faktor koagulasi (PT dan PTT), dimana dengan albumin tak ada korelasi sedang kan dengan faktor

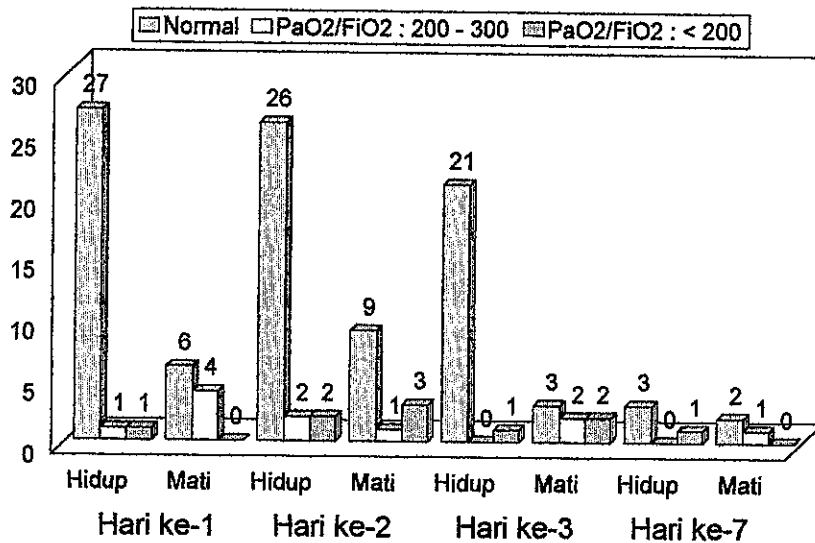
koagulasi terdapat korelasi baik . Bila dihubungkan dengan status penderita pada akhir perawatan, tak bermakna ($p > 0.05$) (tabel 14)

Tabel 14. Rerata dan simpang baku fungsi hati dihubungkan dengan akhir perawatan

	Akhir perawatan				p
	n	Hiduo	n	Mati	
SGOT					
Hari ke-1	37	140.87 ± 257.07	13	325.85 ± 389.66	1.00
Hari ke-2	37	94.14 ± 99.08	8	287.63 ± 334.36	1.00
Hari ke-3	36	79.44 ± 83.84	6	535.67 ± 689.89	0.77
Hari ke-7	33	39.76 ± 33.87	2	1678.00 ± 2319.31	0.98
SGPT					
Hari ke-1	37	56.83 ± 108.14	13	265.85 ± 507.98	0.02
Hari ke-2	37	39.89 ± 58.89	8	123.00 ± 175.33	0.07
Hari ke-3	35	46.09 ± 60.72	6	211.67 ± 327.81	0.55
Hari ke-7	33	33.06 ± 37.61	2	573.00 ± 793.37	0.56

6.2.2. Paru

Paru adalah organ yang paling sensitif pada keadaan syok dan paling sering menyebabkan kesulitan bernapas akibat timbulnya *shock lung* atau dikenal sebagai ARDS. Hampir pada semua penderita DBD mengalami gangguan pernapasan dalam berbagai stadium. Sebaran penderita berdasarkan gangguan fungsi paru dapat dilihat pada gambar 16. Sedang rerata dan simpang baku fungsi paru terlihat pada tabel 15, dimana ada hubungan yang bermakna antara gangguan fungsi paru dengan kematian pada hari ke-3 ($p < 0.05$) tetapi pada hari ke-1,2 dan 7 tak ada hubungan yang bermakna ($p > 0.05$).



Gambar 16. Sebaran penderita berdasarkan gangguan fungsi paru

Tabel 15. Rerata dan simpang baku fungsi paru dihubungkan dengan akhir perawatan

Fungsi Paru	Akhir perawatan			
	n	Hidup	n	Mati
Hari ke-1	29	533.86 ± 159.14	10	461.00 ± 210.11
Hari ke-2	30	500.07 ± 203.06	13	377.46 ± 201.33
Hari ke-3	22	482.41 ± 141.49	7	283.39 ± 101.49
Hari ke-7	7	503.25 ± 221.21	3	242.00 ± 183.55

$$X^2 = 26,62 \quad p = 0,0001 \quad OR = 76,80 \quad CI = 7,03 - 2020,02$$

Untuk menilai peran faktor hematologi sebagai faktor prediktor pada kematian penderita DSS, dilakukan uji statistik multivariat bersama-sama faktor pengganggu lainnya yang diduga turut berpengaruh. Variabel jumlah trombosit, PT, PTT, Albumin, hemokonsentrasi, efusi pleura, gagal organ, sepsis, penyulit (syok lama dan syok berulang) dan status gizi diperhitungkan dalam model uji regresi logistik. Setelah dilakukan uji regresi logistik secara *stepwise* variabel independen jumlah trombosit, efusi pleura dan penyulit tampak berperan pada kematian penderita DSS, sedangkan fungsi koagulasi (PT dan PTT),

hemokonsentrasi, kadar albumin, gagal organ, sepsis dan status gizi tidak bermakna secara statistik (tabel 16). Dari uji regresi logistik didapatkan hasil persamaan regresi :

$$Y = -2.0198 + 0.9585 \cdot x\text{-foto} + 0.8935 \cdot \text{penyulit} - 0.0742 \cdot \text{jumlah trombosit}$$

Tabel 16. Analisis regresi logistik antara jumlah trombosit, faktor koagulasi, vaskulopati, penyulit, status gizi, gagal organ dengan kematian

Variabel	B	S.E	Sig
Jumlah Trombosit	- 0.07	0.03	0.01
Penyulit	0.89	0.34	0.01
Derajat efusi pleura	0.96	0.45	0.03
Constant	- 2.02	1.59	0.21

Keterbatasan penelitian

1. Pemeriksaan FDP sebagai salah satu tanda koagulopati tidak dilakukan , gangguan fungsi koagulasi berdasarkan masa parsial tromboplastin untuk mengetahui kelainan faktor pembekuan yang melalui jalur intrinsik dan masa protrombin untuk mengetahui faktor pembekuan yang melalui jalur ekstrinsik.
2. Pemeriksaan x-foto dada hanya dilakukan satu kali, saat penderita masuk RS , sehingga tidak dapat menyingkirkan diagnosis banding dari efusi pleura, seharusnya x-foto dada dilakukan secara serial.
3. Korelasi antar variabel hanya dilakukan analisis bivariat, padahal mekanisme tubuh manusia adalah multivariat .

BAB V

PEMBAHASAN

Demam berdarah dengue sebagai penyakit yang didasari oleh kelainan imunologi, faktor umur dilaporkan turut menentukan derajat respons pejamu terhadap infeksi dengue. Pada penelitian ini, kelompok umur 5-9 tahun paling rentan terhadap infeksi dengue jika dibandingkan dengan kelompok umur lainnya.. Persentase kelompok umur > 9 tahun cenderung meningkat (20%). Demikian juga dilaporkan beberapa peneliti bahwa kelompok umur 5-9 tahun merupakan kelompok yang terbesar dan kelompok umur > 9 tahun cenderung lebih banyak terkena^{4,9} (22 - 28%) dibandingkan kejadian tahun-tahun sebelumnya (1975 - 1978 \pm 10,8%)¹⁹. Kecenderungan peningkatan kejadian DBD pada anak besar sejalan dengan laporan peningkatan kasus dewasa muda.⁴ Faktor lain yang seringkali dihubungkan dengan respons imun ialah jenis kelamin. Pada penelitian ini sebaran kelompok anak perempuan tampak sedikit lebih tinggi daripada anak laki-laki 1.08 : 1. Hal serupa dilaporkan pula oleh peneliti lain.^{4,12} Kemampuan respons imun dalam mengeliminasi virus dengue pada perempuan agaknya berbeda dengan laki-laki.

Para peneliti menduga DSS lebih sering terjadi pada anak yang mempunyai gizi baik daripada gizi buruk. Pada penelitian ini didapatkan 76% kasus dengan gizi baik dan 24 % kasus dengan gizi kurang. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sumarmo¹² dan Sri Rezeki⁴ di bagian IKA, RSCM, Jakarta. Peneliti lain di bagian IKA RS Dr. Sardjito, Yogyakarta melaporkan tidak terdapat perbedaan kejadian syok antara kasus DBD dengan

gizi baik dan kasus dengan gizi kurang.¹⁹ Bila dihubungkan dengan kematian, pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Pengaruh gizi pada perjalanan penyakit DBD masih banyak dibahas dan belum dijumpai kesepakatan walaupun secara umum para peneliti berpendapat bahwa status gizi pejamu merupakan faktor penting yang turut menentukan hasil interaksi antara virus, pejamu dan lingkungan.⁴

Lama perawatan penderita DSS pada penelitian ini rerata 4 hari pada penderita yang meninggal dan 6 hari pada penderita yang hidup. Sutaryo, 1991 mendapatkan rerata lama rawat penderita DSS 5 hari.

Demam sebagai gejala utama terdapat pada sebagian besar penderita, lama demam sebelum dirawat berkisar antara 2-7 hari. Pada penelitian ini, sebagian besar pasien masuk rumah sakit sudah menderita demam 4-5 hari dirumah dengan rerata 4,24 hari. Penelitian yang dilakukan Sri Rezeki di bagian IKA, RSCM, Jakarta mendapatkan rerata lama demam dirumah 3.7 hari.⁴ Lama demam di rumah harus diketahui karena mencerminkan fase penyakit pada saat itu

Perdarahan kulit merupakan bentuk perdarahan yang paling sering dijumpai. Uji torniket sebagai manifestasi perdarahan kulit yang paling ringan ditemukan pada 31,2%. Perdarahan saluran cerna biasanya timbul bersamaan dengan renjatan atau setelah renjatan klinis teratasi. Perdarahan saluran cerna yang dijumpai pada awal perawatan perlu mendapat perhatian, karena pada penelitian ini 35,1% kasus akan berlanjut selama perawatan. Sumarmo, 1988 mendapatkan hematemesis pada 25,4% kasus DBD III, 30,4% pada DBD IV dan melena didapatkan 27,5% kasus pada DBD III serta 27,2% pada DBD IV.¹²

Perdarahan pada DBD diduga disebabkan oleh tiga kelainan hemostasis utama, yaitu kelainan trombosit, penurunan kadar faktor pembekuan dan vaskulopati.¹⁹ Pada penelitian ini kelainan trombosit yang diperiksa adalah jumlah trombosit, dari tabel 2 terlihat bahwa jumlah trombosit pada hari ke-2 dengan rerata 54.64 ± 29.04 berhubungan secara bermakna dengan terjadinya perdarahan saluran cerna ($p = 0.02$), sedangkan saat masuk R.S , hari ke-3 dan hari ke-7 perawatan tak berhubungan secara bermakna. Dari uji Anova didapatkan perbedaan yang bermakna antara jumlah trombosit hari ke-1,2 dan 3 dihubungkan dengan terjadinya perdarahan saluran cerna. Dimana jumlah trombosit ≤ 50.000 berisiko 6 kali lebih tinggi untuk terjadi perdarahan saluran cerna. Pada hari ke-3 perawatan, perdarahan saluran cerna masih berlangsung walaupun rerata jumlah trombosit meningkat (191.83 ± 255.15), hal ini menerangkan bahwa perdarahan saluran cerna saat itu bukan karena trombositopeni tetapi oleh karena faktor lain, terbukti dengan adanya hubungan yang bermakna antara masa parsial tromboplastin (PTT) dengan perdarahan saluran cerna pada hari ke-3

Bhanchet, 1966 dikutip Sumarmo, 1988 mengatakan bahwa kelainan sistem koagulasi juga berperan dalam perdarahan pada penderita DBD.¹² Pada penelitian ini masa parsial tromboplastin memanjang (>60 detik) pada semua kasus dan masa protrombin (PT) memanjang pada 22% kasus. Dimana PT > 20 detik berisiko 0.9 kali dan PTT > 60 detik berisiko 1.25 kali lebih tinggi untuk terjadinya perdarahan saluran cerna. Sumarmo, 1988 melaporkan PTT memanjang pada 54,6% dan PT memanjang pada 33,3%,¹² sedang Sri Rezeki mendapatkan kelainan faktor pembekuan tampak pada fase aktif (Hari sakit ke-3

dan 7) 50% PTT memanjang dan 30% PT memanjang, kadar fibrinogen menurun pada semua kasus serta masa trombin normal pada sebagian besar penderita (Bhanchet, 1966 ; Suvatte dkk, 1973).⁴ Pada penelitian ini faktor pembekuan yang diperiksa adalah masa parsial tromboplastin untuk mengetahui kelainan faktor pembekuan yang melalui jalur intrinsik dan masa protrombin untuk mengetahui faktor pembekuan yang melalui jalur ekstrinsik.

Suvatte, 1973 dikutip Sumarmo, 1988 mengatakan bahwa perubahan faktor pembekuan disebabkan diantaranya oleh kerusakan hati yang fungsinya memang terbukti terganggu juga oleh aktivasi sistem koagulasi.¹² Hati adalah sumber utama protein serum yang bertanggung jawab untuk sintesis albumin, fibrinogen juga faktor pembekuan.⁴⁹ sehingga bila terjadi gagal fungsi hati maka akan mempengaruhi hal tersebut diatas. Kriteria gagal fungsi hati adalah bilirubin total > 5 mg/dl, SGOT dan *lactic dehydrogenase* (LDH) > 2 x normal (tanpa hemolisis) dan ensefalopati hepatik \geq derajat II. ⁴⁸ Disfungsi hati ringan sampai berat terdapat pada infeksi dengue.¹⁹ Pada penelitian ini fungsi hati yang diperiksa adalah SGOT, SGPT, γ -GT dan ALP, didapatkan semua kasus kadar transaminase (SGOT dan SGPT) lebih dari 2 x normal atau dapat dikatakan semua kasus mengalami gangguan fungsi hati. Sumarmo, dkk melaporkan bahwa peningkatan kadar enzim mungkin oleh karena pelepasan enzim dari sel-sel rusak oleh karena gangguan permeabilitas sel, disamping itu masih dipertimbangkan kemungkinan bahwa kenaikan kadar SGOT dan SGPT juga karena keadaan lain seperti anoksia yang juga terjadi pada DSS.⁴⁸ Hentyanto, dkk, 1974 dikutip Sumarmo 1988 mendapatkan nilai transaminase (SGOT dan SGPT) > 100 SI ternyata mempunyai prognosis buruk, pada penelitian ini

didapatkan rerata transaminase penderita yang hidup < 100 SI, sedang penderita yang meninggal rerata transaminase > 100 SI (tabel 12), tetapi uji statistik tidak didapatkan hubungan yang bermakna ($p > 0.05$) antara gangguan fungsi hati dengan kematian. Hal yang berbeda dilaporkan Suvatte, et al, 1990 dan Innie, et al, 1990 dikutip Sutaryo, 1991 yang mengatakan bahwa kegagalan hati yang akut adalah salah satu penyebab kematian pada dengue.¹⁹

Masalah terjadi atau tidak terjadinya pembekuan intravaskuler menyeluruh (PIM) pada DBD / DSS, terutama penderita dengan perdarahan hebat sejak lama telah menjadi bahan pertentangan. Diagnosis PIM dapat ditegakkan berdasarkan bermacam-macam kriteria, Kanter dan Oski, 1984 mengusulkan pemeriksaan sebagai berikut : jumlah trombosit, masa protrombin dan masa parsial tromboplastin, bila ke tiga tes tersebut abnormal, maka kita harus curiga adanya PIM.⁵⁰ Pada kriteria gagal hematologi, PIM bila PT > 20 detik dan PTT > 60 detik).⁴⁸ Sedangkan J. Fischer dan S. Fanconi membagi kelainan hemostasis menjadi 3 kriteria, yaitu : (1) disfungsi organ, ditandai dengan jumlah trombosit < 100.000/ul, Pt dan PTT > 1,5 x harga normal ; (2) disfungsi organ berat, ditandai dengan jumlah trombosit < 50.000/ul, PT dan PTT 1,5 - 2 x harga normal, Fibrinogen 1,3 g/l dan (3) gagal organ, ditandai dengan jumlah trombosit < 30.000/ul, PT dan PTT > 2 x harga normal, fibrinogen 1,0 g/l.⁵¹ Pada awal penyakit PIM dianggap tak menonjol dibandingkan dengan perembesan plasma, tetapi apa bila penyakit memburuk sehingga terjadi renjatan dan asidosis, maka renjatan akan memperberat PIM sehingga peranannya akan menonjol. Renjatan dan PIM akan saling mempengaruhi sehingga akan memasuki renjatan irreversibel disertai perdarahan hebat dan terlibatnya organ-organ vital yang

biasanya diakhiri dengan kematian. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa perdarahan kulit pada penderita DBD pada umumnya disebabkan oleh faktor kapiler dan trombositopeni, sedang perdarahan masif ialah akibat kelainan mekanisme yang lebih kompleks lagi yaitu trombositopeni, gangguan faktor pembekuan dan kemungkinan besar oleh karena faktor PIM terutama pada penderita dengan renjatan lama yang tak dapat diatasi disertai komplikasi asidosis metabolik.¹² Terlihat pada penelitian ini bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kejadian PIM berat dengan perdarahan saluran cerna ($p < 0.05$) dimana kejadian PIM berat berisiko 5,9 kali lebih tinggi untuk terjadinya perdarahan saluran cerna. Dan terdapat hubungan yang bermakna pula antara kejadian PIM berat dengan kematian ($p < 0.05$), dimana berisiko 51,4 kali lebih tinggi untuk terjadi kematian pada penderita DSS.

Peningkatan permeabilitas kapiler dapat terjadi karena kerusakan endotelial kapiler atau oleh karena mediator vasoaktif yang dihasilkan plasma.³⁵ Kenaikan permeabilitas kapiler ditunjukkan oleh kenaikan hematokrit, hipoproteinemia terutama hipoalbuminemia, penurunan volume plasma, penurunan tekanan sentral venosa, efusi pleura, asites dan edema di kelopak mata serta tungkai.^{4,19} Pada penelitian ini didapatkan 64% kasus dengan hemokonsentrasi (kenaikan hematokrit $\geq 20\%$), dimana 48% kasus hidup pada akhir perawatan dan 16% kasus meninggal. Kenaikan hematokrit $\geq 20\%$ tidak dapat digunakan pada waktu masuk, karena kriteria hemokonsentrasi harus dibandingkan dengan nilai pada waktu penyembuhan. Tingginya prevalensi anemia pada populasi mempengaruhi nilai hematokrit dan menyebabkan

kesulitan membuat penentuan hemokonsentrasi pada suatu saat. Samsi et al, 1989 dikutip Sutaryo, 1991 menggunakan batasan hemokonsentrasi bila nilai hematokrit lebih dari 40%. Pada penelitian ini rerata nilai hematokrit saat masuk R.S adalah 40,6 %. Sri Rezeki, 1996 melaporkan rerata hematokrit penderita DBD 40,1%.⁴ Bila hemokonsentrasi dihubungkan dengan status penderita pada akhir perawatan tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p > 0.05$) antara penderita yang hidup dan meninggal.

Salah satu tanda peningkatan permeabilitas kapiler adalah adanya hipoproteinemia terutama hipoalbuminemia Albumin merupakan salah satu komponen protein plasma dimana kira-kira 70% tekanan osmotik koloid total plasma disebabkan oleh fraksi albumin dan 30% oleh globulin dan fibrinogen.⁵¹ Morrisette dkk, 1975 mendapatkan hubungan antara tekanan osmotik koloid dengan kegagalan kardiopulmoner dan dikatakan angka kematian akan meningkat bila tekanan osmotik menurun. Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang bermakna antara hipoalbuminemia dengan kematian penderita DSS pada hari ke-3 dan ke-7 ($p < 0.05$). Tetapi bila dilakukan uji statistik 2×2 dengan batas hipoalbuminemia $\leq 2,5$ g% tidak didapatkan hubungan yang bermakna dengan kematian (tabel 12), dimana penderita dengan kadar albumin serum $\leq 2,5$ g% yang meninggal hanya 44%, sedangkan penderita dengan kadar albumin serum $> 2,5$ g% yang meninggal 22%. Hal ini berbeda dengan penelitian Tatty ES, Setya Budhy tahun 1987 yang mendapatkan penderita dengan kadar albumin serum $\leq 2,5$ g% meninggal 90% sedangkan $> 2,5$ g% yang mmeninggal 18,52%.⁵¹

Permeabilitas kapiler yang meningkat menyebabkan proteinplasma dan cairan dari intravaskuler bocor ke ekstrasvaskuler, dimana salah satu tanda adalah adanya efusi pleura. Sumarmo, dkk, 1975 telah membuat foto Rontgen toraks 76 anak yang menderita DSS, pada sekitar tiga perempat jumlah kasus ditemukan bendungan pembuluh darah dengan efusi pleura terutama pada paru kanan.¹² Pada penelitian ini didapatkan 44% kasus masuk dengan efusi pleura ringan sampai berat, dimana 20% kasus meninggal (12% diantaranya dengan efusi pleura berat) dan 24% kasus hidup (18% diantaranya dengan efusi pleura ringan) (gambar 15). Bila dihubungkan dengan status penderita pada akhir perawatan didapatkan hubungan yang bermakna ($p < 0.05$), dimana terlihat bahwa semakin berat derajat efusi pleura semakin tinggi untuk terjadi kematian. Dan penderita dengan efusi pleura berisiko 7 kali lebih tinggi untuk terjadi kematian.

Paru adalah organ yang paling sensitif pada keadaan syok, keadaan yang paling sering menyebabkan kesulitan bernapas pada syok adalah timbulnya *shock lung* atau *acute respiratory distress syndrome / ARDS* yang disebabkan kerusakan epitel alveoli dan endotel kapiler sehingga terjadi perembesan cairan ke dalam alveoli dan jaringan interstisial yang mengakibatkan penurunan regangan paru, penurunan kapasitas residual fungsional dan meningkatnya ruang rugi.⁵² Untuk mengetahui fungsi paru dapat dilakukan pemeriksaan analisa gas darah dan menghitung perbandingan antara PaO_2 / FiO_2 , dimana dikatakan ARDS bila $PaO_2 / FiO_2 < 200$, *Acute lung injury* (ALI) bila $PaO_2 / FiO_2 200 - 300$ dan bila $PaO_2 / FiO_2 > 300$ fungsi paru normal.⁵³ Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang bermakna antara fungsi paru

pada hari ke-3 perawatan dengan kematian penderita ($p < 0.05$), dimana rerata PaO_2 / FiO_2 283.39 ± 101.49 . Dan penderita dengan gagal paru berisiko terjadi kematian 77 kali lebih tinggi. Pada penelitian Tatty ES dan Ely D mendapatkan angka kematian penderita DBD berat yang mengalami ARDS II 34 %, ARDS III dan IV 57%.⁵²

Bila penderita DSS tak dikelola dengan baik, maka dapat terjadi syok lama dan syok berulang. Syok lama diikuti asidosis metabolik, hipoksemia dan perdarahan saluran cerna hebat, dimana keadaan ini sulit teratasi sehingga penderita akan meninggal.^{4,11,13} Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang bermakna antara syok berulang dan syok lama dengan kematian penderita ($p < 0.05$).

Untuk menjawab hipotesis penelitian ini berupa faktor hematologi (jumlah trombosit, faktor koagulasi, vaskulopati) yang diduga mempengaruhi kematian pada penderita DSS, dilakukan uji statistik regresi logistik, didapatkan hasil secara berurutan bahwa yang mempengaruhi kematian penderita DSS adalah **trombositopeni**, penyulit berupa syok berulang dan syok lama serta **derajat efusi pleura**, merupakan tanda dari peningkatan permeabilitas kapiler.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

KESIMPULAN

1. Trombositopeni dengan jumlah trombosit $\pm 50.000/dl$ mempengaruhi kematian penderita DSS
2. Gangguan fungsi koagulasi tidak mempengaruhi kematian penderita DSS, hal ini didukung dengan :
 - 2.1. Masa protrombin yang memanjang tidak mempengaruhi kematian penderita DSS
 - 2.2. Masa parsial tromboplastin yang memanjang tidak mempengaruhi kematian penderita DSS.
3. Hemokonsentrasi tidak mempengaruhi kematian penderita DSS
4. Hipoalbuminemia tidak mempengaruhi kematian penderita DSS
5. Derajat efusi pleura mempengaruhi kematian penderita DSS

SARAN

Dalam upaya untuk menurunkan angka kematian penderita DSS yang dirawat di R.S, perlu dilakukan penelitian pada populasi yang lebih besar serta dilakukan penelitian lebih lanjut faktor-faktor lain yang diduga mempengaruhi kematian penderita DSS

DAFTAR PUSTAKA

1. Azhali MS. Demam Berdarah Dengue : Pengalaman di Bagian IKA RS.Hasan Sadikin, Bandung. CDK 1992;81:62.
2. Thomas S. Perkembangan Demam Berdarah Dengue di Indonesia. Disampaikan pada seminar Demam berdarah dengue. Jakarta, 8 Juni,1993.
3. Wuryadi S. Masalah Penyakit Demam Berdarah Dengue pada PELITA VI. CDK 1994;92:11-3.
4. Harun SR. Telaah Endotoksemia pada perjalanan penyakit Demam Berdarah Dengue. Disertasi.Jakarta.UI,1996.
5. Sumarmo. Demam Berdarah Dengue di Indonesia dan Dunia. Situasi sekarang dan harapan di masa mendatang. Disampaikan dalam Simposium Tiga Dekade Demam Berdarah Dengue di Indonesia. Jakarta, 6 Desember 1997: 1-14.
6. Sugianto D, Sansi TK. Demam Berdarah Dengue berat dengan konfirmasi virologi, CDK 1992; 81:40-3.
7. Sansi TK. Pengamatan klinis demam berdarah dengue di RS Sumber Waras (1968-1991), CDK 1992;81-19-25.
8. Harun SR. Demam berdarah dengue : pengalaman di Bagian IKA RS Dr. Cipto Mangunkusumo. Jakarta. CDK 1992;81:57-61.
9. Sachro ADB. Demam berdarah dengue : pengalaman di Bagian IKA RS Dr. Kariyadi Semarang. CDK 1992:81-66-9.

10. Harun SR. Beberapa masalah kegawatan demam berdarah dengue pada anak. Disampaikan pada simposium sehari beberapa kasus kegawatan pada anak, Jakarta 19-8-1995.
11. Sutaryo. Patogenesis dan patofisiologi Demam Berdarah Dengue. CDK. 1992;81:35-9
12. Sumarmo. Demam berdarah (dengue) pada anak. Jakarta : UI Press, 1988
13. Sumarmo. Demam Berdarah Dengue. Medika 1995;10:798-808.
14. Azhali MS. Penatalaksanaan Demam Berdarah Dengue. Disampaikan dalam Simposium Tiga Dekade Demam Berdarah Dengue di Indonesia. Jakarta, 6 Desember 1997:89-92.
15. Srichaikul T, Nimmannitya S, Sripaisarn T, Kamolsilpa M, Pulgate C. Platelet function during the acute phase of dengue hemorrhagic fever. Southeast Asian J.Trop.Med.Pub.Hlth 1989,20:19-25.
16. Sumarmo. Perkembangan Mutakhir Demam Berdarah Dengue. Disampaikan dalam : Simposium Demam Berdarah Dengue. Kanwil Depkes DKI Jakarta,1986 : 1-15
17. Dirjen Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan Pemukiman. Petunjuk teknis penemuan, pertolongan dan pelaporan penderita penyakit Demam Berdarah Dengue. Jakarta.Dep.Kes;1992.
18. Gubler DJ, Clark GG. Dengue / Dengue Hemorrhagic Fever : The Emergence of a Global Health Problem.
19. Sutaryo. Limfosit Plasma Biru : Arti Diagnostik dan Sifat Immunologik Pada Infeksi Dengue. Disertasi. UGM,1991.

20. Hayes DG, O'rourke TF, Fogelman V, Leavengood DD, Crow G, Albermeyer MM. Dengue fever in American military personel in the Philippines : Clinical observations on hospitalized patients during a 1984 epidemic. Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth ;1989 ; 20 : 1-7.
21. Suroso T. Kebijakan Nasional pada Demam Berdarah Dengue. CDK 1992;81:14-6
22. Suroso TH. Perkembangan Demam Berdarah Dengue di Indonesia. Dalam: Prosiding Seminar Nasional DBD. Jakarta,1991:1-10
23. Sumarmo, Suroso T, Abdulkadir A, Lubis I. The epidemiology, control and prevention of dengue hemorrhagic fever (DHF) in Indonesia. CDK 1994 ; 92 : 5-10.
24. Soegijanto S. Penanganan renjatan demam berdarah dengue. Buletin Ilmu Kesehatan Anak 1996 ; 3 : 1-21.
25. WHO:Dengue Hemorrhagic Fever. Diagnosis, treatment and control. Geneva; 1986: 1-43.
26. Sumarmo.DBD.Aspek imunologis dan serologis. MKI 1986;36:306-12.
27. Sutaryo. Perkembangan patogenesis demam berdarah dengue. Disampaikan dalam Simposium Tiga Dekade Demam Berdarah Dengue di Indonesia. Jakarta, 6 Desember 1997 : 93-101.
28. Harun SR. Masalah demam berdarah dengue, kini dan mendatang. Disampaikan dalam Seminar Tumbuh kembang anak dan masalah kesehatan masa kini. Semarang, 5 Juli 1997.
29. Kurane I, Innis BL, Nimmannitya S,et al. Human immune responses to dengue viruses. Southeast Asian J.Trop.Med.Pub.Hlth 1990,21 : 658-62.

30. Cornain S, Ikeuchi H, Sumarmo, Matsuo T, Hotta S. Further studies on immunological aspects of dengue hemorrhagic fever. ICMR Annals, 1981, 1 : 65.
31. Ikeuchi H, Matsuo T, Cornain S, et al. Analysis of lymphocytes of dengue / dengue haemorrhagic fever patients observed at Jakarta, Indonesia in 1982. Dalam: Pang T, Pathmanathan R, eds. Prosiding pada the International Congress on Dengue / Dengue aemorrhagic fever. Kuala Lumpur, 1983 : 355-63.
32. Sarasombath S, Suvatte V, Homchampa P. Kinetics of lymphocyte subpopulations in dengue hemorrhagic fever / dengue shock syndrome. Southeast Asian J.Trop.Med.Pub.Hlth. 1988, 19 : 649-57.
33. Thein S, Bact D. Risk factors in dengue haemorrhagic fever. A thesis, The University of Queensland. 1994
34. Hanley PDO. Potensial pathogenic roles of acute inflammatory cytokines and HLA status in DHF. CDK 1992; 81 : 71.
35. Khana M, Chaturvedi UC, Sharma MC, Pandey VC, Mathur A. Increased capillary permeability mediated by a dengue virus-induced lymphokine. Immunology 1990; 69 : 449-53.
36. Funahara Y. Risk factors of bleeding in DHF. Disampaikan dalam : Simposium demam berdarah dengue. Jakarta, 26 Juli 1986.
37. Sugianto D, Samsi TK, Wulur H, Dirgagunarsa SA, Jennings GB. Perubahan jumlah trombosit pada demam berdarah dengue. CDK 1994; 92 : 14-7.

38. Thisyakorn U, Nimmannitya S, Ningsanond V, Soogarun S. Atypical Lymphocyte in dengue hemorrhagic fever : It's value in diagnosis. Southeast Asian J.Trop. Med.Pub.Hlth.1984, 15 : 32-6.
39. Funahara Y, Dharma R, Sumarmo, et al. On a cause of haemostatic disorder in dengue virus infection. ICMR Annals 1983; 3 : 39.
40. Funahara Y, Sumarmo, Wirawan R. Features of DIC in dengue hemorrhagic fever. In : Abe.T , Yamanaka M.(eds). Disseminated Intravascular Coagulation. Tokyo. University of Tokyo Press, 1983 : 20.
41. Kautner I, Robinson J, Kubnle U. Dengue virus infection : Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and prevention. J of Ped .1997; 131 : 516-24.
42. Sugiyanto S. Petunjuk klinis DBD untuk dokter praktek umum dalam bulletin IKA RSUD Dr. Sutomo. Surabaya 1996 ; 1 : 1-11.
43. Suprihati. Menentukan Besar Sampel. Disampaikan dalam Pelatihan metodologi penelitian untuk staf dan resident FK UNDIP. Semarang, 23-24 Desember 1997.
44. Kamus kedokteran Dorland. Jakarta,EGC;1994
45. Nimmannitya S. Clinical spectrum and management of dengue haemorrhagic fever. Southeast Asian J.Trop.Med.Pub.Hlth.1987, 18 : 392-7.
46. Nathan DG, Oski FA. Hematology of infancy and childhood, 4th ed. Philadelphia; WB Saunders;1993.
47. Abubakar. Pembagian derajat efusi pleura. kesepakatan bersama, 1996.
(tidak dipublikasikan)

48. Toro-Figueroa LO. Multiple organ system failure. In : Levin DL, Morriss FC (Eds). *Essentials of Pediatric intensive care*. St.Louis : Quality Medical Publishing, Inc, 1990:186-92.
49. Sumarmo, Latu J, Suyaatmaja M, Nathin MA. Studies of the liver function in Dengue haemorrhagic fever. In : Hotta S (Eds). *Dengue haemorrhagic fever*. Kobe : ICMR, 1981: 191
50. Kuadiharto. Disseminated intravascular coagulation pada penyakit infeksi di UPF Ilmu Penyakit Dalam RS. Dr. Kariadi Semarang. Karya akhir. Semarang, 1987.
51. Fischer J and Fanconi S. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in pediatric patients. In : Tibboel D, Van der Voort E (Eds). *Intensive care in childhood. A challenge to the future*. Verlag Berlin Heidelberg : Springer, 1996 :249.
52. Tatty ES, Budhy S, Soemantri, Atmodjo D, Winarno. Albumin penderita demam berdarah dengue berat di PICU RS. Dr.Kariadi, Semarang (Laporan pendahuluan). Diajukan pada KONIKA VII, Jakarta : September, 1987.
53. Elly Deliana. Gambaran ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) pada demam berdarah dengue berat. Tesis. Semarang, 1993.