



**HUBUNGAN ANTARA DERAJAT KEBOCORAN  
VASKULER DENGAN MORTALITAS PENDERITA  
*DENGUE SHOCK SYNDROME***

**JOSEF SETIA BUDI**

**TESIS**

Untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Dokter Spesialis Anak  
Program Pendidikan Dokter Spesialis- 1

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
1999**

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

Disetujui untuk diajukan  
Semarang, Juni 1999

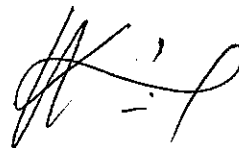
Ketua Bagian IKA FK-UNDIP  
SMF RSUP Dr. Kariadi Semarang



DR. H. Harsoyo N. dr. DTM&H SpAK  
NIP : 130 324 167



KPS PPDS-I IKA FK UNDIP  
SMF RSUP Dr. Kariadi Semarang



Hj. Kamilah Budhi R. dr. SpAK  
NIP : 130 354 868

## HALAMAN PENGESAHAN

1. Judul Penelitian : Hubungan antara derajat kebocoran vaskuler dengan mortalitas penderita *Dengue Shock Syndrome*.
2. Ruang Lingkup: SMF Kesehatan Anak
3. Pelaksana: Josef Setia Budi, dr.  
NIP: 140 261 124  
Pangkat/golongan: Penata muda / IIIc
4. Jabatan: Peserta PPDS-1 IKA FK UNDIP
5. Pembimbing: Tatty Ermin Setiati GA, dr, SpAK  
M. Sidhartani Zain, dr. SpAK, MSc
6. Subyek Penelitian: Penderita *Dengue Shock Syndrome*
7. Lokasi Penelitian: HND dan PICU RSUP Dr. Kariadi Semarang
8. Jangka Waktu: 12 bulan
9. Sumber Biaya: Atas biaya sendiri

Disetujui Pembimbing

Tatty Ermin Setiati GA, dr, SpAK  
NIP : 140 061 237

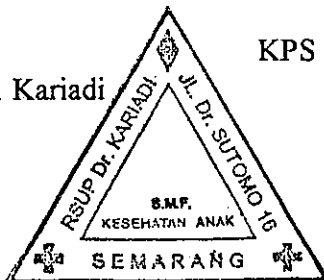
Semarang, Mei 1999  
Peneliti

Josef Setia Budi, dr  
NIP : 140 261 124

Mengetahui:

Ketua Bagian IKA FK UNDIP/  
SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi

KPS PPDS I IKA FK UNDIP



Dr. Harsoyo Notoatmodjo, dr, SpAK  
NIP : 130 324 147

Kamilah Budhi Rahardjani, dr, SpAK  
NIP : 130 354 868

## KATA PENGANTAR

Sebagai salah satu persyaratan dan merupakan tugas akhir dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis-1 Bidang Ilmu Kesehatan Anak di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang, maka setiap program harus melakukan penelitian.

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa oleh karena kami dapat menyelesaikan tugas ini dengan mengambil judul: Hubungan Antara Derajat Kebocoran Vaskuler Dengan Mortalitas Penderita Demam *Dengue Shock Syndrome*.

Pada kesempatan ini peneliti ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada berbagai pihak yang mendukung pelaksanaan penelitian ini, pertama kali peneliti ucapkan kepada Prof. DR. Moeladi, SH selaku Rektor Universitas Diponegoro pada periode tahun 1994-1998, Prof. Ir. H. Eko Budiharjo MSc, selaku Rektor Universitas Diponegoro periode tahun 1998 sampai dengan sekarang, yang telah memberi kesempatan kepada kami untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 dalam Bidang Ilmu Kesehatan Anak di Universitas Diponegoro.

Terima kasih juga peneliti sampaikan kepada Prof. Soebowo, dr, SpPA sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro periode 1993-1996, dan kepada Anggoro DB Sachro, dr, SpAK, DTM & H sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro periode 1996 sampai dengan sekarang, yang karena ijinnya kami dapat belajar di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP / SMF Kesehatan Anak RSUP Dr Kariadi.

Ucapan terima kasih juga peneliti ucapkan kepada Anityo Mochtar, dr, SpPD, SpJP selaku Direktur RSUP Dr Kariadi Semarang periode 1992-1996, dan kepada Sulaeman, dr, SpA, MM, M Kes selaku Direktur RSUP Dr Kariadi Semarang periode 1996 sampai dengan sekarang, yang telah memberi kesempatan kepada peneliti mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP / SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr Kariadi Semarang.

Peneliti sampaikan terima kasih kepada Prof. DR. I. Sudigbia selaku Kepala Bagian IKA FK UNDIP /SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr Kariadi Semarang periode 1995 - 1997 dan kepada DR. H. Harsojo Notoatmojo, dr, SpAK, DTM & H selaku Kepala Bagian IKA FK UNDIP / SMF Kesehatan Anak RSUP Dr Kariadi Semarang periode 1997 sampai dengan sekarang yang telah memberi kesempatan kepada kami untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP / RSUP Dr Kariadi dan juga memberikan bimbingan serta petunjuk selama peneliti mengikuti pendidikan.

Demikian juga kepada Prof. DR. H. Hariyono Suyitno, dr, SpAK peneliti mengucapkan terima kasih selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis -1 Bagian IKA FK UNDIP / RSUP Dr Kariadi sejak peneliti masuk sampai dengan Februari 1997 dan kepada Hj. Kamilah Budhi Rahardjani, dr, SpAK selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis-1 Bagian IKA FK UNDIP / SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang periode Maret 1997 sampai dengan sekarang yang telah memberi kesempatan kepada peneliti untuk mengikuti pendidikan. Selanjutnya kepada H.P.W Irawan, dr, SpAK, M Kes selaku Sekretaris Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis-1

Bagian IKA FK UNDIP / SMF Kesehatan Anak RSUP Dr Kariadi Semarang periode Maret 1997 sampai sekarang dan selaku dosen wali atas segala bimbingan selama ini peneliti mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya peneliti ucapkan kepada Hj. Tatty Ermin Setiati, dr, Sp AK selaku pembimbing atas segala bimbingan, petunjuk dan bantuan selama penelitian ini.

Terima kasih juga saya sampaikan kepada yang yang terhormat guru-guru saya Prof. Moeljono S. Trastotenojo, dr, SpAK, Prof. DR. AG Sumantri, dr, Sp AK; Prof. DR Lydia Kosnadi, dr, SpAK, Sutaji N, dr, SpA, MPH, H. Budi Santosa, dr SpAK, Magdalena Sidhartani Zain, dr, SpAK, Msc, H. Rochmanadji W, dr, SpAK, MARS, H. Tjipta Bahtera, dr, SpAK, H. Moedrik Tamam, dr, SpAK, H. Soetono, dr, SpA, H.M Sholeh Kosim, dr, SpAK, Rudy Susanto, dr, SpAK, Hartantyo, dr, SpA, Herawati Yuslam, dr, SpA, Hendriani Selina ,dr, SpA, MARS, Dwi Wastoro, dr, SpA, Agus Priyatno, dr, SpAK, Asri Purwanti, dr, SpA, Bambang Sudarmanto, dr, SpA, Elly Deliana, dr, SpA, Ismail Sangadji, dr, SpA yang telah memberikan bimbingan dan limpahan ilmu selama peneliti mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Bidang Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/ SMF Kesehatan Anak RSUP Dr Kariadi Semarang.

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Wahyu Rohadi, dr, Msc atas bantuannya dalam pengolahan dan analisa data sehingga peneliti dapat menyelesaikan penulisan laporan penelitian ini. Peneliti juga mengucapkan terimakasih kepada seluruh petugas di Laboratorium GAKI, atas bantuannya dalam melakukan pemeriksaan laboratorium.

Kepada seluruh teman sejawat baik yang telah menyelesaikan maupun yang sedang mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis-1 di Bagian /SMF Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP Dr Kariadi Semarang, penulis mengucapkan terima kasih atas bantuan dan kerjasamanya selama ini.

Kepada segenap para medis dan karyawan Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP /RSUP Dr Kariadi Semarang, peneliti mengucapkan terima kasih atas bantuan dan kerja sama yang baik selama peneliti mengikuti pendidikan.

Rasa hormat dan terima kasih yang tak terhingga peneliti sampaikan kepada Bapak Johannes Setiabudi, dr, SpB dan Ibunda Maria Setiabudi, dr, yang dengan penuh cinta kasih telah membesarkan dan mendidik peneliti serta memberikan doa dan semangat selama peneliti mengikuti pendidikan. Kepada Bapak/Ibu mertua Soebroto peneliti juga mengucapkan terima kasih.

Kepada istri tercinta, Endang Soekmawati, dr peneliti mengucapkan terima kasih tak terhingga atas segala pengertian, bantuan dan dorongan selama peneliti mengikuti pendidikan serta kepada ananda Lidya Renaningtyas yang keberadaannya memberikan kebahagiaan, semangat dan motivasi dalam menyelesaikan pendidikan.

Akhir kata peneliti merasa bahwa tulisan ini jauh dari sempurna, oleh karenanya segala kritik dan saran akan kami terima dengan senang hati demi perbaikan di masa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Pengasih melimpahkan rahmat dan berkahnya kepada kita semua.

Semarang, Juni 1999

peneliti

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PENGESAHAN	i
KATA PENGANTAR	ii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
ABSTRAK	xii
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah	4
C. Masalah Penelitian	5
D. Tujuan Penelitian	5
E. Manfaat Penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Batasan	6
B. Epidemiologi	7
C. Angka Kejadian	10
D. Diagnosis	12
E. Patogenesis	15
F. Kebocoran Vaskuler	19



G. Disfungsi Organ dan Lamanya Renjatan	21
H. Asam Laktat	22
I. Penatalaksanaan	23
J. Kerangka Teori	26
K. Kerangka Konseptual	26
L. Hipotesis	27
<b>BAB III. METODOLOGI PENELITIAN</b>	<b>28</b>
A. Rancangan Penelitian	28
B. Unit Analisis	28
C. Populasi	28
D. Besar Sampel	28
E. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi	29
F. Pengumpulan Data	29
G. Variabel Yang Diteliti	30
H. Cara Penelitian	30
I. Analisis Data	31
J. Definisi Operasional	31
K. Alur Penelitian	33
L. Etika Penelitian Klinik	34
M. Ucapan Terima Kasih	34
<b>BAB IV. HASIL PENELITIAN</b>	<b>35</b>
A. Karakteristik Sampel	35

B. Perbandingan Antara Kelompok yang Hidup dengan yang Meninggal	37
C. Hubungan Antara Variabel	47
D. Berbagai Nilai Potong Tekanan Onkotik Plasma Sebagai Faktor Risiko Kematian	51
BAB V. PEMBAHASAN	52
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	58
Kesimpulan	58
Saran	59
DAFTAR PUSTAKA	60
LAMPIRAN	
1. Hasil Penelitian	
2. Kuesioner Penelitian	
3. Perjalanan tekanan onkotik plasma pada penderita yang hidup	
4. Perjalanan tekanan onkotik plasma pada penderita yang mati	

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Jumlah kasus DBD, angka kematian, jumlah propinsi/ kabupaten yang terlibat dan insiden di Indonesia, 1968-1996	2
Tabel 2. Derajat disfungsi organ ditentukan berdasarkan kriteria Fisher and Fanconi	22
Tabel 3. Karakteristik populasi penelitian	38
Tabel 4. Variabel antara kelompok yang meninggal dengan kelompok yang hidup	44
Tabel 5. Kejadian disfungsi organ paru (ARDS dan ALI) pada kedua kelompok	46
Tabel 6. Kejadian disfungsi organ hematologi (PIM) pada kedua kelompok	47
Tabel 7. Hubungan antara tekanan onkotik plasma dengan kejadian disfungsi paru	49
Tabel 8. Hubungan antara tekanan onkotik plasma dengan kejadian disfungsi hematologi	49
Tabel 9. Hubungan antara tekanan osmotik plasma dengan kejadian disfungsi paru	50
Tabel 10. Hubungan antara tekanan osmotik plasma dengan kejadian disfungsi hematologi	50

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Distribusi umum DBD	8
Gambar 2. Distribusi DBD di Indonesia	8
Gambar 3. Spektrum penyakit DBD	17
Gambar 4. Distribusi penderita DSS berdasarkan jenis kelamin	36
Gambar 5. Distribusi penderita DSS berdasarkan hasil akhir	36
Gambar 6. Distribusi kejadian disfungsi organ	36
Gambar 7. Distribusi jenis kelamin dan hasil akhir	39
Gambar 8. Distribusi umur dengan hasil akhir	40
Gambar 9. Distribusi gizi penderita DSS dengan hasil akhir	40
Gambar 10a. Rerata kadar albumin antara kelompok dan sekuen pengambilan	42
Gambar 10b. Profil Albumin saat diagnosis DSS	43
Gambar 11a. Rerata tekanan onkotik antara kelompok dan sekuan pengambilan	42
Gambar 11b. Profil tekanan onkotik saat diagnosis DSS	43
Gambar 12. Profil PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> terendah	46
Gambar 13. Hubungan antara lama renjatan dengan tekanan onkotik saat diagnosis DSS	47
Gambar 14. Hubungan antara lamanya renjatan dengan tekanan osmotik saat diagnosis DSS	48
Gambar 15. Hubungan antara kadar asam laktat dengan tekanan onkotik saat diagnosis DSS	51

## DAFTAR SINGKATAN

ALI	: <i>Acute Lung Injury</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
ARDS	: <i>Adult Respiratory Distress Syndrome</i>
BGA	: <i>Blood Gas Analysis</i>
BUN	: <i>Blood Ureum Nitrogen</i>
COP	: <i>Colloid Oncotic Pressure</i>
DBD	: <i>Demam Berdarah Dengue</i>
DSS	: <i>Dengue Shock Syndrome</i>
ELISA	: <i>Enzym Linked Immunosorbend Assay</i>
FiO <sub>2</sub>	: <i>Aliran Oksigen Inspirasi</i>
FPP	: <i>Fresh Frozen Plasma</i>
GDS	: <i>Glukosa Darah Sewaktu</i>
HI	: <i>Hemagglutinin Inhibition</i>
HLA	: <i>Human Leucocyte Antigen</i>
HND	: <i>High Nursing Dependency</i>
Ig	: <i>Imunoglobulin</i>
IR	: <i>Incidence Rate</i>
KLB	: <i>Kejadian Luar Biasa</i>
Na	: <i>Natrium</i>
PaO <sub>2</sub>	: <i>Tekanan Parsial Oksigen</i>
PICU	: <i>Pediatric Intensive Care Unit</i>
PIM	: <i>Pembekuan Intravaskuler Menyeluruh</i>
PPT	: <i>Plasma Protrombin Time</i>
PTT	: <i>Partial Tromboplastin Time</i>
RS	: <i>Rumah Sakit</i>
RSUPN	: <i>Rumah Sakit Umum Pusat Nasional</i>
TC	: <i>Trombocyte Concentrate</i>
TP	: <i>Total Protein</i>
TT	: <i>Trombin Time</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

# HUBUNGAN ANTARA DERAJAT KEBOCORAN VASKULER DENGAN MORTALITAS PENDERITA DENGUE SHOCK SYNDROME

Josef Setia Budi, Tatty Ermin Setiati

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Di Indonesia DBD, terutama DBD berat, sampai saat ini merupakan masalah kesehatan masyarakat, karena walaupun DBD telah dikenal sejak 30 tahun yang lalu namun sampai saat ini belum ditemukan pengobatan definitif maupun pencegahan untuk penyakit ini. Angka kesakitan dan kematiannya masih tinggi walaupun saat ini cenderung menurun. Diduga perubahan imunologi humoral dan seluler, yang mengarah pada kebocoran vaskuler yang mencetuskan hipovolemia yang bila berlanjut akan menyebabkan renjatan hipovolemia, sedangkan kelainan pada organ lain bersifat sekunder terhadap renjatan. Derajat kebocoran vaskuler sulit diukur (metoda dilusi radioisotop  $I^{131}$ ) terutama pada pasien kritis, sehingga dicoba suatu alternatif pengganti dengan menghitung tekanan onkotik plasma dan tekanan osmotik plasma untuk meramalkan hasil akhir, disfungsi organ dan lamanya renjatan.

**Metodologi Penelitian:** Penelitian ini bersifat prospektif observasional dengan menggunakan 50 penderita DSS yang dirawat di HND dan PICU RSUP Dr. Kariadi, dari Januari 1996 - Desember 1996. Untuk menegakkan diagnosis DSS digunakan kriteria WHO revisi 1986. Fraksi protein, GDS, ureum dan elektrolit diukur untuk menghitung tekanan onkotik dan osmotik plasma; analisa gas darah, darah rutin dan studi koagulasi diukur untuk menentukan disfungsi organ. Semua pemeriksaan diatas diperiksa saat diagnosis renjatan, setelah renjatan teratasi, 24 jam setelah renjatan dan 48 jam setelah renjatan. Penentuan hidup-mati ditentukan setelah perawatan 7 hari, sedangkan lama renjatan dihitung dalam jam. Data diolah dengan menggunakan korelasi Pearson, Chi-Square, ANOVA dan besarnya faktor risiko kematian menggunakan Risiko Relatif.

**Hasil Penelitian:** Lima puluh penderita DSS yang memenuhi kriteria penelitian diikutsertakan dalam penelitian ini, 13 (26%) diantaranya meninggal dan 37 (74%) hidup. Kelompok yang meninggal dan kelompok yang hidup tidak berbeda dalam hal umur, status gizi dan jenis kelamin. Tekanan onkotik dan osmotik plasma saat diagnosis renjatan tidak dapat digunakan sebagai parameter prognostik untuk meramalkan kematian, disfungsi organ dan lamanya renjatan. Tekanan onkotik menurun pada saat renjatan dan meningkat sampai mencapai normal 48 jam setelah renjatan pada kelompok yang hidup, peningkatan ini tidak terjadi pada kelompok yang meninggal.

**Kesimpulan :** Tekanan onkotik dan osmotik plasma tidak dapat digunakan sebagai faktor prognostik untuk meramalkan hasil akhir pada DSS. Tekanan onkotik plasma menurun pada saat diagnosis renjatan dan meningkat pada penderita yang hidup, peningkatan ini tidak terjadi pada kelompok yang meninggal.

**Kata Kunci:** DSS, tekanan onkotik, tekanan osmotik, mortalitas.

# RELATIONSHIP BETWEEN VASCULAR LEAKAGE AND MORTALITY IN DENGUE SHOCK SYNDROME

Josef Setia Budi, Tatty Ermin Setiati

## ABSTRACT

**Background:** DHF (Dengue hemorrhagic fever), especially DSS (Dengue shock syndrome), is still a major health problem in Indonesia. It has been recognized 30 years ago but until now its definitive treatment and prevention is unknown. Morbidity and mortality is still high, although decreasing these past years. Changes in humoral and cellular immunity has been suspected, which increases permeability and vascular leakage, causing hypovolemic shock. Organ dysfunction are secondary to hypovolemia. Vascular leakage is difficult to assess (radioisotope I<sup>131</sup> dilution method) so other parameters were used like plasma oncotic and osmotic pressure as a prognostic factor for mortality, organ dysfunction and duration of shock.

**Methods:** This study is a prospective observational study, with 50 samples of DSS admitted in HND and PICU Dr. Kariadi Hospital, from January 1996 to December 1996. DSS was diagnosed using WHO revised criteria (1986). Protein fraction, blood sugar, and ureum were measured to assess plasma oncotic and osmotic pressure; blood count, coagulation study, and blood gas analysis were done to assess organ dysfunction. All laboratory parameters were measured at the time of diagnosis, after shock recovered, 24 hour, and 48 hours after diagnosis. Mortality was assessed after 7 days and duration of shock were expressed in hours. Chi-square, Pearson correlation and ANOVA were used for analysis; mortality risk was calculated using relative risk.

**Results:** Fifty patients with DSS fulfilling inclusion criteria were included, 13 (26%) of them died and 37 (74%) survived. The group of children who died did not differ significantly with children who survived in terms of age, gender and nutritional status. Plasma oncotic and osmotic pressure at the time of shock does not vary significantly and could not be used as a prognostic value to assess outcome, organ dysfunction and duration of shock. Plasma oncotic pressure decreases at the time of shock and reach normal values within 48 hours after shock in children who survived, but it failed to increase in non-survivors.

**Conclusion:** Plasma oncotic and osmotic pressure can not be used as a prognostic index in DSS. Plasma oncotic pressure decreases at the time of shock, but reach normal values in children who survived, but it failed to increase in children who did not survive.

**Key Words:** DSS, plasma oncotic pressure, plasma osmotic pressure, mortality.

## BAB I. PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Demam Berdarah Dengue merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus Dengue dan ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes Aegypti* atau *Aedes Albopictus*. Infeksi virus Dengue pada manusia mengakibatkan suatu spektrum manifestasi klinis yang bervariasi dari penyakit yang paling ringan (*mild undifferentiated febrile illness*), Demam Dengue, Demam Berdarah Dengue (DBD/*Dengue Haemorrhagic Fever*), dan Demam Berdarah Dengue yang disertai renjatan (DSS/*Dengue Shock Syndrome*). Gambaran manifestasi klinis yang bervariasi ini memperlihatkan fenomena gunung es. Diperkirakan untuk setiap kasus renjatan di rumah sakit, telah terjadi 150 - 200 kasus Dengue ringan. Walaupun DBD merupakan suatu penyakit yang *selflimiting*, namun perkembangan penyakit ini sulit untuk diramalkan.<sup>1-3</sup>

Di Indonesia DBD, terutama DBD berat, sampai saat ini merupakan masalah kesehatan masyarakat, karena walaupun DBD telah dikenal sejak 30 tahun yang lalu namun sampai saat ini belum ditemukan pengobatan definitif maupun pencegahan (vaksinasi) untuk penyakit ini.<sup>3,4</sup>

Berdasarkan jumlah kasus Indonesia menempati urutan kedua setelah Thailand, namun sejak tahun 1968 angka kesakitan di Indonesia terus meningkat dari 0,05 (1968) menjadi 8,14 (1973), 8,65 (1983) dan mencapai angka tertinggi pada tahun 1988 yaitu



Tabel 1. Jumlah kasus DBD, angka kematian, jumlah propinsi/kabupaten yang terlibat dan insiden di Indonesia, dari tahun 1968-1996.

Tahun	Jumlah Kasus DBD	Jumlah Kematian	Angka Kematian	Jumlah Propinsi	Jumlah Kabupaten	Insiden per 100.000
1968	58	24	41,3	2	2	0,05
1969	167	40	23,9	2	7	0,14
1970	477	90	18,8	4	8	0,4
1971	267	40	14,9	3	7	0,22
1972	1400	135	9,6	4	11	1,14
1973	10189	470	4,6	10	67	8,14
1974	4586	180	3,9	10	69	3,57
1975	4548	368	8,1	19	89	3,48
1976	4548	214	4,7	19	93	3,38
1977	7826	320	4,1	16	112	5,69
1978	6989	384	5,5	20	125	4,96
1979	3422	165	4,8	23	105	2,37
1980	5007	243	4,8	23	115	3,39
1981	5978	231	3,9	24	125	3,96
1982	5451	255	4,7	22	142	3,53
1983	13668	491	3,6	22	162	8,65
1984	12710	382	3,0	20	160	7,86
1985	13588	460	3,4	19	155	8,14
1986	16252	608	3,7	23	159	9,79
1987	23864	1105	4,6	20	160	13,5
1988	57573	1527	3,2	25	201	27,09
1989	10362	464	4,5	24	163	6,09
1990	22807	821	3,6	21	177	12,7
1991	21120	578	2,7	24	181	11,56
1992	17620	509	2,9	24	187	9,45
1993	17418	418	2,4	25	198	9,17
1994	18783	471	2,5	27	217	9,72
1995	35102	885	2,5	26	227	18,5
1996	45548	1234	2,7	25	222	23,22

Diambil dari : Suroso 1997.

27,09, dan pada tahun 1996 yaitu 23,22 per 100.000 penduduk (lihat tabel 1). Diperkirakan angka ini akan terlampaui pada tahun 1998.<sup>4,5</sup>

Penyebaran penyakit ini meliputi seluruh propinsi di Indonesia (sejak 1994), walaupun terjadi peningkatan insiden namun angka kematian penyakit ini cenderung menurun dari 41,3 % pada tahun 1968 menjadi 3% pada tahun 1984 dan terlihat stabil pada angka 3% (tabel 1).<sup>1,3-5</sup>

Perubahan utama patofisiologi yang terjadi pada DBD adalah perubahan imunologi humoral dan seluler, yang mengarah pada kebocoran vaskuler yang mencetuskan hipovolemia yang bila berlanjut akan menyebabkan renjatan hipovolemia. Menurut Nimmannytia, renjatan pada DBD merupakan kelainan primer, sedangkan kelainan pada organ lain bersifat sekunder terhadap renjatan.<sup>1,2,6-11</sup>

Sindrom Renjatan Dengue (*Dengue Shock Syndrome*) termasuk kasus kegawatan yang membutuhkan penanganan secara cepat dan tepat, bila penanganan cairan tertunda akan mengarah pada prognosis yang lebih buruk. Biasanya berat ringannya renjatan tergantung pada derajat kebocoran vaskuler, sehingga kebocoran vaskuler yang berat akan menyebabkan renjatan yang sulit teratasi, sehingga dapat menyebabkan disfungsi atau bahkan gagal organ.<sup>1,2,6-11</sup>

Derajat kebocoran vaskuler dapat diukur dengan menggunakan metoda dilusi radioisotop  $I^{131}$  yang ditempel pada albumin untuk mengukur volume plasma yang keluar ke kompartemen ekstrasvaskuler, namun pengukuran ini membutuhkan peralatan yang canggih dan mahal.<sup>12,13</sup>

## **B. Perumusan Masalah**

Angka kematian DBD makin menurun dari 41,3% pada tahun 1968 menjadi 2,9% di tahun 1992, tetapi angka kematian di rumah sakit masih cukup tinggi, yaitu kurang lebih 5 - 15%, terutama di rumah sakit rujukan. Jumlah kasus DSS adalah 16-40% dari kasus DBD yang dirawat dengan kematian antara 5,7-50% atau 3-10 kali lebih tinggi. Tingginya angka kematian ini disebabkan karena kurangnya kemampuan antisipasi kasus yang akan berkembang menjadi renjatan yang berat, atau dengan kata lain belum ada indikator yang dapat meramalkan perjalanan dan prognosis DSS.

Kebocoran vaskuler sering dihubungkan dengan beratnya penyakit DBD, namun sulit untuk diperiksa karena menggunakan sidikan radioisotop. Derajat kebocoran vaskuler ini dapat diestimasi dengan Osmolalitas plasma dan tekanan Onkotik plasma (kadar albumin dan globulin), sehingga timbul pertanyaan, apakah derajat kebocoran vaskuler, yang dinyatakan dengan osmolalitas plasma dan tekanan onkotik plasma, dapat meramalkan kejadian disfungsi organ dan kematian pada DSS ?

### **C. Masalah Penelitian**

1. Dapatkah derajat kebocoran vaskuler (yang dinyatakan oleh osmolalitas dan tekanan onkotik plasma) pada DSS digunakan sebagai indikator untuk meramalkan hasil akhir pada DSS ?
2. Dapatkah derajat kebocoran vaskuler (yang dinyatakan oleh osmolalitas dan tekanan onkotik plasma) pada DSS digunakan untuk meramalkan kejadian disfungsi organ ?

### **D. Tujuan Penelitian**

1. Untuk meneliti hubungan antara derajat kebocoran vaskuler pada DSS dengan angka kematian DSS.
2. Untuk meneliti hubungan antara derajat kebocoran vaskuler pada DSS dengan parameter lainnya seperti kejadian disfungsi organ paru dan hematologi, serta lamanya renjatan.

### **E. Manfaat Penelitian**

1. Pelayanan:

Manfaat derajat kebocoran vaskuler, yang hanya memerlukan pemeriksaan sederhana dan murah, sebagai parameter penuntun dalam pengelolaan cairan pada kasus DSS, sehingga diharapkan dapat menurunkan angka kematian DSS.

2. Pendidikan:

Mengetahui derajat kebocoran vaskuler sebagai nilai prognostik pada DSS.

3. Penelitian:

Sebagai titik tolak penelitian selanjutnya.

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### A. Batasan

Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah suatu penyakit akut yang membatasi diri sendiri (*self limited*) dengan gejala demam, manifestasi perdarahan, trombositopenia, hemokonsentrasi, dan dalam hal berat, adanya kegagalan sirkulasi, renjatan (DSS / *Dengue Shock Syndrome*) serta kematian pada sebagian penderita. DBD maupun DBD berat disebabkan oleh 4 sero-tipe khusus dari virus dengue (Den1, Den2, Den3 dan Den4), sebuah flavivirus yang disebarkan oleh nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Diperkirakan proses imunopatologilah yang mendasari pengembangan kejadian penyakit-penyakit ini. <sup>1-3,6-11</sup>

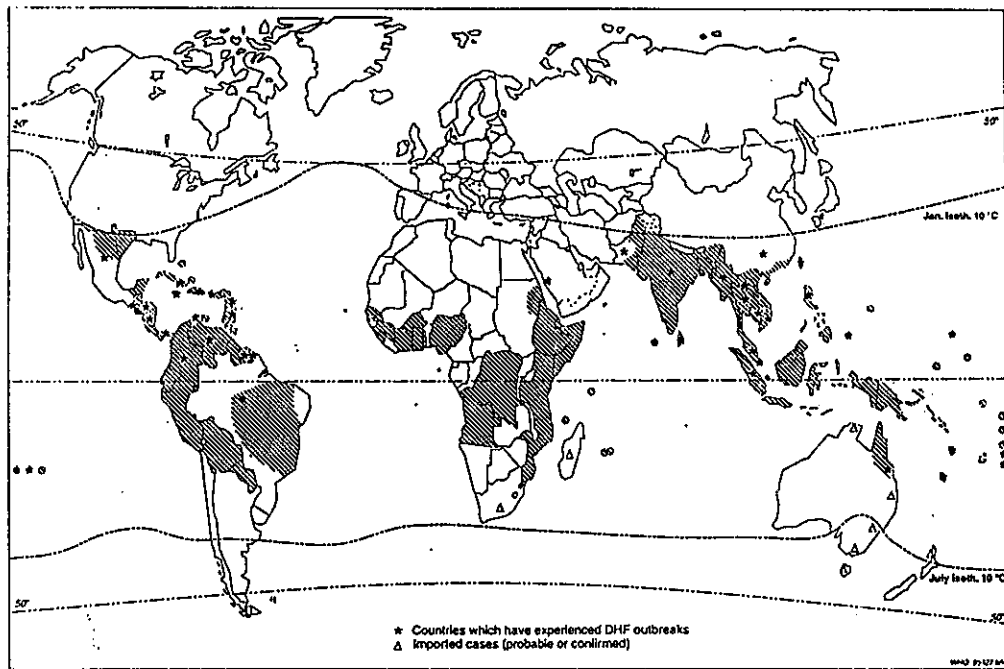
Derajat kebocoran vaskuler dinyatakan oleh banyaknya elektrolit dan fraksi protein yang keluar dari kompartemen intravaskuler ke kompartemen interstitial (termasuk pleura dan rongga peritoneum). Jumlah dan komposisi elektrolit dinyatakan dengan osmolalitas plasma dan tekanan onkotik plasma yang ditentukan kadar protein plasma, terutama oleh kadar albumin dan kadar globulin. Makin besar derajat kebocoran vaskuler, maka makin berat pula hipovolemia yang terjadi, sehingga dapat diasumsikan bahwa makin berat renjatan yang terjadi. <sup>8,10-14</sup>

## B. Epidemiologi

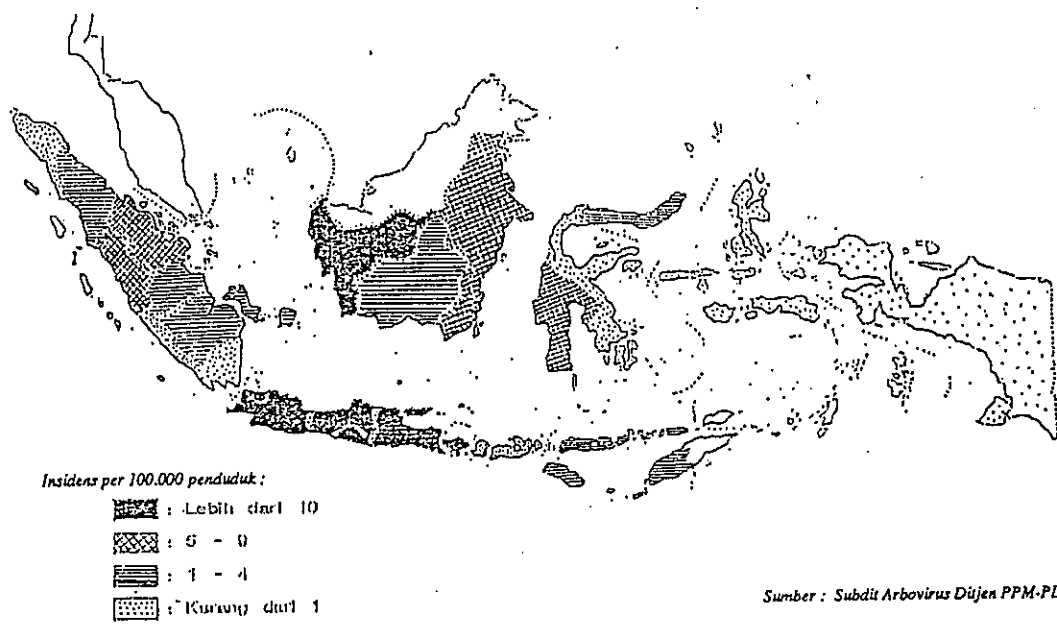
Infeksi Virus Dengue saat ini merupakan penyakit yang tersebar di seluruh dunia yang ditularkan melalui serangga dengan peningkatan angka kejadian di daerah tropis Asia, Afrika, Amerika Tengah dan Selatan (lihat gambar 1) <sup>8,15-19</sup>. Prevalensi infeksi Virus Dengue di Asia Pasifik tampak meningkat 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*. <sup>17-18</sup>

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 Chikungnya berhasil diisolasi dari daerah penderita. Setelah tahun 1958 penyakit ini dilaporkan berjangkit dalam bentuk epidemi di Asia Tenggara. <sup>15</sup>

Di Indonesia DBD pertama kali dicurigai di Surabaya pada tahun 1968, Jakarta pada tahun 1969. Di Semarang dicurigai sejak tahun 1968. Konfirmasi virologis baru ditemukan tahun 1970. kemudian penyakit ini menyebar ke seluruh propinsi di Indonesia. Mula-mula penyebaran dan kejadian luar biasa (KLB) terjadi di kota-kota besar sampai di desa-desa yang padat penduduk dan hubungan transportasinya dengan wilayah lain baik (lihat gambar 2). <sup>4,5,7</sup>



Gambar 1. Distribusi umum DBD, 1975-1996 <sup>8</sup>



Gambar 2. Distribusi DBD di Indonesia <sup>4</sup>

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 untuk menimbulkan kejadian DBD, tetapi ada beberapa faktor yang saling mempengaruhi. Timbulnya suatu penyakit dapat diramalkan melalui konsep segitiga epidemiologi, yaitu adanya agen (*agent*), host dan lingkungan (*environment*).<sup>8,20</sup>

Berikut akan diutarakan faktor-faktor tersebut :

#### 1. Agen (Virus Dengue)

Virus Dengue merupakan genus flavivirus (Arbovirus grup B), dikenal 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 ada dalam darah penderita 1-2 hari sebelum demam, viremia terdapat 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*.<sup>20</sup>

#### 2. Host / Pejamu

Host adalah manusia yang peka terhadap infeksi virus dengue. Pada manusia ada beberapa faktor yang berpengaruh.<sup>20</sup>

- a. Umur, semua umur dapat diserang, terbanyak antara 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-29).
- 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 <sup>20</sup>

- a. Letak geografi, pusat kepadatan penduduk, dataran rendah dan terutama kota di pantai adalah daerah yang paling 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.

### C. Angka Kejadian

Angka kejadian DBD di Indonesia sejak ditemukan kasus DBD pertama kali di Surabaya (1968) dan di Jakarta (1969) semakin meningkat jumlah dan daerah penyebarannya. Peningkatan insiden atau KLB (Kejadian Luar Biasa) secara periodik, "incidence 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, tahun 1995: 18,41. <sup>4,5</sup>

Peningkatan insiden ini dapat disebabkan 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).<sup>4,8</sup>

Angka kejadian Virus Dengue di rumah sakit tidak dapat disamakan dengan angka kejadian Virus Dengue di masyarakat. Ibarat gunung es DBD dan DSS sebagai kasus yang dirawat di rumah sakit merupakan puncaknya yang kelihatan di permukaan laut, sedang kasus Dengue ringan merupakan dasar dari gunung es yang tidak tampak. Walaupun demikian peningkatan kasus di rumah sakit dapat digunakan sebagai parameter jumlah kasus dalam populasi. Menurut perkiraan, jika dijumpai 1 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 renjatan. Kejadian renjatan di berbagai rumah sakit di Indonesia 11,2- 42,8% dari jumlah kasus. Selanjutnya renjatan pada DBD akan mengakibatkan gangguan organ lain sehingga memperburuk prognosis.<sup>2,4,11</sup>

Ditinjau dari laporan epidemiologi, angka kematian DBD di Indonesia makin menurun dari 41,3% tahun 1968 menjadi 2,9% pada akhir tahun 1992, tahun 1995 menjadi 2,5%.<sup>4,5</sup> Laporan ini berbeda dengan angka kematian di rumah sakit yang masih cukup tinggi (5-15%) terutama di rumah sakit rujukan. 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 RS Dr. Soetomo

Surabaya sebesar 16-20% dan penelitian di RS Pirngadi mengemukakan bahwa kasus DBD dengan ensefalopati sebesar 60%.<sup>21,22</sup>

## **D. Diagnosis**

### **Diagnosis Klinis**

Untuk menegakkan diagnosis klinis DBD, WHO (1986) menentukan beberapa patokan gejala klinik dan laboratorium:<sup>7,8,23</sup>

#### **- Gejala Klinik:**

1. Demam tinggi mendadak yang berlangsung selama 2-7 hari
2. Manifestasi perdarahan
  - 2.1. Uji torniquet positif
  - 2.2. Perdarahan spontan berbentuk peteki, purpura, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis, melena
3. Hepatomegali
4. Renjatan, nadi cepat dan lemah, tekanan nadi menurun (<20 mmHg) atau nadi tak teraba, kulit dingin dan anak gelisah.

#### **- Laboratorium:**

1. Trombositopenia (100.000 sel/ml atau kurang)
2. Hemokonsentrasi (kenaikan Ht 20% /lebih bila dibandingkan fase konvalesen)

Pembagian derajat DBD menurut WHO (1986):<sup>7,8</sup>

- Derajat I : Demam dengan uji torniquet positif

- Derajat II : Demam dengan perdarahan spontan (pada umumnya di kulit dan atau perdarahan di tempat lain)
- Derajat III : Kegagalan sirkulasi ditandai dengan nadi yang cepat dan lemah, tekanan nadi menurun (<20mmHg) atau hipotensi disertai ekstremitas dingin dan anak gelisah
- Derajat IV : Renjatan hebat (nadi tak teraba dan tekanan darah tak terukur)

Selanjutnya DBD derajat III dan IV disebut dengan DSS.

Dalam pelaksanaan sehari-hari diagnosis klinik DBD dapat ditegakkan bila didapatkan:

1. Demam
2. Manifestasi perdarahan
3. Trombositopenia
4. Hemokonsentrasi atau tanda-tanda kebocoran plasma yang lain seperti efusi pleura, asites dan hipoalbuminemia.

Adanya renjatan dengan riwayat demam 2-7 hari, disertai Ht yang tinggi dengan trombositopenia menyokong diagnosis DSS atau DBD dengan renjatan (*Dengue Shock Syndrome*).

### **Diagnosis Serologi**

1. Uji Hambat Hemaglutinasi

Pada umumnya, penyakit yang disebabkan oleh virus dapat dikonfirmasi dengan pemeriksaan uji hambat hemaglutinasi ini, dengan menggunakan sistem mikrotitrasi

maka dapat dibandingkan antara titer fase akut dan titer fase konvalesen. Uji cukup mudah dilaksanakan karena darah cukup disimpan pada kertas saring, namun bila darah tidak diambil sebagaimana mestinya akan menyebabkan banyak penyimpangan hasil. <sup>7,8,23</sup>

2. Uji Netralisasi <sup>8,23</sup>

3. Uji Fiksasi Komplemen

Uji ini dapat juga dipakai sebagai diagnosis serologi apabila fasilitas ada. Namun sediaan darah yang berasal dari kertas saring tak dapat digunakan karena sel-sel darah telah lisis. Uji ini berguna jika anti Den IgG terfiksir komplemen dengan antigen Den. Keberadaan antibodi fiksasi komplemen pada serum penderita saat fase penyembuhan menunjukkan respon imun sekunder. <sup>8,23</sup>

4. Teknik Hemadsorpsi Imunosorben

Uji ini dipakai di laboratorium diagnostik untuk mendeteksi IgM spesifik terhadap virus Dengue. Teknik yang digunakan adalah uji imunologik dengan menunjukkan adanya selubung antibodi pada eritrosit. <sup>8,23</sup>

5. Uji ELISA Anti-Dengue IgM

Uji "antibody capture - ELISA" telah berhasil mengukur titer antibodi IgM terhadap virus Dengue. <sup>5,8,23</sup>

### **Diagnosis Dengan Isolasi Virus**

Diagnosis ini merupakan "*Gold Standard*" untuk diagnosis DBD, namun karena viremia ini ditemukan satu minggu sebelum demam dan saat awal masa demam, maka

isolasi virus sulit didapatkan. Darah yang digunakan adalah darah beku yang dicampur dengan heparin yang diambil dari seorang penderita di saat awal perjalanan penyakitnya. Serum atau plasma dipisahkan dan segera diperiksa atau disimpan pada suhu  $-60^{\circ}\text{C}$  atau lebih rendah sampai diperiksa. Untuk penyimpanan jangka pendek, bahan dapat disimpan pada suhu  $4-8^{\circ}\text{C}$  selama 24 jam.<sup>5,8,10,23,24</sup>

Untuk kepentingan penelitian ini DSS ditegakkan dengan Kriteria WHO klinis dan laboratorium dengan konfirmasi serologis menurut Uji ELISA Anti-Dengue IgM yang dikirim ke Nijmegen, Nederland.

#### **E. Patogenesis**

Patogenesis utama yang menentukan beratnya penyakit dan memberikan perbedaan dengan demam Dengue klasik adalah peningkatan permeabilitas kapiler, penurunan volume plasma, hipotensi, trombositopenia dan diathesa hemoragis. Peningkatan permeabilitas kapiler diyakini akibat beredarnya mediator kimia/sitokin yang dicetuskan oleh reaksi antigen-antibodi. Pada kasus yang berat, onset renjatan mendadak dan hematokrit meningkat secara tajam karena terjadi kebocoran plasma melalui endotel pembuluh darah. Adanya hematokrit yang tinggi pada penderita dengan renjatan menunjukkan bahwa renjatan adalah akibat hemokonsentrasi dan penurunan volume plasma yang diakibatkan oleh kebocoran plasma dari vaskuler ke ekstravaskuler, melalui kerusakan kapiler. Bukti yang menguatkan adalah bahwa ditemukannya akumulasi cairan yang bermakna di rongga peritoneum, pleura dan

perikard. Ditemukan pada pemeriksaan postmortem bahwa jumlah cairan adalah lebih banyak dibandingkan yang diberikan oleh infus.<sup>9-11,25</sup>

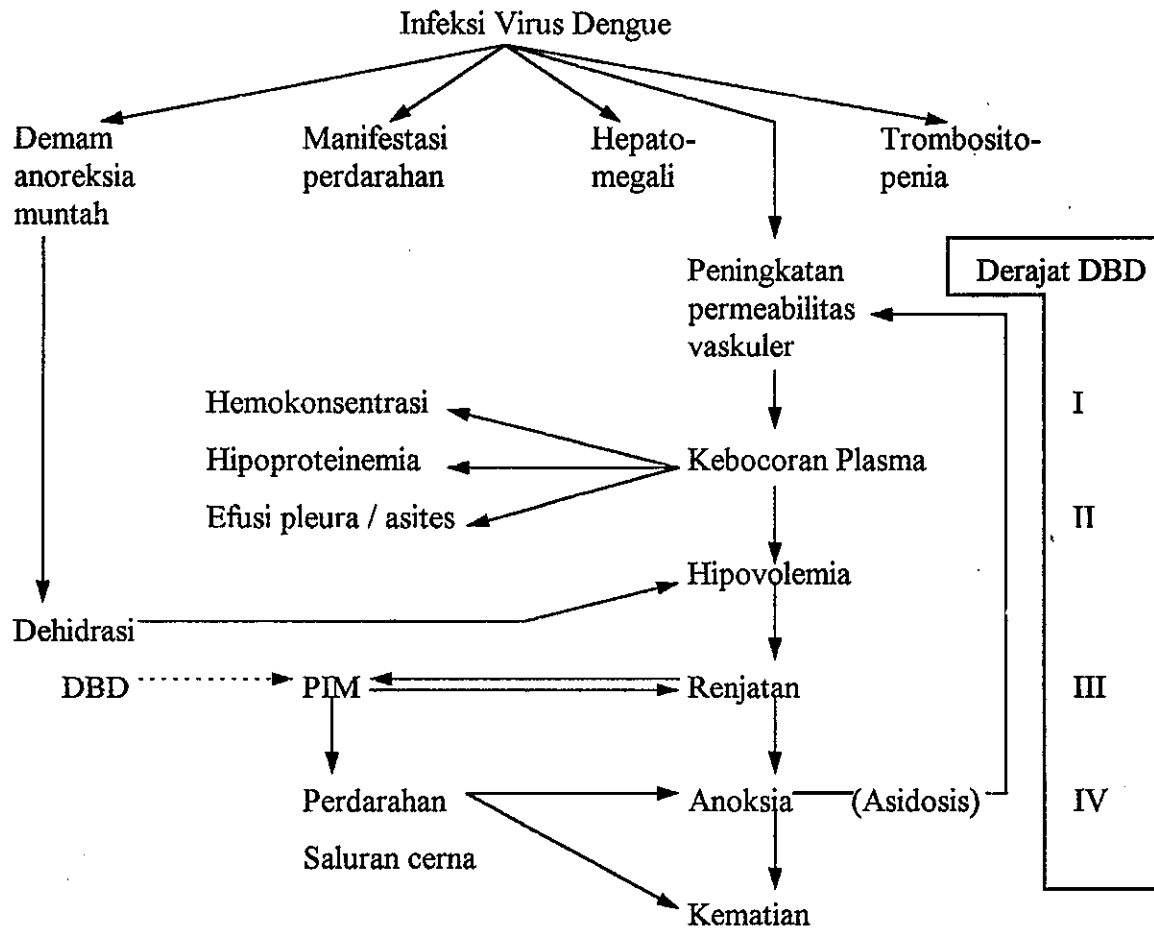
Penelitian volume plasma pada DBD telah menunjukkan bahwa plasma bergerak dari kompartemen vaskuler saat demam dan menjadi berat saat renjatan. Volume plasma turun lebih banyak dari 30% pada kasus dengan renjatan berat. Renjatan hipovolemik ini menyebabkan anoksia jaringan, asidosis metabolik dan kematian bila tidak segera dikoreksi.<sup>9,10</sup>

Pada kebanyakan kasus, resusitasi yang efektif dan dini menghasilkan keluaran yang cukup baik. Onset renjatan yang akut dan perbaikan klinis yang dramatis, bersamaan dengan kenyataan bahwa tidak ditemukannya kerusakan atau lesi inflamasi, menunjukkan bahwa perubahan fungsi vaskuler yang sementara ini disebabkan oleh mediator farmakologis yang mempunyai masa kerja yang pendek.<sup>9,10</sup>

Trombositopenia merupakan kelainan hematologis yang selalu terjadi pada penderita dengan DBD. Hitung trombosit mulai menurun pada saat demam dan mencapai puncak penurunan pada saat renjatan. Jumlah trombosit meningkat secara tajam saat masa rekonvalesen, dan mencapai angka normal dalam 7 - 10 hari setelah onset penyakit. Trombositopenia berhubungan dengan peningkatan pembentukan megakariosit di sumsum tulang dan pemendekan umur trombosit, yang menunjukkan adanya destruksi yang meningkat. Selain itu fungsi trombosit juga terganggu yang mungkin disebabkan oleh kompleks imun yang beredar. Trombositopenia yang berat dan

gangguan fungsi trombosit diperkirakan merupakan penyebab utama perdarahan pada

DBD. <sup>9-11,26</sup>



Gambar 3. Spektrum Penyakit DBD <sup>26</sup>

Kelainan koagulasi juga memegang peranan pada manifestasi perdarahan pasien DBD.

Ditemukan pemanjangan *partial tromboplastin time* (PTT), *plasma protrombin time*

(PPT) dengan *trombin time* (TT) yang normal pada kebanyakan kasus. Perubahan

faktor koagulasi diperkirakan akibat kerusakan hepar karena fungsi hati juga

terganggu. <sup>9-11,27</sup>



Kejadian PIM (pembekuan intravaskuler menyeluruh) pada penderita DBD merupakan disfungsi organ yang paling sering terjadi pada DSS, dan tidak hanya ditemukan pada penderita dengan renjatan saja seperti yang dibuktikan dengan peningkatan konsumsi fibrinogen dan perubahan hemostatik. Beberapa pendapat menyatakan bahwa pada tahap awal DBD, PIM tidak memegang peranan yang penting bila dibandingkan dengan kebocoran vaskuler. Namun bila DBD menjadi berat maka asidosis atau renjatan yang terjadi mencetuskan PIM yang berat, sehingga PIM dalam hal ini memegang peranan yang penting. PIM dan renjatan akan saling memberatkan sehingga menyebabkan renjatan yang irreversibel dengan keterlibatan organ multipel yang akhirnya akan menyebabkan kematian penderita.<sup>9-11,27</sup>

Tampaknya perdarahan kulit pada DBD pada umumnya disebabkan oleh faktor kapiler dan trombositopenia. Perdarahan masif kemungkinan disebabkan oleh mekanisme yang lebih kompleks, yaitu: trombositopenia, kelainan koagulasi dan mungkin pula karena PIM, terutama penderita yang menderita renjatan yang tidak teratasi dengan asidosis metabolik.<sup>9-11,27</sup>

Disfungsi organ yang juga sering terjadi selain PIM adalah ARDS (*Adult Respiratory Distress Syndrome*). Kelainan paru ini diperkirakan berasal dari kerusakan vaskuler paru akibat mediator kimiawi serta akibat renjatan yang lama.<sup>9-11</sup>

## F. Kebocoran Vaskuler

Kebocoran vaskuler dan kehilangan volume plasma atau darah sulit dihitung secara langsung (menggunakan radioisotop yang disuntikkan dalam darah), namun dapat diperkirakan derajatnya berdasarkan beberapa parameter yang dapat diukur, yaitu:

1. **Tekanan Onkotik Koloid Plasma.** Tekanan onkotik koloid plasma, (Colloid Oncotic pressure, = COP) merupakan suatu tekanan akibat adanya konsentrasi protein (koloid) dalam kompartemen intervaskuler yang dapat menahan cairan atau air tetap berada dalam kompartemen intravaskuler. COP ini ditentukan oleh jumlah koloid yang berada dalam suatu larutan, dan dalam plasma biasanya ditentukan oleh kadar Albumin dan kadar Globulin. Albumin (dengan BM 69.000) memegang kurang lebih 80% dari COP plasma sedangkan Globulin, yang walaupun mempunyai BM yang lebih besar (mencapai 1.000.000), namun karena berada dalam jumlah lebih sedikit, hanya mempunyai peranan sebesar 20% dari COP plasma. COP plasma normal adalah sebesar 25 mmHg dan dapat diukur secara langsung dengan menggunakan suatu "*membrane transducer system*" atau dapat dihitung berdasarkan suatu persamaan dari Landis dan Pappenheimer:

$$\text{COP} = 2,1 \times \text{TP} + 0,16 \times \text{TP}^2 + 0,009 \times \text{TP}^3, \text{ dimana satuan COP adalah mmHg dan TP merupakan kadar protein total (Albumin ditambah Globulin) dalam g/dl. }^{13}$$

Pada DBD terjadi pengeluaran protein plasma ke kompartemen interstitial sehingga menurunkan COP dan menyebabkan kecenderungan untuk terjadinya edema interstitial. Kadar COP yang menurun pada pasien DSS menunjukkan besarnya kebocoran kapiler yang berkaitan dengan derajat hipovolemia yang terjadi. Pada

resusitasi cairan elektrolit, maka COP plasma akan turun karena terjadi dilusi protein plasma, sehingga memudahkan pergeseran cairan ke kompartemen interstitial. COP plasma dapat ditingkatkan dengan pemberian koloid atau albumin hipertonik. <sup>9-11,13</sup>

Volume darah, kapasitas fungsi jantung dan COP memegang peranan penting pada terapi cairan intravena. Penderita hipovolemia dengan kapasitas jantung yang normal mempunyai toleransi yang baik terhadap beban volume ("*fluid challenge*"), namun mereka dengan COP yang rendah tidak menunjukkan toleransi yang baik terhadap pemberian kristaloid dalam jumlah besar, dan sering menimbulkan komplikasi paru. COP dikatakan normal bila berkisar antara 23 - 27 mmHg. <sup>10,11,13</sup>

2. **Osmolalitas Plasma.** Tekanan osmolalitas plasma adalah tekanan yang mempengaruhi distribusi air antar kompartemen, biasanya dipengaruhi oleh konsentrasi ion tertentu dalam larutan tersebut. Osmolalitas plasma dapat dihitung dengan menggunakan rumus sebagai berikut:  $\{[Na] \times 2\} + \{GDS/18\} + \{BUN/2,8\}$ . Karena pada DBD terjadi kebocoran vaskuler ke interstitial dan ke tempat ketiga ("*third space loss*"), maka terjadi penurunan osmolalitas plasma. Dikatakan plasma adalah hipo-osmoler bila kurang dari 260 mOsm/L. <sup>14</sup>

Dari beberapa parameter diatas, yang secara langsung berhubungan dengan kebocoran vaskuler adalah:

1. Osmolalitas plasma
2. Tekanan onkotik plasma

Sedangkan yang secara tidak langsung berhubungan dengan kebocoran kapiler adalah:

1. Frekuensi Jantung
2. Hematokrit
3. Efusi Pleura
4. "*Mean Arterial Pressure*"
5. Tekanan nadi
6. Produksi urin

#### **G. Disfungsi Organ dan Lamanya Renjatan**

Disfungsi organ yang paling sering terjadi pada DSS adalah PIM (Pembekuan Intravaskuler Menyeluruh) dan ARDS (*Adult Respiratory Distress Syndrome*), yang terjadi sekunder akibat renjatan hipovolemia. Sehingga pada penelitian ini komplikasi organ dipantau berdasarkan ada tidaknya PIM atau ARDS. Pemantauan PIM dilakukan dengan pemeriksaan studi koagulasi pada hari pertama renjatan, diulang pada hari kedua dan hari ketiga, disertai dengan pemantauan tanda klinis perdarahan. Sedangkan pemantauan ARDS dilakukan dengan Analisa Gas Darah (BGA / *Blood Gas Analysis*) dan bila ada kelainan pada rasio  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  maka diagnosis ARDS selanjutnya dikonfirmasi dengan X-foto dada, disertai pemantauan klinis perlu-tidaknya ventilator mekanik. Pemantauan dilakukan selama 3 hari, mengingat kebocoran vaskuler akibat DSS terjadi 72 jam setelah renjatan.<sup>11,24,28</sup>

Tabel 2. Derajat disfungsi organ ditentukan berdasarkan kriteria Fisher dan Fanconi.<sup>28</sup>

Sistem Organ	Disfungsi Ringan	Disfungsi Berat	Gagal Organ
Paru	Napas spontan dengan $FiO_2 < 50\%$ , rasio $PaO_2 / FiO_2 > 300$ .	Napas spontan dengan $FiO_2 > 50\%$ , rasio $PaO_2 / FiO_2$ antara 200-300.	Perlu ventilasi mekanik, dengan rasio $PaO_2 / FiO_2 < 200$ , disertai gambaran ARDS pada X-foto.
Hemostasis	Trombosit $< 100.000/mm^3$ , dan/atau PTT/PT memanjang $> 1,5$ kali nilai normal	Trombosit $< 50.000/mm^3$ , dan/atau PTT/PT memanjang 1,5-2 kali normal.	Trombosit $< 30.000$ dan/atau PTT/PT memanjang $> 2$ kali, membutuhkan pemberian TC/FPP berulang.

Lamanya renjatan dihitung mulai saat renjatan terdeteksi sampai renjatan teratasi secara klinis (dengan menilai tekanan darah, tekanan nadi, perfusi organ dan perfusi perifer), bila renjatan berulang maka lamanya renjatan ditambah dengan lamanya renjatan berulang. Asumsinya adalah bahwa makin lamanya renjatan disebabkan oleh derajat kebocoran yang makin besar pula.<sup>11</sup>

#### H. Asam Laktat

Asam laktat terbukti merupakan indikator yang baik untuk terjadinya hipoksia jaringan, disfungsi organ dan mortalitas sehingga dalam penelitian ini derajat

kebocoran vaskuler akan dihubungkan dengan kadar asam laktat saat diagnosis renjatan, saat renjatan teratasi, 24 jam setelah renjatan dan 48 jam setelah renjatan. Pemeriksaan asam laktat dilakukan secara "bed side" dengan menggunakan Accu-trend yang memakai dipstick dan diukur berdasarkan elektrofotometri.<sup>29</sup>

## **I. Penatalaksanaan**

Pengobatan DBD bersifat suportif, dan karena penanganan medis berdasarkan gejala klinis, tanda klinis dan laboratorium, maka observasi ketat dibutuhkan untuk penderita ini. Perawatan yang baik merupakan bagian yang penting pada penanganan DBD ini.

Prinsip dasar penanganan DBD adalah koreksi kelainan patofisiologi yang terjadi, seperti kebocoran plasma dikoreksi dengan pergantian cairan. Hemokonsentrasi mencerminkan kebocoran plasma dan biasanya mendahului perubahan pada tanda vital.

Pencarian tanda-tanda kebocoran vaskuler harus dilakukan setiap hari mulai panas hari III sampai 2 hari bebas panas. Parameter ini yang menentukan perlunya perawatan di rumah sakit atau perlunya pengobatan dengan cairan intravena.<sup>1,2,26</sup>

### **Pengobatan DBD Tanpa Renjatan**

Cairan peroral diberikan semau anak dan sesering mungkin. Dianjurkan cairan oral yang mengandung elektrolit seperti pada oralit. Saat panas anak dapat diberikan antipiretik, namun salisilat sebaiknya dicegah karena dapat menyebabkan perdarahan dan asidosis. Kejang demam ditangani dengan sebaik-baiknya. Pemantauan terhadap

tanda syok dini harus dilakukan disertai dengan pemantauan berkala hematokrit dengan hitung trombosit.<sup>2,6-8,11</sup>

Cairan parenteral dipertimbangkan pada penderita yang lemah dan tidak mau minum, muntah berulang, serta bila ada dehidrasi dan asidosis, atau tanda-tanda hemokonsentrasi.<sup>2,6-8,11</sup>

### **Pengobatan DBD Dengan Renjatan**

Berdasarkan perubahan patofisiologi pada renjatan, maka tampaknya pemberian cairan intravaskuler masih merupakan bagian terpenting.<sup>1,2,6-8,11</sup>

1. Pergantian volume plasma yang dini dan efektif sangat penting. Terapi cairan awal diberikan Ringer Laktat sebanyak 20 ml/kgBB/jam. Bila disertai dengan syok berkepanjangan diberikan plasma / koloid sebanyak 10-20 ml/kgBB/40 menit. Pengobatan awal dengan menggunakan koloid masih merupakan kontroversi.
2. Anak masih rentan terhadap syok berulang dalam waktu 72 jam, sehingga sebaiknya diberikan pergantian cairan untuk kebocoran plasma selanjutnya, bahkan bila anak telah menunjukkan perbaikan klinis dan laboratoris. Pemberian cairan secara cepat dapat diulang kembali bila gejala klinis memburuk. Pemulihan dari syok akibat DSS biasanya terjadi dalam 24-48 jam. Dalam waktu pemulihan ini cairan dari kompartemen ekstrasvaskuler akan kembali masuk ke intravaskuler, seperti yang dibuktikan oleh peningkatan tekanan vena sentral selama fase pemulihan ini (Pongpanich dkk, 1975). Dalam fase ini cairan intravena diberikan

secara hati-hati, karena dapat terjadi hipervolemia, edema paru atau gagal jantung bila masih diberikan cairan secara berlebihan. Hematokrit yang menurun pada fase ini tidak boleh dikelirukan dengan perdarahan. Tekanan darah dan tekanan nadi yang kuat, serta diuresis yang baik merupakan petanda yang baik pada fase pemulihan ini (Laporan WHO, 1975).

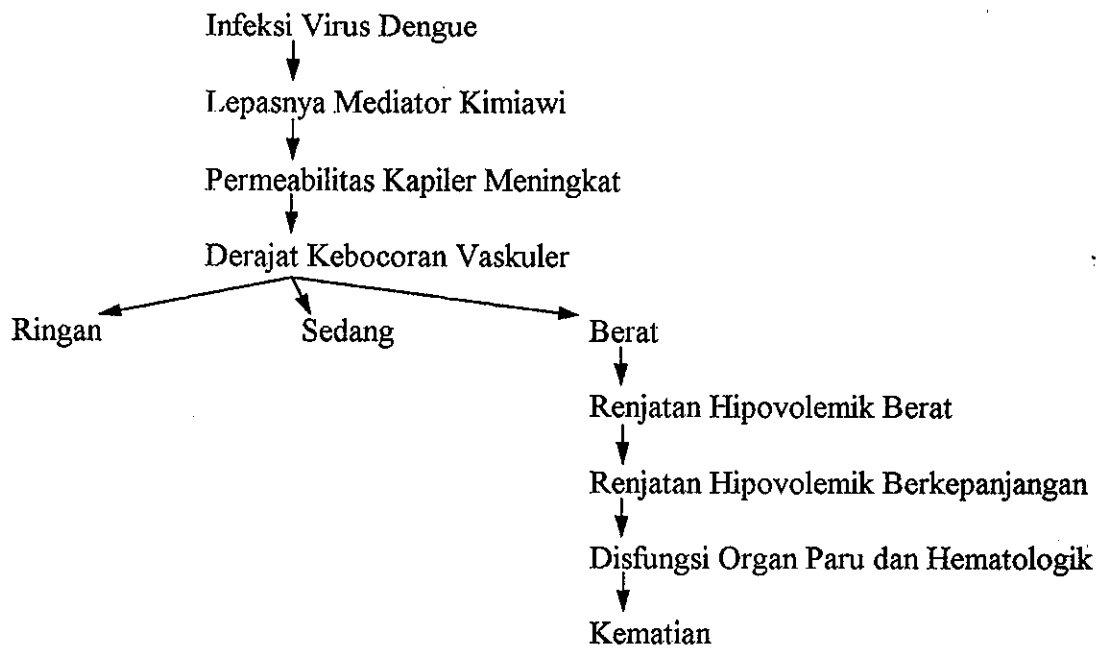
3. Transfusi darah tidak dianjurkan, kecuali bila terjadi perdarahan masif yang tidak terkontrol. Perdarahan saluran gastro-intestinal yang berat dapat terjadi setelah suatu syok yang berkepanjangan, dan seringkali mengancam nyawa. Penurunan hematokrit saat syok menunjukkan kemungkinan terjadinya perdarahan sehingga merupakan indikasi untuk transfusi darah.
4. Koreksi gangguan keseimbangan elektrolit dan asam basa.

#### **Pengobatan Lain**

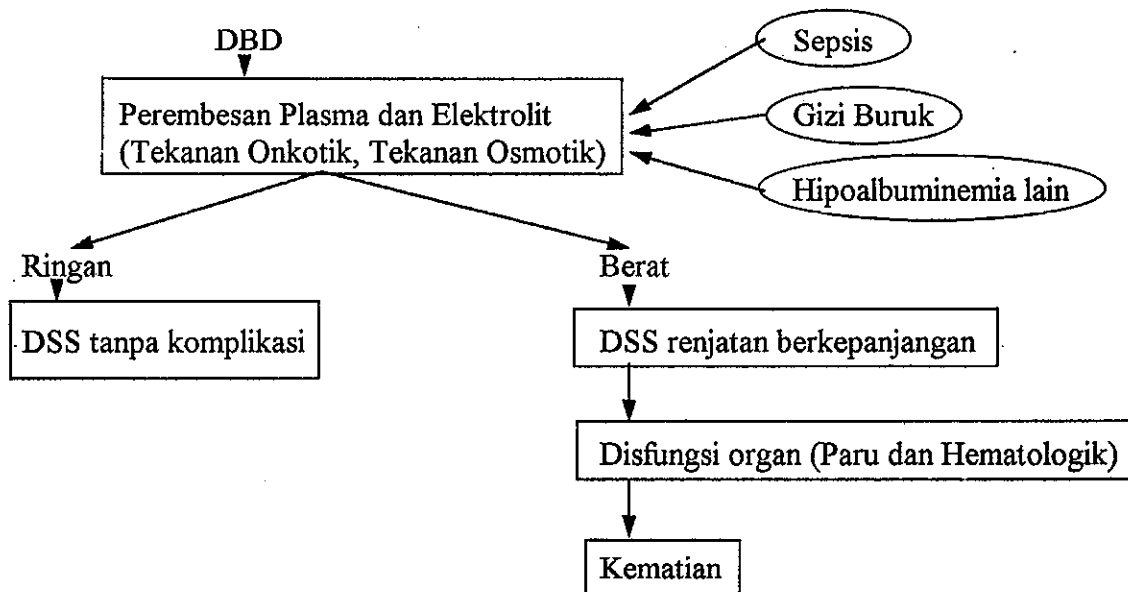
Kortikosteroid, Carbazochrome dan Heparin masih kontroversial untuk pengobatan DSS, sedangkan antibiotik diberikan untuk mencegah sepsis akibat tindakan invasif. Perawatan yang teliti dan berkepanjangan disertai pemantauan tanda-tanda vital, seperti tekanan darah, nadi, pola pernapasan, suhu, hemoglobin, hematokrit, pemeriksaan darah lainnya serta imbang cairan sangat penting dalam menunjang penderita dengan syok.<sup>30,31</sup>



### J. Kerangka Teori



### K. Kerangka Konseptual



## **L. Hipotesis**

### **Hipotesis**

- Makin besar Derajat Kebocoran Vaskuler yang dinyatakan oleh tekanan onkotik plasma dan osmolalitas plasma, maka makin lama kejadian syok pada DSS
- Makin besar Derajat Kebocoran Vaskuler, maka kejadian gagal organ pada DSS makin meningkat
- Makin besar Derajat Kebocoran Vaskuler, maka makin tinggi angka kematian (mortalitas) pada DSS

### BAB III METODA PENELITIAN

- A. **Rancangan Penelitian:** Kohort.
- B. **Unit Analisis:** Penderita DSS (derajat III dan IV) berumur antara 3 sampai 14 tahun, yang dirawat di HND dan PICU RSUP Dr. Kariadi, Semarang
- C. **Populasi:** Penderita DSS (derajat III dan IV) berumur antara 3 sampai 14 tahun, yang dirawat di HND dan PICU RSUP Dr. Kariadi Semarang dari bulan Januari 1996 sampai sampel tercapai atau selama 1 tahun.

D. **Besar Sampel,** dihitung berdasarkan estimasi risiko relatif pada penelitian kohort,

dengan rumus: 
$$n = Z^2_{1-\alpha/2} [(1-P_1)/P_1 + (1-P_2)/P_2] / [\log_e(1-\epsilon)]^2$$

dimana: n = jumlah sampel

$Z^2_{1-\alpha/2}$  = derivat baku normal untuk menilai  $\alpha$ , pada penelitian ini dipilih 0,05 sehingga

$Z^2_{1-\alpha/2} = 1,96$

P1 = angka probabilitas kejadian pada penderita yang terpapar faktor penelitian

P2 = angka probabilitas kejadian pada penderita yang tidak terpapar faktor penelitian,

$\epsilon$  = presisi relatif yang disini ditentukan sebesar 50%.

Cara lain adalah dengan menggunakan rumus  $RR = P1/P2$ , dimana: P1 = angka probabilitas kejadian pada penderita yang terpapar faktor penelitian, P2 = angka probabilitas kejadian pada penderita yang tidak terpapar risiko penelitian, RR = Risiko

relatif, Derajat kemaknaan =  $100(1-\alpha)\%$ . Angka P2 diperkirakan 40% (Penderita DBD berat yang meninggal tanpa faktor penelitian), risiko relatif ditentukan 2 kali, derajat kemaknaan ditentukan 95% sedangkan presisi relatif ditentukan sebesar 50%, sehingga dalam tabel dapat dihitung besarnya sampel minimal sebesar 14 penderita. Penderita yang oleh karena suatu sebab tidak dapat diikuti sampai meninggal atau hidup (pulang paksa), tidak boleh dikeluarkan dari penelitian ini, namun diperhitungkan dengan pengandaian: jumlah yang tidak dapat di"follow-up" diandaikan meninggal dan kemudian diandaikan hidup.<sup>32,33</sup>

#### **E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi:**

##### **1. Kriteria Inklusi:**

- Penderita DSS yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang
- Umur antara 3 sampai 14 tahun
- Mendapat persetujuan Orang tua / wali
- Dengue Blot dan test HI test menyokong diagnosis DBD

##### **2. Kriteria Eksklusi:**

- Telah ada Gagal organ ganda saat masuk penelitian
- Malnutrisi berat, sindroma nefrotik, hipoalbuminemia oleh sebab lain

#### **F. Pengumpulan Data:**

1. Kuesioner
2. Lembar pemantauan.
3. Laboratorium darah rutin, kimiawi, asam laktat dan Dengue Blot.

4. X- Foto dada

5. Spigmomanometer air raksa

Pengambilan data pengukuran (variabel) diambil saat diagnosis renjatan dibuat, saat renjatan teratasi, 24 jam setelah diagnosis renjatan dibuat dan 48 jam setelah diagnosis renjatan dibuat. Dengue Blot dan tes HI diambil dua kali saja, yaitu saat pengambilan contoh darah pertama dan menjelang pulang.

#### **G. Variabel yang diteliti:**

1. Variabel pengaruh:

- Derajat kebocoran vaskuler

2. Variabel terpengaruh:

- Mortalitas, lamanya renjatan, disfungsi organ

3. Variabel antara:

- Tekanan onkotik plasma
- Osmolalitas plasma

4. Variabel pengganggu:

- Sepsis, infeksi sekunder.
- Hipoalbuminemia akibat penyebab lain.

#### **H. Cara Penelitian**

Semua pasien yang didiagnosis DSS dilakukan pemeriksaan sebagai berikut:

1. Anamnesis: identitas penderita dan riwayat penyakit sekarang

2. Pemeriksaan fisik: meliputi keadaan umum, kesadaran, pemeriksaan suhu rektal, tanda vital, tanda-tanda renjatan, dan tanda-tanda perdarahan, status gizi.
3. Pemeriksaan Laboratorium: kadar hemoglobin, hematokrit, jumlah trombosit, elektrolit, gula darah sewaktu, ureum, kreatinin, kadar albumin dan globulin, studi koagulasi, analisa gas darah, kadar asam laktat; yang diambil saat diagnosis, setelah renjatan teratasi, 24 jam setelah diagnosis, dan 48 jam setelah diagnosis. Sedangkan konfirmasi serologis ditentukan saat masuk.

#### **I. Analisis Data:**

Data nilai kebocoran vaskuler dibandingkan antara kelompok yang hidup dan yang meninggal dengan menggunakan Risiko relatif.

Data nilai kebocoran vaskuler dihubungkan dengan lamanya syok dan gagal organ dengan menggunakan Risiko relatif.

#### **J. Definisi Operasional**

##### **1. Diagnosis DSS**

Untuk kepentingan penelitian ini DSS ditegakkan dengan Kriteria WHO klinis dan laboratorium dengan konfirmasi serologis menurut Uji ELISA Anti-Dengue IgM yang dikirim ke Nijmegen, Nederland. Adanya renjatan dengan riwayat demam 2-7 hari, disertai Ht yang tinggi dengan trombositopenia menyokong diagnosis DSS atau DBD dengan renjatan (*Dengue Shock Syndrome*).

## 2. Penderita Meninggal

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

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

## 3. Derajat Kebocoran Vaskuler

Dinyatakan dengan Tekanan Onkotik Plasma dan Tekanan Osmotik Plasma dalam satuan mmHg dan mOsm/L (berturut-turut).

Tekanan Onkotik ditentukan dengan persamaan dari Landis dan Pappenheimer:

$$\text{COP} = 2,1 \times \text{TP} + 0,16 \times \text{TP}^2 + 0,009 \times \text{TP}^3$$

dimana satuan COP adalah mmHg dan TP merupakan kadar protein total (Albumin ditambah Globulin) dalam g/dl. Nilai normal untuk COP  $\geq 23$  mmHg.

Sedangkan Tekanan Osmotik ditentukan dengan rumus:

$$\{[\text{Na}] \times 2\} + \{\text{GDS}/18\} + \{\text{BUN}/2,8\}.$$

dimana [Na] = Kadar Natrium dalam serum yang dinyatakan dengan satuan mOsm/L, GDS = gula darah sewaktu yang dinyatakan dalam satuan mg/dl, BUN = Blood ureum nitrogen dengan satuan mg/dl atau nilai Ureum serum dibagi 2,13. Nilai normal untuk tekanan osmotik plasma adalah 260 - 295 mOsm/L.

## 4. Lamanya renjatan

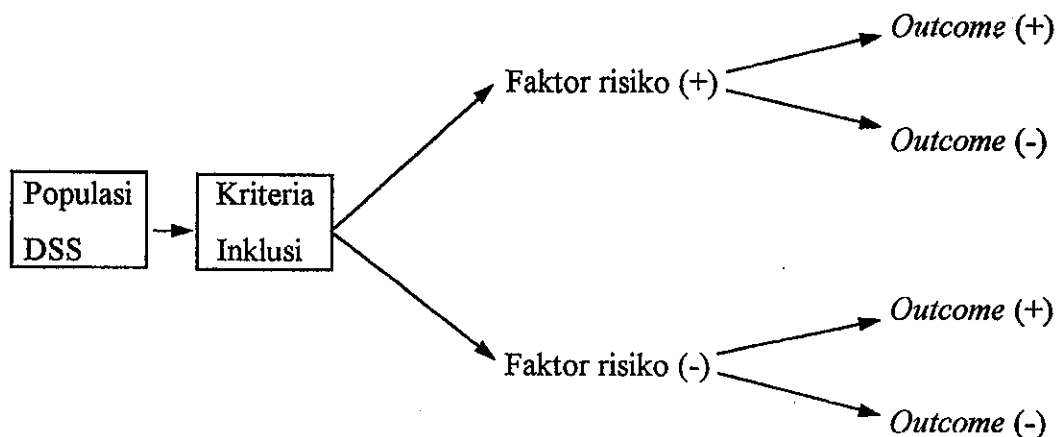
Lamanya renjatan dihitung mulai saat renjatan terdeteksi sampai renjatan teratasi secara klinis (dengan menilai tekanan darah, tekanan nadi, perfusi organ dan perfusi

perifer), bila renjatan berulang maka lamanya renjatan ditambah dengan lamanya renjatan berulang. Lamanya dinyatakan dalam jam.

### 5. Disfungsi Organ

Disfungsi organ yang dinilai adalah disfungsi organ paru dan hematologis, dengan kriteria disfungsi ringan, disfungsi berat dan gagal organ sesuai dengan kriteria dari Fisher and Fanconi (lihat tabel 2).

### K. Alur Penelitian



Variabel pengaruh	Variabel antara	Variabel terpengaruh
Derajat kebocoran Vaskuler	Tekanan Onkotik Plasma Osmolalitas Plasma	Lamanya syok Gagal organ Kematian

Variabel pengganggu: Umur, jenis kelamin, status gizi, penyakit yang mendasari, sepsis.



## **L. Etika Penelitian Klinik**

1. Ijin dan disetujui oleh Komite Medik - Direktur Rumah Sakit
2. Penelitian pada Anak:
  - Anak kurang dari 7 tahun dimintakan persetujuan (*informed consent*) dari orang tua / wali.
  - Anak diatas 7 tahun meskipun sudah dapat mengemukakan pendapat, namun karena masih sakit berat, tetap dimintakan persetujuan dari orang tua / wali.
3. Kepentingan penderita tetap diutamakan.
4. Penderita tidak dibebani biaya tambahan untuk diagnostik, baik untuk Dengue Blot, Elektrolit, Gula darah sewaktu, Ureum, Albumin dan Globulin.

## **M. Ucapan Terima Kasih (Acknowledgment)**

Penelitian dilakukan dengan menggunakan data dasar penelitian DSS di Bagian Anak dan Bagian Penyakit Dalam, RSUP Dr. Kariadi, Semarang. Yang dilakukan pada tahun 1996-1997. Terima kasih kami haturkan kepada Dr. Tatty Ermin Setiati, SpAK atas ijin dan atas data yang boleh digunakan.

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN

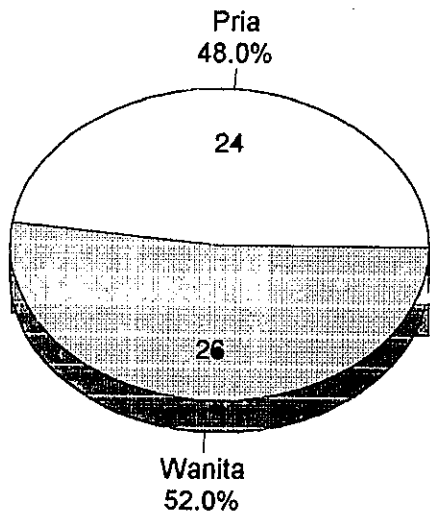
#### A. Karakteristik Sampel

Selama periode penelitian, yaitu Juli 1996 sampai dengan Desember 1996 telah dirawat 433 penderita anak dengan DBD di Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi, Semarang. Dari 433 orang penderita terdapat 81 penderita anak dengan DSS dan dari 81 penderita tersebut diambil 50 orang anak yang memenuhi kriteria penelitian. Populasi sampel terdiri atas 24 penderita dengan jenis kelamin laki-laki dan 26 penderita dengan jenis kelamin perempuan (gambar 4). Diantaranya 13 penderita meninggal dan 37 penderita hidup (gambar 5). Dalam perjalanan penyakitnya ditemukan disfungsi organ paru dan hematologis, dengan perincian sebagai berikut (lihat gambar 6):

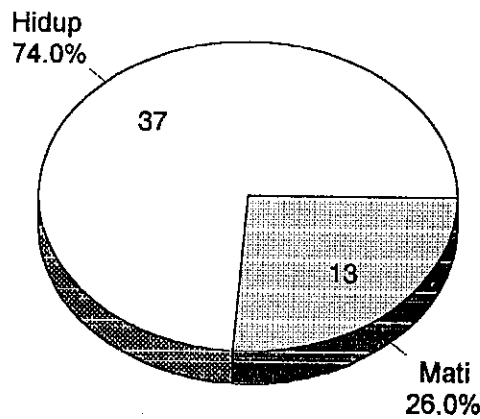
- a. Disfungsi Paru: 8 (18,6%) penderita dengan ARDS (*Adult Respiratory Distress syndrome*), 8 (18,6%) penderita dengan ALI (*Acute Lung Injury*), dan 27 (62,8%) penderita normal.
- b. Disfungsi Hematologis: PIM ringan sebanyak 12 (24%) penderita, PIM sedang sebanyak 20 penderita (40%) dan PIM berat sebanyak 18 (36%) penderita.

Kelompok umur yang paling sering menderita DSS adalah kelompok umur 5-9 tahun, yaitu 22 (44%) penderita, diikuti kelompok umur < 5 tahun, sebanyak 18 (36%) penderita kemudian kelompok umur > 9 tahun sebanyak 10 (20%) penderita. Umur rata-rata

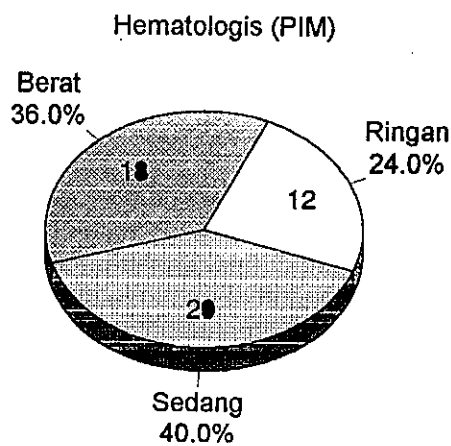
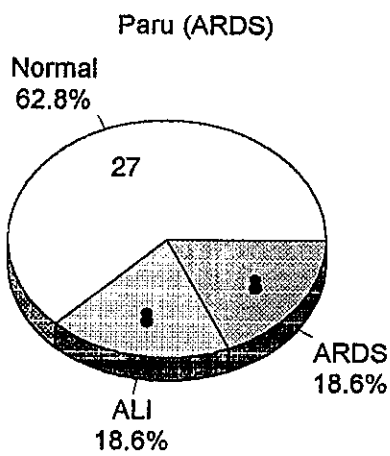
penderita DSS dalam populasi penelitian adalah 6,86 tahun dengan standar deviasi sebesar 2,76 tahun, dengan rentangan antara 3 tahun sampai 13 tahun.



Gambar 4. Distribusi Penderita DSS berdasarkan Jenis Kelamin



Gambar 5. Distribusi Penderita DSS berdasarkan Hasil Akhir



Gambar 6. Distribusi Kejadian Disfungsi Organ

Dalam populasi sampel terdapat 38 (76%) penderita dengan status gizi baik dan 12 (24%) penderita dengan status gizi kurang. Tidak terdapat penderita dengan status gizi buruk karena gizi buruk termasuk dalam kriteria eksklusi.

Penderita DSS dalam populasi penelitian mengalami renjatan selama rata-rata  $6,86 \pm 8,6$  jam dengan rentangan antara 1 jam sampai 36 jam. Saat renjatan terdiagnosis, diambil sampel darah untuk perhitungan tekanan onkotik dan tekanan osmotik plasma, dengan hasil sebagai berikut: tekanan onkotik rata-rata sebesar  $15,3 \pm 3,9$  mmHg dengan rentangan nilai dari 7,01 sampai 25,07 mmHg; tekanan osmotik rata-rata sebesar  $282,2 \pm 12,9$  mOsm/L, dengan rentangan nilai antara 256,4 sampai 307,2 mOsm/L. Karakteristik populasi sampel lainnya dapat dilihat dalam tabel 3.

## **B. Perbandingan antara Kelompok yang Hidup dengan Kelompok yang Meninggal**

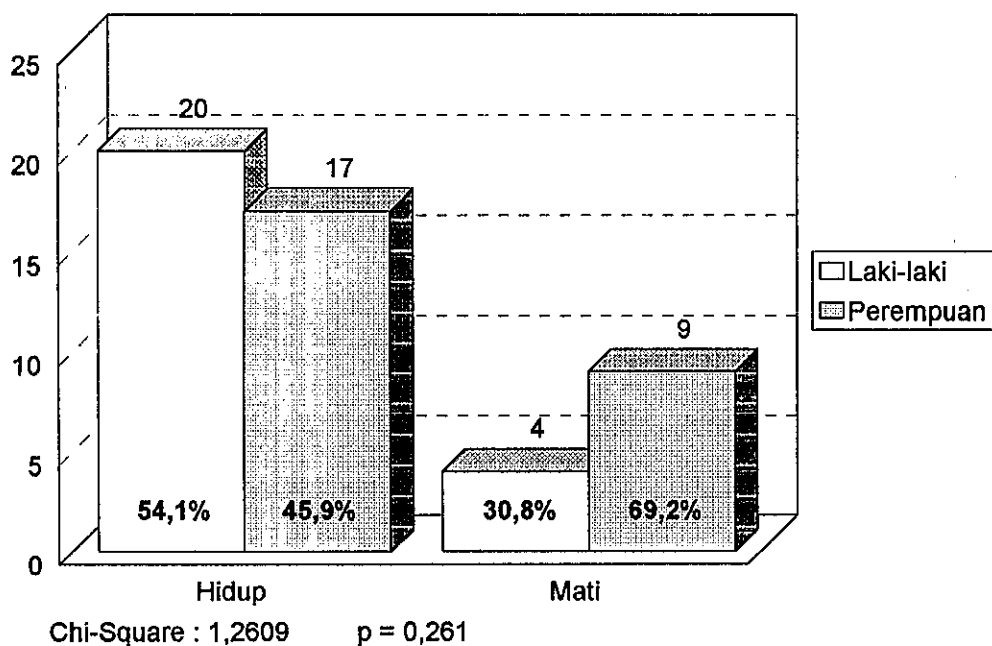
### **1. Jenis Kelamin**

Terdapat perbedaan proporsi jenis kelamin antara kelompok yang meninggal dengan kelompok yang hidup (lihat gambar 7). Dimana angka mortalitas lebih tinggi pada penderita perempuan dibandingkan dengan penderita laki-laki, yaitu 9 (34,6%) penderita perempuan dan 4 (16,7%) penderita laki-laki. Namun menurut Chi-Square perbedaan ini tidak bermakna ( $p = 0,261$ ).

Tabel 3. Karakteristik populasi penelitian

Variabel	N	Rerata	SD	Min	Max
Umur (tahun)	50	6,86	2,76	3	13
Lama renjatan (jam)	50	6,34	8,59	1	36
Albumin saat diagnosis (g/dl)	50	3,08	0,55	1,9	4,0
Albumin saat renjatan teratasi (g/dl)	45	3,58	0,52	1,5	4,7
Albumin 24 jam diagnosis (g/dl)	41	3,75	0,60	2,0	5,4
Albumin 48 jam diagnosis (g/dl)	36	4,03	0,78	2,1	7,0
Protein tot. saat diagnosis (g/dl)	50	4,87	0,90	2,7	6,9
Protein tot. renjatan teratasi (g/dl)	45	5,47	0,82	3,1	7,5
Protein tot. 24 jam diagnosis (g/dl)	41	5,87	0,90	3,9	9,1
Protein tot. 48 jam diagnosis (g/dl)	36	6,23	1,08	2,3	7,8
T. onkotik saat diagnosis (mmol/L)	50	15,30	3,86	7,01	25,07
T. onkotik renjatan teratasi (mmol/L)	45	17,94	3,77	8,32	28,55
T. onkotik 24 jam diagnosis (mmol/L)	42	19,46	5,45	0,99	39,14
T. onkotik 48 jam diagnosis (mmol/L)	37	21,2	6,46	0,99	30,38
GDS saat diagnosis (mg/dl)	50	126,12	42,75	70	251
GDS renjatan teratasi (mg/dl)	18	176,06	153,37	45	706
Ureum saat diagnosis (mg/dl)	49	37,23	14,29	15,40	92,19
Ureum renjatan teratasi (mg/dl)	14	54,61	36,95	17,76	140,11
Natrium saat diagnosis (mmol/L)	50	134,76	6,71	121	148
Natrium renjatan teratasi (mmol/L)	46	136,78	6,08	122	152
T. osmotik saat renjatan (mOsm/L)	49	282,24	12,88	256,4	307,2
T. osmotik renjatan teratasi (mOsm/L)	9	294,64	17,63	266,0	311,4
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> terendah	43	360,40	156,44	88	708
Trombosit terendah (ribuan/mm <sup>3</sup> )	50	57,88	32,51	15	160
PPT terpanjang (detik)	50	22,08	26,67	12,1	200,0
PT terpanjang (detik)	50	69,69	38,23	11,0	200,0

Keterangan: Protein tot. = Protein total; T. onkotik = tekanan onkotik; GDS = gula darah sewaktu; T. osmotik = tekanan osmotik.



**Gambar 7. Distribusi Jenis Kelamin dan Hasil Akhir**

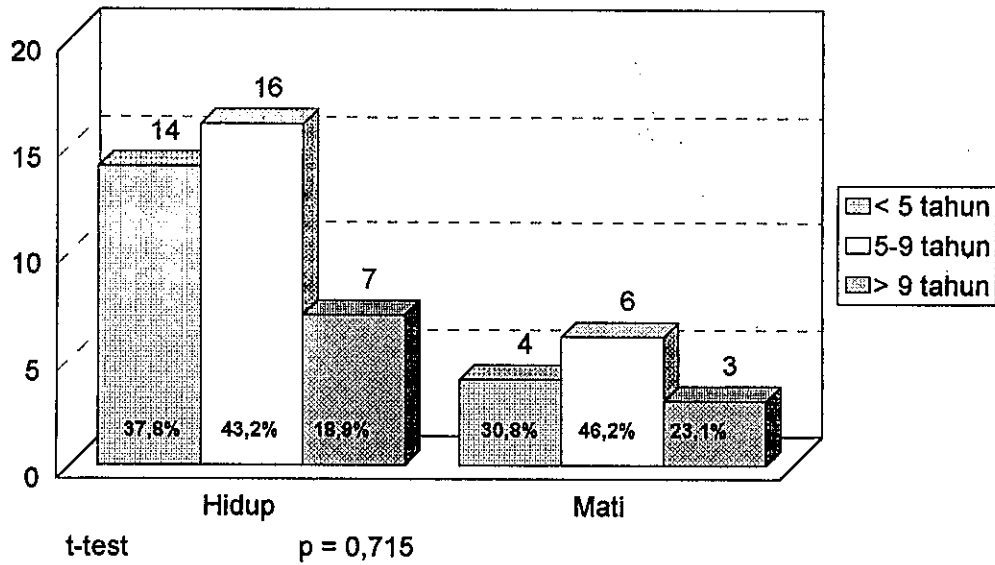
## 2. Umur

Dari kelompok penderita yang hidup, terdapat 14 (37,8%) penderita dengan umur < 5 tahun, 16 (43,2%) penderita dengan umur antara 5 - 9 tahun dan 7 (18,9%) penderita yang berumur > 9 tahun. Sedangkan pada kelompok penderita yang meninggal terdapat 4 penderita yang berumur < 5 (30,8%) tahun, 6 (46,2%) penderita yang berumur antara 5 - 9 tahun dan 3 (23,1%) penderita yang berumur > 9 tahun. Tidak terdapat perbedaan proporsi kelompok umur berdasarkan hasil akhir (lihat gambar 8) dimana t-test menunjukkan  $p = 0,715$ .

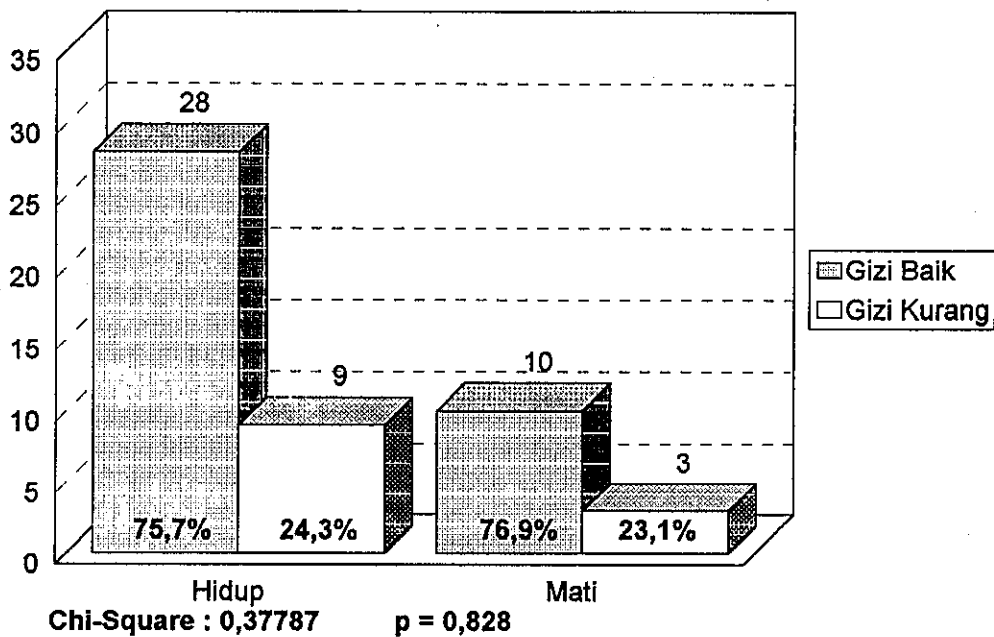
## 3. Status Gizi

Dari kelompok penderita yang hidup terdapat 28 (75,7%) anak dengan gizi baik dan 9 (24,3%) anak dengan gizi kurang. Sedangkan dari kelompok penderita yang meninggal

terdapat 10 (76,9%) anak dengan gizi baik dan 3 (23,1%) anak dengan gizi kurang. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara status gizi dengan hasil akhir, dimana Chi-Square: 0,7787 dengan  $p = 0,828$  (lihat gambar 9).



Gambar 8. Distribusi Umur dengan Hasil Akhir



Gambar 9. Distribusi Gizi Penderita DSS dengan Hasil Akhir

#### **4. Lamanya Renjatan**

Pada kelompok yang hidup rata-rata penderita mengalami renjatan selama  $2,3 \pm 1,3$  jam dengan rentangan antara 1 sampai 5, sedangkan kelompok yang meninggal rata-rata  $17,9 \pm 9,9$  jam dengan rentangan antara 6 sampai 36 jam. Terdapat hubungan yang bermakna antara lamanya renjatan dengan hasil akhir ( $p = 0,000$ ) (lihat tabel 4).

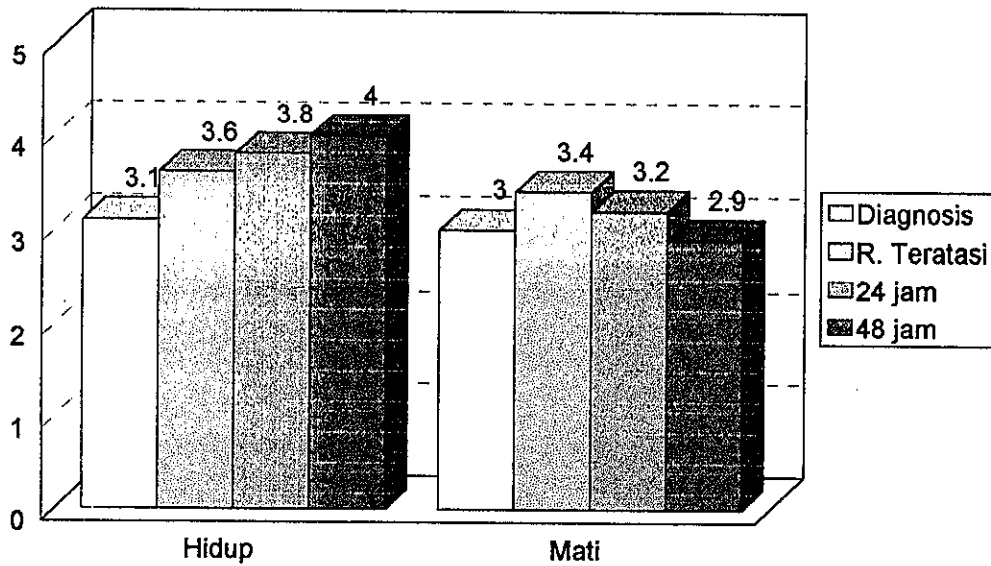
#### **5. Kadar Albumin**

Pada kelompok yang hidup rerata kadar albumin saat diagnosis DSS adalah  $3,1 \pm 0,5$  g/dl, sedangkan pada kelompok yang meninggal sebesar  $3,0 \pm 0,6$  g/dl, yang secara statistik tidak bermakna ( $p = 0,548$ ) (lihat gambar 10b). Perbedaan kadar albumin juga tidak ditemukan saat renjatan teratasi, 24 jam setelah diagnosis DSS maupun 48 jam setelah diagnosis (lihat tabel 4). Dari gambar 10a. dapat terlihat bahwa ada kecenderungan peningkatan kadar albumin pada kelompok penderita yang hidup, yang tidak terlihat pada kelompok penderita yang meninggal.

#### **6. Tekanan Onkotik Plasma**

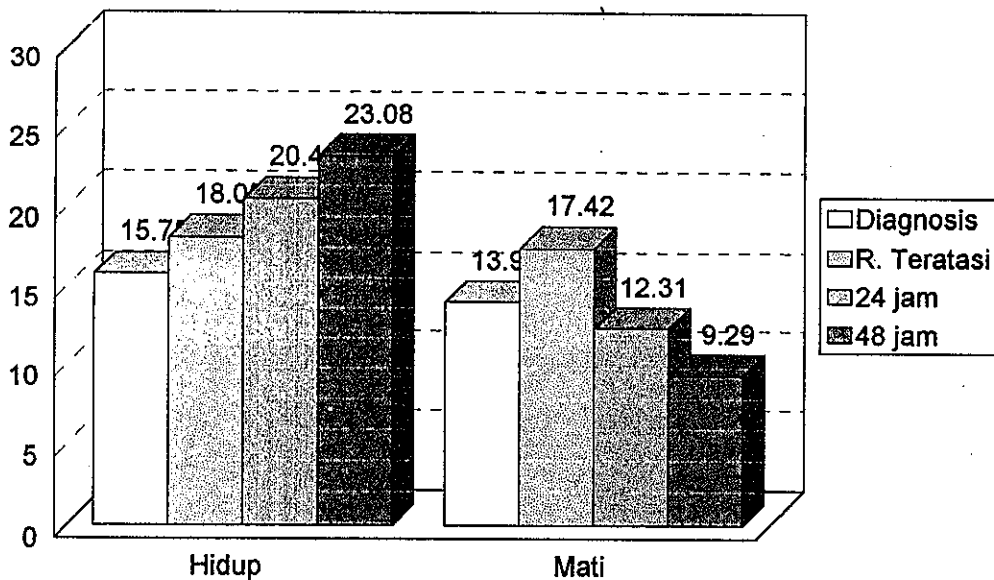
Pada Kelompok hidup, rerata tekanan onkotik plasma saat diagnosis DSS, berkisar antara  $15,75 \pm 3,62$  mmHg, yang lebih tinggi sedikit dari pada rerata pada kelompok yang meninggal, yaitu  $13,99 \pm 4,37$  mmHg, namun perbedaan ini tidak bermakna ( $p = 0,158$ ) (lihat gambar 11b). Bila melihat sekuens pengambilan, dapat terlihat bahwa tekanan onkotik plasma akan meningkat pada kelompok yang hidup, sampai mencapai angka normal pada 48 jam pasca renjatan, namun cenderung menurun pada kelompok yang meninggal (lihat gambar 11a).





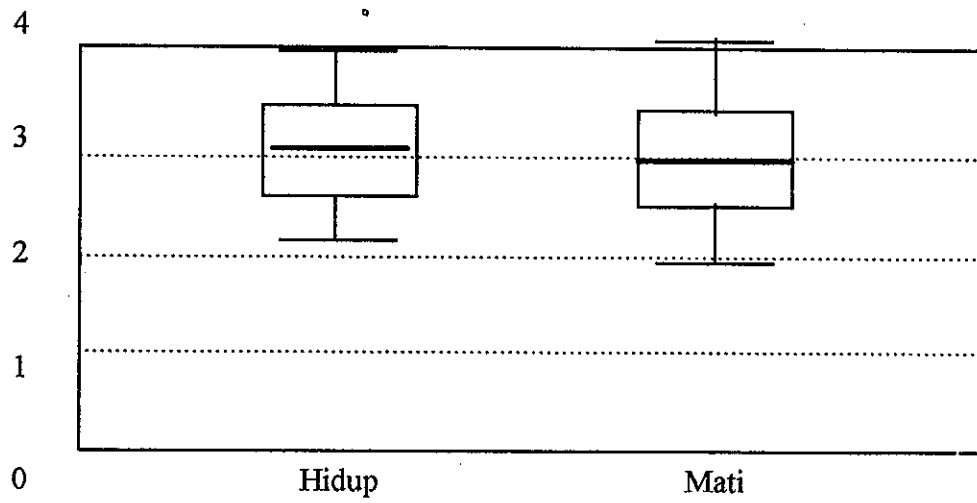
Cat.: Diagnosis = saat diagnosis DSS ditegakkan, R. teratasi = saat renjatan teratasi  
 24 jam = 24 jam setelah diagnosis DSS; 48 jam = 48 jam setelah diagnosis DSS.

**Gambar 10a. Rerata kadar Albumin antara kelompok dan sekuen pengambilan (dalam g/dl)**

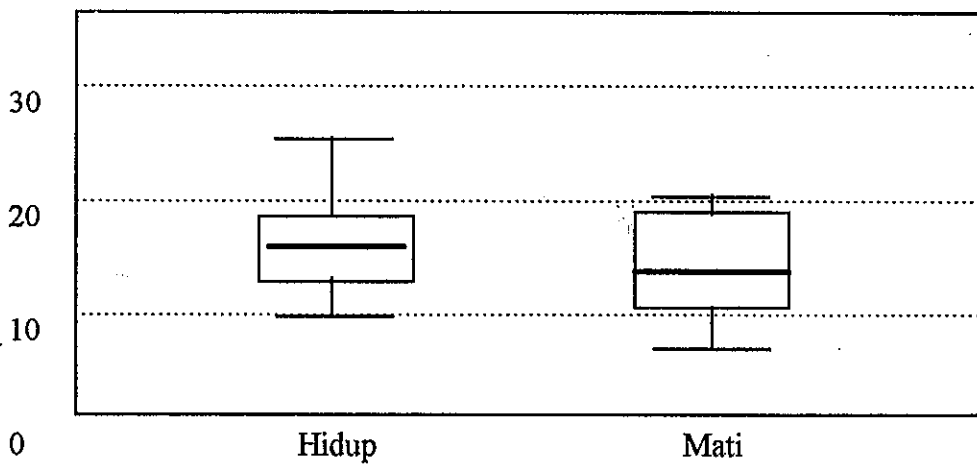


Cat.: Diagnosis = saat diagnosis DSS ditegakkan, R. teratasi = saat renjatan teratasi,  
 24 jam = 24 jam setelah diagnosis DSS; 48 jam = 48 jam setelah diagnosis DSS.

**Gambar 11a. Rerata tekanan Onkotik antara kelompok dan sekuen pengambilan (dalam mmHg)**



**Gambar 10b. Profil Albumin saat diagnosis DSS,  $p = 0,548$**



**Gambar 11b. Profil Tekanan Onkotik saat diagnosis DSS,  $p = 0,158$**

Tabel 4. Variabel Antara Kelompok yang Meninggal dan Kelompok yang Hidup:

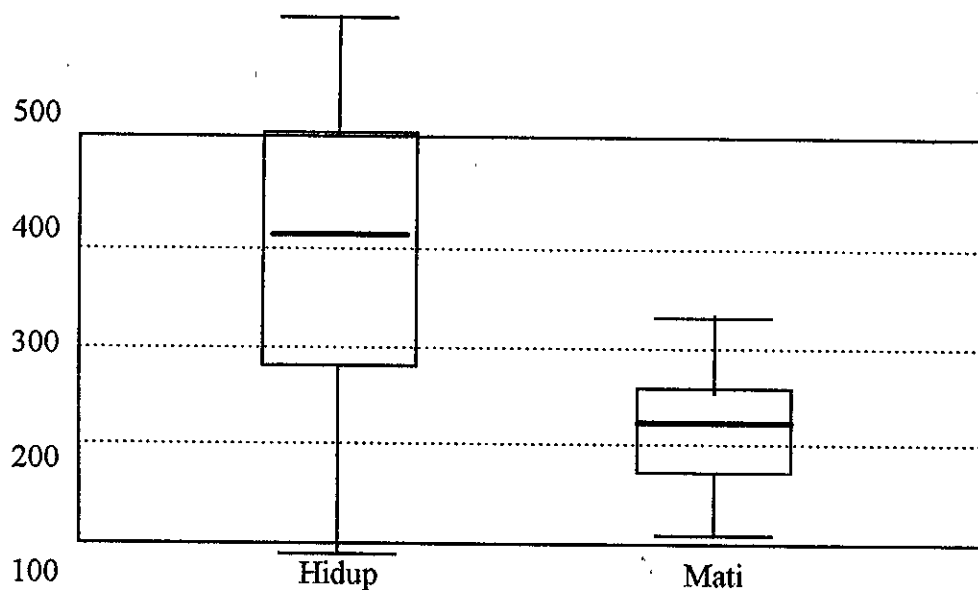
Variabel	Meninggal (n=13)			Hidup (n=37)			p
	Mean	SD	SE	Mean	SD	SE	
Umur	6,6	2,5	0,7	6,9	2,9	0,5	0,715
Lama renjatan	17,9	9,9	2,8	2,3	1,3	0,2	0,000
Albumin saat renjatan	3,0	0,6	0,2	3,1	0,5	0,1	0,548
Albumin saat renjatan teratasi	3,4	0,9	0,3	3,6	0,4	0,1	0,341
Albumin 24 jam pasca renjatan	3,2	1,2	0,6	3,8	0,5	0,1	0,349
Albumin 48 jam pasca renjatan	2,9	2,1	1,1	4,0	0,5	0,1	0,096
Protein total saat renjatan	4,5	1,1	0,3	5,0	0,8	0,1	0,132
Protein total saat renjatan teratasi	5,3	1,4	0,5	5,5	0,7	0,1	0,676
Protein total 24 jam pasca renjatan	4,8	1,1	0,5	6,0	0,8	0,1	0,013
Protein total 48 jam pasca renjatan	4,1	1,5	0,8	6,5	0,7	0,1	0,000
Tek. Onkotik saat renjatan	13,99	4,37	1,21	15,75	3,62	0,59	0,158
Tek. Onkotik saat renjatan teratasi	17,42	6,35	2,24	18,05	3,08	0,51	0,791
Tek. Onkotik 24 jam pasca renjatan	12,31	7,52	3,36	20,43	4,41	0,72	0,001
Tek. Onkotik 48 jam pasca renjatan	9,29	8,35	3,74	23,08	3,59	0,64	0,020
Tek. Osmotik saat renjatan	281,1	16,0	4,6	282,6	11,9	1,9	0,727
Tek. Osmotik saat renjatan teratasi	303,3	6,3	3,2	287,7	21,3	9,5	0,182
Gula darah saat renjatan	126,9	28,5	7,9	125,8	47,1	7,7	0,922
Gula darah saat renjatan teratasi	199,3	225,2	85,1	161,3	94,5	28,5	0,623
Ureum saat renjatan	42,64	15,5	4,5	35,48	13,6	2,2	0,133
Ureum saat renjatan teratasi	74,13	50,8	20,7	39,97	10,7	3,9	0,163
Natrium saat renjatan	134,5	8,5	2,3	134,8	6,1	1,1	0,092
Natrium saat renjatan teratasi	140,0	8,0	2,3	135,6	4,9	0,8	0,031
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> terendah	227,6	64,6	17,9	417,9	149,6	27,3	0,000
Trombosit terendah	46,6	36,8	10,2	61,8	30,4	5,0	0,148
PPT terpanjang	23,9	10,0	2,8	21,4	30,5	5,0	0,779
PT terpanjang	81,7	61,2	16,9	65,5	25,8	4,2	0,370
Kadar Asam laktat saat renjatan	7,70	6,41	2,6	2,58	0,70	0,1	0,023

## **7. Tekanan Osmotik**

Pada kelompok yang hidup, rerata tekanan osmotik saat diagnosis DSS adalah sebesar  $281,1 \pm 16,0$  mOsm/L, sedangkan pada kelompok yang meninggal sebesar  $282,6 \pm 11,9$  mOsm/L, yang ternyata tidak bermakna ( $p = 0,727$ ). Rerata tekanan osmotik setelah renjatan teratasi pada kelompok yang hidup sebesar  $287,7 \pm 21,3$  mOsm/L, sedangkan pada kelompok yang meninggal sebesar  $303,3 \pm 6,3$  mOsm/L, yang juga tidak bermakna ( $p = 0,182$ )(lihat tabel 4).

## **8. Disfungsi Organ Paru**

Pada kelompok yang hidup, rerata  $PaO_2/FiO_2$  terendah adalah sebesar  $417,9 \pm 149,6$  sedangkan pada kelompok yang meninggal sebesar  $227,6 \pm 64,6$  (lihat gambar 12). Perbedaan ini bermakna dengan nilai  $p = 0,000$ . Pada kelompok yang hidup terdapat 3 (8,1%) kasus ARDS dan satu (2,7%) kasus ALI, sedangkan pada kelompok yang meninggal terdapat 5 (38,5%) kasus ARDS dan 7 (53,8%) kasus ALI, menurut Chi-square kejadian disfungsi organ paru berhubungan dengan hasil akhir dengan nilai  $X^2 : 25,397$  dan  $p = 0,000$  (lihat tabel 5).



**Gambar 12. Profil PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> terendah, p = 0,000**

**Tabel 5. Kejadian Disfungsi Organ Paru (ARDS dan ALI) pada kedua kelompok**

	ARDS	ALI	Normal	Total
Hidup	3 (8,1%)	1 (2,7%)	33 (89,1%)	37 (100%)
Mati	5 (38,5%)	7 (53,8%)	1 (7,7%)	13 (100%)
Total	8 (16%)	8 (16%)	34 (68%)	50 (100%)

Chi-Square : 25,397                      p = 0,000

### 9. Disfungsi Organ Hematologi

Disfungsi organ hematologi diperhitungkan dari Hitung trombosit terendah, PPT terpanjang dan PT terpanjang. Sehingga didapat bahwa pada kelompok yang hidup terdapat 9 (24,3%) kasus dengan PIM berat, 16 (43,2%) kasus dengan PIM sedang dan 12 (32,4%) kasus dengan PIM ringan. Sedangkan pada kelompok yang meninggal terdapat 9 (69,2%) kasus dengan PIM berat dan 4 (30,8%) kasus dengan PIM sedang. Terdapat hubungan yang bermakna antara kejadian disfungsi organ paru dengan hasil akhir (p = 0,007)(lihat tabel 6).

Tabel 6. Kejadian Disfungsi Organ Hematologis (PIM) pada kedua Kelompok

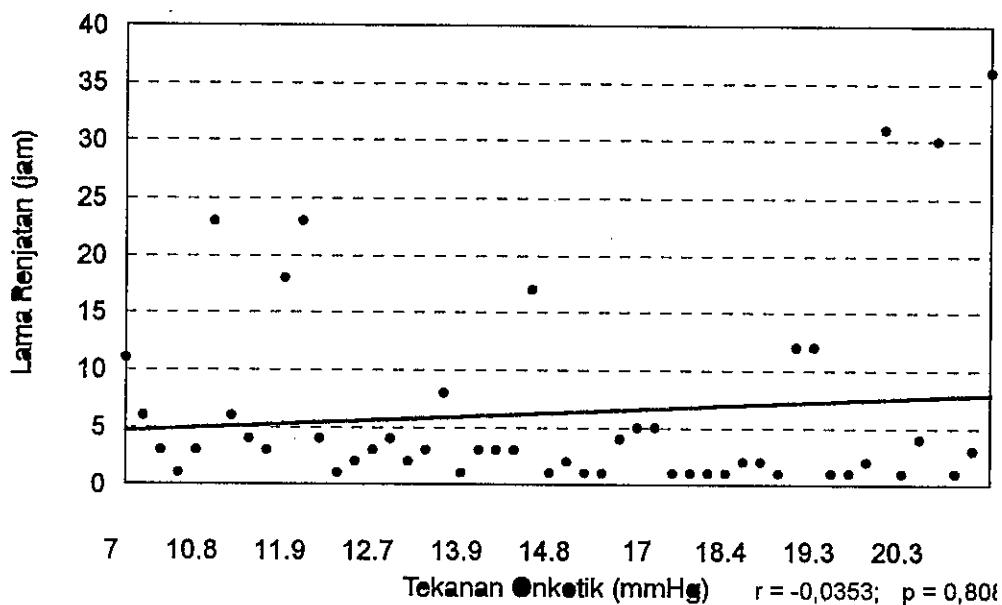
	PIM berat	PIM sedang	PIM ringan	Total
Hidup	9 (24,3%)	16 (43,2%)	12 (32,4%)	37 (100%)
Mati	9 (69,2%)	4 (30,8%)	- (0%)	13 (100%)
Total	18 (36%)	20 (40%)	12 (24%)	50 (100%)

Chi-Square: 9,979                      p = 0,007

### C. Hubungan Antar Variabel

#### 1. Hubungan antara Tekanan Onkotik dengan Lama Renjatan

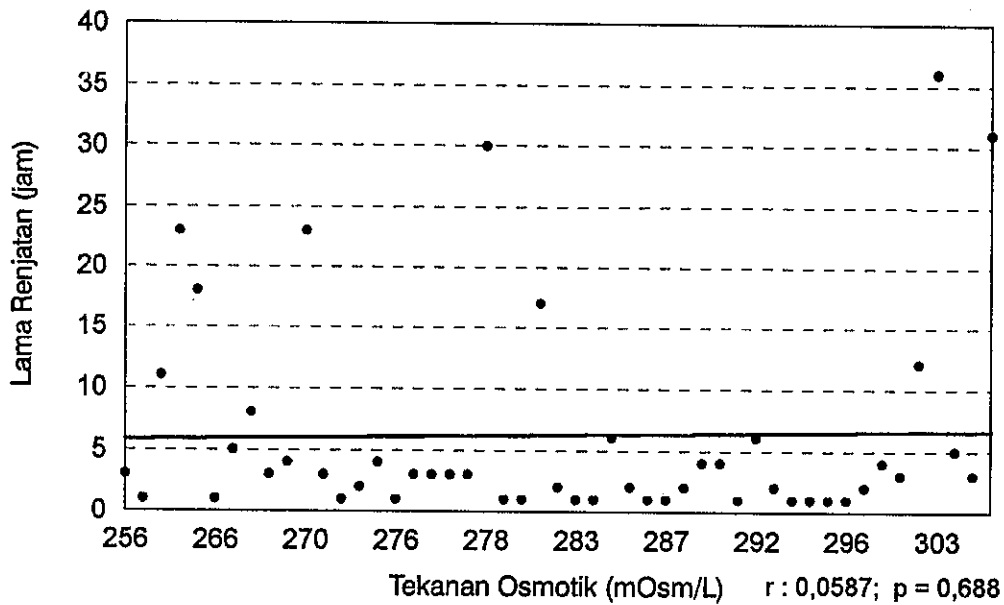
Hubungan antara tekanan onkotik dengan lama renjatan dapat dicari dengan menggunakan koefisien korelasi Pearson. Tekanan onkotik plasma saat renjatan tidak berhubungan dengan lama renjatan (koefisien korelasi = -0,0353 dengan p = 0,808). Shatter diagram dapat dilihat di bawah ini (gambar 13).



Gambar 13. Hubungan antara Lama renjatan dengan Tekanan Onkotik saat diag. DSS

## 2. Hubungan antara Tekanan Osmotik dengan Lama Renjatan

Tekanan osmotik plasma juga tidak berhubungan dengan lama renjatan dengan koefisien korelasi = 0,0587 dan  $p = 0,688$ . Shatter diagram dapat dilihat di bawah ini (gambar 14).



Gambar 14. Hubungan antara lamanya renjatan dengan Tekanan Osmotik saat diagnosis DSS

## 3. Hubungan antara Tekanan Onkotik dengan Kejadian Disfungsi Paru

Hubungan antara tekanan onkotik plasma dengan kejadian disfungsi paru menggunakan ANOVA, menunjukkan bahwa hubungan antara keduanya tidak bermakna dengan  $F:1,0770$  dan  $p = 0,350$  (lihat tabel 7).

Tabel 7. Hubungan antara Tekanan Onkotik Plasma dengan Kejadian Disfungsi Paru

Disfungsi	Mean (mmHg)	Std. Dev.	Jumlah Kasus
ARDS	14,59	4,21	8
ALI	13,29	4,05	8
Normal	15,45	3,47	27

F : 1,0770      p = 0,350

#### 4. Hubungan antara Tekanan Onkotik dengan Kejadian Disfungsi Hematologi

Hubungan antara tekanan onkotik plasma dengan kejadian disfungsi hematologi dengan ANOVA, menunjukkan hubungan yang bermakna dengan F : 3,7746 dan p = 0,030 (Lihat tabel 8).

Tabel 8, Hubungan antara Tekanan Onkotik Plasma dengan Kejadian Disfungsi Hematologi

Disfungsi	Mean	Std. Dev.	Jumlah Kasus
PIM berat	14,63	4,01	18
PIM sedang	14,37	3,44	20
PIM ringan	17,81	3,43	12

F : 3,7746      p = 0,030

#### 5. Hubungan antara Tekanan Osmotik dengan Kejadian Disfungsi Paru

Hubungan antara tekanan onkotik plasma dengan kejadian disfungsi paru dengan ANOVA, tidak menunjukkan hubungan yang bermakna dengan F : 0,6337 dan p = 0,536 (Lihat tabel 9).



Tabel 9. Hubungan antara Tekanan Osmotik Plasma dengan Kejadian Disfungsi Paru

Disfungsi	Mean (mOsm/L)	Std. Dev.	Jumlah Kasus
ARDS	285,04	17,80	8
ALI	277,16	14,39	7
Normal	281,54	11,90	27

F : 0,6337      p = 0,536

#### 6. Hubungan antara Tekanan Osmotik dengan Kejadian Disfungsi Hematologi

Hubungan antara tekanan osmotik plasma dengan kejadian disfungsi hematologi dengan ANOVA, tidak menunjukkan hubungan yang bermakna dengan F : 1,3186 dan p = 0,277 (Lihat tabel 10).

Tabel 10, Hubungan antara Tekanan Osmotik Plasma dengan Kejadian Disfungsi Hematologi

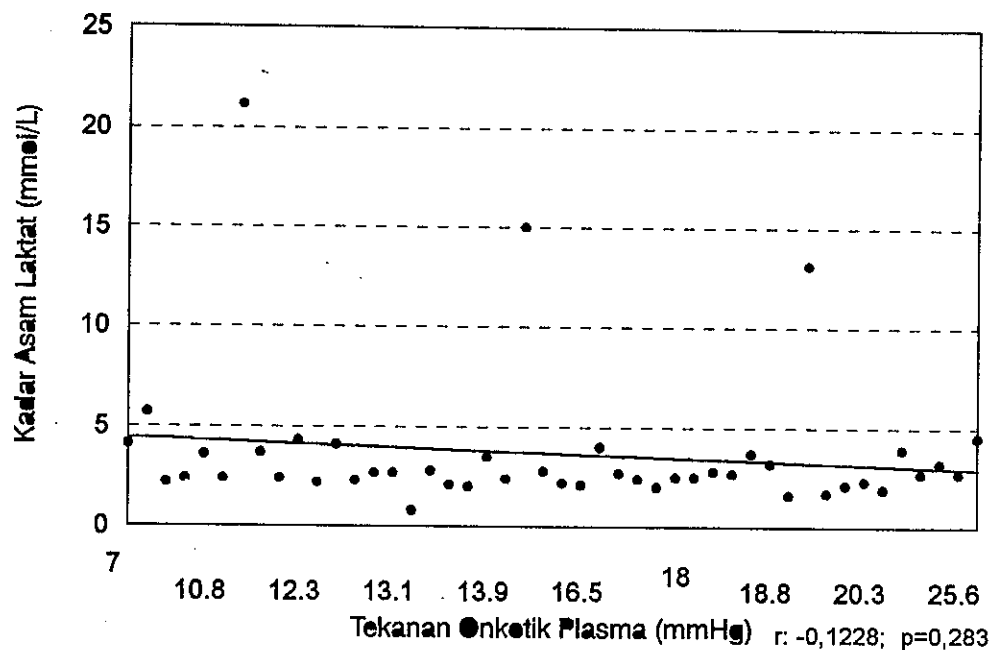
Disfungsi	Mean	Std. Dev.	Jumlah Kasus
PIM berat	279,15	12,69	17
PIM sedang	282,02	13,28	20
PIM ringan	286,97	12,08	12

F : 1,3186      p = 0,277

#### 7. Hubungan antara Tekanan Onkotik dengan Kadar Asam Laktat

Hubungan antara tekanan onkotik plasma dengan kadar asam laktat, yang dicari menggunakan koefisien korelasi dari Pearson, tidak menunjukkan korelasi yang bermakna antara kadar asam laktat dengan tekanan onkotik plasma dengan  $r = -0,1228$ ,  $p = 0,283$ .

Shatter diagram dapat dilihat dibawa ini (lihat gambar 15).



Gambar 15. Hubungan antara kadar asam laktat dengan Tekanan Onkotik saat diagnosis DSS

**D. Berbagai Nilai Potong (“Cut off Point”) Tekanan Onkotik Plasma Sebagai Faktor Risiko Kematian Menggunakan Risiko Relatif**

Faktor Risiko	Risiko Relatif	p =
1. Tekanan onkotik < 20 mmHg	RR = 0,75000	Fisher: p = 0,643
2. Tekanan onkotik < 19 mmHg	RR = 0,83333	Fisher: p = 0,707
3. Tekanan onkotik < 18 mmHg	RR = 0,68571	Fisher: p = 0,493
4. Tekanan onkotik < 17 mmHg	RR = 0,98065	Fisher: p = 1,000
5. Tekanan onkotik < 16 mmHg	RR = 1,47692	X <sup>2</sup> test (Yate’s): p = 0,633
6. Tekanan onkotik < 15 mmHg	RR = 1,47692	X <sup>2</sup> test (Yate’s): p = 0,633
7. Tekanan onkotik < 14 mmHg	RR = 1,36957	X <sup>2</sup> test (Yate’s): p = 0,737
8. Tekanan onkotik < 13 mmHg	RR = 1,66387	Fisher: p = 0,322
9. Tekanan onkotik < 12 mmHg	RR = 3,03896	Fisher: p = 0,023
10. Tekanan onkotik < 11 mmHg	RR = 2,73016	Fisher: p = 0,065
11. Tekanan onkotik < 10 mmHg	RR = 2,84848	Fisher: p = 0,162
12. Tekanan onkotik < 9 mmHg	RR = 4,36364	Fisher: p = 0,064
13. Tekanan onkotik < 8 mmHg	RR = 4,08333	Fisher: p = 0,260
14. Tekanan onkotik < 7 mmHg	RR = 0	p = tak terukur.

## BAB V PEMBAHASAN

Kejadian DBD di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi pada periode Juli 1996 - Desember 1996 sebesar 433 orang, namun insiden sulit dihitung karena populasi referensi tidak diketahui. Insiden DSS adalah sebesar 18,7% dari kejadian kasus DBD, inipun sulit dikembalikan ke populasi karena adanya *referral bias*. Angka kematian DSS pada periode ini tergolong cukup tinggi, yaitu 26% dari kasus DSS atau 3% dari semua kasus DBD yang dirawat. Angka nasional berkisar antara 2,4 sampai 2,7%, tahun 1993-1996.<sup>4,5</sup>

DBD merupakan penyakit yang didasari oleh kelainan imunologik, sehingga berbagai faktor dilaporkan turut menentukan derajat respon pejamu terhadap infeksi dengue, diantaranya umur, jenis kelamin dan status gizi. Pada penelitian ini frekuensi DSS terbanyak pada kelompok umur 5-9 tahun (44%) jika dibandingkan dengan kelompok umur yang lainnya. Hal ini juga dilaporkan oleh beberapa peneliti lainnya<sup>4,5,8,10</sup> Namun tampaknya kematian tidak dipengaruhi oleh faktor umur pada penelitian ini, karena sebaran kelompok umur relatif sama pada penderita meninggal dan penderita yang hidup.

Faktor lain yang seringkali dihubungkan dengan respon imun adalah jenis kelamin. Pada penelitian ini sebaran jenis kelamin merata pada kasus DSS, namun bila dilihat distribusi jenis kelamin pada kematian DSS ternyata lebih banyak penderita perempuan yang meninggal dibandingkan penderita laki-laki, walaupun tidak bermakna. Peneliti lain melaporkan kejadian infeksi yang sama pada kedua jenis kelamin,<sup>4</sup> namun angka kematian

yang lebih tinggi pada anak perempuan.<sup>5,8,10</sup> Tampaknya kemampuan respon imun penderita perempuan dalam mengeliminasi virus kemungkinan berbeda dari penderita laki-laki.

Faktor gizi juga berperan pada proses imunologis, beberapa peneliti mengemukakan adanya faktor risiko yang meningkat pada gizi yang lebih baik.<sup>2,10</sup> Pada penelitian ini terdapat 76% penderita dengan gizi baik dan 24% dengan gizi kurang, tidak ada penderita dengan status gizi buruk karena tidak masuk kriteria inklusi. Namun untuk mengetahui pengaruh status gizi, maka populasi sampel harus dibandingkan dengan populasi umum dahulu. Dalam penelitian ini tampaknya bahwa status gizi tidak memegang pengaruh terhadap kematian, terbukti dengan adanya sebaran kelompok umur yang sama antara penderita yang meninggal dengan penderita yang hidup.

Kejadian PIM dilaporkan sering menyertai perjalanan penyakit DSS maupun DBD, tampaknya kejadian PIM berat meningkat pada penderita dengan asidosis dan renjatan yang lama.<sup>1,2,10</sup> Pada penelitian ini semua penderita menunjukkan adanya PIM dengan berbagai derajat, sesuai dengan pembagian oleh Fisher dan Fanconi. Dalam penelitian ini ditemukan hubungan yang cukup bermakna antara beratnya PIM dengan hasil akhir pada DSS. Demikian juga antara kejadian disfungsi organ paru (*ARDS* dan *ALI*) dengan hasil akhir dijumpai hubungan yang cukup bermakna, yang menyimpulkan bahwa kematian dipengaruhi oleh kejadian disfungsi organ paru dan hematologi.

Rerata lama renjatan sangat berbeda antara kelompok yang meninggal dan kelompok yang hidup, yang menunjukkan bahwa kematian dipengaruhi oleh lamanya renjatan. Hal ini mendukung teori umum yang menyatakan bahwa makin lama renjatan, makin banyak dan berat disfungsi organ yang terjadi dan makin tinggi risiko kematian.<sup>1,2,10</sup>

Permeabilitas yang meningkat menyebabkan protein plasma dan cairan dari kompartemen intravaskuler bocor ke kompartemen ekstrasvaskuler, terutama albumin karena memiliki berat molekul paling rendah.<sup>1,2,10</sup> Albumin merupakan salah satu komponen protein plasma terbesar, yang memiliki pengaruh terbesar pada tekanan onkotik plasma, yaitu kurang lebih 80% sedangkan sisanya dipengaruhi oleh globulin, fibrinogen dan protein plasma lainnya.<sup>13</sup> Beberapa peneliti menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara beratnya hipoalbuminemia dengan peningkatan angka kematian terutama bila kadar albumin kurang dari 2,5 g/dl.<sup>27,34</sup> Pada Penelitian ini kadar albumin pada penderita DSS lebih rendah dibandingkan pada populasi normal, namun saat awal renjatan tidak ada perbedaan bermakna antara kadar albumin dengan risiko kematian, begitu pula bila dibandingkan kadar albumin saat renjatan teratasi, 24 jam pasca diagnosis dan 48 jam pasca diagnosis (tabel 4). Selanjutnya terjadi peningkatan kadar albumin pasca renjatan pada kelompok yang hidup yang lebih tampak pada 24 jam dan 48 jam pasca diagnosis DSS, sedangkan peningkatan kadar albumin ini tidak terjadi pada kelompok yang meninggal (gambar 10a). Hal ini mendukung teori perbaikan permeabilitas kapiler yang terjadi pada hari pertama dan kedua pasca renjatan, dimana pada penderita yang terjadi perbaikan permeabilitas kapiler akan menyebabkan perbaikan klinis dan *repooling* dari

protein dan cairan ke dalam kompartemen intravaskuler. Namun perbaikan permeabilitas kapiler ini tidak terjadi pada kelompok yang meninggal. Peranan faktor yang menyebabkan perbaikan permeabilitas vaskuler masih belum diketahui.

Seperti halnya pada kadar Albumin, rerata tekanan onkotik plasma saat diagnosis renjatan dan saat renjatan teratasi, tidak berbeda bermakna antara kelompok yang hidup dengan kelompok yang meninggal. Namun perbedaan menjadi bermakna bila dibandingkan tekanan onkotik plasma 24 jam setelah diagnosis dan 48 jam setelah diagnosis. Ini berarti ada peningkatan tekanan onkotik plasma 24-48 jam setelah diagnosis renjatan, pada kelompok yang hidup. Peningkatan rerata tekanan onkotik ini mencapai angka normal setelah 48 jam (nilai normal tekanan onkotik plasma adalah 23 - 27 mmHg) <sup>13</sup>. Peningkatan ini tidak terjadi pada kelompok yang meninggal, malah terjadi penurunan rerata tekanan onkotik (lihat gambar 11a). Penurunan tekanan onkotik ini diduga berasal kebocoran vaskuler yang berkepanjangan akibat renjatan yang tidak segera teratasi, renjatan berkepanjangan dan renjatan berulang <sup>10-11</sup>. Sayangnya hal ini tidak terbukti secara statistik, karena koefisien korelasi antara lamanya renjatan dengan tekanan onkotik plasma saat diagnosis renjatan tidak bermakna (lihat gambar 13), ini menunjukkan bahwa tekanan onkotik plasma tidak dapat dipakai sebagai parameter untuk meramalkan hasil akhir (kematian), dan tidak dapat dipakai untuk meramalkan lamanya renjatan.

Tekanan onkotik plasma saat diagnosis renjatan tidak menunjukkan hubungan yang bermakna dengan kejadian disfungsi paru, namun menunjukkan hubungan yang bermakna

dengan disfungsi hematologi (lihat tabel 7 dan 8). Ini berarti bahwa tekanan onkotik plasma tidak dapat meramalkan kejadian disfungsi paru, namun dapat meramalkan beratnya PIM yang terjadi.

Kadar asam laktat saat diagnosis renjatan DSS telah ditemukan memiliki faktor prognostik untuk hasil akhir dan untuk kejadian disfungsi organ menurut Bukit P (1996) dengan *cut off point* sebesar 5,3 mmol/L.<sup>29</sup> Pada penelitian ini juga terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar asam laktat kelompok hidup dengan kelompok yang meninggal saat diagnosis renjatan dengan  $p = 0,023$  (lihat tabel 4). Rerata asam laktat saat renjatan terdiagnosis adalah sebesar  $2,58 \pm 0,70$  mmol/L pada kelompok yang hidup sedangkan pada kelompok yang meninggal sebesar  $7,70 \pm 6,41$  mmol/L. Oleh karena itu telah diupayakan untuk mencari hubungan antara tekanan onkotik plasma dengan kadar asam laktat pada saat diagnosis renjatan. Namun hasil  $r = -0,1228$  dengan  $p = 0,283$  menunjukkan bahwa tidak ada korelasi antara kedua variabel (lihat gambar 15).

Telah dicoba untuk mencari titik potong tekanan onkotik saat diagnosis renjatan dengan hasil akhir (kematian) dengan menggunakan risiko relatif, namun karena tekanan onkotik rendah pada kedua kelompok (yang hidup dan yang meninggal) maka titik potong ini menjadi tidak spesifik, sehingga sulit didapatkan nilai potong yang memenuhi syarat (lihat Bab IV. Hasil, sub-bab D: hubungan antara tekanan onkotik plasma dengan hasil akhir menggunakan risiko relatif).

Tekanan osmotik ternyata tidak berbeda bermakna antara kelompok yang hidup dengan kelompok yang meninggal, baik saat diagnosis renjatan dan setelah renjatan teratasi (lihat tabel 4). Ini menunjukkan bahwa kebocoran vaskuler yang terjadi berupa cairan yang isotonis, artinya kebocoran air sebanding dengan kebocoran elektrolit, ureum dan gula darah. Mungkin pula ada pengaruh cairan resusitasi yang menyebabkan peningkatan tekanan osmotik setelah resusitasi. Selanjutnya tekanan osmotik saat diagnosis renjatan tidak berhubungan secara bermakna dengan kejadian disfungsi organ paru maupun hematologi (tabel 9 dan tabel 10), dan tidak terdapat korelasi yang bermakna antara lamanya renjatan dengan tekanan osmotik plasma (lihat gambar 14). Yang menarik disini adalah bahwa tekanan osmotik plasma adalah normal (isotonis) baik saat renjatan maupun setelah renjatan teratasi pada kedua kelompok, dimana nilai normal adalah antara 260 sampai 295 mOsm/L.<sup>13,14</sup>

Disfungsi organ paru, yang digambarkan dengan rasio  $PaO_2/FiO_2$ , meningkat secara bermakna kejadiannya pada kelompok yang meninggal (lihat tabel 5 dan gambar 12). Demikian juga disfungsi organ hematologi meningkat kejadiannya secara bermakna (lihat tabel 6). Ini menunjukkan bahwa pada kelompok yang meninggal terjadi renjatan yang berkepanjangan sehingga menyebabkan berbagai disfungsi organ.<sup>10-11</sup>



## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### KESIMPULAN :

1. Tekanan Onkotik Plasma saat diagnosis renjatan tidak dapat meramalkan hasil akhir, lamanya renjatan maupun kejadian disfungsi organ paru.
2. Tekanan Onkotik Plasma saat diagnosis renjatan berhubungan negatif dengan kejadian disfungsi organ hematologi.
3. Tekanan Osmotik Plasma saat diagnosis renjatan tidak dapat meramalkan hasil akhir, lamanya renjatan maupun kejadian disfungsi organ paru dan hematologi.
4. Tekanan Onkotik Plasma saat renjatan adalah rendah dibandingkan nilai normal, baik pada kelompok yang hidup maupun kelompok yang meninggal, namun naik sampai normal setelah 48 jam pada kelompok yang hidup.
5. Peningkatan Tekanan Onkotik Plasma tidak terjadi pada kelompok yang meninggal.
6. Tekanan Osmotik Plasma adalah normal (isotonis) baik saat diagnosis renjatan maupun setelah renjatan teratasi.
7. Tekanan Onkotik plasma tidak memiliki korelasi yang bermakna dengan kadar asam laktat saat renjatan terdiagnosis.
8. Lamanya renjatan berhubungan positif dengan mortalitas.

**SARAN :**

1. Perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar, sehingga dapat mendeteksi perubahan yang sangat sedikit secara bermakna.
2. Perlu dilakukan penelitian eksperimental dalam upaya untuk meningkatkan tekanan onkotik plasma, dengan merubah protokol pemberian cairan kristaloid dengan cairan koloid.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Soemarmo PS. Dengue Shock Syndrome. In: Aryatmo T, Markum (Eds). Kedaruratan dan kegawatan medik. Jakarta: FKUI, 1981; 103.
2. Soemarmo PS. Dengue Haemorrhagic Fever. Paediatr. Indones. 1979; 19: 202.
3. Soemarmo PS. Dengue Haemorrhagic Fever - a growing public health problem. Postgraduate Doctor Asia 3: 200 (1983).
4. Abednego HM. Perkembangan 5 tahun Demam Berdarah Dengue di Indonesia. Acta Medica Indonesiana 1997; 29.
5. Soemarmo PS. Demam Berdarah Dengue di Indonesia dan Dunia, Situasi sekarang dan harapan di masa mendatang. Diajukan pada Simposium Tiga Dekade Demam Berdarah Dengue di Indonesia, Jakarta, 6 Desember 1997; 1-13.
6. Soemarmo PS. Perkembangan mutakhir Demam Berdarah Dengue. Jakarta 1986. Diajukan pada Simposium Demam Berdarah Dengue, Jakarta, 26 Juli 1986.
7. Soemarmo PS. Demam Berdarah Dengue. Medika 1995; 10: 21; 798-809.
8. World Health Organization. Dengue Heamorrhagic Fever, Diagnosis, Treatment, Prevention and Controle. 2nd Ed. Geneva, 1997.
9. Bhamarapavati N. Pathology of Dengue Haemorrhagic Fever. Thongcharoen P (ed). Monograph on Dengue/Dengue Hemorrhagic Fever. WHO, New Delhi, 1993; 72-79.
10. Halstead SB. Pathophysiology and Pathogenesis of Dengue Haemorrhagic Fever. Thongcharoen P (ed). Monograph on Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever. WHO, New Delhi, 1993; 80-103.

11. Nimmannitya S. Clinical Spectrum and Management of Dengue Haemorrhagic Fever. *Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth.* 1987; 18: 394-397.
12. Surninta, Soenarto Y, Widiarto, Sutaryo, Ismangoen. Plasma Protein in Dengue Haemorrhagic Fever / Dengue Shock Syndrome. *Paediatr. Indones.* 1986; 26: 56-61.
13. Falk JL, Rackow EC, Weil MH. Colloid and Crystalloid Fluid Resuscitation. In: Shoemaker WC, Ayres S, Grenvik A, Holbrook PR (eds). *Textbook of Critical Care.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989, 1055-1073.
14. Perkin RM, Levin DL. Mineral and Glucose Requirements and Abnormalities. In: Levin DL, Morriss FC (eds). *Essentials of Pediatric Intensive Care.* St. Louis, Quality Medical Publishing Inc, 1990, 121-137.
15. Tongcharoen P, Jatanasen S. Dengue Haemorrhagic Fever and Dengue Shock Syndrom. In: Tongcharoen P, ed. *Monograph on Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever.* New Delhi: WHO, 1993; 1-8.
16. Gubler DJ. Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever in the Americas. In: Tongcharoen P, ed. *Monograph on Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever.* New Delhi: WHO, 1993; 9-22.
17. Tongcharoen P, Jatanasen S. Dengue Haemorrhagic Fever in South-East Asian countries. In: Tongcharoen P, ed. *Monograph on Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever.* New Delhi: WHO, 1993; 23-30.
18. Lam SK, Pang T, Umenai T. Epidemiology of Dengue in the Western Pacific Region. In: Tongcharoen P, ed. *Monograph on Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever.* New Delhi: WHO, 1993; 31-8.

19. Cornet M. Dengue in Africa. In: Tongcharoen P, ed. Monograph on Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever. New Delhi: WHO, 1993; 39-47.
20. Sutaryo. Limfosit Plasma Biru, arti diagnostik dan sifat imunologik pada infeksi Dengue. Disertasi. Yogyakarta: FKUGM, 1991.
21. Soegijanto S. Penyakit infeksi Virus Dengue di era tahun 2000 dan permasalahannya. Diajukan pada Simposium Tiga Dekade Demam Berdarah Dengue di Indonesia, Jakarta, 6 Desember 1997; 15-36.
22. Samsi TK, Wulur H, Djoharman S, Gunawan K, Tan R. Tiga dekade Demam Berdarah Dengue di Rumah Sakit Sumber Waras. Diajukan pada Simposium Tiga Dekade Demam Berdarah Dengue di Indonesia, Jakarta, 6 Desember 1997; 37-54.
23. Sumadiono, Sutaryo. Perkembangan Terkini Diagnosis Demam Berdarah Dengue. Diajukan pada Simposium Regional Tinjauan Mutakhir Demam Berdarah Dengue dan Penatalaksanaannya, Semarang, UNISSULA, 6 Desember 1997; 30-42.
24. Thongcharoen P, Wasi C, Puthavathana P. Dengue Virus. In: Monograph on Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever. WHO, New Delhi, 1993; 104-120.
25. Sutaryo. Perkembangan patogenesis Demam Berdarah Dengue. Diajukan pada Simposium Tiga Dekade Demam Berdarah Dengue di Indonesia, Jakarta, 6 Desember 1997; 93-101.
26. Nimmannitya S. Clinical manifestation of Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever. In: Tongcharoen P, ed. Monograph on Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever. New Delhi: WHO, 1993; 48-55.

27. Leangpibul P, Thongcharoen. Clinical Laboratory Investigations. In: Tongcharoen P, ed. Monograph on Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever. New Delhi: WHO, 1993; 62-71.
28. Fisher J, 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. Berlin, Springer Verlag, 1996; 239-254.
29. Tatty ES, Soemantri AG, Anggoro DBS, Bukit P. Severe Dengue Haemorrhagic Fever in Kariadi Hospital, Semarang, Central Jawa. (laporan pendahuluan). Diajukan di KONIKA X, Bukittinggi: 1996.
30. Soemarmo, Talogo W, Asrin A, Isnuhandoyo B, Sahudi A. Failure of Hydrocortisone to affect outcome in Dengue Shock Syndrome. Paediatrics 1982; 69: 45.
31. Tassniyom S, Vasanawathana S, Dhiensiri T, Nisalak A, Chirawatkul A. Failure of carbazochrome sodium sulfonat (AC-17) to prevent dengue vascular permeability or shock: A randomized, controlled trial. J. Pediatr 1997; 131: 525-528.
32. Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies, a practical manual. Geneva: WHO, 1991.
33. Irawan PW. Penelitian Prognosis. Dalam: Clinical Epidemiology and Biostatistics Unit. Pelatihan metodologi penelitian. Semarang: FKUNDIP, 1998; 20-31.
34. Tatty ES, Budhy S, Soemantri, Atmodjo D, Winarno. Albumin penderita demam berdarah dengue berat di PICU RS Dr. Kariadi, Semarang (laporan pendahuluan). Diajukan di KONIKA VII, Jakarta : September, 1987.