

616.921  
sup  
8 4  
0



**GANGGUAN FUNGSI HATI  
PADA DEMAM BERDARAH DENGUE (DBD)**

**MOH. SUPRIATNA TS**

**TESIS**

**Disusun untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Dokter Spesialis Anak  
Program Pendidikan Dokter Spesialis I**

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

**2004**

Penelitian ini dilakukan di  
Bagian Ilmu Kesehatan Anak / SMF Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RS Dr. Kariadi Semarang  
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Dokter Spesialis Anak


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

Disetujui untuk diajukan  
Semarang, 24 Juni 2004

Mengetahui Ketua Bagian Mengetahui Ketua Program Studi PPDS-I  
Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP

  
Dr. Kamilah Budhi Rahardjani, SpA(K)  
NIP: 130 354 868



  
Dr. Hendriani Selina, SpA, MARS  
NIP: 140 090 543

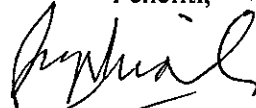
UPT-PUSTAK-UNDIP	
No. Daft:...	3647/FT/FR
Tgl. ....	26 Juni 2004

## HALAMAN PENGESAHAN

1. Judul penelitian : Gangguan Fungsi Hati pada Demam Berdarah Dengue (DBD)
2. Ruang lingkup : Ilmu Kesehatan Anak
3. Pelaksana penelitian
  - a. Nama : dr. Mohamad Supriatna Toto Saputra
  - b. Jabatan : Peserta PPDS I Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
4. Subyek penelitian : Penderita demam berdarah dengue yang dirawat Di Bagian IKA/SMF Kesehatan Anak FK UNDIP/RS Dr. Kariadi Semarang
5. Tempat penelitian : Instalasi Rawat Jalan, Instalasi Rawat Darurat, Instalasi Rawat Inap C1L1 HND dan C1L2, Instalasi Rawat Intensif SMF Kesehatan Anak RS Dr.Kariadi Semarang dan rumah tinggal sampel
6. Pembimbing : Dr. dr. Tatty Ermin Setiati, SpA(K).  
Prof. Dr. dr. Agustinus Soemantri, SpA(K), SSI.
7. Lama penelitian : 12 bulan
8. Sumber biaya : Biaya sendiri dan biaya *Collaboration study on Dengue Hemorrhagic Fever Between Indonesia-Netherlands*

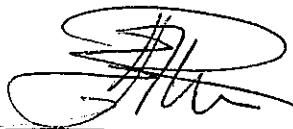
Semarang, 22 Juni 2004

Peneliti,



dr. Moh. Supriatna TS

Disetujui Pembimbing I



Dr.dr.Tatty Ermin Setiati, SpA(K)  
NIP: 140 061 237

Disetujui Pembimbing II



Prof.Dr.dr. Agustinus Soemantri, SpA(K), SSI  
NIP: 130 237 480

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Alloh SWT karena hanya dengan izin, petunjuk, rahmat dan hidayah-Nya laporan penelitian ini yang berjudul **Gangguan Fungsi Hati pada Demam Berdarah Dengue (DBD)** dapat diselesaikan. Shalawat dan salam semoga senantiasa tercurah kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW.

Tidak ada satu usaha apapun dapat terlaksana tanpa bantuan orang lain. Oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini.

Pertama kali penulis ucapkan terima kasih kepada Prof. Ir. Eko Budihardjo, MSc selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang beserta jajarannya yang telah memberikan ijin bagi penulils untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Prof. dr. Kabulrachman, SpKK selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro beserta jajarannya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis uhtuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada dr. Gatot Suharto, MKes, MMR selaku Direktur Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang beserta jajarannya yang telah memberikan ijin bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter

Spesiali I Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran di Bagian Ilmu Kesehatan Anak/SMF Kesehatan Anak di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada dr. Kamilah Budhi Rahardjani, SpA(K) selaku Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RS Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesiali I Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada dr. Hendriani Selina, SpA, MARS selaku Ketua Program Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis I Kesehatan Anak FK UNDIP Semarang yang telah memberikan kesempatan dan bimbingan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang.

Kepada yang terhormat Dr. dr. Tatty Ermin Setiati, SpA(K), secara khusus penulis sampaikan ucapan terima kasih yang dalam sebagai Pembimbing I atas segala bimbingan, arahan, wawasan dan motivasi dalam menyelesaikan penelitian serta penghargaan setinggi-tingginya selaku peneliti utama dan ketua tim atas kepercayaannya untuk mengikutsertakan penulis sebagai anggota tim *Collaboration Study on Dengue Hemorrhagic Fever Between Indonesia-Netherlands* sehingga penulis dapat mengambil salah satu topik yang menjadi judul penelitian ini dan diijinkan melengkapi datanya.

Kepada yang terhormat Prof. Dr. dr. Agustinus Soemantri, SpA(K), Ssi(Stat). selaku Pembimbing II penulis sampaikan terima kasih yang dalam atas kesediaannya meluangkan waktu untuk membimbing, mengarahkan, serta membuka wawasan pikiran penulis dalam menyempurnakan penelitian.

Penghargaan yang tinggi dan ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada yang terhormat Dra. Atik Mawarni, MKes selaku pembimbing metodologi dan statistik atas bimbingan dan arahan yang sangat bermanfaat dalam menyelesaikan penelitian ini.

Penghargaan yang tinggi dan ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada para guru besar dan para guru staf pengajar kami yang terhormat di Bagian / SMF Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS Dr. Kariadi Semarang atas segala bimbingan dan arahan selama proses pendidikan.

Kepada seluruh teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I atas segala kerja sama, saling mengisi dan memotivasi penulis sampaikan terima kasih. Secara khusus penulis sampaikan rasa terima kasih kepada anggota Tim Penelitian Demam Berdarah Dengue: dr. A. Susanto Nugroho, SpA, dr. Fauzia Arih N, SpA, dr. Endang Sulistyowati, SpA, dr. Pudjiati, dr. Sri Priyantini, dr. Eni Sulistyorini, dr. Fitri Hartanto, dr. Tripni Prihutomo, dr. Anastasia Ratnaningsih, dr. Noor Alifah dan dr. Azizah Retno Kustiyah.

Kepada rekan-rekan dari Laboratorium Bioteknologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro: dr. Kis Djamiatun, MSc., Sdri. Dwi Kustiani, Sdri. Lusi Suwarsih dan Sdri. Wiwik Lestari serta rekan-rekan dari Laboratorium Patologi Klinik RS Dr. Kariadi: Sdr. Agus Kismono dan Sdr. Supriyanto penulis sampaikan terima kasih atas kerja sama dan dukungannya.

Untuk istriku tercinta dr. Prima Gestylania Rachma Hidayati dan anak – anakku terkasih Afkar Nabila Rahma Hidayati dan si “Gendut” Namira Adena

terima kasih yang tak terhingga atas segala cinta, kasih sayang, pengertian, dorongan, serta do'a yang tulus sehingga penelitian dapat diselesaikan. Kepada Ibunda tercinta Oyoh Sukariyah (almh) dan Ayahanda tercinta Toto Mohamad Toyib (alm) yang telah membesarkan dan membimbing dengan penuh kasih dan sayang penulis ucapkan terima kasih yang sedalam - dalamnya, semoga senantiasa mendapat ampunan, ridlo, dan ditempatkan di syurga Jannatun Nai'm tempat yang mulia di sisi Allah SWT. Amin. Kepada Ibunda mertua Istrining Rahayu dan Ayahanda mertua Drs. Soemadji penulis ucapkan terima kasih yang dalam atas segala doa, serta dukungan material maupun spiritual. Semoga Ibunda dan Ayahanda mertua selalu berada dalam lindungan Allah SWT. Amin.

Penulis menyampaikan terima kasih kepada semua pihak untuk memberikan masukan dan sumbang saran atas penelitian ini sehingga dapat meningkatkan kualitas penelitian ini dan memberikan bekal bagi penulis untuk penelitian ilmiah di masa depan.

Akhirnya dari lubuk hati yang terdalam, penulis juga menyampaikan permintaan maaf kepada semua pihak yang mungkin telah mengalami hal yang kurang berkenan dalam berinteraksi dengan penulis selama penelitian ini. Semoga Alloh SWT senantiasa melimpahkan barokah, inayah, taufiq dan hidayahNya kepada kita semua. Amin.

Semarang, 22 Juni 2004

Moh. Supriatna TS

## DAFTAR ISI

Halaman Judul .....	i
Lembar Pengesahan .....	ii
Kata Pengantar .....	iv
Daftar Isi .....	viii
Daftar Tabel, Bagan dan Grafik .....	xii
Abstrak .....	xiv
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Perumusan Masalah .....	2
C. Tujuan Penelitian .....	3
D. Manfaat Penelitian .....	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....	4
A. Epidemiologi .....	4
B. Patogenesis Demam Berdarah Dengue .....	6
1. Virulensi virus .....	7
2. Makrofag/monosit .....	8
3. Efek infeksi virus dengue pada sel endotel .....	10
4. Infeksi virus dengue pada sel-sel sumsum tulang .....	13
5. Infeksi virus dengue pada sel hepar .....	14
6. Faktor endotoksin .....	16
C. Diagnosis .....	16
1. Manifestasi klinis .....	16

2. Pemeriksaan laboratorium .....	19
3. Kriteria diagnosis (WHO 1997) .....	21
D. Kerangka Teori dan Kerangka Konsep .....	24
1. Kerangka teori .....	24
2. Kerangka konsep .....	25
E. Hipotesis .....	26
1. Mayor .....	26
2. Minor .....	26
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN .....	27
A. Disain Penelitian .....	27
B. Tempat dan Waktu Penelitian .....	27
C. Populasi dan Sampel .....	27
1. Populasi .....	27
2. Kriteria inklusi dan eksklusi .....	28
3. Besar sampel .....	28
D. Identifikasi Variabel .....	29
1. Nama variabel .....	29
2. Definisi operasional variabel .....	30
E. Cara Kerja .....	34
1. Alur penelitian .....	34
2. Prosedur pengambilan dan pemeriksaan darah .....	35
F. Manajemen dan Analisis Data .....	35
1. Analisis deskriptif .....	36

2. Analisis analitik .....	36
G. Jadwal Penelitian .....	38
H. Pengeluaran Biaya .....	38
I. Etika Penelitian .....	39
J. Personil Penelitian .....	39
BAB IV. HASIL PENELITIAN .....	40
A. Gambaran Umum Penderita DBD .....	40
1. Jumlah sample .....	40
2. Karakteristik penderita saat masuk rumah sakit .....	41
B. Distribusi Penderita Berdasarkan Gejala , Tanda Klinis dan Data Laboratoris serta Hubungannya dengan Kejadian Syok Pada DBD .....	45
1. Distribusi penderita berdasarkan gejala klinis pada saat masuk dan hubungannya dengan kejadian syok pada DBD ....	45
2. Distribusi penderita berdasarkan tanda/manifestasi klinis pada saat masuk rumah sakit dan hubungannya dengan kejadian syok pada DBD .....	46
3. Distribusi penderita berdasarkan data laboratoris pada saat masuk rumah sakit dan hubungannya dengan kejadian syok pada DBD .....	48
C. Gangguan Fungsi Hati pada Penderita DBD .....	48
1. Hipotesis Mayor .....	48
2. Hipotesis Minor .....	51

BAB V. PEMBAHASAN .....	56
Gangguan Fungsi Hati pada Penderita DBD .....	59
A. Hipotesis Mayor	
Terdapat Perbedaan gangguan fungsi hati antara penderita Non SSD dan SSD .....	59
B. Hipotesis Minor	
Terdapat perbedaan nilai parameter gangguan fungsi hati antara hari pengamatan (hari ke-0, ke-3, dan ke-7) pada penderitanya Non SSD dan SSD .....	65
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN .....	68
A. Kesimpulan .....	68
B. Saran .....	69
PERSANTUNAN .....	70
DAFTAR PUSTAKA .....	71
LAMPIRAN-LAMPIRAN	

## DAFTAR BAGAN, TABEL DAN GRAFIK

### Daftar Bagan:

Bagan 1.	Spektrum penyakit dengue .....	18
Bagan 2.	Kerangka teori .....	24
Bagan 3.	Kerangka konsep .....	25
Bagan 4.	Jumlah penderita pada tiap hari pengamatan .....	40

### Daftar Tabel:

Tabel 1.	Nilai normal protein total dan albumin berdasarkan umur .....	32
Tabel 2.	Prosedur pengambilan dan pemeriksaan darah .....	35
Tabel 3.	Distribusi penderita berdasarkan jenis kelamin dan derajat DBD ..	42
Tabel 4.	Karakteristik Sampel Penderita DBD .....	43
Tabel 5.	Distribusi penderita berdasarkan jenis infeksi dan derajat DBD ..	45
Tabel 6.	Distribusi penderita berdasarkan gejala klinis pada saat masuk rumah sakit dan hubungannya dengan kejadian syok pada DBD ..	46
Tabel 7.	Distribusi penderita berdasarkan tanda klinis pada saat masuk rumah sakit dan hubungannya dengan kejadian syok pada DBD ..	47
Tabel 8.	Distribusi penderita berdasarkan data laboratoris pada saat masuk rumah sakit dan hubungannya dengan kejadian syok .....	48
Tabel 9.	Distribusi penderita berdasarkan nilai parameter fungsi hati dan derajat DBD pada tiap hari pengamatan .....	49
Tabel 10.	Perbedaan fungsi hati pada Non SSD dan SSD pada tiap hari pengamatan .....	51

Tabel 11.	Perbedaan nilai parameter gangguan fungsi hati dan kekuatan hubungannya dengan derajat DBD .....	52
Tabel 12.	Analisis <i>Repeated Measure</i> parameter gangguan fungsi hati antar hari pengamat pada Non SSD dan SSD .....	53

**Daftar Grafik:**

Grafik 1.	Distribusi penderita berdasarkan derajat DBD (WHO 1997) .....	41
Grafik 2.	Distribusi berdasarkan status gizi dan derajat DBD .....	44
Grafik 3.	Nilai bilirubin total .....	54
Grafik 4.	Nilai bilirubin direk .....	54
Grafik 5.	Nilai SGOT .....	54
Grafik 6.	Nilai SGPT .....	54
Grafik 7.	Nilai PT .....	55
Grafik 8.	Nilai APTT .....	55
Grafik 9.	Nilai protein total .....	55
Grafik 10.	Nilai albumin .....	55

## Gangguan Fungsi Hati pada Demam Berdarah Dengue

Supriatna M, Setiati TE, Mawarni A.\*, Soemantri AG.

Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP / RS Dr. Kariadi Semarang

\*Staf Pengajar Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat Program Pasca Sarjana UNDIP Semarang

### Abstrak

**Latar belakang:** Patogenesis infeksi virus dengue belum sepenuhnya diketahui. Disfungsi organ multipel dipertimbangkan sebagai penyebab kematian penting. Pada demam berdarah dengue (DBD) berat atau sindrom syok dengue (SSD), keterlibatan hati mungkin merupakan indikator prognosis penting.

**Tujuan:** Untuk mengetahui perbedaan gangguan fungsi hati pada penderita DBD tanpa syok (Non SSD) dan SSD.

**Metode:** Dari Februari 2001 sampai Februari 2002 dilakukan penelitian observasional di bangsal anak dan *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, Indonesia. Pasien-pasien berusia 3 – 14 tahun dengan diagnosis DBD atau SSD berdasarkan criteria WHO dilibatkan dilibatkan dalam penelitian ini. Kadar bilirubin, SGOT, SGPT, PT, APTT, protein total, dan albumin sebagai parameter gangguan fungsi hati diperiksa pada saat masuk rumah sakit, hari ke-2, dan hari-7 perawatan. Data dianalisis dengan uji *MANOVA*, *MANCOVA*, dan *repeated measure* menggunakan program *SPSS 11.5 for Windows*. Bermakna apabila  $p \leq 0,05$ .

**Hasil:** Didapatkan 100 penderita, terdiri dari 49 penderita Non SSD dan 51 penderita SSD. Hasil analisis *MANCOVA* menunjukkan terdapat perbedaan gangguan fungsi hati antara penderita Non SSD dan SSD pada saat masuk rumah sakit ( $F = 3,337$ ;  $p = 0,003$ ;  $\epsilon^2 = 0,273$ ), hari ke-2 ( $F = 2,316$ ;  $p = 0,029$ ;  $\epsilon^2 = 0,205$ ), dan hari ke-7 pengamatan ( $F = 2,190$ ;  $p = 0,041$ ;  $\epsilon^2 = 0,226$ ). Pada saat masuk terdapat perbedaan bermakna nilai SGOT ( $F = 8,894$ ;  $p = 0,004$ ), SGPT ( $F = 6,324$ ;  $p = 0,014$ ), PT ( $F = 4,448$ ;  $p = 0,038$ ), APTT ( $F = 6,449$ ;  $p = 0,013$ ), protein total ( $F = 16,801$ ;  $p < 0,001$ ), dan albumin ( $F = 15,821$ ;  $p < 0,001$ ). Pada hari ke-2 terdapat perbedaan bermakna nilai SGOT ( $F = 3,328$ ;  $p = 0,024$ ), protein total ( $F = 3,868$ ;  $p = 0,053$ ), dan albumin ( $F = 11,585$ ;  $p = 0,001$ ). Pada hari ke-7, terdapat perbedaan bermakna nilai bilirubin direk ( $F = 9,509$ ;  $p = 0,003$ ). Menggunakan analisis *repeated measure*, diperoleh perbedaan bermakna nilai bilirubin total, SGOT, SGPT, APTT, protein total, dan albumin ( $p < 0,05$ ), tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna nilai bilirubin direk dan PT ( $p > 0,05$ ). Perubahan nilai parameter gangguan fungsi hati menunjukkan pola dan kinetik berbeda antara penderita Non SSD dan SSD. Beberapa parameter fungsi hati berhubungan bermakna dengan derajat penyakit.

**Kesimpulan:** Terdapat perbedaan gangguan fungsi hati antara penderita Non SSD dan SSD pada tiap hari pengamatan berdasarkan pemeriksaan parameter fungsi hati. Sejak beberapa parameter fungsi hati menunjukkan pola dan kinetik yang berbeda antara penderita Non SSD dan SSD, gabungan (kombinasi) parameter-parameter tersebut dapat dijadikan sebagai indikator prognosis derajat penyakit.

**Kata kunci:** gangguan fungsi hati, demam berdarah dengue, sindrom syok dengue.

## Liver Dysfunction in Dengue Hemorrhagic Fever

Supriatna M, Setiati TE, Mawarni A\*, Soemantri AG.  
Child Health Department, Faculty of Medicine, Diponegoro University /  
Dr.Kariadi Hospital Semarang

\*Educational staff of Magisterial Public Health Science of Post Graduate Program  
Diponegoro University Semarang

### Abstract

**Background:** The pathogenesis of severe dengue virus infections is not completely understood. Multiple organ dysfunctions are considered to be an important cause of death. In severe Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) or Dengue Shock Syndrome (DSS), liver involvement may be an important prognostic indicator.

**Objective:** To define differences of liver dysfunction between DHF / Non DSS and DSS patients.

**Methods:** From February 2001 until February 2002 we performed an observational study on the pediatric ward and Pediatric Intensive Care Unit (PICU) of the Dr. Kariadi Hospital, Semarang, Indonesia. Patients, aged 3 – 14 years old, with DHF or DSS according to WHO criteria were enrolled in this study. Bilirubin, SGOT, SGPT, PT, APTT, total protein, and albumin value as parameters of liver function disorder were examined on day of admission, day-2, and day-7. Data were analyzed using MANOVA, MANCOVA, and repeated measure with SPSS 11.5 for Windows soft ware. A P-value  $\leq 0.05$  was considered to indicate significance.

**Results:** One hundred patients were included in our analysis and consisted of 49 Non DSS and 51 DSS patients. Using MANCOVA analysis, there was a significant difference of liver dysfunction between Non DSS and DSS patients on day of admission ( $F = 3.337$ ;  $p = 0.003$ ;  $\epsilon^2 = 0.273$ ), day-2 ( $F = 2.316$ ;  $p = 0.029$ ;  $\epsilon^2 = 0.205$ ), and day-7 observation ( $F = 2.190$ ;  $p = 0.041$ ;  $\epsilon^2 = 0.226$ ). On day of admission, there was a significant difference of SGOT ( $F = 8.894$ ;  $p = 0.004$ ), SGPT ( $F = 6.324$ ;  $p = 0.014$ ), PT ( $F = 4.448$ ;  $p = 0.038$ ), APTT ( $F = 6.449$ ;  $p = 0.013$ ), total protein ( $F = 16.801$ ;  $p < 0.001$ ), and albumin ( $F = 15.821$ ;  $p < 0.001$ ). On day-2, there was a significant difference of SGOT ( $F = 3.328$ ;  $p = 0.024$ ), total protein ( $F = 3.868$ ;  $p = 0.053$ ), and albumin ( $F = 11.585$ ;  $p = 0.001$ ). On day-7, there was a significant difference of direct bilirubin ( $F = 9.509$ ;  $p = 0.003$ ). Using *repeated measure* analysis, a significant difference of total bilirubin, SGOT, SGPT, APTT, total protein, and albumin ( $p < 0.05$ ) was found, but no significant difference of direct bilirubin and PT ( $p > 0.05$ ). The alteration of liver function disorder parameters showed different pattern and kinetic between Non DSS and DSS patients. Several liver function parameters are significantly associated with severity.

**Conclusion:** There was significant difference in liver dysfunction between Non DSS and DSS patients during hospitalization measured by several liver function parameters. Since several liver function parameters showed different pattern and kinetic between Non DSS and DSS patients the combination of parameters may serve as prognostic indicators of disease severity.

**Keywords:** liver dysfunction, dengue hemorrhagic fever, dengue shock syndrome

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Patogenesis demam berdarah dengue (DBD) dan sindrom syok dengue (SSD) masih kontroversial. Terdapat dua teori yang sering dianut untuk menerangkan patogenesis yang terjadi pada DBD dan SSD. Teori yang diketahui paling banyak diterima adalah infeksi sekunder atau hipotesis *immune enhancement*. Hipotesis ini menyatakan bahwa pasien yang mengalami infeksi sekunder dengan virus dengue heterologus melalui proses *antibody-dependent enhancement* (ADE) secara bermakna berisiko menderita DBD atau SSD. Teori yang kedua adalah mutasi genetik virus yang menyebabkan peningkatan replikasi virus dan viremia, peningkatan replikasi virulensi virus dan potensi menimbulkan wabah.<sup>1,2,3,4</sup>

Pada umumnya untuk mengetahui patogenesis suatu penyakit harus lebih dahulu diketahui *port d'entrée* mikro organisme tersebut in vivo dan apa organ target sasaran.<sup>4,5</sup> Dari beberapa studi diduga bahwa sel Kupffer hati merupakan salah satu sel target infeksi virus dengue.<sup>4,5,6,7</sup>

Jejas pada hepar baik berupa gejala klinis maupun laboratoris merupakan bukti keterlibatan hepar dalam patogenesis DBD atau SSD. Pada umumnya terjadi pembesaran hati (hepatomegali) walaupun tidak selalu harus ditemukan.<sup>1,2,3,8</sup> Tes fungsi hati pada penderita DBD menunjukkan adanya

peningkatan kadar serum transaminase (alanin aminotrasferase/ALT dan aspartat aminotransferase/AST), walaupun kadar serum bilirubin (total, direk dan indirek) masih dalam batas normal.<sup>4,9,10</sup> Pada otopsi ditemukan adanya degenerasi sel hepar pada daerah sentrilobuler dan midzonal serta adanya *Councilman bodies*.<sup>4,10</sup>

Di lain pihak, berbagai keadaan yang menyebabkan hipoksemia atau anoksia seperti syok pada SSD, perdarahan, dan trombosis dapat merupakan penyebab terjadinya peningkatan kadar serum transaminase. Faktor mana yang lebih berperan sebagai penyebab terjadinya gangguan fungsi hepar belum sepenuhnya dimengerti.

## **B. Perumusan Masalah**

1. Apakah terdapat perbedaan gangguan fungsi hati antara penderita Non SSD dan SSD ?
2. Apakah terdapat perbedaan nilai parameter gangguan fungsi hati antara penderita Non SSD dan SSD ?
3. Apakah terdapat perubahan nilai parameter gangguan fungsi hati antara penderita Non SSD dan SSD dalam perjalanan penyakitnya ?
4. Seberapa besar kekuatan hubungan derajat DBD terhadap gangguan parameter fungsi hati ?

### **C. Tujuan Penelitian**

#### **1. Tujuan umum :**

Mengetahui perbedaan gangguan fungsi hati pada penderita Non SSD dan SSD.

#### **2. Tujuan khusus :**

- a. Mengetahui perbedaan nilai parameter gangguan fungsi hati pada penderita Non SSD dan SSD.
- b. Mengetahui perubahan nilai parameter gangguan fungsi hati pada penderita Non SSD dan SSD dalam perjalanan penyakitnya.
- c. Mengetahui kekuatan hubungan derajat DBD dengan gangguan parameter fungsi hati.

### **D. Manfaat Penelitian**

#### **1. Praktis dan pelayanan**

Dengan menjawab permasalahan yang ada, dapat memperbaiki pengelolaan SSD dan mencegah perburukan selanjutnya, sehingga diharapkan dapat menurunkan angka kematian dan kecacatan penderita DBD/SSD.

#### **2. Bidang Iptek (ilmu pengetahuan dan teknologi)**

Meningkatkan pengetahuan patogenesis DBD, khususnya mengenai gangguan fungsi hati pada DBD.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Epidemiologi

Infeksi virus dengue merupakan penyakit yang tersebar di seluruh dunia, ditularkan melalui gigitan serangga dengan peningkatan angka kejadian di daerah tropis, Asia, Afrika, Amerika Tengah dan Selatan. Hal ini disebabkan oleh peningkatan distribusi geografis virus dan peningkatan intensitas transmisi virus dengue oleh nyamuk *Aedes aegypti*, kepadatan penduduk, keadaan daerah pemukiman di bawah standar kesehatan, dan peningkatan transportasi modern yang meningkatkan transmisi virus dengue, serta adanya fenomena gunung es.<sup>1,12,13</sup>

Faktor lain adalah tidak efektifnya pemberantasan nyamuk terutama di daerah endemis. Kurangnya tenaga sumber daya manusia yang memahami dan ahli dalam hal pencegahan dan pemberantasan penyakit yang ditularkan vektor, merupakan masalah infra struktur kesehatan masyarakat.<sup>1,12,13</sup>

Demam berdarah dengue sering menyerang anak dibawah usia 15 tahun dan merupakan penyebab kematian dengan jumlah yang bermakna.<sup>1,12</sup> Angka kejadian di Indonesia sejak pertama kali ditemukan di Surabaya (1968) dan di Jakarta (1969) semakin meningkat jumlah dan daerah penyebarannya. *Incident Rate* (IR) per 100.000 penduduk meningkat dari tahun ke tahun. Pada tahun 1968 : IR 0,05; tahun 1978 : 4,9; tahun 1983 :

8,65; tahun 1988 : 27,96; tahun 1995 : 18,41. Peningkatan tersebut dapat disebabkan penurunan kekebalan setiap 5 tahun, atau mutasi virus setiap 5 tahun, atau setiap 5 tahun muncul strain baru yang lebih virulen atau peningkatan pelaporan (*surveillance*).<sup>14,15</sup>

Di Indonesia, walaupun angka kesakitan rata – rata cenderung meningkat (dari 2 penderita pada tahun 1968 menjadi 227 pada tahun 1995), angka kematian (case fatality rate / CFR) secara drastis menurun dari 41,3 % pada tahun 1968 menjadi 3 % pada tahun 1984.<sup>14</sup>

Angka kematian DBD yang dirawat di rumah sakit masih cukup tinggi, yaitu 5 – 15 % terutama di rumah sakit rujukan. Antara tahun 1988 – 1994 kasus SSD merupakan 16 – 40 % kasus yang dirawat dengan kematian 5,7 – 50 % atau 3 – 10 kali lebih tinggi dari pada yang tidak syok.<sup>14, 15</sup>

Di berbagai rumah sakit di Indonesia angka kejadian SSD 11,2 – 42,8 % dari jumlah DBD. Angka kematian sampai saat ini masih tinggi. Di RSUP Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta angka kematian SSD 20 –26 %, di RS Dr. Sutomo 16 – 20 %, RSUP Dr. Kariadi 26 % (1996) dan RS Pirngadi Medan 60 %.<sup>16</sup>

Di RSUP Dr. Kariadi angka kematian DBD yang dirawat pada tahun 1997 – 1998 adalah 4 % (dari 701 penderita). DBD berat yang dirawat di ruang perawatan intensif anak PICU RSUP Dr. Kariadi sebanyak 14,4 % dengan angka kematian mencapai 53,19 %.<sup>16</sup>

## B. Patogenesis Demam Berdarah Dengue

Patogenesis DBD masih kontroversial dan belum dapat diketahui secara jelas. Terdapat dua teori yang sering dikemukakan dan yang paling banyak dianut dalam patogenesis DBD dan SSD adalah hipotesis infeksi sekunder oleh virus yang heterologus (*secondary heterologous infection*). Hipotesis ini menyatakan bahwa pasien yang mengalami infeksi kedua kalinya dengan serotipe virus dengue yang heterolog akan mempunyai resiko yang lebih besar untuk menderita DBD dan SSD. Antibodi heterolog yang telah ada sebelumnya akan mengenali virus lain yang menginfeksi dan kemudian membentuk kompleks antigen antibodi yang kemudian berikatan dengan Fc reseptor dari membran sel leukosit, terutama makrofag. Oleh karena antibodi heterolog, maka virus tidak dinetralisasikan oleh tubuh sehingga akan bebas melakukan replikasi dalam sel makrofag. Dihipotesiskan juga mengenai *antibody dependent enhancement* (ADE), suatu proses yang akan meningkatkan infeksi dan replikasi virus dengue di dalam sel mononuklear. Sebagai respon terhadap infeksi tersebut, terjadi sekresi mediator vasoaktif yang berakibat terjadinya peningkatan permeabilitas pembuluh darah, sehingga mengakibatkan keadaan hipovolemia dan syok.<sup>1,2,3,4</sup>

Hipotesis kedua, menyatakan bahwa virus dengue seperti juga virus binatang lain, dapat mengalami perubahan genetik akibat tekanan sewaktu virus mengadakan replikasi baik pada tubuh manusia maupun tubuh nyamuk. Ekspresi fenotipik dari perubahan genetik dalam genom virus dapat

menyebabkan peningkatan replikasi virus dan viremia, peningkatan virulensi, dan mempunyai potensi untuk menimbulkan wabah.<sup>1,2,3,4</sup>

Pandangan lain mengenai patogenesis DBD atau SSD berdasarkan bahwa patogenesis harus dimulai dari identifikasi sel atau tipe sel yang mendukung timbulnya infeksi secara *in vivo* (*port d'entrée*) serta mekanisme virus mengikat sel target.<sup>3,4,5,7,17</sup> Sel yang merupakan target infeksi virus dengue pada manusia belum diketahui secara tepat. Secara *in vitro*, beberapa penelitian dilakukan pada beberapa jenis sel. Bahkan, ada yang mendeteksi kemungkinan adanya reseptor khusus virus dengue pada sel tertentu.<sup>4,7,17</sup> Beberapa jenis sel yang diketahui mungkin merupakan sel target infeksi virus dengue adalah monosit/makrofag, sel endotel, sel Kupffer, sel hepar, dan sel - sel sumsum tulang.<sup>3,4,5,7,17</sup>

## 1. Virulensi virus

Virus dengue merupakan keluarga dari Flaviviridae dengan empat serotipe (Dengue/DEN 1, 2, 3, dan 4). Virion terdiri dari genom RNA *single stranded* dikelilingi oleh nukleokapsid, dengan berat molekul  $4 \times 10^6$  yang dilindungi oleh *envelope lipid* mengandung dua protein : envelope protein (E) dan membran protein (M).<sup>18</sup>

Sebagai mikroorganisme intraseluler, virus dengue memerlukan asam nukleat untuk bereplikasi sehingga mengganggu sintesis protein sel pejamu, dan mengakibatkan kerusakan dan kematian sel pejamu. Kapasitas virus untuk mengakibatkan penyakit pada pejamu disebut virulensi. Perbedaan manifestasi klinis demam dengue, DBD dan SSD

mungkin disebabkan oleh varian-varian virus dengue dengan derajat virulensi yang berbeda – beda.<sup>19</sup>

Serotipe DEN 2 lebih banyak menyebabkan syok dan DEN 3 sering dapat diisolasi pada DBD berat dibandingkan dengan serotipe DEN 1 dan DEN 4. Secara epidemiologis di Indonesia ditemukan keempat serotipe dan paling banyak adalah serotipe DEN 3 dan DEN 2. Pada kasus berat dan fatal sering dihubungkan dengan DEN 3.<sup>20</sup>

## 2. Makrofag/monosit

Berdasarkan hipotesis ADE maka monosit atau makrofag berperan sebagai sel target. Kesulitan mendeteksi antigen virus dengue pada tipe-tipe sel lain pada penderita DBD makin memperkuat hal ini. Beberapa penelitian mendukung bahwa sel fagosit mononuklear berperan penting pada infeksi virus dengue. Antibodi pre-infeksi dalam tubuh penderita berikatan dengan virus dengue membentuk suatu kompleks imun.<sup>1,2,3,4,5</sup> Domain Fc antibodi tersebut yang menjadi perantara pengikatan ke sel-sel yang mengekspresikan reseptor Fc seperti monosit atau makrofag sehingga berturut-turut terjadilah fusi, internalisasi, dan infeksi.<sup>4</sup>

Secara *in vivo*, antibodi pada infeksi dengue mempunyai 2 peran yang berbeda, yaitu *enhancing antibody* dan *neutralizing antibody*. *Enhancing antibody* merupakan kelompok monoklonal reaktif yang tidak mempunyai sifat menetralisasi, tetapi memacu replikasi virus yang diduga berperan dalam patogenesis DBD atau SSD. *Neutralizing antibody* dapat menetralisasi secara spesifik tanpa disertai daya memacu replikasi virus.

Antibodi non-neutralisasi yang dibentuk pada infeksi primer akan menyebabkan terbentuknya kompleks imun pada infeksi sekunder dengan akibat memacu replikasi virus. Teori ini pula yang mendasari pendapat bahwa infeksi sekunder virus dengue oleh serotipe yang berbeda cenderung mengakibatkan manifestasi berat. Dasar utama hipotesis tersebut adalah meningkatnya reaksi imunologi (*the immunological enhance-ment hypotesis*) yang berlangsung sebagai berikut :<sup>3,19,21</sup>

- a. Sel fagosit mononuklear, yaitu monosit, makrofag, histiosit, dan sel Kupffer, merupakan tempat utama infeksi virus dengue primer.
- b. *Non-neutralizing antibody*, baik yang bebas dalam sirkulasi maupun yang melekat pada sel, bertindak sebagai reseptor spesifik untuk melekatnya virus dengue pada permukaan sel fagosit mononuklear. Mekanisme pertama ini disebut mekanisme aferen.
- c. Virus dengue kemudian akan bereplikasi dalam sel fagosit mononuklear yang telah terinfeksi.
- d. Selanjutnya, sel monosit yang mengandung kompleks imun akan menyebar ke usus, hati, limpa, dan sumsum tulang. Mekanisme ini disebut mekanisme eferen. Parameter perbedaan yang terjadinya DBD dengan dan tanpa syok adalah jumlah sel yang terinfeksi.
- e. Sel monosit yang telah teraktivasi akan mengadakan interaksi dengan sistem komplemen, dengan akibat dilepaskannya mediator-mediator yang mempengaruhi permeabilitas kapiler dan mengaktivasi sistem koagulasi. Mekanisme ini disebut mekanisme efektor.

### 3. Efek infeksi virus dengue pada sel endotel

Berdasarkan hipotesis infeksi virus dengue pada sel target, manifestasi vaskuler yang menonjol pada infeksi dengue, termasuk rash eritematus pada demam dengue, rash hemoragik pada DBD, dan kolaps kardiovaskuler pada DSS menunjukkan tropisme virus dengue pada sistem vaskuler serta mendukung bahwa virus dengue bersifat endoteliotropik.<sup>4</sup>

Mekanisme keterlibatan sel endotel dalam patogenesis DBD/DSS masih belum jelas. Jika berdasarkan teori infeksi sekunder, maka kebocoran vaskular disebabkan oleh adanya peningkatan permeabilitas vaskuler akibat sitokin dan mediator kimia yang dilepas selama respon imun penderita terhadap infeksi virus dengue. Tetapi berdasarkan teori apoptosis, proses kematian sel bukan akibat virulensi virus secara langsung melainkan replikasi virus dengue memacu sinyal apoptosis dan menyebabkan kematian sel.<sup>4</sup>

#### a. Virus dengue menginduksi vaskulopati

Karakteristik utama dari DBD atau SSD dan indikator terbaik untuk menentukan derajat DBD adalah kebocoran plasma (*plasma leakage*). Kebocoran plasma disebabkan oleh terjadinya peningkatan permeabilitas kapiler yang difus dengan manifestasi berupa hemokonsentrasi, efusi pleura, atau asites. Biasanya terjadi pada hari ke-3 sampai hari ke-7 sakit. Kebocoran plasma terjadi secara

sistematik, berjalan cepat, tetapi akan membaik dalam 1 – 2 hari pada pasien yang mendapatkan resusitasi cairan yang memadai.<sup>19</sup>

Perubahan fungsi endotel kemungkinan disebabkan oleh efek pelepasan sitokin atau mediator pada infeksi virus dengue. Secara in vitro, virus dengue dapat menginfeksi sel endotel yang menimbulkan produksi sitokin dan kemokin seperti IL-6, IL-8, dan peningkatan RANTES (*Regulated on Activated T Cell Expressed and Secreted*) meliputi sel monosit, sel T, sel NK, eosinofil, basofil, dendrit.<sup>19,22</sup>

Infeksi virus dengue pada sel endotel mampu mengaktivasi komplemen dan menginduksi ekspresi molekul adhesi seperti ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecul – 1*). Molekul adhesi berfungsi mengatur jalannya sel inflamasi menuju jaringan sasaran. Sitokin tertentu memberikan sinyal komunikasi antara sel endotel dan leukosit, yaitu IL – 1, *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- $\alpha$ ), IL – 4, IL – 8, dan INF  $\gamma$  (merangsang sintesis molekul adhesi). Ekspresi ICAM-1 bersama-sama dengan produksi kemokin IL-8 dan RANTES mengakibatkan peningkatan permeabilitas vaskuler dan pelepasan trombospondin yang merupakan petanda kerusakan sel endotel.<sup>19,23</sup>

Karena sel endotel mempunyai peranan penting dalam mempertahankan hemostasis, kerusakan endotel yang disebabkan oleh infeksi virus dengue akan merubah keseimbangan prokoagulan-antikoagulan sel endotel dan meningkatnya tendensi perdarahan.

Sekuestrasi trombosit karena aktivasi sel endotel juga memberikan kontribusi terjadinya trombositopenia.<sup>19</sup>

Trombositopenia sering sekali terjadi dalam perjalanan penyakit virus, dan mengakibatkan gangguan hemostasis dan perdarahan. Diasumsikan trombositopenia adalah suatu proses imunologis. Mekanismenya adalah menurunnya trombopoiesis dan meningkatnya konsumsi trombosit yang berakibat terjadinya trombositopenia atau trombositopati. *Injury* endotel oleh virus menyebabkan adhesi dan konsumsi trombosit meningkat.<sup>3,19</sup>

Manifestasi perdarahan yang diinduksi infeksi virus dengue, abnormalitas vaskuler-trombosit sering terjadi, tetapi pada perjalanan penyakit yang berat, perdarahan masif dan pembekuan intravaskuler menyeluruh (PIM) dapat terjadi.<sup>19</sup>

b. Virus dengue menginduksi koagulopati

Pada manifestasi perdarahan yang diinduksi oleh infeksi virus dengue, abnormalitas trombosit-vaskuler lebih umum dijumpai, tetapi pada perjalanan penyakit yang berat dapat terjadi pembekuan intravaskuler menyeluruh (PIM).

Hemostasis terjadi akibat keseimbangan antara koagulasi dan fibrinolisis. Sistem koagulasi dapat teraktivasi melalui jalur intrinsik maupun ekstrinsik untuk membentuk trombin yang merubah fibrinogen menjadi fibrin. Sistem fibrinolitik, di lain pihak, dapat mengurai fibrin menjadi *fibrin degradation product* (FDP). Sistem

fibrinolitik terdiri dari plasminogen yang merupakan proenzim yang dapat diaktifkan menjadi enzim plasmin aktif oleh beberapa aktivator plasminogen. Aktivator plasminogen endogen yang utama adalah *tissue-type plasminogen activator* (tPA). *Plasminogen activator inhibitor* (PAI-1) yang diproduksi trombosit, sel hepar, dan sel endotel merupakan inhibitor tPA utama. Pada umumnya pemicu aktivasi koagulasi suatu fibrinolisis sekunder dapat secara cepat dihentikan secara cepat dengan dilepaskannya sejumlah besar PAI-1.<sup>23</sup>

Pemanjangan dari masa parsial tromboplastin dan masa protrombin (PT) menunjukkan aktivasi jalur intrinsik dan ekstrinsik dari kaskade koagulasi. Banyak faktor yang berperan pada gangguan koagulasi pada infeksi virus dengue termasuk *vasculer injury*, aktivasi trombosit, kompleks imun dan sitokin.<sup>19</sup>

#### **4. Infeksi virus dengue pada sel – sel sumsum tulang**

Secara klinis, kasus-kasus DBD/SSD sering disertai fenomena netropenia dan trombositopenia yang bersifat sementara, sehingga diduga sumsum tulang merupakan target infeksi virus dengue. Biopsi pada sumsum tulang pada tahap dini penyakit menunjukkan adanya hiposeluler. Pada stadium ini, sering terdeteksi antigen virus dengue.

Penelitian *in vitro* menggunakan kultur sumsum tulang menunjukkan adanya dua tipe sel stroma sumsum tulang yang

mengandung antigen virus dengue. Tipe sel yang pertama relatif kecil dan bulat dengan ukuran sekitar 25 $\mu$ m. Pada sel tipe ini antigen virus dengue dideteksi sebagai massa atau inklusi sitoplasma yang menunjukkan adanya fagositosis. Sel tipe yang lain relatif berukuran lebih besar (lebih dari 100 $\mu$ m) dan berbentuk mirip fibroblas. Pada sel tipe kedua ini, antigen virus dengue tersebar di daerah perinuklear dan Golgi menunjukkan proses replikasi aktif virus. Sel tipe ini positif mengandung reseptor untuk *nerve growth factor* sesuai dengan sel yang diidentifikasi sebagai *adventitiul reticullar cells* (ARCs). Pada analisis protein membran, diduga protein sebesar 100 kDa terlibat dalam interaksi awal virus dengue dengan sel.<sup>4</sup>

##### **5. Infeksi virus dengue pada sel hepar**

Jejas pada hepar merupakan gejala klinis yang sering menyertai kasus-kasus berat DBD/SSD. Tes fungsi hati pada penderita DBD menunjukkan adanya peningkatan kadar transaminase serta kegagalan sintesis faktor XII. Pada otopsi, ditemukan adanya degenerasi sel hepar pada daerah sentrilobular dan midzonal serta adanya *Councilman bodies*. Antigen virus dengue dapat dideteksi pada sel-sel hepar, sel Kupffer, dan sel endotel vena sublobular hepar.

Terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa turunan sel hepatoma manusia (HepG2) mempunyai suseptibilitas terhadap virus dengue lebih besar dari pada sel Vero. Dalam penelitian tersebut, DEN 1 dapat menginfeksi dan bereplikasi dalam sel HepG2. Hal ini

menunjukkan adanya interaksi virus dengan sel hepar, sehingga memperkuat dugaan bahwa sel hepar merupakan target potensial virus dengue. Walaupun demikian penelitian ini gagal mengisolasi molekul seluler yang terlibat dalam pengikatan antara sel HepG2 dengan virus dengue. Selanjutnya menunjukkan bahwa replikasi virus dengue dalam sel hepatoma manusia mengakibatkan faktor transkripsi, produksi *RANTES chemokine* melalui *stress oxidative* dan aktivasi NF- $\kappa$ B, yang kemudian akan menginduksi kematian sel melalui apoptosis. RANTES sebagai suatu kemokin yang selanjutnya diketahui bahwa produksinya diinduksi oleh infeksi virus dengue bukan oleh virus lain pada sel hepar, mampu menarik limfosit dan sel NK pada daerah yang mengalami inflamasi. Mekanisme ini diduga terlibat dalam jejas sel hepar pada kasus DBD/SSD. Namun belum pasti diketahui apakah jejas sel hepar tersebut diakibatkan efek langsung dari replikasi virus dengue dalam sel hepar atau efek tidak langsung dari inflamasi karena adanya RANTES sebagai mediator sehingga perlu diteliti lebih lanjut. Keseimbangan antara eliminasi virus dengan kerusakan jaringan mungkin mempengaruhi derajat penyakitnya.<sup>4,19</sup>

Serum transaminase ditemukan mengalami peningkatan pada penderita DBD, dan terdapat korelasi antara kenaikan kadar AST dengan meningkatnya manifestasi perdarahan. Pada hepatitis virus dengue kadar AST lebih tinggi daripada ALT dengan rasio sekitar 1-1,5, sedangkan tipe

lain dari hepatitis terinduksi virus menunjukkan kadar ALT lebih tinggi daripada AST.<sup>19</sup>

## **6. Faktor endotoksin**

Syok pada DBD menyebabkan iskemia pada usus, dimana dapat terjadi traslokasi bakteri dari lumen usus ke dalam sirkulasi. Endotoksin sebagai komponen kapsul luar dari bakteri gram negatif akan mudah masuk ke dalam sirkulasi pada kejadian syok yang diikuti iskemia berat. Endotoksin akan mengaktivasi kaskade sitokin terutama TNF- $\alpha$  dan IL - 1. Telah dibuktikan oleh peneliti sebelumnya bahwa endotoksemia berhubungan erat dengan kejadian syok pada DBD. Pada DBD dengan syok terdapat 75 % endotoksemia dan yang tidak syok 50 %. Peneliti yang sama membuktikan bahwa TNF- $\alpha$  meningkat sejak awal perjalanan penyakit dan menurun setelah infeksi reda. IL-6 meningkat pada DBD dengan syok.

## **C. Diagnosis**

### **1. Manifestasi klinis**

Demam berdarah dengue merupakan penyakit akut yang ditandai dengan empat gejala klinik, yaitu demam tinggi, manifestasi perdarahan, hepatomegali, dan sering kali kegagalan sirkulasi. Patofisiologi yang penting dan menentukan derajat penyakit adalah terdapatnya kebocoran plasma dan kelainan hemostasis yang akan bermanifestasi sebagai

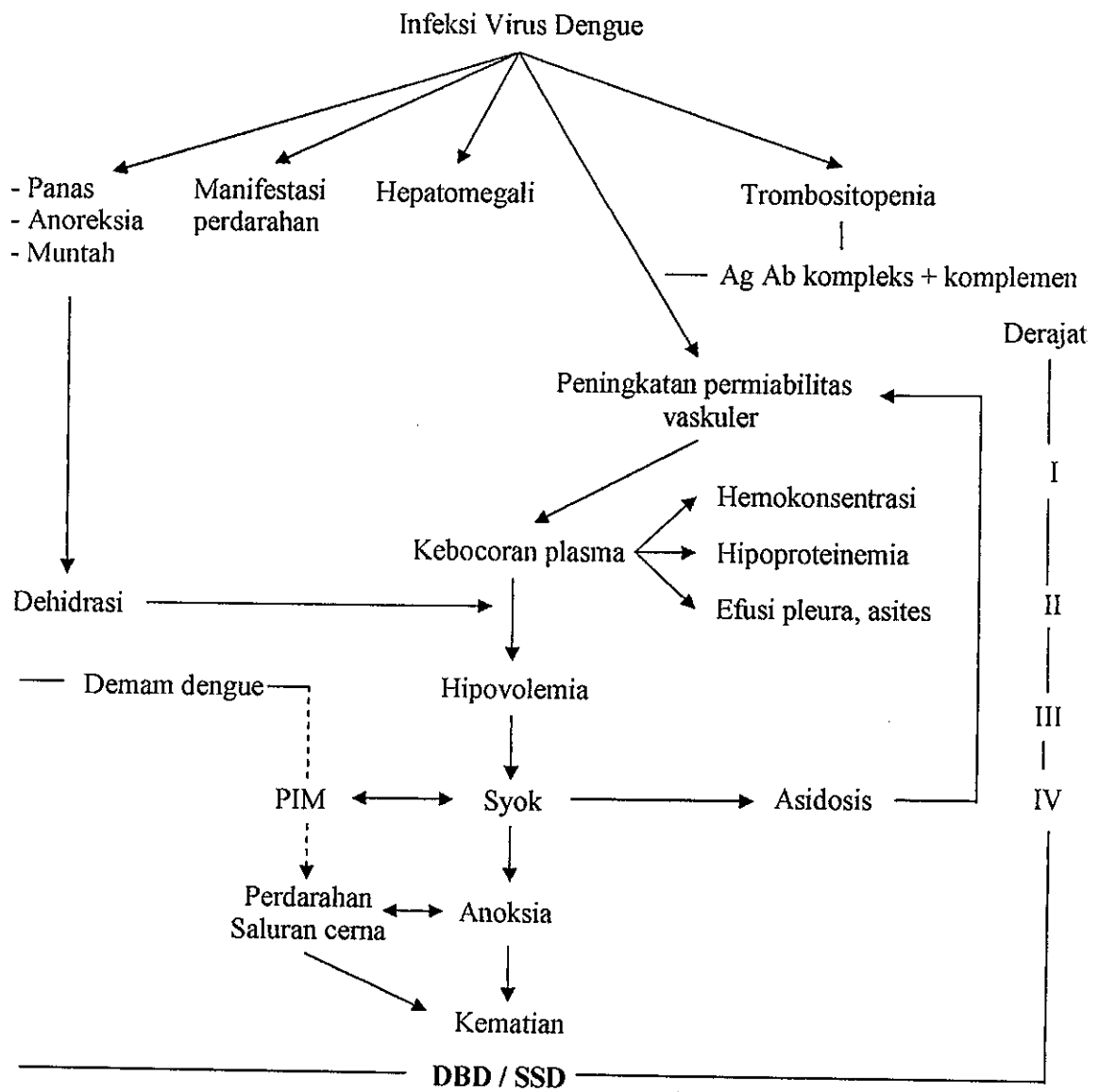
peningkatan hematokrit dan trombositopenia, kedua jenis kelainan laboratorium tersebut selalu ada pada perjalanan penyakit DBD. Hal ini membedakan demam dengue dan demam berdarah dengue.

Demam tinggi mendadak disertai *facial flushing* dan sakit kepala terjadi setelah masainkubasi 4 – 6 hari. Kehilangan nafsu makan, muntah dan nyeri di daerah epigastrium disertai nyeri perut di bawah lengkung iga sebelah kanan. Pada perjalanan awal penyakit, DBD sulit dibedakan dengan demam dengue (DD), tetapi jarang disertai ruam makulopapular (*rubellaform type*). Suhu meningkat mendadak sampai 40 °C atau lebih dan kadang kala dengan disertai kejang.

Manifestasi perdarahan yang sering dijumpai pada awal perjalanan penyakit adalah uji torniket positif , petekia, ekimosis, atau hematoma yang timbul pada daerah bekas tusukan jarum. Epistaksis dan perdarahan gusi lebih jarang terjadi dari pada petekia, sedangkan perdarahan saluran cerna yang berat berhubungan erat dengan syok lama.

Masa kritis pada DBD adalah hari sakit ke-3 sampai ke-7, pada saat itu suhu badan cenderung menurun. Bersamaan dengan itu sering terjadi tanda-tanda syok. Bila pasien tidak segera diberikan terapi cairan, kondisi anak memburuk. Nyeri perut disertai gelisah dan sianosis sering dijumpai pada saat menjelang terjadi syok. Apabila syok lama terjadi, akan diikuti oleh asidosis metabolik, hipoksemia dan perdarahan saluran cerna hebat yang akan memperburuk prognosis. Maka perlu disadari

pentingnya pengenalan tanda syok dini dan pengelolaannya. Bagan 1 di bawah ini menunjukkan spektrum klinis perjalanan penyakit DBD.



Bagan 1. Spektrum penyakit dengue : dikutip dari Nimmannitya<sup>10</sup>

## 2. Pemeriksaan laboratorium

- a. Isolasi virus dengan mendeteksi antigen virus atau RNA di dalam serum atau jaringan tubuh, dan deteksi antibodi spesifik dalam serum pasien.
- b. Uji serologis

Pada saat demam reda, pada infeksi dengue primer antibodi mulai terbentuk, sedangkan pada infeksi sekunder kadar antibodi yang ada meningkat. Antibodi IgM berada dalam darah pada hari sakit ke-3, meningkat pada minggu pertama sampai dengan ke-3. Kadar IgM tertinggi dicapai pada hari sakit ke-5 dan menghilang setelah 60 – 90 hari. Kinetik kadar IgG berbeda dengan kinetik kadar antibodi IgG, harus dibedakan antara infeksi primer dan sekunder. Pada infeksi primer antibodi IgG meningkat sejak hari sakit ke-5 dan mencapai kadar tertinggi pada hari sakit ke-14, sedangkan pada infeksi sekunder antibodi IgG telah meningkat sejak hari ke-2 sakit. Oleh karena itu diagnosis infeksi primer hanya dapat ditegakkan dengan mendeteksi antibodi IgM setelah hari sakit ke-5, sedangkan diagnosis infeksi sekunder dapat ditegakkan lebih dini dengan adanya peningkatan antibodi IgG yang cepat. Berbagai uji serologis :

- 1). *Hemaglutinasi inhibisi (HI)*
- 2). *Complemen fixation (CF)*.
- 3). *Enzym immuno assay (EIA)*
- 4). *Immuno fluorescence*
- 5). *Immunoblot*

Diantara berbagai uji serologi uji HI, IgM spesifik enzim immuno assay, dan dengue blot merupakan pemeriksaan yang lazim dipergunakan untuk diagnosis klinis dan epidemiologis. Antibodi yang diukur pada uji serologis HI terdiri dari IgM dan IgG, di pihak lain uji HI dapat memberikan reaksi silang diantara masing-masing serotipe dengue. Pada infeksi primer, uji HI dapat mendeteksi paling cepat pada hari ke-5 dan ke-6, sedangkan pada infeksi sekunder pada hari sakit ke-2 dan ke-3. Antibodi IgM baik pada infeksi primer dan sekunder dapat dideteksi pada hari ke-3 sakit sehingga dapat dipergunakan untuk mendiagnosis infeksi dengue akut dengan mempergunakan spesimen tunggal. Perlu diperhatikan pada pemeriksaan antibodi IgM :

- 1). Antibodi IgM masih dapat dijumpai di dalam serum selama 2 sampai 3 bulan, dan dapat memberikan positif palsu pada infeksi non dengue. Oleh karena itu, pertama yang harus diperhatikan adalah gejala klinis, bila sangat dicurigai infeksi dengue selanjutnya diperiksa uji serologi dan bukan sebaliknya.
  - 2). Hasil positif palsu dapat dijumpai jika terdapat reaksi silang dengan flavi virus lainnya, walaupun jarang terjadi.
- c. Laboratorium lain :
- 1). Jumlah lekosit yang normal atau menurun dengan dominasi netrofil pada awal perjalanan penyakit. Pada akhir fase demam,

didapatkan limfositosis relatif dengan jumlah limfosit atipikal lebih dari 15 %.

- 2). Trombositopenia dan hemokonsentrasi selalu dijumpai pada DBD. Trombosit menurun sedikit lebih cepat dari pada peningkatan hematokrit, kedua kelainan tersebut terjadi sebelum suhu turun dan sebelum terjadi syok.
- 3). Kelainan pembekuan terjadi sesuai derajat penyakit.
- 4). Penurunan jumlah protein plasma terutama hipoalbuminemia.
- 5). Hiponatremia terjadi pada kasus berat.
- 6). Serum alanin amino transverase sedikit meningkat.

d. Pemeriksaan radiologis

Terdapat efusi pleura pada hemitoraks kanan atau kedua hemitoraks bila berat pada pemeriksaan posisi lateral dekubitus kanan.

**3. Kriteria diagnosis (WHO 1997)**

Diagnosis DBD ditegakkan berdasarkan kriteria diagnosis menurut WHO tahun 1997 terdiri dari kriteria klinis dan laboratoris.

a. Kriteria klinis :

- 1). Demam tinggi mendadak tanpa sebab jelas, berlangsung terus menerus 2 – 7 hari.
- 2). Terdapat manifestasi perdarahan, termasuk uji torniket positif, petekia, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis, dan atau melena.

- 3). Pembesaran hati.
- 4). Terdapat tanda-tanda kegagalan sirkulasi yaitu nadi cepat dan lemah, penurunan tekanan nadi, hipotensi, kaki dan tangan dingin, kulit lembab dan pasien tamapak gelisah.

b. Kriteria laboratoris :

- 1). Trombositopenia ( $\leq 100.000/\text{mm}^3$ )
- 2). Hemokonsentrasi, dapat dilihat dari kenaikan hematokrit 20 % atau lebih menurut standar umur dan jenis kelamin.

Dua kriteria klinis pertama ditambah trombositopenia dan hemokonsentrasi atau peningkatan hematokrit cukup untuk menegakkan diagnosis klinis DBD.

Efusi pleura dan atau hipoalbuminemia dapat memperkuat diagnosis terutama pada pasien anemia dan atau terjadi perdarahan. Pada kasus syok, peningkatan hematokrit dan adanya trombositopenia mendukung diagnosis DBD.

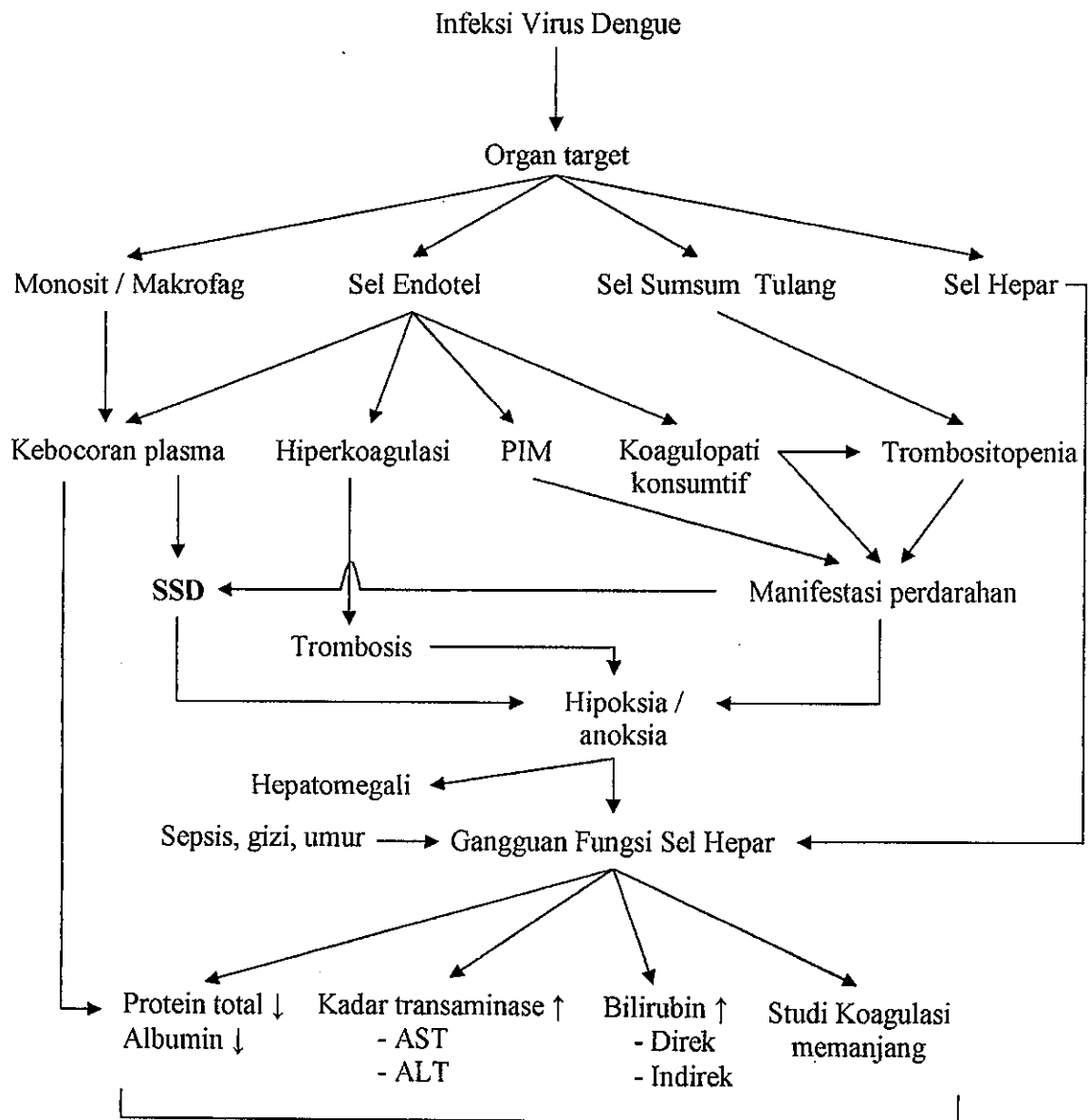
Derajat DBD ditetapkan berdasarkan Klasifikasi WHO tahun 1997 sebagai berikut :

- Derajat I : Demam yang disertai gejala konstitusional yang tidak khas, satu-satunya manifestasi perdarahan adalah uji tomiquet positif.
- Derajat II : Derajat I, disertai perdarahan spontan pada kulit atau perdarahan lain.

- Derajat III : Terdapat tanda-tanda kegagalan sirkulasi yaitu denyut nadi yang cepat dan lemah, tekanan nadi menurun atau hipotensi, disertai kulit yang dingin, lembab dan penderita gelisah.
- Derajat IV : Renjatan (syok) berat dengan nadi yang tidak dapat diraba, dan tekanan darah yang tidak dapat diukur.

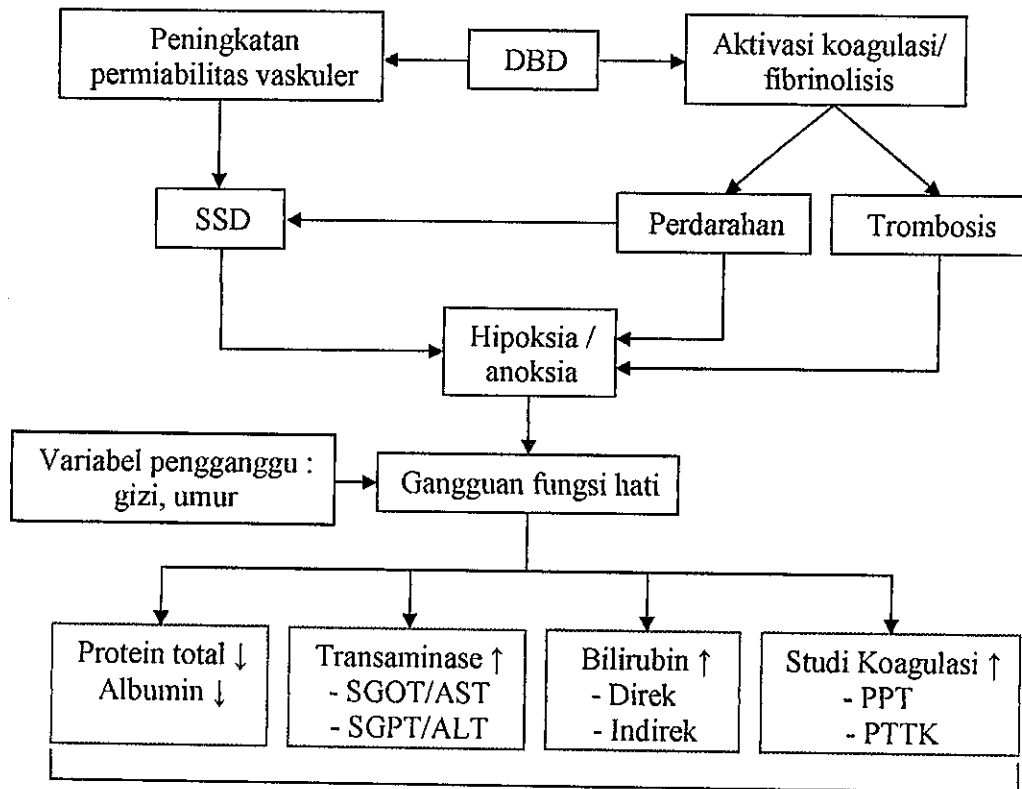
## D. Kerangka Teori dan Kerangka Konsep

### 1. Kerangka Teori



Bagan 2. Kerangka teori

## 2. Kerangka Konsep



Diperiksa pada hari ke-0 (saat masuk rumah sakit), hari ke-2, dan ke-7 perawatan.

Bagan 3. Kerangka konsep

## **E. Hipotesis**

### **1. Mayor**

Terdapat perbedaan gangguan fungsi hati antara penderita Non SSD dan SSD pada tiap hari pengamatan (hari ke-0, ke-2, dan ke-7)

### **2. Minor**

- a Terdapat perbedaan nilai parameter gangguan fungsi hati antara penderita Non SSD dan SSD pada tiap hari pengamatan (hari ke-0, ke-2, dan ke-7).
- b Terdapat perbedaan nilai parameter fungsi hati antar hari pengamatan pengamatan pada penderita Non SSD dan SSD.

## **BAB III**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **A. Disain Penelitian**

Disain penelitian ini adalah observasional analitik dengan pendekatan belah lintang (*cross sectional*) yang dilakukan dalam beberapa kali pengamatan (hari ke-0, ke-2, dan ke-7 perawatan).

#### **B. Tempat dan Waktu Penelitian**

1. Tempat : Bangsal IRNA C (Infeksi), Bangsal HND, dan PICU RS Dr. Kariadi Semarang.
2. Waktu penelitian : Februari 2001 sampai dengan Februari 2002.

#### **C. Populasi dan Sampel**

##### **1. Populasi**

- a. Populasi target penelitian adalah semua pasien anak yang menderita DBD.
- b. Populasi terjangkau adalah semua pasien DBD yang dirawat di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Dr. Kariadi Semarang selama kurun waktu penelitian, berumur 3 – 14 tahun. Semua pasien yang memenuhi kriteria penelitian diambil sebagai sampel (*consecutive/purposive sampling*) karena diperlukan sampel yang cukup banyak.

## 2. Kriteria inklusi dan eksklusi

### a. Kriteria inklusi :

- 1). Pasien yang didiagnosis DBD berumur 3 – 14 tahun.
- 2). Diagnosis ditegakkan berdasarkan kriteria WHO yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan serologis *indirect enzyme – linked immunosorbent assay* (ELISA) untuk mendeteksi antibodi spesifik IgG dan IgM.
- 3). Orang tua bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani *informed consent*.

### b. Kriteria eksklusi :

- 1). Pasien tidak dimungkinkan dapat di-*follow up*, misalnya pindah rumah dengan alamat tidak diketahui dengan pasti atau sejak awal diketahui berdomisili cukup jauh dari kota Semarang.
- 2). Penderita mengalami sepsis selama perawatan.

## 3. Besar sampel

Besar sampel dihitung berdasarkan perkiraan beda rata - rata 2 populasi, dengan rumus sebagai berikut :

$$n_1 = n_2 = 2 \left[ \frac{(z\alpha + z\beta)s}{(X_1 - X_2)} \right]^2$$

s = simpang baku pada kedua kelompok

$X_1 - X_2$  = perbedaan klinis yang diinginkan (*clinical jugment*)

Ditetapkan  $\alpha = 0,05$ ;  $z\alpha$  (derajat kemaknaan) = 1,96

$$Power = 0,80; z_{\beta} = 0,842$$

Diketahui rata – rata nilai PT pada penderita SSD adalah 16 detik dengan simpang baku penderita SSD dan Non SSD dianggap sama sebesar 5.

Perbedaan nilai PT 3

detik dianggap bermakna secara klinis, sehingga jumlah sampel dapat dihitung sebagai berikut :

$$n_1 = n_2 = 2 \left[ \frac{(1,96 + 0,842) 5}{16 - 13} \right]^2 = 43,6 \sim 44 \text{ orang}$$

Berdasarkan perhitungan tersebut, jumlah sampel minimal yang diperlukan untuk masing – masing penderita Non SSD maupun SSD sebanyak 44 orang.

#### **D. Identifikasi Variabel**

##### **1. Nama variabel :**

###### **a. Variabel bebas :**

Derajat DBD yang dikategorikan menjadi :

1). Non SSD

2). SSD

###### **b. Variabel terikat :**

Parameter – parameter fungsi hati yang terdiri dari :

1). Bilirubin total

2). Bilirubin direk

- 3). SGOT/AST
  - 4). SGPT/ALT
  - 5). APTT (*Activated Partial Thromboplastin Time*)
  - 6). PT (*Prothrombin Time*)
  - 7). Protein total
  - 8). Albumin
- c. Variabel pengganggu :
- 1). Status gizi
  - 2). Sepsis

## 2. Definisi operasional variabel :

### a. Variabel bebas

Skala pengukuran: nominal

- 1). Non SSD adalah DBD derajat I dan II berdasarkan Klasifikasi WHO 1997.
- 2). **Sindrom Syok Dengue (SSD)** adalah DBD derajat III dan IV berdasarkan Klasifikasi WHO tahun 1997.

Derajat DBD ditetapkan berdasarkan Klasifikasi WHO tahun 1997 :

- Derajat I : Demam yang disertai gejala konstitusional yang tidak khas, satu-satunya manifestasi perdarahan adalah uji torniquet positif.
- Derajat II : Derajat I, disertai perdarahan spontan pada kulit atau perdarahan lain.
- Derajat III : Terdapat tanda-tanda kegagalan sirkulasi yaitu denyut nadi yang cepat dan lemah, tekanan nadi

menurun atau hipotensi, disertai kulit yang dingin, lembab dan penderita gelisah.

- Derajat IV : Renjatan (syok) berat dengan nadi yang tidak dapat diraba, dan tekanan darah yang tidak dapat diukur.

b. Variabel terikat

Skala pengukuran: interval

Kadar SGOT, SGPT, bilirubin, protein total, dan albumin diperiksa dari serum darah vena. Diukur dengan metode *colorimetric* menggunakan mesin penganalisis HITACHI tipe 7050, buatan Böehringer Mannheim - Jerman. Studi koagulasi (APTT dan PT) diukur dari plasma darah vena dengan memakai alat penganalisis MDA 180 (Organon Teknika, Cambridge, United Kingdom) dengan menggunakan Platelin LS.

Nilai normal masing-masing parameter, sebagai berikut :<sup>24</sup>

1). SGOT/AST :

1 – 3 tahun : 5 – 45 unit/L

4 – 6 tahun : 10 – 25 unit/L

7 – 9 tahun : 10 – 35 unit/L

Laki – laki :

10 – 11 tahun : 10 – 35 unit/L

12 – 13 tahun : 10 – 55 unit/L

14 – 15 tahun : 10 – 40 unit/L

Perempuan :

10 – 13 tahun : 10 – 30 unit/L

14 – 15 tahun : 5 – 30 unit/L

2). SGPT/ALT :

1 – 3 tahun : 20 – 60 unit/L

4 – 6 tahun : 15 – 50 unit/L

7 – 9 tahun : 15 – 40 unit/L

Laki – laki :

Perempuan :

10 – 11 tahun : 10 – 60 unit/L

10 – 11 tahun : 10 – 40 unit/L

12 – 15 tahun : 15 – 40 unit/L

12 – 15 tahun : 10 – 30 unit/L

3). Bilirubin Total : < 1,6 mg/dl (1 bulan – dewasa)

4). Bilirubin direk : < 0,5 mg/dl (1 bulan – dewasa)

5). APTT : 42 – 54 detik

6). PT : 11 – 15 detik

7). Protein total dan albumin

**Tabel 1.** Nilai normal protein total dan albumin berdasarkan umur

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

b. Variabel pengganggu

1). Status gizi

Skala pengukuran : interval

Status gizi digolongkan berdasarkan persentil indeks massa tubuh

(IMT) terhadap umur sesuai jenis kelamin pada kurva persentil

IMT dari *National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, CDC National Center for Health Statistics United States* (2002). IMT dihitung dengan berat badan (kilogram) dibagi tinggi badan (meter) kuadrat ( $IMT = BB/TB^2$ ). Status gizi digolongkan dalam *underweight*: < persentil 5, *normoweight*: persentil 5 – 85, berisiko *overweight*: 86 – 95, dan *overweight*: > persentil 95.

## 2). Sepsis

Skala pengukuran : nominal

Sepsis adalah respons sistemik yang diakibatkan oleh infeksi, pada anak ditandai dengan gejala-gejala sebagai berikut :

- Suhu  $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  atau  $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$
- Takikardi : melebihi frekuensi denyut jantung normal sesuai umur penderita.
- Takipnea :
  - < 2 bulan : 60 x / menit
  - 2 bulan – 1 tahun : 50 x / menit
  - 1 – 5 tahun :  $> 40$  x / menit
  - > 5 tahun :  $> 30$  x / menit
- Lekositosis (jumlah neutrofil  $> 12.000/\text{mm}^3$ ) atau lekopenia (jumlah netrofil  $< 4000/\text{mm}^3$ ) dan lebih 10 % imatur.
- Dijumpai bakteri pada biakan.

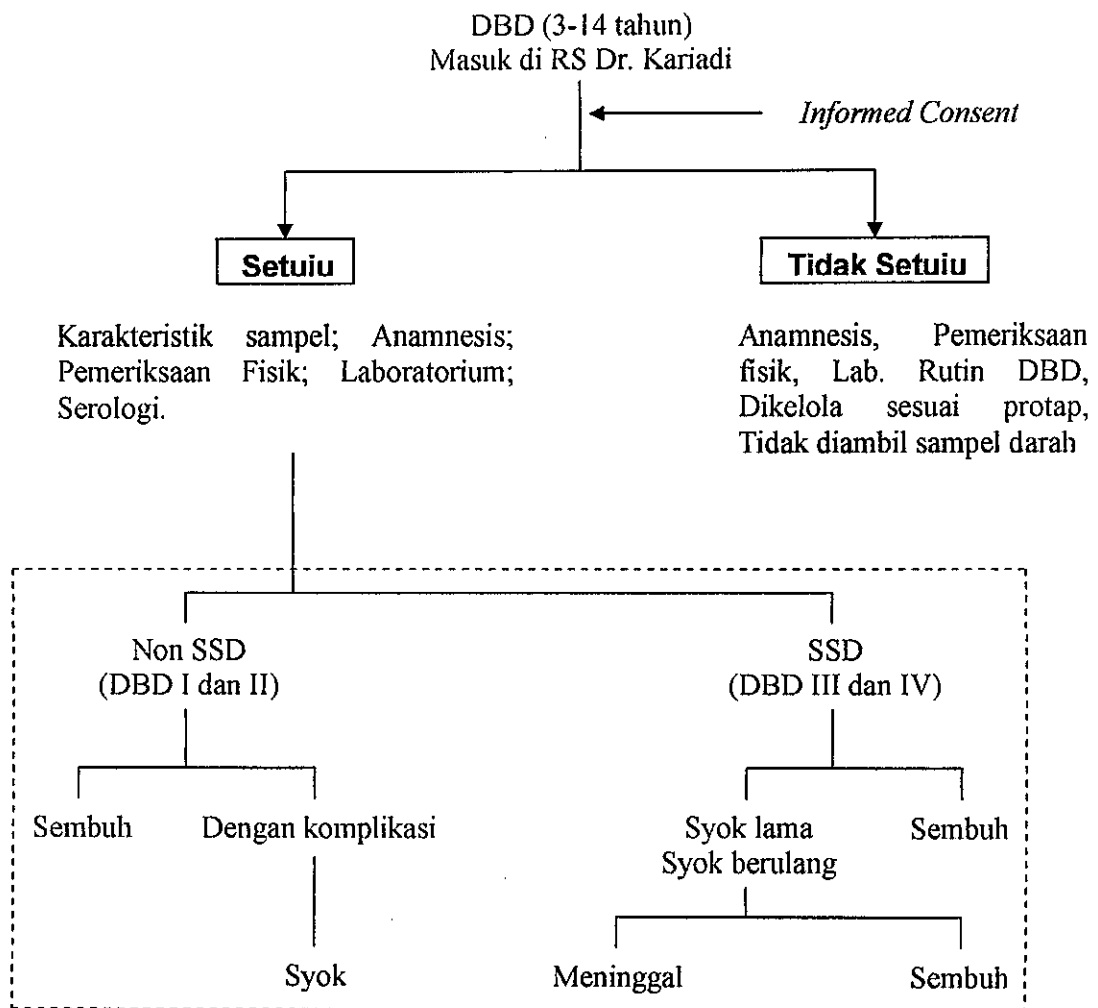
3). Umur

Skala pengukuran : rasio

Umur ditentukan pada saat penderita masuk rumah sakit berdasarkan tanggal lahir dan dinyatakan dalam tahun.

E. Cara Kerja

1. Alur penelitian :



Diperiksa kadar serum transaminase, bilirubin, APTT, PT, protein total, dan albumin pada saat masuk RS, hari ke-2 dan ke-7 perawatan.

## 2. Prosedur pengambilan dan pemeriksaan darah

**Tabel 2.** Prosedur pengambilan dan pemeriksaan darah

No.	Waktu Pengambilan	Macam dan jumlah sampel	Macam pemeriksaan	Tempat pemeriksaan
1.	Saat masuk rumah sakit (inklusi)	EDTA : 2 cc  EDTA : 1 cc Serum : 2 cc  Plasma : 2 cc	Hematologi : - Hemoglobin - Hematokrit - Lekosit - Trombosit  Serologi : Kimia : - AST - ALT - Bilirubin - Protein total - Albumin - APTT, PT	Laboratorium PK FK UNDIP/RSDK  Netherlands Laboratorium PK FK UNDIP/RSDK
2.	Hari ke – 2	EDTA : 2 cc  Serum : 2 cc  Plasma : 2 cc	Hematologi : - Hemoglobin - Hematokrit - Lekosit - Trombosit  Kimia : - AST - ALT - Bilirubin - Protein total - Albumin - APTT, PT	Laboratorium PK FK UNDIP/RSDK  Laboratorium PK FK UNDIP/RSDK
7.	Hari ke – 7	EDTA : 2 cc  EDTA : 1 cc Serum : 2 cc  Plasma : 2 cc	Hematologi : - Hemoglobin - Hematokrit - Lekosit - Trombosit  Serologi : Kimia : - AST - ALT - Bilirubin - Protein total - Albumin - APTT, PT	Laboratorium PK FK UNDIP/RSDK  Netherlands Laboratorium PK FK UNDIP/RSDK

### F. Manajemen dan Analisis Data

Data yang terkumpul melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium dimasukkan ke dalam kuesioner dengan format khusus penelitian. Kemudian diedit untuk memeriksa kesalahan yang mungkin terjadi. Segala kekurangan pada tahap editing akan dikoreksi dengan

mengkonfirmasi dengan kuesioner dan bila perlu dengan supervisor maupun responden kembali.

Setelah diedit dilakukan pengkodean pada lembar kuesioner yang sama, kemudian dimasukan ke dalam *file* komputer. Pemasukan data dilakukan dengan menggunakan program SPSS versi 11.5. Selanjutnya data divalidasi untuk menjamin tidak ada kesalahan pemasukan data. Kemudian dilakukan *cleaning* data sekali lagi dengan mencetak data yang telah dimasukkan dan diperiksa konsistensinya. Setelah itu dilakukan analisis statistik dengan langkah-langkah sebagai berikut :

**1. Analisis deskriptif :**

- a. Variabel dengan skala pengukuran nominal (data kategori) akan dideskripsikan dengan distribusi frekuensi dan proporsi (%), sedangkan variabel dengan skala pengukuran interval (data numerik) akan dideskripsikan dengan rata - rata (mean) dan simpang baku (SD) atau nilai tengah (median) pada setiap karakteristik individu.
- b. Visualisasi dengan tabel, grafik atau diagram pada masing - masing variabel.

**2. Analisis analitik :**

- a. Uji *Chi-square* (untuk variabel berskala kategorial) dan uji-*t* tidak berpasangan (*bebast t-tes*) atau uji non-parametrik yang sama (untuk variabel berskala kontinyu) digunakan untuk menguji perbedaan antara variabel karakteristik subyek penelitian. Apabila variabel karakteristik subyek memiliki distribusi normal digunakan uji-*t*, tetapi

apabila memiliki distribusi tidak normal digunakan uji non-parametrik **Mann-Whitney**. Apabila variabel karakteristik subyek memiliki lebih dari 2 kategori, maka akan digunakan uji non-parametrik **Kruskall-Wallis**.

- b. **Regresi logistik bivariat dan multivariat** dilakukan untuk mengetahui adanya hubungan antara gejala, tanda klinis, dan data laboratoris dengan kejadian syok DBD.
- c. **Uji MANOVA** (*multivariate analysis of variance*) dilakukan untuk menjawab hipotesis mayor, yaitu melihat adanya perbedaan fungsi hati antara Non SSD dan SSD, seluruh parameter fungsi hati diuji secara bersama – sama. Uji tersebut dilakukan dengan asumsi sebagai berikut : terdapat linearitas pada variabel-variabel terikat pada kedua kelompok (Non SSD dan SSD), variabel-variabel terikat dengan jumlah sampel kecil harus memiliki distribusi normal (kecuali jumlah sampel besar atau derajat kebebasan  $\geq 20$  untuk *error*, normalitas dapat diabaikan), dan mempunyai homogenitas varians yang baik. Apabila analisis dilakukan dengan mengendalikan variabel pengganggu (*confounding variable*) analisis dilakukan dengan uji **MANCOVA** (*multivariate analysis of covariance*). Uji **MANOVA** juga dapat digunakan untuk mencari kekuatan hubungan (*Eta squared /  $\epsilon^2$* ) derajat DBD terhadap gangguan masing – masing parameter fungsi hati.

- d. *Reapeted Measure* dilakukan untuk menjawab hipotesis minor, yaitu mencari perbedaan nilai variabel terikat (parameter fungsi hati) antara hari – hari pengamatan (hari ke-0, ke-2, dan ke-7) pada masing – masing kelompok (Non SSD dan SSD).

### G. Jadwal Penelitian

Lama penelitian direncanakan selam 12 bulan dengan jadwal sebagai berikut :

- |                       |                               |
|-----------------------|-------------------------------|
| 1. Persiapan          | : bulan ke – 1                |
| 2. Pengumpulan sampel | : bulan ke – 2 sampai ke – 10 |
| 3. Analisis data      | : bulan ke – 11               |
| 4. Penyusunan laporan | : bulan ke – 12               |

### H. Pengeluaran Biaya

- |  |                          |
|--|--------------------------|
| 1. Persiapan                             | : Rp. 250.000,-          |
| 2. Pemeriksaan laboratorium              | : Rp. 7.750.000,-        |
| 3. Analisis data                         | : Rp. 300.000,-          |
| 4. Penyusunan laporan dan<br>penggandaan | : Rp. 500.000,-          |
| <b>Jumlah total</b>                      | <b>: Rp. 8.800.000,-</b> |

## **I. Etika Penelitian**

1. Penelitian pada anak : dimintakan persetujuan (informed consent) orang tua/wali setelah mendapat penjelasan mengenai penelitian ini.
2. Responden tidak dibebani biaya pemeriksaan laboratorium.
3. Kepentingan anak tetap diutamakan.
4. Diberikan *reward* kepada anak dan orang tua.

## **J. Personil Penelitian**

Peneliti : dr. Moh. Supriatna TS

Jabatan : Peserta PPDS I Ilmu Kesehatan Anak

Fakultas : Kedokteran

Perguruan Tinggi : Universitas Diponegoro

Pembimbing : Dr. dr. Tatty Ermin Setiati, SpA(K)

Prof. Dr. dr. AG. Soemantri, SpA(K)

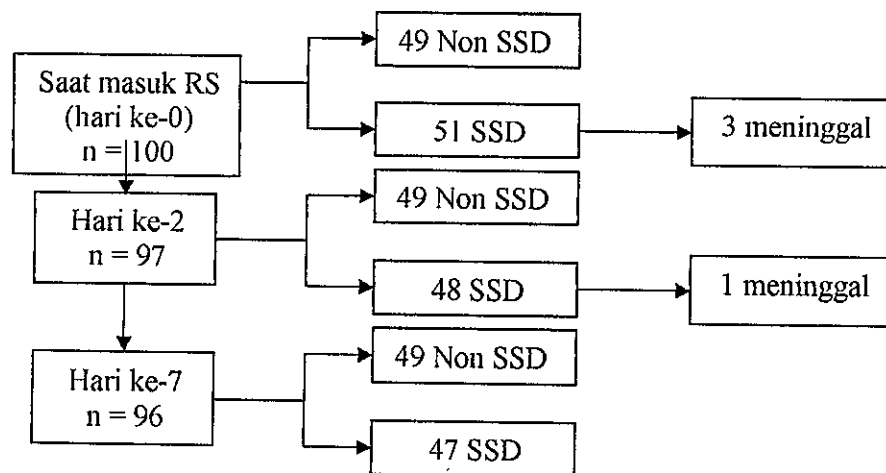
Pelaksana : Tim Penelitian DBD (Kolaborasi Indonesia dan Belanda)

## BAB IV HASIL PENELITIAN

### A. Gambaran Umum Penderita DBD

#### 1. Jumlah sampel

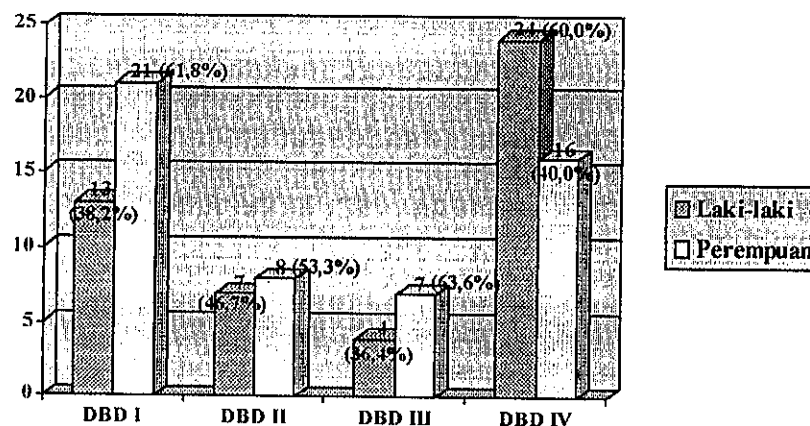
Jumlah sampel penderita DBD yang diamati pada saat masuk rumah sakit (hari ke-0) adalah 100 orang yang terdiri dari 49 penderita Non SSD dan 51 orang penderita SSD. Pada hari ke-2 jumlah penderita menjadi 97 orang yang terdiri dari 49 Non SSD dan 48 orang penderita SSD, hal ini disebabkan 3 orang penderita SSD meninggal sebelum hari perawatan ke-2. Pada hari ke-7 jumlah sampel berkurang menjadi 96 orang yang terdiri dari 49 penderita Non SSD dan 47 penderita SSD, karena seorang penderita meninggal dunia setelah hari ke-2 perawatan.



**Bagan 4.** Jumlah penderita pada tiap hari pengamatan

## 2. Karakteristik penderita saat masuk rumah sakit

Grafik 1 menggambarkan distribusi penderita berdasarkan berdasarkan derajat klinis DBD menurut kriteria WHO tahun 1997. Pada DBD I, II, dan III perempuan lebih banyak dibanding laki-laki, sedangkan pada DBD IV laki-laki lebih banyak dibanding perempuan. Namun demikian secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna jenis kelamin pada masing-masing derajat DBD (Pearson *Chi-square* = 4,214; *df* = 3; *p* = 0,239).



Pearson *Chi-square* = 4,214; *df* = 3, *p* = 0,239

**Grafik 1.** Distribusi penderita berdasarkan derajat DBD (WHO 1997)

Dalam penyajian data selanjutnya derajat DBD dijadikan dua kategori yaitu Non SSD (meliputi DBD derajat I dan II) dan SSD (meliputi DBD III dan IV).

Tabel 3 menunjukkan jenis kelamin perempuan (59,2 %) lebih banyak dibanding laki – laki (40,8 %) pada penderita Non SSD, sedangkan pada penderita SSD laki – laki (54,9 %) lebih banyak dibanding

perempuan (45,1 %). Namun demikian, perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ( $Chi-square = 1,462$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,227$ ).

**Tabel 3.** Distribusi penderita berdasarkan jenis kelamin dan derajat DBD

Jenis Kelamin	Derajat DBD			
	Non SSD		SSD	
	n	%	n	%
Laki – laki	20	40,8	28	54,9
Perempuan	29	59,2	23	45,1
<b>Jumlah</b>	49	100	51	100

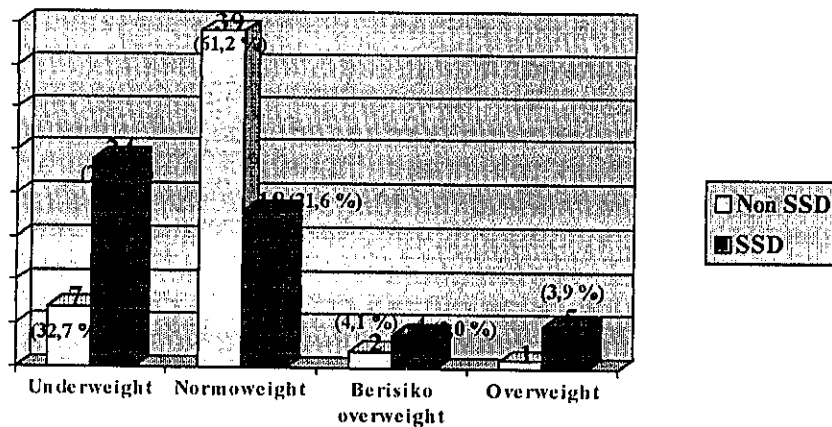
$Chi square = 1,462$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,227$

Tabel 4 di bawah ini menunjukkan karakteristik penderita DBD saat masuk rumah sakit. Data karakteristik penderita mempunyai distribusi tidak normal, sehingga untuk mengetahui perbedaannya pada penderita Non SSD dan SSD digunakan uji Mann-Whitney. Pada penderita SSD rata – rata awitan demam, lama perawatan, frekuensi napas, frekuensi jantung, hemoglobin, hematokrit, jumlah lekosit, dan indeks efusi pleura (PEI) secara bermakna lebih besar dibanding penderita Non SSD ( $p < 0,05$ ). Sedangkan rata – rata umur, MAP, dan jumlah trombosit pada penderita Non SSD lebih besar secara bermakna dibandingkan penderita SSD ( $p < 0,05$ ). Tidak terdapat perbedaan bermakna rata – rata indeks masa tubuh (IMT), awitan demam, dan suhu tubuh saat masuk rumah sakit pada penderita SSD dan Non SSD.

**Tabel 4.** Karakteristik Sampel Penderita DBD

Karakteristik Sampel	Derajat DBD		Uji Mann-Whitney (p)
	Non SSD (Mean ± SD)	SSD (Mean ± SD)	
Umur (tahun)	8,73 ± 2,797	7,19 ± 3,053	0,005
IMT	16,01 ± 6,387	13,96 ± 4,523	0,060
Awitan demam (hari)	3,45 ± 1,100	3,82 ± 1,178	0,091
Lama perawatan (hari)	3,73 ± 1,132	5,51 ± 2,395	< 0,001
Suhu (°C)	38,03 ± 0,773	37,75 ± 0,988	0,093
Frekuensi napas (x/menit)	26,12 ± 2,927	31,88 ± 6,852	< 0,001
Frekuensi jantung (x/menit)	108,84 ± 14,191	122,16 ± 17,426	< 0,001
MAP (mmHg)	76,61 ± 7,037	56,93 ± 25,836	< 0,001
Hemoglobin (/mm <sup>3</sup> )	12,53 ± 1,674	13,23 ± 2,871	0,011
Hematokrit (%)	38,30 ± 5,410	41,06 ± 8,728	0,004
Leukosit (/mm <sup>3</sup> )	4.539 ± 2,258	7.665 ± 7,281	0,001
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	104.680 ± 58,832	55.294 ± 39.201	< 0,001
Indeks efusi pleura / PEI (%)	4,54 ± 8,236	17,47 ± 16,356	< 0,001

Grafik 2 di bawah ini menunjukkan terdapat perbedaan status gizi secara bermakna antara penderita Non SSD dan SSD (*Pearson Chi-square* = 20,361; *df* = 3; *p* = < 0,001; *likelihood ratio* = 21,330). Penderita Non SSD sebagian besar (61,2 %) memiliki status gizi *normoweight*, 32,7 % *underweight*, 4,1 % risiko *overweight*, dan 2,0 % *overweight*. Penderita SSD sebagian besar (72,5 %) memiliki status gizi *underweight*, 21,6 % *normoweight*, 2,0 % risiko *overweight*, dan 3,9 % *overweight*.



*Pearson Chi-square = 20,361; df = 3; p = < 0,001; likelihood ratio = 21,330*

**Grafik 2.** Distribusi berdasarkan status gizi dan derajat DBD

Diagnosis DBD ditegakkan berdasarkan kriteria WHO tahun 1997 yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan serologis (ELISA) terhadap imunoglobulin spesifik virus dengue yaitu IgM dan IgG. Dari 100 penderita DBD (berdasarkan kriteria WHO), dilakukan pemeriksaan serologis pada 97 penderita, sementara 3 penderita tidak dapat diperiksa karena penderita meninggal kurang dari 2 hari perawatan. Dari hasil pemeriksaan serologis terdapat 94 (96,9 %) dari 97 penderita dinyatakan positif terinfeksi virus dengue, hanya 3 (3,1 %) dinyatakan bukan infeksi virus dengue.

Tabel 5 menunjukkan gambaran infeksi primer dan sekunder penderita DBD. Infeksi sekunder lebih banyak didapatkan pada penderita SSD (91,7 %) dibandingkan Non SSD (85,7 %), namun perbedaan tersebut tidak bermakna (*Fisher's Exact Test, p = 0,524*). Syok dapat terjadi pada 8,3% penderita dengan infeksi primer.

**Tabel 5.** Distribusi penderita berdasarkan jenis infeksi dan derajat DBD

Status Gizi	Jenis Infeksi			
	Non SSD		SSD	
	n	%	n	%
- Primer	7	14,3	4	8,3
- Sekunder	42	85,7	44	91,7
<b>Jumlah</b>	49	100	48	100

Fisher's *Exact Test*,  $p = 0,524$

**B. Distribusi Penderita Berdasarkan Gejala, Tanda Klinis, dan Data Laboratoris serta Hubungannya dengan Kejadian Syok pada DBD**

**1. Distribusi penderita berdasarkan gejala klinis pada saat masuk rumah sakit dan hubungannya dengan kejadian syok pada DBD.**

Gejala klinis penderita DBD saat masuk rumah sakit dapat dilihat pada tabel 6. Seluruh penderita Non SSD (100%) dan 96,1 % penderita SSD merasakan kelemahan umum. Nyeri otot, nyeri sendi, sakit kepala, dan nyeri retroorbital sebih sering dikeluhkan penderita Non SSD dibanding SSD. Keluhan perdarahan nyeri perut, mual, dan muntah lebih sering dijumpai pada penderita SSD dibandingkan Non SSD.

Pada analisis bivariat gejala sakit kepala ( $p = 0,047$ ), mual ( $p = 0,019$ ), dan muntah ( $p = 0,001$ ) berhubungan bermakna dengan kejadian syok pada DBD, namun pada analisis multivariat hanya gejala muntah ( $p = 0,023$ ; POR = 3,1; CI 95 % = 1,2 – 8,1) yang berhubungan bermakna dengan kejadian syok.



19,6 % pada penderita SSD. Hepatomegali terjadi pada 46,9 % penderita Non SSD, 84,3 % terjadi pada penderita SSD. Efusi pleura lebih sering terjadi pada penderita SSD (78,4 %) dibanding dengan pada penderita Non SSD (38,8 %). Suhu tubuh > 39<sup>0</sup> C terjadi pada 6,1 % penderita Non SSD, 9,8 % terjadi pada penderita SSD.

**Tabel 7.** Distribusi penderita berdasarkan tanda klinis pada saat masuk rumah sakit dan hubungannya dengan kejadian syok pada DBD.

Tanda klinis	Derajat DBD		Regresi logistik		POR (CI 95%)
	Non SSD (%)	SSD (%)	Bivariat (p)	Multivariat (p)	
Delirium/ensefalopati	0	9,8	0,999	–	–
Kejang	0	3,9	0,999	–	–
Eksanterna	0	2,6	0,999	–	–
Petekie	26,5	37,3	0,252	0,667	1,2 ( 0,5 – 3,3)
Ekimosis/purpura	0	3,9	0,999	–	–
Hematemesis	0	17,6	0,999	–	–
Melena	0	19,6	0,999	–	–
Hepatomegali	46,9	84,3	<0,001	0,010	3,7 (1,4 – 10,1 )
Efusi pleura	39,6	81,7	<0,001	0,035	2,7 (1,1 – 6,9)
Suhu > 39°C	6,1	9,8	0,72	–	–

Pada analisis regresi logistik bivariat didapatkan hubungan yang bermakna antara hepatomegali ( $p < 0,0001$ ) efusi pleura ( $p < 0,0001$ ) dengan kejadian syok pada DBD. Demikian pula setelah dilakukan uji multivariat hepatomegali ( $p = 0,01$ ; OR = 3,8; CI 95 % = 1,4 – 10,4) dan efusi pleura ( $p = 0,003$ ; OR = 2,1; CI 95 % = 1,3 – 3,3) berhubungan bermakna dengan kejadian syok pada DBD.

**3. Distribusi penderita berdasarkan data laboratoris pada saat masuk rumah sakit dan hubungannya dengan kejadian syok pada DBD.**

Tabel 8 menunjukkan hasil analisis regresi logistik multivariat data laboratoris pada saat masuk rumah sakit dan hubungannya dengan kejadian syok. Indeks efusi pleura (PEI)  $\geq 6$  %, hipoproteinemia, hematokrit  $\geq 40,5$  %, dan jumlah trombosit  $\leq 50.000/\text{mm}^3$  berhubungan bermakna dengan kejadian syok ( $p < 0,05$ ).

**Tabel 8.** Distribusi penderita berdasarkan data laboratoris pada saat masuk rumah sakit dan hubungannya dengan kejadian syok.

Tanda klinis	Derajat DBD		Regresi logistik		POR (CI 95%)
	Non SSD (%)	SSD (%)	Bivariat (p)	Multivariat (p)	
PEI $\geq 6$ %	20,8	74,0	< 0,001	0,003	7,8 (2,1 – 29,5)
Hipoproteinemia	9,5	54,9	< 0,001	0,033	10,0 (1,2 – 82,7)
Hipoalbuminemia	7,1	47,1	< 0,001	0,693	1,6 (0,1 – 16,5)
Hematokrit $\geq 40,5$ %	34,7	68,6	0,001	0,024	5,0 (1,2 – 20,0)
Trombosit $\leq 50.000/\text{mm}^3$	12,2	52,9	< 0,001	0,004	9,0 (2,0 – 40,6)

**C. Gangguan Fungsi Hati pada Penderita DBD**

**1. Hipotesis Mayor**

Tabel 9 menunjukkan distribusi penderita berdasarkan peningkatan atau penurunan (dibandingkan nilai normal) nilai parameter – parameter fungsi hati dan derajat DBD pada tiap hari pengamatan.

**Tabel 9.** Distribusi penderita berdasarkan nilai parameter fungsi hati dan derajat DBD pada tiap hari pengamatan

Parameter Gangguan Fungsi Hati	Hari ke	Non SSD			SSD		
		n	(%)	Mean ± SD	n	(%)	Mean ± SD
Bilirubin total meningkat	0	2	4,1	1,01 ± 3,420	1	2,0	0,45 ± 0,371
	2	2	4,1	0,40 ± 0,723	1	2,1	0,50 ± 0,555
	7	0	0	0,26 ± 0,122	2	4,3	0,40 ± 0,379
Bilirubin direk meningkat	0	0	0	0,12 ± 0,0662	5	9,8	0,21 ± 0,317
	2	0	0	0,10 ± 0,053	3	6,3	0,25 ± 0,529
	7	1	2,0	0,12 ± 0,114	1	2,1	0,19 ± 0,223
SGOT meningkat	0	29	59,2	39,57 ± 26,689	39	76,5	93,16 ± 105,039
	2	23	46,9	34,71 ± 23,892	35	72,9	69,38 ± 70,069
	7	5	10,2	22,33 ± 12,380	45	31,9	28,81 ± 22,373
SGPT meningkat	0	5	10,2	24,65 ± 26,452	16	31,4	47,01 ± 67,699
	2	4	8,2	23,47 ± 26,493	14	29,2	37,24 ± 40,420
	7	4	8,2	23,55 ± 19,822	4	8,5	24,13 ± 17,537
PT memanjang	0	27	61,4	13,81 ± 1,412	39	81,3	15,91 ± 4,980
	2	14	30,4	13,10 ± 1,833	23	47,9	14,27 ± 4,166
	7	9	21,4	12,78 ± 1,035	12	26,7	13,11 ± 1,986
APTT memanjang	0	43	100	47,35 ± 9,656	48	100	58,25 ± 17,199
	2	44	93,6	43,00 ± 9,916	40	85,1	45,44 ± 14,915
	7	19	47,5	32,69 ± 6,612	15	34,1	33,21 ± 10,451
Protein total menurun	0	4	9,5	6,94 ± 0,772	29	56,9	5,49 ± 1,626
	2	8	19,0	6,74 ± 0,862	17	37,0	6,02 ± 1,165
	7	1	2,4	7,61 ± 0,952	3	6,8	7,49 ± 1,071
Albumin menurun	0	3	7,1	3,76 ± 0,501	25	49,0	3,02 ± 0,816
	2	9	20,9	3,59 ± 0,489	26	55,3	3,00 ± 0,622
	7	1	2,3	4,16 ± 0,489	7	15,9	3,86 ± 0,679

Pada hari ke-0, 2, dan ke-7 peningkatan nilai bilirubin direk, SGOT, SGPT, PT, dan APTT, serta penurunan protein total dan albumin lebih banyak terjadi pada penderita SSD dibandingkan Non SSSD. Peningkatan bilirubin total pada hari ke-0 dan ke-2 lebih banyak terjadi pada penderita Non SSD, tetapi pada hari ke-7 lebih banyak pada SSD. Nilai rata – rata bilirubin direk, SGOT, SGPT, PT, APTT dan lebih tinggi pada penderita

SSD dibandingkan penderita Non SSD pada setiap hari pengamatan. Rata – rata bilirubin total pada hari ke-0 dan ke-2 lebih tinggi pada penderita Non SSD, tetapi pada hari ke-7 lebih tinggi pada penderita SSD. Rata – rata protein total dan albumin penderita SSD lebih tinggi dibandingkan Non SSD pada setiap hari pengamatan.

Untuk menjawab hipotesis mayor **“Terdapat perbedaan gangguan fungsi hati antara penderita Non SSD dan SSD pada tiap hari pengamatan (hari ke-0, ke-2, dan ke-7)”** seluruh parameter fungsi hati (bilirubin total, bilirubin direk, SGOT, SGPT, PT, APTT, protein total, dan albumin) dianalisis secara bersama – sama menggunakan uji *MANOVA* dan *MANCOVA* pada setiap hari pengamatan (tabel 10).

Hasil uji *MANOVA* menunjukkan terdapat perbedaan gangguan fungsi hati yang bermakna antara Non SSD dan SSD pada hari ke-0 ( $F = 4,048$ ;  $p = 0,001$ ;  $\epsilon^2 = 0,307$ ), hari ke-2 ( $F = 2,811$ ;  $p = 0,009$ ;  $\epsilon^2 = 0,233$ ), dan hari ke-7 pengamatan ( $F = 2,064$ ;  $p = 0,053$ ;  $\epsilon^2 = 0,210$ ).

Pada uji *MANCOVA* dengan memasukkan variabel pengganggu status gizi (IMT) dan umur, juga diperoleh hasil yang menunjukkan terdapatnya perbedaan fungsi hati antara Non SSD dan SSD pada hari ke-0 ( $F = 3,337$ ;  $p = 0,003$ ;  $\epsilon^2 = 0,273$ ), hari ke-2 ( $F = 2,316$ ;  $p = 0,029$ ;  $\epsilon^2 = 0,205$ ), dan hari ke-7 pengamatan ( $F = 2,190$ ;  $p = 0,041$ ;  $\epsilon^2 = 0,226$ ).

Dibandingkan uji *MANOVA*, pada uji *MANCOVA* kekuatan hubungan antara derajat DBD dengan gangguan fungsi hati lebih lemah pada hari ke-0 dan hari ke-2, tetapi lebih kuat pada hari ke-7. Perubahan

kekuatan hubungan tersebut merupakan bukti pengaruh variabel pengganggu status gizi (IMT) dan umur. Perbedaan gangguan fungsi hati yang diperoleh dari uji *MANCOVA* sudah terbebas dari pengaruh variabel pengganggu.

**Tabel 10.** Perbedaan fungsi hati pada Non SSD dan SSD pada tiap hari pengamatan

Hari Pengamatan	Uji MANOVA			Uji MANCOVA		
	F	p	$\epsilon^2$	F	p	$\epsilon^2$
Hari ke-0	4,048	0,001	0,307	3,337	0,003	0,273
Hari ke-2	2,811	0,009	0,233	2,361	0,029	0,205
Hari ke-7	2,064	0,053	0,210	2,190	0,041	0,226

## 2. Hipotesis Minor

- a. Terdapat perbedaan nilai parameter gangguan fungsi hati antara penderita Non SSD dan SSD pada tiap hari pengamatan (hari ke-0, ke-2, dan ke-7).

Perbedaan gangguan fungsi hati antara penderita Non SSD dan SSD ditunjukkan oleh perbedaan nilai parameter gangguan fungsi hati pada tiap hari pengamatan dapat dilihat dari hasil *Test of Between-Subjects Effects* pada *MANCOVA* seperti tampak pada tabel 11.

**Hari ke-0** : perbedaan fungsi hati pada hari ke-0 ditunjukkan oleh perbedaan bermakna nilai SGOT (F = 8,894; p = 0,004), SGPT (F = 6,324; p = 0,014), PT (F = 4,448; p = 0,038), APTT (F = 6,449; p = 0,013), protein total (F = 16,801; p = < 0,001), dan albumin (F = 15,821; p = < 0,001).

Hari ke-2 : perbedaan fungsi hati pada hari ke-2 ditunjukkan oleh perbedaan bermakna nilai SGOT ( $F = 3,328$ ;  $p = 0,024$ ), protein total ( $F = 3,868$ ;  $p = 0,053$ ), dan albumin ( $F = 11,585$ ;  $p = 0,001$ ).

Hari ke-7 : perbedaan fungsi hati pada hari ke-7 ditunjukkan oleh perbedaan bermakna nilai bilirubin direk ( $F = 9,509$ ;  $p = 0,003$ ).

**Tabel 11.** Perbedaan nilai parameter gangguan fungsi hati dan kekuatan hubungannya dengan derajat DBD

Parameter Gangguan Fungsi Hati	Uji multivariat								
	Hari ke-0			Hari ke-2			Hari ke-7		
	F	p	$\epsilon^2$	F	p	$\epsilon^2$	F	p	$\epsilon^2$
Bilirubin total	2,124	0,149	0,027	0,073	0,788	0,001	1,736	0,192	0,025
Bilirubin direk	1,198	0,163	0,025	2,584	0,112	0,032	9,509	0,003	0,124
SGOT	8,894	0,004	0,102	3,328	0,024	0,063	0,243	0,623	0,004
SGPT	6,324	0,014	0,075	2,547	0,114	0,031	0,051	0,821	0,001
PT	4,448	0,030	0,054	1,089	0,300	0,014	0,879	0,352	0,013
APTT	6,449	0,013	0,076	0,052	0,820	0,001	0,264	0,609	0,004
Protein total	16,801	< 0,001	0,177	3,868	0,053	0,047	0,004	0,947	0,001
Albumin	15,821	< 0,001	0,169	11,585	0,001	0,128	0,831	0,138	0,032

Kekuatan hubungan ( $\eta^2 / \epsilon^2$ ) antara derajat DBD dan masing – masing parameter gangguan fungsi hati dapat diperoleh dari *test of between – subjects effects* pada *MANCOVA*, sebagaimana tampak pada tabel 13.

Terdapat hubungan yang lemah antara derajat DBD dengan masing – masing parameter gangguan fungsi hati ( $\epsilon^2 < 0,3$ ) pada setiap hari pengamatan. Namun diantara kekuatan hubungan yang lemah tersebut, pada hari ke-0 derajat DBD mempunyai kekuatan hubungan lebih besar dengan total protein ( $\epsilon^2 = 0,177$ ) dan albumin ( $\epsilon^2 = 0,169$ ),

mempunyai hubungan paling lemah dengan bilirubin direk ( $\epsilon^2 = 0,025$ ). Pada hari ke-2 derajat DBD mempunyai kekuatan hubungan paling kuat dengan albumin ( $\epsilon^2 = 0,128$ ) dan terlemah dengan bilirubin total dan APTT ( $\epsilon^2 = 0,01$ ). Pada hari ke-7 derajat DBD mempunyai kekuatan hubungan paling kuat dengan bilirubin direk ( $\epsilon^2 = 0,124$ ) dan terlemah dengan SGPT dan protein total ( $\epsilon^2 = 0,01$ ).

**b. Terdapat perbedaan nilai parameter fungsi hati antar hari pengamatan pada penderita Non SSD dan SSD.**

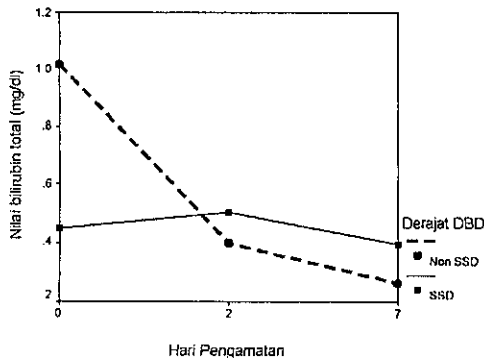
Untuk mengetahui perbedaan nilai rata – rata parameter gangguan fungsi hati antar hari pengamatan pada penderita Non SSD dan SSD dilakukan analisis *repeated measure*.

**Tabel 12.** Analisis *Repeated Measure* parameter gangguan fungsi hati antar hari pengamatan pada Non SSD dan SSD

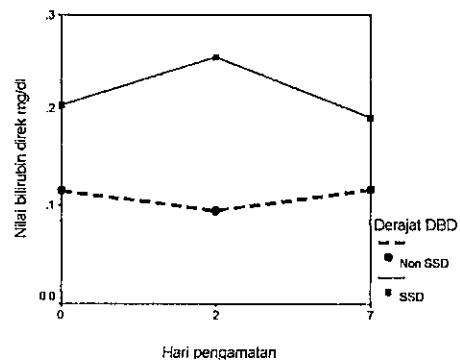
Parameter Gangguan Fungsi Hati	Multivariate	
	F	p
Bilirubin total	3,553	0,033
Bilirubin direk	1,792	0,172
SGOT	5,088	0,008
SGPT	3,126	0,049
PT	1,945	0,150
APTT	5,277	0,007
Protein total	6,726	0,002
Albumin	3,323	0,041

Hasil analisis *repeated measure* (tabel 12) menunjukkan terdapat perbedaan nilai rata – rata bilirubin total, SGOT, SGPT, APTT, protein total, dan albumin ( $p < 0,05$ ), tetapi tidak terdapat perbedaan nilai rata – rata bilirubin direk dan PT ( $p > 0,05$ ) antar hari pengamatan pada penderita Non SSD dan SSD.

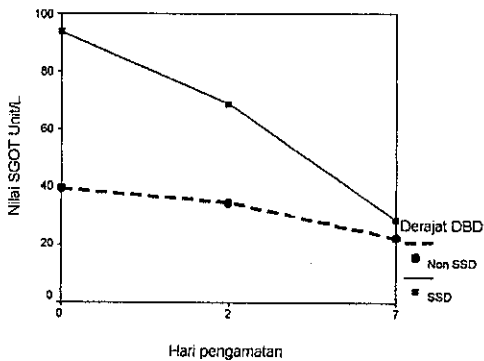
Pofil perubahan nilai rata – rata, pola dan kinetik parameter fungsi hati pada antar hari pengamatan dapat dilihat pada grafik 3 – 10.



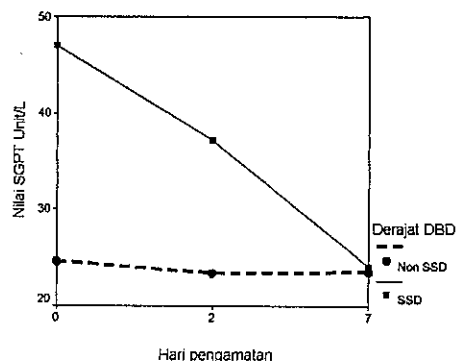
Grafik 3. Nilai bilirubin total



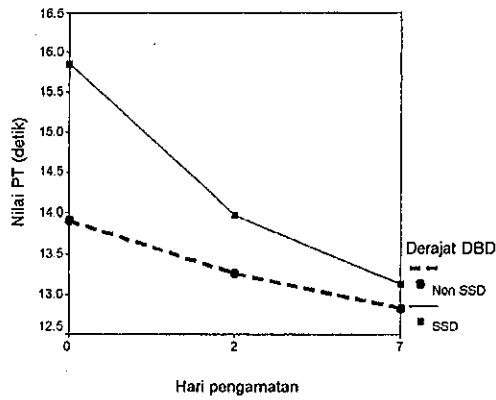
Grafik 4. Nilai bilirubin direk



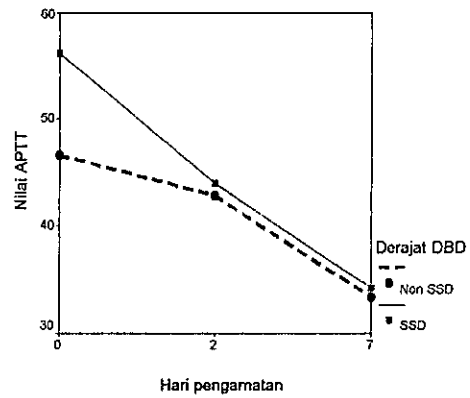
Grafik 5. Nilai SGOT



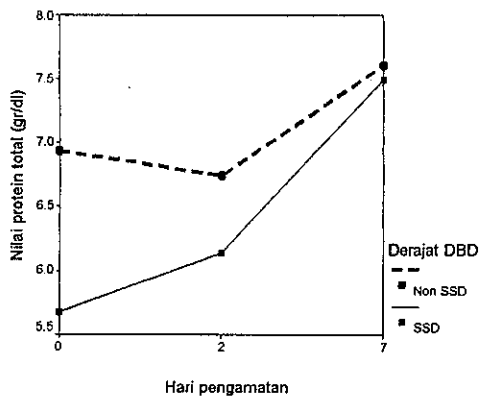
Grafik 6. Nilai SGPT



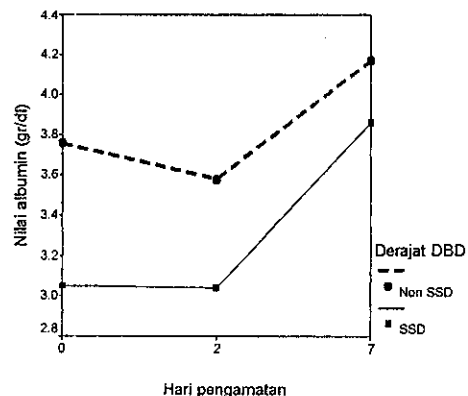
Grafik 7. Nilai PT



Grafik 7. Nilai APTT



Grafik 7. Nilai protein total



Grafik 7. Albumin

Grafik 3 sampai 10 menunjukkan terdapat interaksi antar hari pengamatan nilai bilirubin total ( $p = 0,003$ ), bilirubin direk ( $p = 0,046$ ), SGOT ( $p < 0,001$ ), SGPT ( $p = 0,041$ ), PT ( $P = 0,048$ ), APTT ( $p = 0,025$ ), protein total ( $p < 0,001$ ), dan albumin ( $p < 0,001$ ). Hal ini berarti bahwa perubahan nilai parameter gangguan fungsi hati antar hari pengamatan pada Non SSD dan SSD mempunyai pola dan kinetik yang berbeda. Pola perubahannya terlihat pada perubahan nilai rata-rata parameter tersebut.

## BAB V

### PEMBAHASAN

Selama kurun waktu penelitian diperoleh 100 orang penderita DBD yang terdiri dari 49 penderita Non SSD dan 51 orang penderita SSD. Jenis kelamin perempuan (59,2 %) lebih banyak dibanding laki – laki (40,8 %) pada penderita Non SSD, sedangkan pada penderita SSD laki – laki (54,9 %) lebih banyak dibanding perempuan (45,1 %). Namun demikian, perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna (*Chi-square* = 1,462; *df* = 1; *p* = 0,227). Di Thailand, perempuan 2 kali lebih sering dirawat karena DBD, sedangkan di Singapura rasio laki–laki dengan perempuan adalah 1,46 : 1.<sup>25</sup>

Empat orang penderita SSD meninggal selama perawatan. Hal ini berarti angka kematian sekitar 4 % dari seluruh penderita DBD atau sekitar 7,84 % dari penderita SSD yang di rawat di RS Dr. Kariadi (RSDK) selama kurun waktu penelitian (Februari 2001 – Februari 2002). Angka kematian tersebut relatif lebih rendah bila dibandingkan dengan angka kematian SSD di RSDK, pada periode 4 tahun (1996 – 2000) yang berkisar antara 5,7 – 50%.<sup>16</sup> Penurunan angka kematian ini menggambarkan perbaikan dalam hal pengelolaan penderita DBD.

Karakteristik sampel penderita DBD pada penelitian ini seperti tampak pada tabel 4, menunjukkan umur penderita SSD ( $7,19 \pm 3,053$  tahun) lebih muda dibandingkan Non SSD ( $8,73 \pm 2,797$  tahun). Umur tersebut termasuk dalam rentang usia angka kejadian tertinggi pada anak. Tahun 1968 – 1973, 95% penderita adalah anak di bawah 15 tahun. Selama tahun 1993 – 1998, penderita

DBD terbanyak adalah anak yang berumur 5 – 14 tahun, tetapi angka untuk dewasa cenderung meningkat.<sup>26</sup> SSD jarang terjadi pada umur di atas 14 tahun.<sup>25</sup>

Status gizi ditentukan berdasarkan indeks masa tubuh (IMT), menunjukkan bahwa gizi *underweight* lebih banyak terdapat pada penderita SSD. Pada analisis  $X^2$  status gizi *underweight* berhubungan bermakna dengan kejadian syok pada DBD (*Pearson Chi-square* = 20,361; *df* = 3; *p* = < 0,001; *likelihood ratio* 21,330). Keadaan ini tidak sesuai dengan kepustakaan yang mengemukakan bahwa gizi baik cenderung untuk mengalami DBD berat.<sup>27</sup>

Awitan demam pada SSD ( $3,82 \pm 1,178$  hari) lebih lama dibanding Non SSD ( $3,45 \pm 1,100$ ), namun tidak berbeda bermakna (*p* = 0,091). Dengan demikian penderita DBD pada penelitian ini masuk ke rumah sakit di antara demam hari ke-3 dan 5 atau rata-rata demam hari ke-4 yang merupakan masa rawan terjadinya syok pada DBD. Keadaan ini sesuai dengan saat terjadinya gangguan hemostasis dan kebocoran vaskuler. Dengan demikian pengamatan hari ke-0 adalah demam hari ke-4, hari ke-2 adalah demam hari ke-6, dan pengamatan hari ke-7 adalah demam hari ke-11.

Nilai hematokrit pada penderita SSD ( $41,06 \pm 8,728$  %) lebih tinggi secara bermakna (*p* 0,004) dibanding Non SSD ( $38,30 \pm 5,410$  %). Efusi pleura terjadi pada 39,6 % penderita Non SSD dan 81,7 % penderita SSD. PEI penderita SSD ( $17,47 \pm 16,356$  %) lebih tinggi secara bermakna (*p* < 0,001) dibandingkan Non SSD ( $4,54 \pm 8,236$  %). Sedangkan Green menjumpai rata-rata PEI pada SSD sebesar 14,1%, dan efusi pleura terjadi pada 84% penderita SSD.<sup>28</sup> Sumarmo dalam penelitiannya menemukan efusi pleura kanan pada 75% penderita SSD.<sup>29</sup>

Pada penelitian terdahulu, efusi pleura mempunyai peran penting dan berhubungan bermakna dengan terjadinya syok dan mortalitas.<sup>30,32</sup> Dengan demikian hasil efusi pleura dan PEI pada penelitian ini sesuai dan mendukung penelitian terdahulu, sehingga mutlak diperiksa dan dipergunakan dalam pemantauan perjalanan DBD untuk menentukan sikap dalam pengelolaan DBD. Protein total dan albumin pada SSD lebih rendah secara bermakna dibandingkan Non SSD. Hal – hal tersebut menunjukkan proses kebocoran plasma pada penderita SSD lebih berat daripada penderita Non SSD.

Jumlah trombosit pada SSD  $55.294 \pm 39.201/\text{mm}^3$  lebih rendah secara bermakna dibandingkan Non SSD  $104.680 \pm 58.832 /\text{mm}^3$  ( $p < 0,001$ ) merupakan salah satu petunjuk aktivasi koagulasi pada SSD lebih hebat daripada Non SSD.

Tabel 5 menunjukkan bahwa syok dapat terjadi pada 8,3% infeksi primer virus dengue, hal ini mempunyai arti bahwa pada saat mengelola penderita DBD, para dokter tetap harus waspada akan terjadinya syok walaupun pada infeksi primer.

Manifestasi klinis muntah, hepatomegali, terdapatnya efusi pleura terlebih lagi bila PEI  $> 6\%$ , nilai hematokrit  $> 40,5\%$ , hipoproteinemia, dan trombosit Trombosit  $\leq 50.000/\text{mm}^3$  pada penelitian ini berhubungan dengan terjadinya syok, sehingga perlu mendapat perhatian khusus dalam mengelola penderita DBD terutama di pusat pelayanan kesehatan dengan fasilitas laboratorium sederhana.

## **Gangguan Fungsi Hati pada Penderita DBD**

### **A. Hipotesis Mayor**

**Terdapat perbedaan gangguan fungsi hati antara penderita Non SSD dan SSD pada tiap hari pengamatan (hari ke-0, ke-2, dan ke-7)**

Gangguan fungsi ditunjukkan oleh peningkatan atau penurunan (dibandingkan nilai normal) nilai parameter-parameter fungsi hati yaitu bilirubin total, bilirubin direk, SGOT, SGPT, PT, APTT, protein total dan albumin. Pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan alkali fosfatase. Gangguan fungsi hati dapat dilihat dari peningkatan atau penurunan nilai parameter fungsi hati tersebut.

Tabel 9 menunjukkan distribusi penderita berdasarkan peningkatan atau penurunan (dibandingkan dengan nilai normal) nilai parameter fungsi hati dan derajat DBD pada tiap hari pengamatan.

Nilai bilirubin total hari ke-0 meningkat pada 4,1 % penderita Non SSD dan 2,0 % penderita SSD. Pada Non SSD nilai bilirubin total seluruhnya kembali ke nilai normal, namun pada SSD sebaliknya, jumlah penderita yang mengalami peningkatan bertambah menjadi 4,3 %.

Nilai bilirubin direk tidak mengalami peningkatan pada penderita Non SSD pada hari ke-0 dan ke-2, namun pada hari ke-7 meningkat pada 2,0 % penderita. Sedangkan pada penderita SSD, 76,5 % mengalami peningkatan pada hari ke-0, 72,9 % pada hari ke-2, dan jumlah ini semakin menurun hingga hari ke-7 sebanyak 31,9 % penderita.

Nilai SGOT hari ke-0 meningkat pada 59,2 % penderita Non SSD dan 76,5 % penderita SSD. Jumlah ini semakin menurun hingga hari ke-7 pengamatan menjadi 10,2 % penderita Non SSD dan 31,4 % penderita.

Nilai SGPT hari ke-0 meningkat pada 10,2 % penderita Non SSD dan 31,4 % penderita SSD. Jumlah ini semakin menurun hingga hari ke-7 pengamatan menjadi 8,2 % penderita Non SSD dan 8,5 % penderita SSD.

Nilai APTT hari ke-0 meningkat pada seluruh penderita Non SSD maupun SSD, menurun hari ke-2 menjadi 93,6 % pada Non SSD dan 85,1 % penderita SSD. Jumlah ini semakin menurun hingga hari ke-7 menjadi 47,5 % penderita Non SSD dan 34,1 % penderita SSD. Nilai PT hari ke-0 meningkat pada 61,4 % penderita Non SSD dan 81,3 % penderita SSD. Jumlah ini semakin menurun hingga hari ke-7 pengamatan menjadi 21,5 % penderita Non SSD dan 26,7 % penderita SSD. Ada 2 peneliti yang menunjukkan pemanjangan PT pada DBD dan pada penderita SSD yang meninggal didapatkan pemanjangan PT yang berbeda bermakna dengan SSD yang hidup.<sup>32,33</sup> Penelitian ini menunjukkan hasil yang sama dengan penelitian sebelumnya, yaitu pada penderita SSD yang meninggal didapatkan pemanjangan PT dan APTT yang bermakna.

Nilai protein total hari ke-0 meningkat pada 9,5 % penderita Non SSD dan 56,9 % penderita SSD. Jumlah ini semakin menurun hingga hari ke-7 pengamatan menjadi 2,4 % penderita Non SSD dan 6,8 % penderita SSD.

Nilai albumin hari ke-0 meningkat pada 7,1 % penderita Non SSD dan 49,0 % penderita SSD. Jumlah ini semakin menurun hingga hari ke-7 pengamatan menjadi 2,3 % penderita Non SSD dan 15,9 % penderita SSD.

Pada empat penderita SSD yang meninggal gangguan masing-masing parameter fungsi hati lebih dibandingkan penderita SSD yang bertahan hidup.

Dari uraian di atas dapat disimpulkan bahwa peningkatan enzim transaminase, bilirubin total, bilirubin direk, PT dan APTT, serta penurunan protein total dan albumin lebih sering terjadi pada SSD dibandingkan dengan Non SSD. Hasil penelitian ini mendukung banyak penelitian sebelumnya yang mendapatkan peningkatan enzim aminotransferase sering dijumpai pada DBD, terutama pada penderita SSD.<sup>34</sup> Bahkan mungkin juga terjadi gagal hati.<sup>35</sup> Pancharoen dkk. menemukan peningkatan SGOT, SGPT yang bermakna pada SSD ( $p < 0,05$ ), namun tidak menjumpai perbedaan bermakna kadar albumin, alkali fosfatase, bilirubin, dan PT pada Non SSD dan SSD.<sup>36,37</sup>

Pada DBD berat dijumpai adanya hubungan antara gagal hati dengan ensefalopati. Pada kasus yang bertahan hidup kelainan neurologis tersebut sembuh tanpa gejala sisa.<sup>37</sup> Pada penelitian ini dijumpai 9,8 % penderita SSD mengalami ensefalopati dan tidak dijumpai pada penderita Non SSD. Pada analisis regresi logistik multivariat tersendiri, pada penelitian ini tidak dijumpai adanya hubungan bermakna antara gangguan parameter fungsi hati dengan kejadian ensefalopati pada saat masuk rumah sakit, kecuali dengan albumin ( $p = 0,038$ ). Sebaliknya, pada analisis regresi logistik ensefalopati juga tidak berhubungan bermakna dengan kejadian syok.

Hepatomegali terjadi pada 74 % infeksi virus dengue. SGOT, SGPT, dan alkali fosfatase meningkat pada 80 – 87 % penderita dengan hepatomegali dan 81 % pada penderita tanpa hepatomegali. Peningkatan SGOT, SGPT, dan alkali fosfatase lebih tinggi secara bermakna ( $p < 0,05$ ) pada penderita SSD dibandingkan Non SSD pada minggu pertama. Nilai ini menurun secara bertahap hingga minggu 2 – 3.<sup>38</sup> Pada penelitian ini, dari analisis regresi logistik multivariat antara parameter fungsi hati dengan hepatomegali yang dilakukan tersendiri, didapatkan hubungan yang bermakna antara hepatomegali dengan peningkatan nilai PT, protein total dan albumin ( $p < 0,05$ ).

Untuk menjawab hipotesis mayor **“Terdapat perbedaan gangguan fungsi hati antara penderita Non SSD dan SSD pada tiap hari pengamatan (hari ke-0, ke-2, dan ke-7)”**, seluruh parameter fungsi hati (bilirubin total, bilirubin direk, SGOT, SGPT, PT, APTT, protein total, dan albumin) dianalisis secara bersama – sama menggunakan uji *MANOVA* dan *MANCOVA* pada setiap hari pengamatan (tabel 10).

Hasil uji *MANOVA* menunjukkan terdapat perbedaan gangguan fungsi hati yang bermakna antara Non SSD dan SSD pada hari ke-0 ( $F = 4,048$ ;  $p = 0,001$ ;  $\epsilon^2 = 0,307$ ), hari ke-2 ( $F = 2,811$ ;  $p = 0,009$ ;  $\epsilon^2 = 0,233$ ), dan hari ke-7 pengamatan ( $F = 2,064$ ;  $p = 0,053$ ;  $\epsilon^2 = 0,210$ ).

Pada uji *MANCOVA* dengan memasukkan variabel pengganggu status gizi (IMT) dan umur, juga diperoleh hasil yang menunjukkan perbedaan fungsi hati antara Non SSD dan SSD pada hari ke-0 ( $F = 3,337$ ;  $p = 0,003$ ;

$\epsilon^2 = 0,273$ ), hari ke-2 ( $F = 2,316$ ;  $p = 0,029$ ;  $\epsilon^2 = 0,205$ ), dan hari ke-7 pengamatan ( $F = 2,190$ ;  $p = 0,041$ ;  $\epsilon^2 = 0,226$ ).

Dibandingkan uji *MANOVA*, pada uji *MANCOVA* kekuatan hubungan antara derajat DBD dengan gangguan fungsi hati lebih lemah pada hari ke-0 dan hari ke-2, tetapi lebih kuat pada hari ke-7. Perubahan kekuatan hubungan tersebut merupakan bukti pengaruh variabel pengganggu status gizi (IMT) dan umur. Perbedaan gangguan fungsi hati yang diperoleh dari uji *MANCOVA* sudah terbebas dari pengaruh variabel pengganggu.

Berbagai penyebab terjadinya gangguan fungsi organ pada DBD, terutama pada SSD, yaitu : resusitasi kurang adekuat, kebocoran plasma berat, hipoksemia dan asidosis metabolik atau perdarahan yang berakibat terjadi syok berkepanjangan atau berulang, bahkan dapat berlanjut menjadi gagal organ.<sup>39</sup> Pembentukan mikrotrombus akibat aktivasi proses koagulasi dan terjadinya PIM juga merupakan salah satu penyebab disfungsi/gagal organ ganda.<sup>40,41</sup>

Jejas (*injury*) parenkim hati akibat penurunan perfusi regional menyebabkan peningkatan konsentrasi transaminase serum, laktat dehidrogenase (LDH) dan bilirubin, penurunan konsentrasi albumin serta faktor-faktor koagulan menunjukkan adanya penurunan kemampuan sintesis atau fungsi hati.<sup>42</sup>

Dugaan penyebab lain adalah adanya keterlibatan hepatosit dan sel Kupffer dalam patogenesis DBD. Pada 5 kasus berat dan fatal, Virchows menemukan adanya peradangan parenkim hepar difus dengan nekrosis

midzonal maupun fokal. Dijumpai penarikan sel-sel radang polimorfonuklear (PMN) tanpa disertai sebukan limfosit. Terjadi kerusakan sel-sel Kupffer yang luas, dijumpai sel-sel apoptosis (*Councilman bodies*), dan berhasil dideteksi adanya antigen virus dengue pada hepatitis di daerah nekrotik. Hal – hal tersebut mengindikasikan bahwa sel Kupffer dan hepatosit merupakan sel target infeksi virus dengue.<sup>43,44</sup> Pernyataan senada juga dikemukakan oleh Couvelard.<sup>7</sup> Gangguan pada hepar pada DBD telah dibuktikan dengan ditemukannya virus Dengue RNA dengan (RT)–PCR di dalam jaringan hepar dan organ limfoid penderita DBD. Hal ini dapat dispekulasikan bahwa hepar merupakan tempat replikasi virus yang utama, sedangkan ditemukannya virus RNA dan antigen virus di jaringan limfoid menunjukkan inaktivasi virus lokal.<sup>44</sup>

Namun demikian diantara sekian banyak penyebab terjadinya gangguan fungsi hepar belum diketahui dengan pasti mana yang lebih berperan. Hal terpenting adalah meningkatkan kewaspadaan kita dalam mengelola penderita DBD apabila dijumpai gangguan fungsi hati. Perburukan mungkin terjadi seiring dengan semakin beratnya gangguan fungsi hati. Seyogyanya parameter gangguan fungsi hati diperiksa pada setiap penderita DBD.

## **B. Hipotesis Minor**

**Terdapat perbedaan nilai parameter gangguan fungsi hati antara penderita Non SSD dan SSD pada tiap hari pengamatan (hari ke-0, ke-2, dan ke-7).**

Perbedaan gangguan fungsi hati antara penderita Non SSD dan SSD ditunjukkan oleh perbedaan nilai parameter gangguan fungsi hati pada tiap hari pengamatan.

**Hari ke-0** : perbedaan fungsi hati pada hari ke-0 ditunjukkan oleh perbedaan bermakna nilai SGOT ( $F = 8,894$ ;  $p = 0,004$ ), SGPT ( $F = 6,324$ ;  $p = 0,014$ ), PT ( $F = 4,448$ ;  $p = 0,038$ ), APTT ( $F = 6,449$ ;  $p = 0,013$ ), protein total ( $F = 16,801$ ;  $p = < 0,001$ ), dan albumin ( $F = 15,821$ ;  $p = < 0,001$ ).

**Hari ke-2** : perbedaan fungsi hati pada hari ke-2 ditunjukkan oleh perbedaan bermakna nilai SGOT ( $F = 3,328$ ;  $p = 0,024$ ), protein total ( $F = 3,868$ ;  $p = 0,053$ ), dan albumin ( $F = 11,585$ ;  $p = 0,001$ ).

**Hari ke-7** : perbedaan fungsi hati pada hari ke-7 ditunjukkan oleh perbedaan bermakna nilai bilirubin direk ( $F = 9,509$ ;  $p = 0,003$ ).

Perbedaan gangguan fungsi hati yang tampak pada perbedaan masing – masing nilai parameter fungsi hati disebabkan oleh perbedaan derajat penurunan perfusi regional akibat aktivasi koagulasi yang akan membentuk trombus atau mikrotrombus, kebocoran plasma, dan perdarahan yang lebih berat terjadi pada SSD dibandingkan Non SSD. Perdarahan lebih lanjut menyebabkan terjadinya syok berulang dan berkepanjangan yang semakin memperburuk gangguan fungsi hati.<sup>39</sup>

Kekuatan hubungan ( $\text{Eta}^2 / \varepsilon^2$ ) antara derajat DBD dan parameter gangguan fungsi hati diperoleh dari *test of between – subjects effects* pada uji *MANCOVA*, sebagaimana tampak pada tabel 11. Terdapat hubungan yang lemah antara derajat DBD dengan masing – masing parameter gangguan fungsi hati ( $\varepsilon^2 < 0,3$ ) pada setiap hari pengamatan. Lemahnya kekuatan hubungan ini menunjukkan masih terdapat banyak faktor lain yang berpengaruh disamping derajat DBD, status gizi dan umur, seperti serotipe virus, beban virus (*viral load*), faktor genetik pejamu (efek *human leucocyte antigen* (HLA), polimorfisme faktor koagulasi, dan sitokin), golongan darah dan lain-lain, sehingga memerlukan penelitian lebih lanjut.

Hasil analisis *repeated measure* (tabel 12) menunjukkan terdapat perbedaan nilai bilirubin total, SGOT, SGPT, APTT, protein total, dan albumin ( $p < 0,05$ ), tetapi tidak terdapat perbedaan nilai bilirubin direk dan PT ( $p > 0,05$ ) antar hari pengamatan (hari ke-0, ke-2, dan ke-7) pada SSD dan Non SSD.

Grafik 3 sampai 10 menunjukkan terdapat interaksi antar hari pengamatan nilai bilirubin total ( $p = 0,003$ ), bilirubin direk ( $p = 0,046$ ), SGOT ( $p < 0,001$ ), SGPT ( $p = 0,041$ ), PT ( $p = 0,048$ ), APTT ( $p = 0,025$ ), protein total ( $p < 0,001$ ), dan albumin ( $p < 0,001$ ). Hal ini berarti bahwa perubahan nilai parameter gangguan fungsi hati antar hari pengamatan pada Non SSD dan SSD mempunyai pola dan kinetik yang berbeda. Pola perubahannya terlihat pada perubahan nilai rata – rata parameter tersebut.

Perubahan semakin membaiknya nilai parameter gangguan fungsi hati dari hari ke hari pengamatan dan mencapai nilai normal pada hari ke-7 pengamatan, menunjukkan keberhasilan pengelolaan penderita dan mempunyai prognosis yang baik. Pada penderita SSD yang meninggal, gangguan fungsi hati semakin memberat hingga akhir hayatnya.

## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### A. Kesimpulan

Berdasarkan data dan hasil analisis seperti yang telah diuraikan di atas, maka dapat disimpulkan sebagai berikut :

1. Pada uji *MANCOVA* dengan memasukkan variabel pengganggu status gizi (IMT) dan umur, diperoleh hasil yang menunjukkan perbedaan fungsi hati antara Non SSD dan SSD pada hari ke-0 ( $F = 3,337$ ;  $p = 0,003$ ;  $\epsilon^2 = 0,273$ ), hari ke-2 ( $F = 2,316$ ;  $p = 0,029$ ;  $\epsilon^2 = 0,205$ ), dan hari ke-7 pengamatan ( $F = 2,190$ ;  $p = 0,041$ ;  $\epsilon^2 = 0,226$ ).
2. Perbedaan gangguan fungsi hati antara penderita Non SSD dan SSD ditunjukkan oleh perbedaan nilai parameter gangguan fungsi hati pada tiap hari pengamatan.

**Hari ke-0** : terdapat perbedaan bermakna nilai SGOT ( $F = 8,894$ ;  $p = 0,004$ ), SGPT ( $F = 6,324$ ;  $p = 0,014$ ), PT ( $F = 4,448$ ;  $p = 0,038$ ), APTT ( $F = 6,449$ ;  $p = 0,013$ ), protein total ( $F = 16,801$ ;  $p = < 0,001$ ), dan albumin ( $F = 15,821$ ;  $p = < 0,001$ ).

**Hari ke-2** : terdapat perbedaan bermakna nilai SGOT ( $F = 3,328$ ;  $p = 0,024$ ), protein total ( $F = 3,868$ ;  $p = 0,053$ ), dan albumin ( $F = 11,585$ ;  $p = 0,001$ ).

**Hari ke-7** : terdapat perbedaan bermakna nilai bilirubin direk ( $F = 9,509$ ;  $p = 0,003$ ).

3. Hasil analisis *repeated measure* menunjukkan terdapat perbedaan nilai bilirubin total, SGOT, SGPT, APTT, protein total, dan albumin ( $p < 0,05$ ), tetapi tidak terdapat perbedaan nilai bilirubin direk dan PT ( $p > 0,05$ ) antar hari pengamatan (hari ke-0, ke-2, dan ke-7) pada SSD dan Non SSD.
4. Perubahan nilai parameter gangguan fungsi hati antar hari pengamatan pada Non SSD dan SSD mempunyai pola dan kinetik yang berbeda.
5. Gabungan (kombinasi) parameter-parameter fungsi hati dapat dijadikan sebagai indikator prognosis derajat penyakit.

#### **B. Saran**

1. Lemahnya kekuatan hubungan antara derajat DBD dengan gangguan parameter fungsi menunjukkan masih terdapat banyak faktor lain yang berpengaruh disamping derajat DBD, status gizi dan umur, seperti serotipe virus, beban virus (*viral load*), faktor genetik pejamu (efek *human leucocyte antigen* (HLA), polimorfisme faktor koagulasi, dan sitokin), golongan darah dan lain-lain, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut.
2. Seyogyanya dilakukan pemeriksaan parameter gangguan fungsi hati dalam mengelola penderita DBD sebagai salah satu kewaspadaan untuk mengantisipasi perburukan pada perjalanan penyakit selanjutnya.

## PERSANTUNAN

Penelitian ini terlaksana atas kerjasama dengan Belanda (*Collaboration Study on Dengue Haemorrhagic Fever Between Indonesia – Netherlands*) yang dilakukan oleh Bagian Ilmu Kesehatan Anak / SMF Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang bekerjasama dengan *Koninklijke Nederlandse Akademie Van Wetenschappen (KNAW)* Belanda.

Dr. dr. Tatty Ermin Setiati, SpAK bertindak sebagai ketua tim *Collaboration Study on Dengue Haemorrhagic Fever Between Indonesia – Netherlands*. Prof. Dr. dr. Ag. Soemantri, SpAK, SSi(Stat) dan Prof. Dr. dr. RRJ Djokomoejanto, SpPD(KE) bertindak sebagai penasehat *Collaboration Study on Dengue Haemorrhagic Fever Between Indonesia – Netherlands* sangat berperan dalam mengatur pelaksanaan penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Gubler DJ. Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. *Clin Microbiol Rev* 1998, 11 (3); 480-96
2. Halstead SB. Dengue fever/ Dengue Hemorrhagic Fever. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (ed). *Nelson textbook of pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders 2000; 16: 1005-7
3. Halstead SB. Pathophysiology and Pathogenesis of Dengue Haemorrhagic Fever. Thongcharoen P (ed). *Monograph Dengue/ Dengue Haemorrhagic Fever*. New Delhi: WHO, SEARO 1993; 80-103
4. Rahaju FA. Patogenesis Demam Berdarah Dengue: Suatu Tinjauan Mengenai Sel Target Virus Dengue. *Arsip MEDIKA*; Mei 2000: 1-11
5. Hadinegoro SR. Immunopatogenesis Demam Berdarah Dengue. Dalam: *Pendekatan Immunologis Berbagai Penyakit Alergi dan Infeksi*. Naskah Lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Ilmu Kesehatan Anak XLIV. Jakarta; Balai Penerbit FKUI 2001: 41-55
6. Marianneau P, Steffan AM, Royer C, et al. Infection of Primary Cultures of Human Kupffer Cells by Dengue Virus: No Viral Progeny Synthesis, but Cytokine Production is Evident. *J Virol* 1999, 73(6); 5201-6
7. Diamond MS, Edgil D, Roberts TG, et al. Infection of Human Cells by Dengue Virus is Modulated by Different Cell Types and Viral Strains. *J Virol* 2000; 74(17); 7814-23

8. Feigin RD, Cherry JD. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Textbook of Pediatric Infectious Disease. Philadelphia: WB Saunders, 1987, 2(2): 1510-20
9. Leangpibul P, Thongcharoen P. Clinical Laboratory Investigation. Thongcharoen P (ed). Monograph Dengue/ Dengue Haemorrhagic Fever. New Delhi: WHO, SEARO 1993; 62-70
10. Nimmannitya S. Clinical Manifestation of Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever. Thongcharoen P (ed). Monograph Dengue/ Dengue Haemorrhagic Fever. New Delhi: WHO, SEARO 1993; 48-54
11. Bhamarapravati N. Pathology of Dengue Haemorrhagic Fever. Thongcharoen P (ed). Monograph Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever. New Delhi: WHO, SEARO 1993; 72-7
12. Lam SK, Pang T, Umenai T. Epidemiology of Dengue in the Western Pacific Region. Thongcharoen P (ed). Monograph Dengue/ Dengue Haemorrhagic Fever. New Delhi: WHO, SEARO 1993; 31-7
13. Thongcharoen P, Jatanasen S. Epidemiology of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. Thongcharoen P (ed). Monograph Dengue/ Dengue Haemorrhagic Fever. New Delhi: WHO, SEARO 1993; 1-30
14. Suroso TH, Umar AI. Epidemiologi dan Penanggulangan Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) di Indonesia saat ini. Dalam : Hadinegoro SR, Hindra Irawan S (penyunting). Demam Berdarah Dengue. Jakarta: Balai Penerbit FKUI 1998; 14-31

15. Suroso TH. Perkembangan Demam Berdarah Dengue di Indonesia. Dalam: Proceeding Seminar Nasional DBD. Jakarta, 1991; 1-10
16. Tatty ES, Soemantri Ag, Anggoro DBS, Bukit P. Severe Dengue Haemorrhagic Fever in Dr. Kariadi Hospital, Semarang, Central Java. Diajukan di KONIKA X, Bukittinggi: 1996
17. Chen Y, Maguire T, Marks RM. Demonstration of Binding of Dengue Virus Envelope Protein to Target Cells. *J Virol* 1996, 70(12): 8765-8772
18. Thongcharoen P, Wasi C, Puthavathana P. Dengue Viruses. Thongcharoen P (ed). Monograph Dengue/ Dengue Haemorrhagic Fever. New Delhi: WHO, SEARO 1993; 104-17
19. Lei HY, Yeh TM, Liu HS, et al. Immunopathogenesis of Dengue Virus Infection. *J Biomed Sci* 2001, 8; 377-388
20. Sutaryo. Perkembangan Patogenesis Demam Berdarah Dengue. Dalam: Demam Berdarah Dengue. Hadinegoro SR, Hindra Irawan S (penyunting). Jakarta: Balai Penerbit FKUI 1999; 32-43
21. Kurane I, Innis BL, Nimmannitya S. Human Immune Respons to Dengue Viruse. *Southeast Asia J Trop Med Pub Hlth* 1990; 21: 658-62
22. Avirutnan P, Malasit P, Seliger B, et al. Dengue Virus Infection of Human Endothelial Cells Leads to Chemokine Production, Complement Activation, and Apoptosis. *J Imm*, 1998; 161: 6338-46
23. Van Gorp ECM, Suharti C, Cate HT, et al. Review: Infection Diseases and Coagulation Disorders. *J Inf Dis*, 1999; 180:176-86

24. Srichaikul T. Disseminated Intravascular Coagulation. *South East Asian J trop Med Pub Hlth* 1987; 18: 303 – 34.
25. Chen KL, Ng SK, Chew LM. The 1973 Dengue Haemorrhagic Fever Outbreak in Singapore and It's Control. *Singapore Med. J* 1977; 18: 81 – 93.
26. Suroso T. A Review of Dengue Haemorrhagic Fever and It's Control in Indonesia. *Proceeding: International Seminar Recent Advances in Molecular Diagnostics. Yogyakarta, Indonesia* 1997: 4.
27. Sangkanibha H, Rojanasuphot S, Ahandrik S, Viriyapongse S, Jacanasen S, Salicul V et al. Risk Factors in Dengue Shock Syndrome: A Prospective Epidemiological Study in Rayong Thailand.The 1980 Outbreak. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 653-69.
28. Green S, Vaughn DW, Kalayanarooj S, et. al. Early Immune Activation in Acute Dengue Illness is Related to Development of Plasma Leakage and Disease Severity. *J Infect Dis* 1999; 179: 755 – 62.
29. Sumarmo PS. Dengue Haemorrhagic Fever, a Growing Public Health Problem. *Post Graduate Doctor Asia* 1983; 3: 200.
30. Tatty E. S, Yoseph, Soemantri AG. Vascular Leakage Influencing Mortality in Dengue Shock Syndrome. *Abstract: Proceeding the Indonesia International Symposium on Shock V-Denpasar, Bali* 2000.
31. Suharti C. Dengue Hemorrhagic Fever in Indonesia, The Role of Cytokines in Plasma Leakage, Coagulation and Fibrinolysis. *Katholieke Universiteit Nijmegen. 2001: 138. Dissertation.*

32. Funuhara Y, Dharma R, Sumarmo, Shirahata A, Fujita N, Okuno Y. On a Cause of Haemostatic Disorders in Dengue Virus Infection. *ICMR Annals* 1983; 3: 39 – 46.
33. Van Gorp ECM, Suharti C, Tatty ES, Mairuhu ATA, ten Cate H, Dolmans WMV et al. Impaired Fibrinolytic Response in the Pathogenesis of Lethal Dengue Haemorrhagic Fever. *Clin. Mic. Infect* 1997; 3: Supplement; 356 – 73.
34. Souza LJ, Carneiro G, Filho S, Cortez A, Neto GC, Bastos DA, et al. Hepatitis in Dengue Shock Syndrome. *Braz J Infect Dis.* 2002 Dec; 6 (6) : 322 – 7.
35. Lawn SD, Tilley R, Lloyd G, Finlayson C, Tolley H, Newman P, et al. Dengue Hemorrhagic Fever with Fulminant Hepatic Failure in an Immigrant returning to Bangladesh. *Clin Infect Dis.* 2003 Jul 1; 37 (1) : e1 – 4.
36. Pancharoen C, Rungsarannont A, Thisyakorn U. *J Med Assoc Thai.* 2002 Jun; 85 Suppl 1 : S298 – 301.
37. Lum LC, Lam SK, George R, Devi S. Fulminant Hepatitis in Dengue Infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1993 Sep; 24 (3) : 467 – 71.
38. Mohan B, Patwari AK, Anand VK. Hepatic Dysfunction in Childhood Dengue Infection. *J Trop Pediatr.* 2000 Feb ; 46 (1) : 40 – 3.
39. Tatty ES. Vascular leakage in dengue haemorrhagic fever (DHF) / dengue shock syndrome (SSD). The role of endothelial cell activity (ECA) and immune response. Dalam : One day seminar on DHF. Recent advances in the

- pathophysiology of dengue haemorrhagic fever. Semarang. Collaboration study on DHF between Indonesia and the Netherlands. 2000 : 13-4.
40. Sutaryo. Perkembangan Patogenesis Demam Berdarah Dengue. Dalam : Samsi TK dkk (penyunting). Simposium Tiga Dekade Demam Berdarah Dengue di Indonesia. Jakarta. BP RS Sumber Waras. 1997 : 93-101.
  41. Tambunan KL, Sudoyo AW, Mustafa I, Pudjiadi A dkk (penyunting). Konsensus Nasional Tatalaksana Kaogulasi Intravaskuler Diseminata (DIC) pada Sepsis. Semarang. 2001
  42. Heyder F. Pengelolaan Sepsis dan Syok Septik Bidang Ilmu Bedah. Dalam: Riwanto I, Riyanto B. Perkembangan Mutakhir Sepsis dan Syok Septik. Badan Penerbit UNDIP Semarang. 1997 : 47 – 54.
  43. Huerre MR, Lan NT, Marianneau P, Hue NB, Khun H, Khen NT, Drouet MT. Liver Histopathology and Biological Correlation in Five Cases of Fatal Dengue Fever in Vietnamese Children. *Virchow Arch.* 2001 Feb; 438 (2) : 107 – 115.
  44. Mc Bride WJH, Ohmann HB. Dengue Virology Infection, Pathogenesis and Epidemiology. *Microb and Infect* 2000: 1041 – 50.