

616.921
RAT
s e . 1



**SKOR KEBOCORAN VASKULER
SEBAGAI PENANDA AWAL TERJADINYA SYOK
PADA DEMAM BERDARAH DENGUE**

ANASTASIA RATNANINGSIH

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

2005

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, Maret 2005

Mengetahui Ketua Bagian

Mengetahui Ketua Program Studi PPDS-I

Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP

Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP



Budi Santosa, dr, SpAK
NIP: 130 368 062

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

UPT-PUSTAK-UNDIP	
No. Daft.	3660/17/PP/105
Tgl.	11 Mei 2005

HALAMAN PENGESAHAN

1. Judul penelitian : Skor Kebocoran Vaskuler Sebagai Penanda Awal Terjadinya Syok pada Demam Berdarah Dengue
2. Ruang lingkup : Ilmu Kesehatan Anak
3. Pelaksana penelitian
 - a. N a m a : dr. Anastasia Ratnaningsih
 - 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.
dr. Hardian, MSc
7. Lama penelitian : 24 bulan
8. Sumber biaya : Biaya sendiri dan biaya *Collaboration study on Dengue Hemorrhagic Fever Between Indonesia-Netherlands*

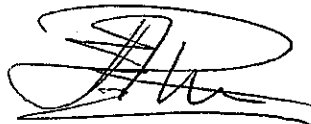
Semarang, Maret 2005

Peneliti



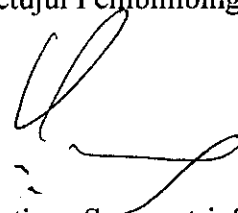
dr. Anastasia Ratnaningsih

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 Tuhan Yang Maha Esa karena hanya dengan ijin, petunjuk, rahmat dan anugerah-Nya sehingga laporan penelitian kami yang berjudul **“Skor Kebocoran Vaskuler Sebagai Penanda Awal Terjadinya Syok pada Demam Berdarah Dengue”** dapat diselesaikan.

Tidak ada satu usaha apapun dapat terlaksana tanpa bantuan orang lain. Oleh karenanya 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 Budiharjo MSc selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang beserta jajarannya yang telah memberi ijin bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran di Universitas Diponegoro, Semarang.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada dr. anggoro DB Sachro Sp A(K) DTM&H selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro periode 1996 – 2002 dan Prof. Kabulrachman, SpKK selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro saat ini beserta jajarannya yang telah memberi kesempatan pada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter spesialis –1 Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Diponegoro, Semarang.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada dr. Gatot Suharto, Mkes, MMR selaku Direktur Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang beserta jajarannya yang telah memberi ijin penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu

Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran di Bagian Ilmu kesehatan Anak / SMF Kesehatan Anak di RS Dr. Kariadi Semarang.

Ucapan terimakasih penulis sampaikan kepada dr. Kamilah Budhi Raharjani SpA(K), selaku kepala Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/ SMF Kesehatan Anak RS Dr. Kariadi Semarang Periode 2000 – 2004 dan dr. Budi Santoso SpA(K) selaku kepala Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/ SMF Kesehatan Anak RS Dr. Kariadi saat ini, serta dr. Hendriani Selina SpA, MARS selaku ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP periode 2000 sampai sekarang yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP Semarang.

Kepada yang terhormat Dr. dr. Tatty Ermin Setiati, SpA(K), secara khusus penulis sampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya, atas kepercayaan selaku peneliti utama dan ketua tim *Collaboration Study on Dengue Hemorrhagic Fever Between Indonesia – Netherlands* untuk mengikutsertakan penulis sebagai anggota tim, sehingga penulis dapat mengambil salah satu topik yang menjadi judul penelitian ini dan dapat mengambil data yang dibutuhkan dalam penelitian ini, sekaligus menjadi pembimbing I dalam penelitian ini, yang telah memberikan bimbingan, wawasan dan arahan dalam menyelesaikan penelitian ini.

Kepada yang terhormat, Prof. Dr. dr. Ag Sumantri, SpA(K), Ssi (Stat), sebagai pembimbing II, penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya atas kesabaran dan pengertian memberikan bimbingan, wawasan, arahan, dorongan, dan motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.

Kepada yang terhormat dr. Hardian MSc, sebagai pembimbing metodologi dan statistik, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas bimbingannya dalam memahami statistik pada penelitian ini.

Dalam kesempatan ini pula penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat para guru besar dan guru-guru kami staf pengajar pada Bagian SMF Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS Dr. Kariadi Semarang : Prof. Dr. Moeljono S Trastotenojo, SpA(K), Prof. Dr. dr. Hariyono Suyitno, SpA(K), Prof. Dr. dr. Hardiman Sastrosubroto, SpA(K), Prof. Dr. dr. I Sudigbia, SpA(K), Prof. Dr. dr. Lydia Kristanti Kosnadi Hartono, SpA(K), Prof. Dr. dr. Harsoyo Notoatmojo, SpA(K), DTM&H, dr. M. Sidhartani Zain, SpA(K), MSc, dr. Rochmanadji Widajat, SpA(K), MARS, dr Tjipta Bahtera, SpA(K), dr. Moedrik Tamam SpA(K), dr. HM. Sholeh Kosim SpA(K), dr. Rudy Susanto SpA(K), dr. I. Hartantyo SpA(K), dr. JC Susanto, SpA(K), dr. Agus Priyatno SpA(K), dr. Dwi Wastoro Dadiyanto SpA(K), dr. Asri Purwanti SpA, MPd, dr. Bambang Sudarmanto SpA(K), dr. Elly Deliana SpA(K), dr. MM DEAH Hapsari SpA, dr. Alifiani Hikmah Putranti SpA, dr. Mexitalia Setiawati, SpA, dr. M. Heru Muryawan SpA, dr. Gatot Irawan Serosa SpA, dr. Anindita S, SpA, dr. Wistiani, SpA yang telah berperan besar dalam proses pendidikan penulis dan penyelesaian penelitian ini.

Kepada seluruh teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis-1, atas segala kerjasama, saling membantu, dan memotivasi, penulis sampaikan terima kasih. Khususnya kepada teman sejawat anggota Tim Penelitian Demam Berdarah Dengue: dr. A Susanto Nugroho, SpA, dr. Fauzia Arih N, SpA, dr. Endang Sulistyowati SpA, dr. Fajar Danu Aji, SpA, dr. Noor Alifah, SpA, dr. Pujiati, dr. Sri Priyantini, dr. Eni

Sulistyorini, dr. Tripni Prihutomo, dr. Fitri Hartanto, dr. Azizah Reto K dan dr. Moh. Supriatna TS penulis sampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya atas kerjasama yang telah terjalin selama ini.

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

Untuk suamiku tercinta Drs. C. Purwantoro serta anak-anakku tersayang G. Gathot Garudanto dan G. Gregah Gumilar, terima kasih yang tak terhingga untukmu semua atas kesabaran, pengertian, dorongan, curahan kasih sayang dan doanya untuk penulis sehingga penelitian ini selesai. Kepada ibunda tercinta Rosalia R, ayahanda Y. Kukuh Soebronto, ibunda mertua Agatha P, penulis mengucapkan terima kasih atas segala bantuan dan dukungan moril hingga selesainya penelitian ini.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah mendukung dan membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.

Tiada gading yang tak retak, penulis memohon 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 yang akan datang.

Akhirnya dari lubuk hati yang paling dalam, penulis menyampikan permintaan maaf kepada semua pihak yang mungkin telah mengalami hal yang kurang berkenan

dalam berinteraksi dengan penulis selama kegiatan penelitian ini. Semoga Tuhan senantiasa melimpahkan rahmat-Nya kepada kita sekalian. Amin.

Semarang, Maret 2005

Anastasia Ratnaningsih

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan	ii
Kata Pengantar	iv
Daftar Isi	ix
Daftar Tabel	xii
Daftar Gambar	xiii
Abstrak	xiv

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Perumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Epidemiologi	6
2.2 Kriteria Diagnosis (WHO 1999)	7
2.3 Patogenesis Infeksi Virus Dengue	8
2.3.1 Teori Virulensi Virus dan Beban Virus	8
2.3.2 Teori Antibody Dependent Enhancement (ADE)	9
2.3.3 Teori Trombosit Endotel	10
2.3.4 Teori Mediator	12

2.3.5	Teori Apoptosis	12
2.3.6	Teori Immunopatologi	12
2.3.7	Teori Antigen Antibodi	13
2.4	Disfungsi Endotel	13
2.5	Patofisiologi dan Patogenesis terjadinya kebocoran vaskuler pada DBD	15
2.6	Trombositopenia dan Disfungsi Trombosit	16
2.7	Proses Koagulasi	17
2.8	Kerangka Teori	19
2.9	Kerangka Konsep	20
2.10	Hipotesis	20

BAB III METODE PENELITIAN

3.1	Tempat dan Waktu Penelitian	21
3.2	Desain Penelitian	21
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian	21
3.3.1.	Populasi Penelitian	21
3.3.2.	Sampel Penelitian	22
3.3.3.	Besar Sampel	22
3.3.4.	Metode Sampling	23
3.4	Variabel Penelitian	24
3.4.1	Variabel Independen	24
3.4.2	Variabel Dependen	24

3.4.3	Variabel pengganggu	24
3.5	Definisi Operasional	25
3.6	Metode Pengumpulan Data	26
3.7	Keterbatasan Penelitian	27
3.8	Analisis Data	27
3.9	Etika Penelitian	28
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		
4.1	Hasil Penelitian	29
4.2	Pembahasan	32
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		
5.1	Kesimpulan	40
5.2	Saran	41
PERSANTUNAN		42
DAFTAR PUSTAKA		43
DAFTAR LAMPIRAN		47

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1 Karakteristik anak penderita DBD berdasarkan derajat berat DBD. Data variabel dinyatakan dalam rerata (simpang baku) atau n (%) untuk variabel yang bersifat kategori.	29
Tabel 2 Hematokrit, indeks efusi pleura (PEI), total protein dan kadar albumin plasma pada anak penderita DBD berdasarkan derajat DBD. Variabel dinyatakan dalam rerata (SD); nilai minimum dan maksimum.	30
Tabel 3 Kategori komponen skor kebocoran vaskuler dan distribusinya berdasarkan derajat berat DBD.	31
Tabel 4 Hasil uji multivariat regresi logistik variabel kategori hematokrit, PEI, total protein dan albumin plasma untuk memprediksi DSS	32
Tabel 5 Skor kebocoran vaskuler	33
Tabel 6 Probabilitas terjadinya SSD berdasarkan total skor kebocoran vaskuler	33
Tabel 7 Hasil uji diagnostik dan nilai OR kategori Skor Kebocoran Vaskuler	36

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1 Hubungan antara skor kebocoran vaskuler dengan probabilitas terjadinya SSD	34
Gambar 2 Kurva ROC skor kebocoran vaskuler untuk memprediksi SSD Luas AUC = 0,9 (95% CI = 0,8 s/d 0,9)	35

Abstract

Background

The occurrence of shock in dengue hemorrhagic fever (DHF) patients is difficult to be predicted. The diagnosis oftenly late and thus, increased mortality of DHF. The level of plasma protein, albumin, hematocrite and Pleural Effusion Index (PEI) as parameters of vascular leakage may be have benefit to predict the occurrence of shock in DHF patients. The aim of this study is to develop Vascular Leakage Score (VL Score) that can be used for prediction and calculate the probability of the occurrence of shock in DHF patients.

Material and Methods

This cross-sectional study was conducted in Dr. Kariadi General Hospital Semarang, Indonesia in the period of 2001 to 2003. Subjects were 138 DHF patients, age 3 to 14 years. DHF cases without shock were found in 62 children and DSS were 76 cases. The level of plasma protein, albumin, hematocrite and PEI were measured at the day of admission. Those parameters were catagorized according to ROC analysis and WHO 's criteria. Multivariate logistic regression analysis was performed and β value of those parameters were used to give value for the score.

Results

VL score has potential ability to predict shock on DHF with 90% area under the curve. The equation of VL score is: $23 \times \text{hematicrite} + 21 \times \text{PEI} + 33 \times \text{total protein level} + 10 \times \text{albumin level}$. The cut-off-point for score is 125 and the risk to get shock with VL Score > 125 is 26.9 vs VL score ≤ 125 .

Conclusion

Vascular Leakage score can be used to predict shock for Dengue Haemorrhagic Fever patients.

Keywords: Dengue, shock, vascular leakage, score

Abstrak

Latar Belakang

Kejadian syok pada Demam Berdarah Dengue sulit diprediksi, sehingga menyulitkan pengenalan syok secara dini. Hal tersebut sering menyebabkan keterlambatan pengelolaan dan dapat berakibat kematian. Kadar protein, albumin, hematokrit, dan PEI merupakan penanda kebocoran vaskuler yang diharapkan dapat untuk memprediksi kejadian syok pada DBD. Tujuan penelitian ini adalah untuk menyusun sistem skoring Skor Kebocoran Vaskuler (SKV) yang dapat digunakan sebagai prediktor syok, dan probabilitas kejadian syok pada masing-masing total skor.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain belah lintang, di RSDK, Semarang pada periode 2001 s/d 2003. subyek penelitian adalah 138 anak dengan DBD umur antara 3-14 tahun, yang terbagi atas DBD tanpa syok sebanyak 62 kasus dan 76 kasus dengan Sindrom Syok Dengue. Kadar protein, albumin, PEI dan Hematokrit diperiksa pada saat penderita masuk RS. Dilakukan pengkategorian terhadap keempat parameter tersebut, berdasarkan analisis kurva ROC pada penelitian sebelumnya, dan berdasarkan kriteria WHO. Untuk membuat rumus SKV dilakukan pembobotan pada masing-masing parameter dengan menghitung koefisien β . dan dilanjutkan penghitungan probabilitas SSD berdasarkan total gabungan keempat kategori tersebut dengan uji multivariat regresi logistik.

Hasil

Skor Kebocoran Vaskuler mempunyai kemampuan yang baik untuk memprediksi syok pada DBD dengan luas area dibawah kurva sebesar 90%.

Rumus SKV: $23 \times \text{HMT} + 21 \times \text{PEI} + 33 \times \text{protein total} + 10 \times \text{albumin}$. Cut of point untuk SSD adalah 125. dimana bila $\text{SKV} > 125$ mempunyai resiko terjadinya syok 26,9 kali dibanding $\text{SKV} \leq 125$.

Kesimpulan

Skor Kebocoran Vaskuler dapat digunakan untuk memprediksi syok pada DBD.

Kata Kunci: Dengue, Skor, Faktor kebocoran vaskuler, Syok

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Infeksi virus dengue memiliki spektrum klinis yang luas, dari derajat ringan sampai berat. Infeksi dengue yang paling ringan dapat tidak menimbulkan gejala (silent dengue infection), atau demam tanpa penyebab yang jelas (undifferentiated febrile illness), diikuti oleh demam dengue (DD) dan demam berdarah dengue (DBD)^(1,2). Manifestasi klinis infeksi dengue yang ringan akan sembuh sendiri tanpa pengobatan (self limited), sedangkan demam dengue (DD) dan demam berdarah dengue (DBD). Memerlukan pemantauan dan pengelolaan adekuat, oleh karena pada DD dapat disertai perdarahan, dan pada DBD dapat disertai syok dan perdarahan ^(1,2).

Berdasarkan jumlah kasus DBD, di Indonesia menjadi urutan kedua setelah Thailand. Secara epidemiologi Surabaya merupakan tempat pertama kali dicurigainya kasus DBD pada tahun 1968, dan pada tahun 1994 DBD telah menyebar keseluruh propinsi di Indonesia. Hasil survei virologi menunjukkan bahwa di Indonesia terdapat empat tipe virus yaitu Den 1,2,3 dan 4 dengan dominansi tipe Den 2, dan Den 3. Virus Den 3 sangat berikatan dengan kasus DBD berat. Dari tahun 1968 hingga tahun 1999 telah terjangkit 213 Dati II dari 304 Dati II yang ada. Kasus DBD meningkat secara berfluktuasi dari 0,05 per 100.000 penduduk menjadi 9,2 per 100.000 penduduk pada tahun 1999. Walaupun angka kesakitan rata-rata di Indonesia cenderung meningkat namun angka kematian (case fatality rate / CFR) menurun dari 41,3% pada tahun 1968 menjadi 3%, dan tetep di bawah 2,2% sejak tahun 1998.^(3,4)

Secara epidemiologis, infeksi virus dengue yang ringan dan tidak memerlukan pengelolaan khusus jauh lebih banyak (lebih dari 200 kali), dibandingkan dengan infeksi dengue berat. Data dari rumah sakit besar di pulau Jawa memperlihatkan sekitar 30% dari kasus infeksi dengue yang dirawat adalah demam dengue yang sebenarnya tidak memerlukan perawatan, tetapi pada awal penyakit sangat sulit membedakan bentuk infeksi ringan dan berat^(1,3). Di sisi lain, data angka kematian akibat SSD di RSCM masih cukup tinggi yaitu 13,2%.⁽⁵⁾ Sindroma Syok Dengue (SSD) adalah bentuk infeksi dengue berat yang menyebabkan penderita dirawat, dengan angka kematian yang tinggi^(1,3). Angka kematian DBD berat (SSD syok berkepanjangan, syok berulang, perdarahan masif) yang dirawat di RSUP Dr Kariadi Semarang periode 4 tahun hingga tahun 2000 berkisar antara 5,7% sampai 50%.⁽⁶⁾ Hal ini dikarenakan sulitnya memprediksi perjalanan klinis DBD, khususnya memprediksi apakah penderita akan mengalami syok atau tidak, sehingga menyebabkan keterlambatan dalam mendeteksi syok secara dini, akibatnya terlambat pula dalam pengelolaan, dan menimbulkan penyulit berupa perdarahan dan disfungsi organ multipel, akhirnya akan meningkatkan angka kematian.

Berdasarkan teori telah dikemukakan guna menerangkan patogenesis DBD, yaitu teori virulensi virus dan beban virus, teori enhancement dependent antibody, teori endotoksin, apoptosis, dan teori endotel. Sel endotel kapiler diasumsikan berperan dalam patogenesis DBD dan mulai banyak diteliti secara in vitro. Hal ini disebabkan kebocoran vaskuler dan trombositopenia pada DBD merupakan hal patognomis dan keadaan ini berkaitan dengan integritas endotel kapiler yang terganggu.^(7,8,9)

Peran dan fungsi sel endotel pada inflamasi berubah untuk sementara akibat stimulasi sitokin (IL 1, TNF- α , IL 6, IL 8), virus, bakteri, kompleks imun, dan aktivasi sel B dan sel T, sehingga menyebabkan aktivasi endotel di tunjukkan dengan ekspresi molekul adhesi, seperti soluble intercelluler adhesion molecule-1 (sICAM-1), soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), E- Selectin, Von Willebrand Factor (vWF), thrombomodulin (TM) dan Plasminogen activator Inhibitor (PAI) yang menyebabkan kebocoran Vaskuler dan prokoagulan.^(9,10,11)

Perubahan patofisiologi utama yang membedakan demam dengue DD dengan demam berdarah dengue adalah peningkatan permeabilitas vaskuler yang terjadi pada DBD dengan akibat hilangnya volume plasma, keluar dari kompartmen vaskuler ke dalam intersisial sehingga terjadi peningkatan hematokrit, hipoproteinemia, dan akan menimbulkan efusi serosa di dalam ruang pleura, perikardium, dan peritoneum.^(12,13) Dengan mengetahui batasan angka pada parameter kebocoran vaskuler akan meningkatkan kewaspadaan terhadap pengelolaan dan dapat pula diketahui parameter mana yang murah dan baik sebagai peramal terjadinya syok. Penelitian Tatty 2004 menyebutkan bahwa faktor kebocoran yang paling baik untuk memprediksi syok pada saat hari pertama perawatan adalah efusi pleura. Namun hematokrit, albumin dan protein juga memberi gambaran penting pada kejadian syok yang menunjukkan adanya kebocoran vaskuler.

Penelitian tentang DBD telah banyak dilakukan, baik penelitian klinis, epidemiologi, maupun laboratorium. Demikian pula penelitian tentang gangguan kebocoran vaskuler dan koagulasi telah dilakukan, baik pada DBD maupun SSD.^(14,15,16,17) Telah diketahui pula bahwa kebocoran vaskuler merupakan patognomonis pada demam

berdarah dengue. Pemeriksaan laboratorium sederhana seperti darah rutin sering dilakukan dalam pelayanan sehari-hari untuk penegakan diagnosis maupun pengelolaan pasien. Apabila ada kecurigaan DBD maka pemeriksaan bisa ditambah dengan pemeriksaan kelainan pembekuan darah, kadar protein khususnya albumin, elektrolit darah serta HI test sebagai gold standart. Prediksi yang akurat diperlukan untuk dapat meramalkan perjalanan penyakit DBD, sehingga dapat dilakukan tindakan dini yang adekuat sehingga pasien tidak akan jatuh ke derajat DBD yang lebih berat. Berdasarkan pemikiran tersebut diperlukan suatu parameter yang berdasar pada patofisiologi utama DBD yaitu perdarahan dan kebocoran vaskuler. Berdasarkan penelitian Tatty (2004) variabel hematokrit, kadar protein, kadar albumin, dan Indeks Efusi Pleura merupakan suatu parameter kebocoran vaskuler yang bermakna. Sampai saat ini belum dilakukan penelitian tentang variabel kebocoran vaskuler secara bersama-sama sebagai suatu skor kebocoran vaskuler. Skor tersebut akan digunakan sebagai penanda awal terjadinya syok, dan diharapkan akan lebih dapat digunakan untuk memperprediksi perjalanan penyakit demam berdarah dengue.

1.2. Perumusan Masalah

Apakah Skor Kebocoran Vaskuler dapat dipergunakan sebagai penanda awal terjadinya syok pada penderita DBD ?

1.3. Tujuan Penelitian

Membuat Skor Kebocoran Vaskuler sebagai alat untuk dipakai sebagai penanda awal terjadinya syok pada DBD.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Pelayanan kesehatan

Membuat instrumen yang dapat digunakan untuk mendeteksi terjadinya syok pada DBD secara dini sehingga dapat menurunkan angka mortalitas.

1.4.2. Pendidikan

- Tersedianya instrumen untuk mendeteksi syok pada DBD secara dini.
- Meningkatkan pengetahuan tentang cara deteksi dini syok pada DBD.

1.4.3. Penelitian

Sebagai landasan untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Epidemiologi

Berdasarkan jumlah kasus DBD yang dilaporkan WHO pada tahun 1991- 1995, di Indonesia menjadi urutan kedua setelah Thailand. Secara epidemiologi Surabaya merupakan tempat pertama kali dicurigainya kasus DBD pada tahun 1968, kemudian Jakarta pada tahun 1969, dan menyusul dilaporkan di Bandung, Yogyakarta dan luar Jawa yaitu Sumatra Barat, Lampung pada tahun 1972, serta Sulawesi dan Bali pada tahun 1973. Pada tahun 1994 DBD telah menyebar keseluruh propinsi di Indonesia. Faktor – faktor yang menjadi penyebab terjadinya keadaan ini adalah pertumbuhan penduduk, urbanisasi, meningkatnya angkutan udara, kurang efektifnya sistem pemberantasan nyamuk serta memburuknya infrastruktur kesehatan masyarakat.

Konfirmasi virologi di Indonesia baru diperoleh pada tahun 1970. Dengan pemeriksaan isolasi virus di Indonesia terdapat empat tipe virus yaitu Den-1, Den-2, Den-3 dan Den-4. Hasil survei virologi menyebutkan bahwa selama 17 tahun serotipe yang berdominasi adalah tipe Den-2 dan Den-3, dan virus Den-3 sangat berikatan dengan kasus DBD berat.

Dari tahun 1968 hingga tahun 1999 telah terjangkit 213 Dati II dari 304 Dati II yang ada. Jumlah kasus DBD di Indonesia berfluktuatif dan cenderung meningkat dari 0,03 per 100.000 penduduk menjadi 10,17 per 100.000 penduduk pada tahun 1999, dan mencapai puncak terbanyak 35,19 per 100.000 penduduk pada tahun 1998. Walaupun angka kesakitan rata-rata di Indonesia cenderung meningkat namun angka kematian (case

fatality rate / CFR) menurun dari 41,3% pada tahun 1968 menjadi 3%, dan tetap di bawah 2,2% sejak tahun 1998.^(3,4)

2.2. Kriteria Diagnosis (WHO 1999)

Diagnosis DBD ditegakkan berdasarkan kriteria diagnosis menurut WHO tahun 1999 yang terdiri dari kriteria klinis dan laboratoris, disamping menentukan derajat beratnya penyakit.^(18,20)

Kriteria Klinis :	
Klinis	Derajat Penyakit
- Panas tinggi mendadak	I. Demam dengan Uji bendung (+)
- Perdarahan (uji bendung (+), ptekieae, epistaksis dll	II. Derajat I dengan perdarahan spontan
- Hepatomegali	III. Nadi cepat dan kecil, tekanan nadi <20 mmHg hipotensi, akral dingin
- Syok : Nadi kecil dan cepat tekanan nadi < 20 mmHg, hipotensi, disertai gelisah dan akral dingin	IV. Syok berat, nadi tak teraba, tekanan darah tak terukur
Kriteria Laboratoris:	
a) Trombositopenia ($\leq 100.000 / \text{mm}^3$)	
b) Hemokonsentrasi ; dapat dilihat dari kenaikan hematokrit 20% atau lebih menurut standar umur dan jenis kelamin. (Ht > 20% dari normal atau turun 20% setelah mendapat terapi cairan)	

Diagnosis pasti DBD ditegakkan melalui pemeriksaan serologi dan isolasi virus. Diantara beberapa uji serologi, pemeriksaan HI (Hemaglutinastion Inhibition) adalah uji yang paling lazim digunakan sebagai gold standart.⁽²²⁾

Namun uji ELISA (Enzym-linked Immunosorbent Assay) saat ini merupakan metode pilihan, karena praktis, cepat, sederhana dan cukup memerlukan satu spesimen darah, dan memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi^(22,23,24).

2.3. Patogenesis Infeksi Virus Dengue

Virus dengue ada empat tipe yaitu Den-1, Den-2, Den-3 dan Den-4, yang dapat menyebabkan penyakit demam berdarah dengue dengan manifestasi klinis yang bermacam-macam dari asimtomatik sampai fatal. Sampai saat ini beberapa teori patogenesis belum mampu menerangkan secara tuntas fenomena klinik yang terjadi⁽²⁸⁾

Patogenesis DBD dapat dibagi menjadi dua teori patogenesis, yaitu: virulensi virus dengue dan imunopatologi yaitu Hipotesis Infeksi Sekunder Heterolog yang paling banyak diterima sampai saat ini. Teori lainnya adalah: teori endotel, endotoksin, mediator, apoptosis.

2.3.1. Teori Virulensi Virus dan Beban Virus

Pemikiran yang mendukung teori ini adalah jumlah dan virulensi virus dengue mengalahkan pertahanan tubuh orang yang terinfeksi virus tersebut, sehingga orang tersebut menjadi sakit. Berbarapa kenyataan yang mendukung adanya teori virulensi dan beban virus adalah : demam berdarah dengue masih dapat terjadi pada infeksi primer, dari infeksi sekunder hanya 3% yang menjadi berat, daerah dengan sirkulasi satu virus saja ternyata juga terdapat manifestasi klinis yang berat.

Virus dengue mempunyai empat serotipe (Den-1, Den-2, Den-3, Den-4), merupakan famili flaviride, dengan genom RNA. Genom RNA ini dapat mengkode 3

struktur protein Capsid (C), membran (M), dan envelop (E), serta protein non struktural yang lain. ⁽²³⁾

Mikroorganisme ini hidup di dalam sel dan memerlukan asam nukleat untuk replikasi, sehingga mengganggu sintesa protein sel pejamu. Virulensi virus adalah kapasitas virus untuk menimbulkan penyakit pada pejamu. Virulensi virus mungkin berperan melalui kemampuan virus untuk menginfeksi lebih banyak sel, membentuk virus progenik, menyebabkan reaksi inflamasi hebat dan menghindari respon imun mekanisme efektor. Diperkirakan terdapat perbedaan galur virus dalam hal kemampuan mengikat dan menginfeksi sel target. Dalam hal ini kemampuan untuk menghasilkan virus progenik yang lebih banyak secara in vitro dengan hasil produk gen yang berlainan, dan memberikan aspek yang berbeda. ⁽²⁴⁾ Serotipe Den-2, Den-3 sering menyebabkan syok dan kondisi yang berat dibandingkan dengan tipe Den-1, ataupun Den-4. Disamping virulensi, tingginya titer viremia dapat dihubungkan dengan beratnya penyakit. Titer pada pasien SSD mencapai 100-100.000 kali lebih tinggi dari pasien demam dengue (DD). ^(23,24)

2.3.2. Teori Antibody Dependent Enhancement (ADE)

Teori ini memperkirakan proses terjadinya peningkatan replikasi virus pada infeksi sekunder, karena terbentuknya kompleks imun yang berkadar antibodi rendah yang disebut antibodi non netralising. Kompleks imun ini menempel pada reseptor Fc sel fagosit untuk mempermudah virus masuk ke sel dan bereplikasi. ^(25,26) Kejadian ini menimbulkan viremia yang lebih hebat dan lebih banyak makrofag yang terinfeksi, maka penyakit akan lebih berat. Diduga makrofag yang terinfeksi akan menjadi aktif dan

mengeluarkan berbagai substansi inflamasi, mediator, sitokin dan tromboplastin yang akan mempengaruhi permeabilitas kapiler serta akan mengaktifasi faktor koagulasi.

Hal yang mendukung adanya teori ini adalah ditemukannya korelasi antara titer antibodi virus dengue dalam serum ibu pada bayi yang terinfeksi primer DBD/SSD yang berumur kurang dari 1 tahun. Telah ditelitinya respon imun virus dengue pada kera, tikus, dan manusia. Memang terdapat 2 respon imun yang mempunyai peran yang berbeda yaitu pencegahan terhadap virus dengue dan imun patologis pada DBD/SSD.^(25,26)

2.3.3. Teori Trombosit Endotel

Trombosit dan endotel diduga mempunyai peran penting dalam patogenesis DBD berdasar pada kenyataan bahwa pada DBD terjadi trombositopenia dan permeabilitas kapiler yang meningkat, yang berarti ada pengaruh terhadap integritas sel endotel. Di kesatuan itu sudah lama diketahui sejak lama merupakan suatu kesatuan fungsi dalam mempertahankan hemostasis⁽⁸⁾

Walaupun virus dengue tidak diketemukan pada sel endotel penderita DBD/SSD tetapi telah terbukti bahwa sel monosit yang terinfeksi virus dengue akan melepaskan faktor- faktor yang mengaktifasi sel endotel, yaitu: interleukin -1 (IL-1), TNF α .^(7,9) Faktor ini akan menyebabkan berbagai efek yaitu:

- Menekan aktivitas anticoagulan
- Memacu prokoagulan
- Meningkatkan permeabilitas vaskuler

Pada DBD jejas pada endotel terjadi akibat pembentukan kompleks imun dan aktivasi komplemen, disertai jejas akibat aktivasi sel monosit dan dilepaskannya sitokin yang juga

mempunyai efek terhadap trombosit, sehingga aktivasi endotel tak terjadi secara langsung, tetapi melalui faktor-faktor yang dikeluarkan akibat monosit terinfeksi oleh virus dengue.^(7,9,27)

Virus dengue dapat menginfeksi sel endotel secara in vitro dan menyebabkan pengeluaran sitokin dan kemokin seperti IL-6, IL-8, Regulated and Activation T Cell Excretion and Sekretion. (RANTES). Sel endotel yang terinfeksi virus dengue dapat menyebabkan aktivasi komplemen dan ekspresi ICAM-1 yang bersama IL-8 dan RANTES meningkatkan terikatnya sel PMN dan mononukleus pada endotel. Selanjutnya menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler dan dilepaskannya trombomodulin yang merupakan tanda kerusakan sel endotel.^(9,28) Beberapa ahli berpendapat bahwa kebocoran vaskuler yang merupakan gambaran utama pada DBD, disebabkan oleh perubahan permeabilitas vaskuler akibat dilepaskannya mediator yang bersifat singkat daripada kerusakan struktur endotel.⁽²⁶⁾

Bukti yang mendukung hal ini adalah kebocoran plasma yang berlangsung cepat dan meningkatnya hematokrit dengan mendadak. Lamanya syok dan kebocoran vaskuler yang berlangsung 24-48 jam, penyembuhan yang cepat dengan pengobatan yang tepat (24-48 jam), tidak ada gejala sisa. Pada outopsi tidak didapatkan perubahan inflamasi vaskuler dan tidak ada perubahan patologis yang berat pada organ-organ kecuali efusi serosa dan perdarahan. Observasi ini menyimpulkan bahwa sangat mungkin kebocoran vaskuler yang terjadi adalah pada vena di rongga thorax dan abdomen, sedang perubahan yang ada hubungan dengan perdarahan disebabkan kebocoran eritrosit pada kapiler.^(29,30)

2.3.4. Teori Mediator

Beberapa ahli berpendapat bahwa mediator berperan dalam terjadinya DBD. Berdasarkan teori enhancing antibody, makrofak yang terinfeksi virus mengeluarkan sitokin/ monokin dan mediator lain, yang kemudian memacu terjadinya peningkatan permeabilitas vaskuler dan aktivasi koagulasi serta fibrinolisis sehingga terjadi kebocoran plasma dan perdarahan.

Pada DBD terdapat peningkatan beberapa mediator diantaranya adalah C3, dan C5, IL-1, IL-6, TNF- α . Tingginya sitokin berhubungan bermakna dengan beratnya penyakit.^(5,8,17)

2.3.5. Teori Apoptosis

Apoptosis adalah proses kematian sel secara fisiologi yang merupakan reaksi terhadap bereaksi stimulasi kerusakan meliputi 2 tahap yaitu: kerusakan inti sel serta perubahan bentuk dan membran sel.

Konsekwensi dari apoptosis adalah fragmentasi DNA inti sel, vakuolisasi sitoplasma, blebbing dan peningkatan granulasi membran plasma menjadi DNA subseluler yang berisi badan-badan spoptotik. Limfosit yang teraktivasi guna merespon infeksi virus menunjukkan ekspresi fas dalam kadar tinggi dan sangat rentan terhadap apoptosis.⁽⁸⁾

2.3.6. Teori Immunopatologi

Respon terhadap infeksi virus dengue telah diteliti pada manusia. Didapatkan bahwa reaksi imun tersebut mempunyai dua aspek yaitu respon kekebalan atau menyebabkan

penyakit. Pada teori ini berdasarkan pada penelitian bahwa sesudah mendapat infeksi salah satu jenis virus dengue tidak akan kebal pada virus dengue yang lain, walaupun terdapat kekebalan terhadap virus jenis yang telah menginfeksi. teori ini kemudian disebut teori infeksi sekunder oleh virus heterologus yang berurutan.⁽⁸⁾

2.3.7. Teori Antigen Antibodi

Pada teori ini virus dengue dianggap sebagai antigen yang akan bereaksi dengan antibodi, kemudian akan mengaktifkan komplemen, aktivasi ini akan menghasilkan anafilatoksin C3a dan c5a yang merupakan mediator kuat peningkatan permeabilitas kapiler, kemudian terjadi kebocoran plasma. Bukti dari teori ini adalah memang benar bahwa pada 48%-72% pasien DBD terdapat kompleks imun yang terdiri dari IgG spesifik, virus dengue.⁽⁸⁾

2.4. Disfungsi Endotel

Dari semua teori patogenesis dan patofisiologi Demam Berdarah Dengue, tampaklah bahwa sel endotel memegang peranan pada terjadinya kebocoran vaskuler. Sel endotel merupakan komponen seluler utama dari pembuluh darah. Sel ini membentuk satu lapisan yang mengelilingi sistem vaskuler. Fungsi integritas dan struktur endotel sangat penting dalam mempertahankan fungsi homeostasis dan sirkulasi.^{30,31}

Endotel vaskuler merupakan jaringan yang memiliki banyak fungsi yaitu : membran semi permeabel berfungsi untuk mengatur transfer molekul kecil dan besar untuk dapat melalu dinding kapiler dan venula, juga memiliki fungsi mengatur aliran darah dan tonus vaskuler, memelihara keadaan non trombosis antara darah dan jaringan,

melalui pengaturan trombosis, trombolisis, dan melekatnya trombus, serta fungsi mengatur imunologik dan inflamasi melalui pengaturan interaksi lekosit dengan dinding pembuluh darah.³⁰

Fungsi sel endotel dapat berubah sementara bila ada rangsangan dari lingkungan hal ini yang disebut disfungsi endotel. Perubahan ini dinyatakan sebagai berikut:

1. Stimulasi endotel: terjadinya cepat (dalam beberapa menit). Sebagai contoh adalah rangsangan oleh histamin, serotonin, dan mediator lain yang menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler.
2. Aktivasi endotel : merupakan proses kritis yang dicetuskan oleh rangsangan dan menyebabkan jejas vaskuler, dan memerlukan waktu beberapa jam atau hari.

Macam – macam rangsangan yang dapat menyebabkan aktivasi endotel yaitu : sitokin (IL-1, TNF), produk bakteri, virus, komonen komplemen, hipoksia, stres hemodinamikdan produk lipid.

Aktivasi sel endotel meliputi lima perubahan mendasar yaitu:

1. kehilangan integritas vaskuler.
2. ekspresi molekul adhesi lekosit
3. produk sitokin
4. perubahan status antitrombotik ke protrombotik
5. pengaturan molekul human leucocyte antigen (HLA)³¹

2.5. Patofisiologi dan Patogenesis terjadinya kebocoran vaskuler pada DBD

Patofisiologi demam berdarah dengue yang khas adalah ditandai dengan pergeseran cairan dan protein, utamanya albumin, keluar dari intra vaskuler ke dalam ruang intersisial ruang serosal. Dari kejadian ini menyebabkan penurunan volume plasma intra vaskuler, yang dapat terlihat pada hari ke tiga hingga ke tujuh sakit. Volume plasma berhubungan terbalik dengan tingkat keparahan penyakit.

Telah diperkirakan bahwa kebocoran vaskuler disebabkan perubahan permeabilitas vaskuler akibat kerusakan struktural endotel, akan tetapi keadaan ini tidak terbukti. Disfungsi sel endotel kemungkinan terjadi oleh karena efek sitokin yang dilepas pada infeksi dengue.²⁸ Virus dengue secara invitro dapat dapat menginfeksi sel endotel dan mengeluarkan sitokin IL6, IL8, dan RANTES. Efek langsung virus dengue terhadap sel endotel tergantung dari galur virus dengue. Virus Den-2 mempunyai efek sitopatik lebih besar daripada virus Den-3.

Virus dengue yang menginfeksi sel endotel dapat mengaktivasi komplemen dan menginduksi ekspresi molekul adhesi seperti ICAM-1, yang dapat memproduksi mediator IL8, dan RANTES, akan meningkatkan perlekatan PMN dan MN sehingga menyebabkan kebocoran vaskuler serta dilepaskannya trombomodulin (TM) yang merupakan pertanda kerusakan sel endotel.⁽³⁵⁾

Usia berpengaruh terhadap kebocoran vaskuler. Microvaskuler lebih permeabel terhadap air dan protein plasma daripada pembuluh darah yang lebih matang. Pembuluh darah pada anak masih dalam pertumbuhan sehingga lebih permeabel dan mudah terjadi kebocoran. Oleh karena itu syok hipovolemik yang terjadi pada DBD lebih sering terdapat

pada anak dari pada dewasa. Permeabilitas mikrovaskuler dapat berubah menurut umur, pada umur yang lebih muda lebih mudah terjadi kebocoran kapiler karena peningkatan permeabilitas.⁽³⁶⁾

Mekanisme kebocoran endotel pada inflamasi, pembuluh darah kapiler dindingnya hanya dibatasi oleh satu lapis sel endotelium. Dinding kapiler berfungsi sebagai mikrofilter, dapat dilalui air dan zat yang terlarut tetapi bisa molekul yang besar dan sel-sel darah. Oksigen dan karbondioksida serta beberapa nutrien ditransfer melewati dinding dengan cara difusi, namun perpindahan cairan dan zat yang terlarut utamanya dengan cara ultrafiltrasi, seperti yang dapat diterangkan dengan hukum starling.⁽³²⁾

Hipotesa starling : di dalam ruang intravaskuler dan intersisial terdapat tekanan hidrostatik yang bersifat mendorong cairan kearah luar yang disebabkan oleh cairan itu sendiri dan tekanan onkotik yang bersifat menahan cairan di dalam yang disebabkan oleh adanya partikel besar dalam cairan, yang dalam keadaan normal diakibatkan adanya protein dan albumin.⁽³³⁾

2.6. Trombositopenia dan Disfungsi Trombosit

Infeksi virus dengue selain menyebabkan vaskulopati juga menyebabkan trombositopenia dan trombositopati, serta berkurangnya faktor- faktor koagulasi, hal tersebut dapat menyebabkan perdarahan, apabila perdarahan terjadi secara masif maka dapat terjadi syok. Trombositopenia pada infeksi virus dapat disebabkan karena penurunan trombopoiesis, pemakaian trombosit yang berlebihan, yang dikarenakan jejas endotel, ataupun interaksi langsung virus dengan trombosit.^{43,44}

Disfungsi trombosit pada DBD dikarenakan gangguan pelepasan Adenosin Dfosfat (ADP). Adanya kompleks imun pada permukaan trombosit mendukung mekanisme imun sehingga terjadi disfungsi trombosit dan trombositopenia.⁴⁵

2.7. Proses Koagulasi

Sesuai dengan teori patogenesis dan patofisiologi DBD, maka pada DBD akan terjadi gangguan Hemostasis, yang disebabkan oleh penurunan jumlah dan fungsi trombosit, serta gangguan integritas sistem pembuluh darah/ jejas endotel berupa disfungsi endotel.

Proses koagulasi dimulai dengan adanya agregasi trombosit. Kaskade koagulasi dibagi melalui dua jalur yaitu jalur ekstrinsik dan jalur intrinsik. Jalur ekstrinsik dimulai oleh faktor jaringan (tissue faktor = TF) yang terdapat pada permukaan jaringan perivaskuler. Jalur ini teraktivasi bila terdapat jejas vaskuler. TF akan berikatan dengan faktor VII yang kemudian akan mengaktivasi faktor IX dan X. Aktivasi faktor X akan menghasilkan trombin yang akan memacu proses koagulasi lebih lanjut melalui aktivasi ko- faktor V dan VIII. Proses ini mengikutsertakan faktor VIII dan IX yang berperan dalam pembentukan faktor X aktif. Trombin juga mengaktivasi faktor XI yang meningkatkan terbentuknya faktor IX aktif.

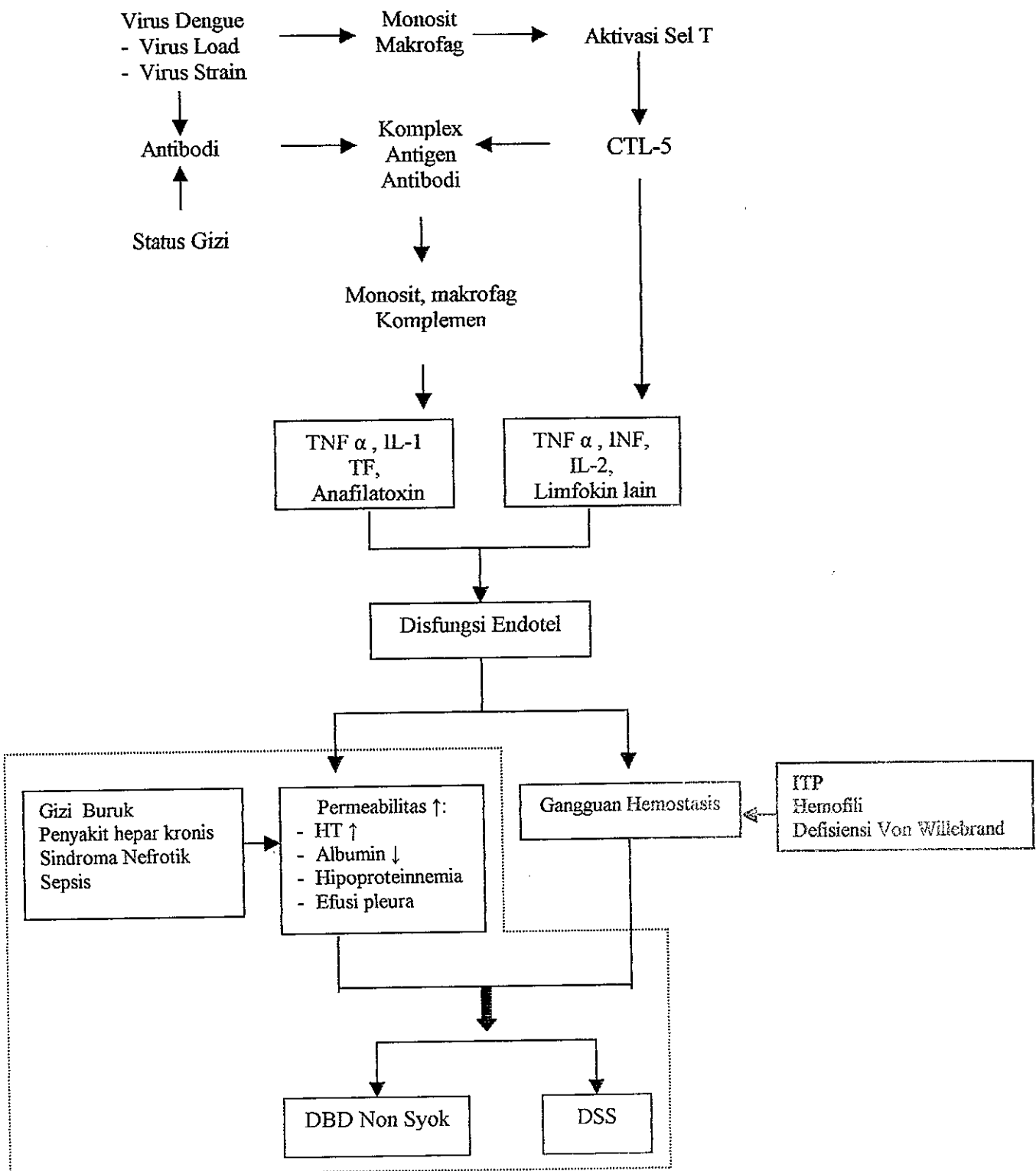
Koagulasi jalur intrinsik dimulai dengan kontak antara faktor XII, kalikrein dan HMWK yang mengaktifkan faktor XI. Faktor XI akan mengaktifkan faktor IX. Faktor X yang teraktivasi bersama dengan faktor V pada permukaan fosfolipid dan Calcium mengubah protrombin menjadi trombin. Trombin akan menghidrolisis fibrinogen menjadi fibrin monomer, yang berikatan dengan hidrogen membentuk cross-linked fibrin.

Mekanisme proteks terhadap aktivasi koagulasi bertujuan untuk tidak terbentuk tromboss. Inhibitor yang pertama berperan adalah tissue faktor pathway inhibitor (tFPI) yang terdapat di dalam plasma dan trombosit. Kemudian inhibitor akan menghambat faktor Xa, VIIa, Tf untuk membatasi jalur koagulasi.⁴³

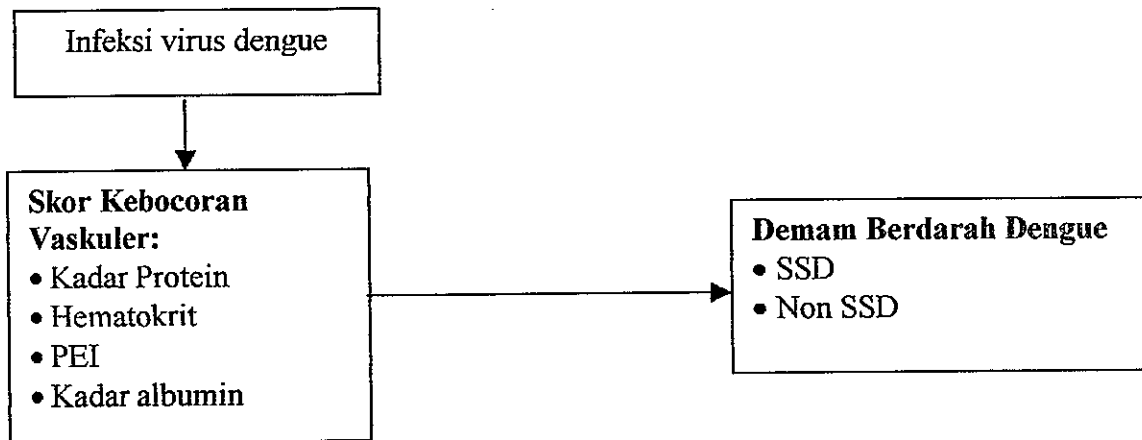
Ketiada seimbangan antara koagulasi dan fibrinolisis terjadi karena ada jejas endotel sehingga terjadi perubahan fungsi antitrombotik endotel menjadi protrombotik endotel, akibat rangsangan mikroorganisme dan atau mediator. Sehingga dapat menjadikan kejadian yang disebut Pembekuan Intravaskuler Menyeluruh.

Banyak faktor yang berperan pada koagulopati di infeksi DBD yaitu jejas vaskuler, aktivasi trombosit, kompleks imun dan sitokin.⁴³ Pemeriksaan penyaring untuk gangguan hemostasis adalah masa protrombin (PT) dan masa tromboplastin parsial (APTT), fibrinogen, TT, vWF, AT III, protein C, Protein S, D-Dimer. Berdasarkan penelitian Tatty 2004 ternyata gangguan hemostasis terjadi pada setiap derajat DBD. Pada SSD gangguan yang terjadi lebih berat daripada non SSD. Penurunan faktor-faktor pembekuan berhubungan dengan beratnya beratnya penyakit.⁴³

2.8. Kerangka Teori



2.8. Kerangka Konsep



2.9. Hipotesis

Skor Kebocoran Vaskuler dapat digunakan sebagai penanda awal terjadinya syok pada Demam Berdarah Dengue.

BAB III

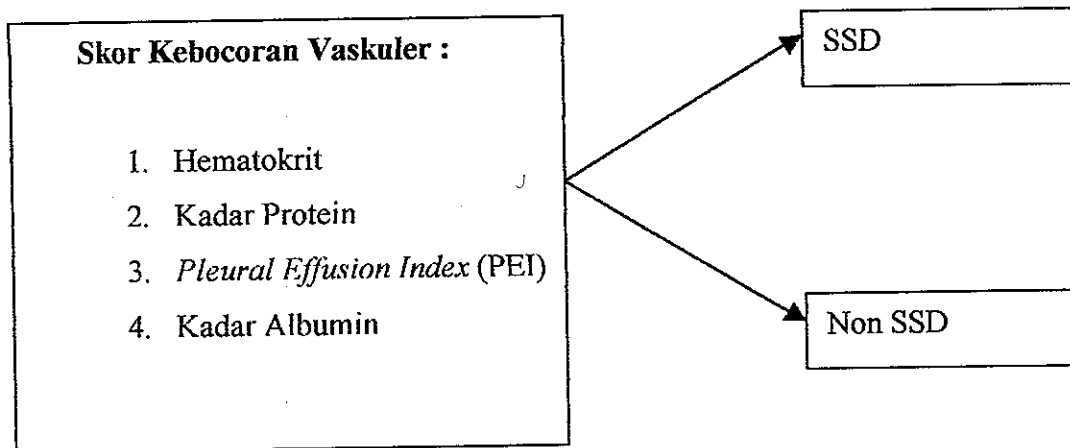
METODE PENELITIAN

3.1. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada penderita DBD yang dirawat di bangsal Infeksi, HND dan PICU bagian anak RSDK Semarang, mulai bulan Juli 2002 sampai dengan sampel yang dibutuhkan terpenuhi.

3.2. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain *belah lintang* yang mengukur kadar protein, hematokrit, efusi pleura, dan kadar albumin, sebagai prediktor terjadinya kebocoran vaskuler, dihubungkan dengan manifestasi derajat klinis penyakit demam berdarah dengue.



3.3. Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1. Populasi Penelitian

- Populasi target : Anak dengan usia antara 3 sampai 14 tahun yang menderita Demam Berdarah Dengue.
- Populasi terjangkau : Anak dengan usia antara 3 sampai 14 tahun yang menderita Demam Berdarah Dengue yang dirawat di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang selama periode penelitian.

3.3.2. Sampel Penelitian

Anak dengan usia antara 3 sampai 14 tahun yang menderita Demam Berdarah Dengue yang dirawat di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang selama periode penelitian yang memenuhi kriteria sebagai berikut:

a. Kriteria Inklusi

- Pasien DBD derajat I – IV (Kriteria WHO 1999) yang dirawat, dan serologi ELISA untuk mendeteksi antibodi spesifik IgG dan IgM.
- Umur 3 – 14 tahun.
- Orang tua memberikan persetujuan bahwa penderita ikut dalam penelitian

b. Kriteria Eksklusi : Pasien yang mengalami sepsis dalam perawatan.

3.3.3. Besar Sampel

Sesuai dengan tujuan penelitian untuk menentukan besarnya probabilitas untuk terjadinya SSD berdasarkan parameter kebocoran vaskuler yaitu hematokrit, PEI, protein total dan serum albumin, dimana analisis akan menggunakan uji regresi logistik untuk besarnya probabilitas, maka besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus besar sampel untuk uji regresi logistik. Hasil penelitian

sebelumnya (Ermin T, 2004) diperoleh bahwa PEI merupakan prediktor utama untuk terjadinya SSD. Berdasarkan nilai rerata dan simpang baku PEI penderita DBD non syok pada penelitian tersebut, apabila diperkirakan PEI penderita SSD adalah peningkatan 1 SD dari rerata PEI penderita DBD tanpa syok, diperoleh sebanyak 46.8% ($0.47\% \approx 0.5\%$) penderita yang memiliki nilai PEI lebih besar dari rerata PEI + 1 SD. Penghitungan besar sampel menggunakan program PASS (Power Analysis and Sample Size v. 2000) dengan menggunakan nilai probabilitas kejadian SSD berdasarkan perubahan nilai PEI adalah 0.5, dengan $\alpha=0.05$, power=80% ($\beta=0.2$), nilai OR=2, maka besar sampel minimal adalah 76 subyek (penghitungan terlampir)

3.3.4. Metode sampling

Pemilihan subyek penelitian dilakukan secara *consecutive sampling*, dimana subyek penelitian yang memenuhi kriteria akan digunakan sebagai subyek penelitian sesuai waktu kedatangan ke rumah sakit. Pengambilan sampel dihentikan bila jumlah sampel yang dibutuhkan sudah terpenuhi.

3.4. Variabel Penelitian

3.4.1. Variabel Independen : Skor Kebocoran Vaskuler

Dalam penelitian ini yang menjadi variabel independen adalah skor kebocoran vaskuler yang dipengaruhi oleh 4 (empat) faktor yang menentukan besarnya skor kebocoran vaskuler yaitu :

- 1) Hematokrit Darah
- 2) Kadar Protein
- 3) Kadar Albumin Serum
- 4) Indeks Efusi Pleura

Selanjutnya empat faktor tersebut diatas akan dikategorikan sesuai dengan hasil uji diagnostik dengan kurva ROC dan nilai Rasio Prevalens dari nilai potong yang ditentukan dari kurva ROC tersebut.

3.4.2. Variabel Dependen : DBD yang disertai syok dan DBD non syok

3.4.3. Variabel Pengganggu : Sepsis, gizi buruk, keadaan hipoalbuminemia karena sebab lain seperti penyakit hepar kronis, sindoma nefrotik.

3.5. Definisi Operasional

No	Variabel	Pengkategorian	Skala
1	Hematokrit Darah	<p>Prosentase hematokrit digolongkan dalam 3 (tiga) tingkatan, berdasarkan kategori dari WHO yaitu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 41% - 45% 2) 46% - 50% 3) > 50% 	Ordinal
2	Kadar Protein	<p>Kadar Protein digolongkan dalam 3 (tiga) tingkatan yaitu :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 5,8-7,4 gr/dl 2) 4,2-5,7 gr/dl 3) < 4,2 gr/dl <p>Pengkategorian adalah berdasarkan penghitungan koordinat kurva ROC hasil penelitian sebelumnya (Tatty 2004).</p>	Ordinal
3	Kadar Albumin Serum	<p>Kadar Albumin yang digolongkan menjadi 3 (tiga) tingkatan yaitu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) >3,5 gr/dl 2) 2,5 gr/dl – 3,5 gr/dl 3) < 2,5 gr/dl <p>Pengkategorian adalah berdasarkan penghitungan koordinat kurva ROC hasil penelitian sebelumnya (Tatty 2004).</p>	Ordinal
4	Indeks Efusi Pleura	<p>Prosentase lebar efusi terhadap lebar hemitoraks kanan pada foto polos dada posisi RLD, yang digolongkan dalam beberapa tingkatan:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) < 3 % 2) 3 % - 6 % 3) > 6 % <p>Pengkategorian adalah berdasarkan penghitungan koordinat kurva ROC hasil penelitian sebelumnya (Tatty 2004).</p>	Ordinal
5	Status gizi	<p>Ditentukan berdasarkan rumus Quetelet atau Indeks Massa Tubuh (IMT)</p> $IMT = \frac{BB \text{ (kg)}}{TB^2 \text{ (cm)}}$ <ul style="list-style-type: none"> - IMT < 15 : gizi kurang - 15-20 : gizi baik - >20-25 : gizi lebih - > 25 : obesitas 	Ordinal

3.6. Metode Pengumpulan Data

Dalam pengumpulan data penderita DBD dibedakan dalam menjadi 2 (dua) kelompok yaitu kelompok penderita DBD tanpa syok dan kelompok penderita yang disertai syok.

Adapun data yang dikumpulkan dari kedua kelompok tersebut meliputi :

- a) umur penderita
- b) jenis kelamin
- c) gejala klinis
- d) hasil pemeriksaan laboratorium,
- e) rontgen foto dada dalam posisi RLD
- f) hari sakit
- g) lama perawatan
- h) out come setelah pengelolaan di RSDK

Semua data yang diperlukan diambil pada saat perawatan hari ke 0 (on admission) dari kedua kelompok penderita tersebut diatas.

Metode pengukuran untuk memperoleh data yang diperlukan dapat dilakukan sebagai berikut :

- 1) Hematokrit Darah; diukur dengan metode QBC, Becton Dickinson, NJ07417
- 2) Kadar Protein; dengan metode Biuret
- 3) Kadar Albumin Serum; Albumin diperiksa dengan metode Brosmocerol-Green.
- 4) Indeks Efusi Pleura; perbandingan lebar garis pleura dengan lebar hemitoraks x 100 % yang dinilai dengan *pleural effusion index* (PEI) pada X-foto toraks posisi *right lateral decubitus*.

- 5) DBD yang disertai syok (SSD) adalah DBD derajat III dan IV berdasarkan klasifikasi WHO 1999.
- 6) DBD tanpa syok (Non SSD) adalah DBD derajat I dan II berdasar klasifikasi WHO 1999.
- 7) Sepsis adalah respon sistemik yang diakibatkan oleh infeksi pada anak, ditandai dengan gejala sebagai berikut:
 - Suhu $> 38^{\circ}\text{c}$ atau $< 36^{\circ}\text{c}$
 - Takikardi: frekwensi jantung lebih dari normal sesuai umur
 - Takipnea : frekwensi napas lebih dari normal sesuai umur
 - Lekosit $> 12.000/\text{mmk}$ atau $< 4000/\text{mmk}$

Dijumpai bakteri dalam biakan darah

3.7. Keterbatasan Penelitian

Tidak dilakukannya pemeriksaan endotel secara obyektif dengan mikroskop elektron guna membuktikan adanya pelebaran jarak sel endotelial, atau hilangnya ikatan antar sel / tight junction, sebagai penyebab kebocoran vaskuler. Sindroma nefrotik, penyakit hepar kronis, gizi buruk, ITP, Hemofili, hanya disingkirkan secara anamnesis dan pemeriksaan fisik.

3.8. Analisis Data

Sebelum analisis akan dilakukan persiapan data berupa data cleaning, coding, tabulasi dan data entry ke komputer. Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Pada analisis deskriptif, data yang berskala numerik akan dideskripsikan sebagai rerata dan SD. Data yang berskala akan dideskripsikan sebagai distribusi frekuensi dan persen. Uji hipotesis akan dilakukan dengan uji beda kadar hematokrit,

kadar protein, kadar albumin plasma, indeks efusi pleura (skor kebocoran vaskuler) antara penderita SSD dengan tanpa SSD dengan uji t- tidak berpasangan. Sebelum uji t akan dilakukan uji normalitas dan homogenitas data. Apabila data berdistribusi tidak normal maka akan digunakan uji Mann Whitney sebagai pengganti uji *t*.

Selanjutnya akan ditentukan nilai potong (*cut-of-point*) skor kebocoran vaskuler terhadap kejadian SSD pada penderita DBD dengan menggunakan uji diagnostik kurva ROC. Nilai potong akan ditentukan berdasarkan nilai sensitifitas dan spesifisitas yang paling optimal. Selanjutnya akan dinilai besarnya risiko kejadian SSD sesuai dengan nilai titik potong hasil kurva ROC. Nilai $p \leq 0,05$ dianggap bermakna. Interval kepercayaan adalah 95%. Analisis statistik menggunakan program SPSS for Windows v. 11,5.

Selanjutnya berdasarkan titik potong pada perhitungan kurva ROC tiap variabel, akan disusun persamaan regresi logistik untuk mencari koefisien beta. Besarnya koefisien beta akan digunakan untuk menyusun persamaan aturan prediksi dengan cara membagi koefisien beta dengan koefisien terkecil, dikalikan 10, dan dibulatkan ke bilangan bulat terdekat. Nilai prediktor dari masing-masing variabel akan dijumlah untuk mendapatkan probabilitas kejadian syok.

3.9. Etika Penelitian

Setelah diberikan penjelasan secara rinci dan menyeluruh tentang tujuan dan prosedur penelitian, orang tua penderita diminta persetujuan secara tertulis dengan menggunakan *Informed Consent*, bahwa anaknya dipakai sebagai sampel pada penelitian ini. Seluruh biaya yang dikeluarkan dalam penelitian ini ditanggung oleh peneliti.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Pada penelitian ini jumlah sampel yang diperoleh sejumlah 138 pasien dengan diagnosis DBD dari data Penelitian Kohort DBD Indonesia Belanda tahun 2001 – 2003. Berdasarkan hasil pengolahan data tampak pada *Descriptive Statistics* yang memberikan gambaran atau deskripsi suatu data yang meliputi rerata umur anak pada nilai *mean* 7.92 tahun dengan nilai *Std. Deviation* sebesar 3.02. Pengelompokan data penderita berdasarkan jenis kelamin terdiri dari 74 anak laki-laki (53.6%) dan 64 anak perempuan (46.4%). Jumlah kasus DBD tanpa syok (Non SSD) adalah 62 kasus (44.9%) sedangkan jumlah kasus yang disertai dengan syok (SSD) adalah 76 kasus (55.1%). Selanjutnya karakteristik penderita DBD berdasarkan derajat berat DBD ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik anak penderita DBD berdasarkan derajat berat DBD. Data variabel dinyatakan dalam rerata (simpang baku) atau n (%) untuk variabel yang bersifat kategori.

Variabel	DBD Non SSD n=62	SSD n=76	p
Umur	8.6 (2.82)	7.4 (3.08)	0.01*
Berat Badan (kg)	26.3 (12.27)	20.6 (10.12)	< 0.001*
Tinggi Badan (cm)	126.2 (18.00)	118.8 (17.44)	0.007*
BMI	16.1 (5.92)	14.1 (4.02)	< 0.001*
Jenis Kelamin			
▪ Laki-laki	27 (36.5)	47 (63.5)	
▪ Perempuan	35 (54.7)	29 (45.3)	0.032'
Kategori Umur (tahun)			
▪ 3 – 6	15 (28.8)	37 (71.2)	
▪ 7 – 10	30 (56.6)	23 (43.4)	
▪ 11 – 14	17 (51.5)	16 (48.5)	0.011'
Kategori Status Gizi			
▪ Gizi kurang	21 (28.4)	53 (71.6)	
▪ Gizi baik	36 (66.7)	18 (33.3)	
▪ Gizi lebih	4 (57.1)	3 (42.9)	
▪ Obesitas	1 (33.3)	2 (66.7)	< 0.001'

* Uji Mann-Whitney

' Uji χ^2

Karakteristik penderita seperti yang ditampilkan pada Tabel 1 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna berdasarkan jenis kelamin pada kelompok penderita DBD tanpa syok (Non SSD) dengan kelompok penderita DBD yang disertai syok (SSD) yang ditunjukkan dengan nilai $p = 0.032$ berdasarkan *Chi-Square Test* (Uji χ^2) dimana proporsi anak laki-laki yang menderita SSD lebih besar dibanding anak perempuan. Perbedaan yang bermakna juga tampak pada distribusi umur penderita yang ditunjukkan dengan nilai $p = 0.011$ berdasarkan *Chi-Square Test* (Uji χ^2), dimana penderita SSD lebih banyak pada penderita yang berusia antara 3 - 6 tahun terdapat 37 penderita dari sebanyak 138 kasus DBD. Perbedaan yang bermakna juga tampak pada distribusi penderita DBD berdasarkan kategori status gizi yang ditunjukkan dengan nilai $p < 0.001$ berdasarkan *Chi-Square Test* (Uji χ^2), dimana penderita SSD lebih banyak pada penderita dengan kategori gizi kurang terdapat 53 penderita dari sebanyak 138 kasus DBD.

Pada Tabel 1 terlihat rerata (*mean*) pada variabel umur, berat badan, tinggi badan dan status nutrisi (BMI) baik pada kelompok penderita DBD Non SSD maupun SSD. Selanjutnya perbedaan tersebut bermakna atau tidak akan dianalisis lebih lanjut dengan uji *Mann-Whitney U*.

Berdasarkan uji statistik dengan metode *Mann-Whitney U* terdapat perbedaan yang bermakna antara penderita DBD tanpa syok (Non SSD) dengan SSD berdasarkan umur yang ditunjukkan dengan nilai $p = 0.010$, berat badan yang ditunjukkan dengan nilai $p < 0.001$, tinggi badan yang ditunjukkan dengan nilai $p = 0.007$ dan status nutrisi (BMI) yang ditunjukkan dengan nilai $p < 0.001$.

Karakteristik komponen skor kebocoran vaskuler sesuai dengan derajat berat

DBD ditampilkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hematokrit, indeks efusi pleura (PEI), total protein dan kadar albumin plasma pada anak penderita DBD berdasarkan derajat DBD. Variabel dinyatakan dalam rerata (SD); nilai minimum dan maksimum.

Variabel	DBD Non SSD	SSD	p*
Hematokrit (%)	38.8 (5.36); 26.9 - 50.5	41.8 (7.99); 10.0 - 51.9	< 0.001
PEI	4.41 (7.9); 0.0 - 32.8	18.2 (14.58); 0.0 - 72.2	< 0.001
Total Protein (g/l)	6.8 (0.78); 5.0 - 8.4	5.7 (1.55); 2.0 - 9.3	< 0.001
Albumin (g/l)	3.7 (0.49); 2.8 - 5.6	3.1 (0.80); 1.0 - 4.6	< 0.001

* Uji Mann-Whitney

Data pada tabel 2 menunjukkan bahwa bahwa rerata hematokrit anak dengan SSD adalah lebih tinggi secara bermakna dibanding anak dengan DBD tanpa syok ($p < 0,001$). Selain itu juga tampak rerata PEI pada kelompok SSD juga lebih tinggi secara bermakna dibanding anak dengan DBD tanpa syok ($p < 0,001$). Kadar total protein anak dengan SSD adalah lebih rendah secara bermakna dibandingkan anak dengan DBD tanpa syok ($p < 0,001$). Hal yang sama juga tampak pada kadar albumin plasma, dimana pada anak dengan SSD kadarnya lebih rendah secara bermakna dibanding anak dengan DBD tanpa syok ($p < 0,001$). Berdasarkan hasil penelitian terdahulu diketahui bahwa ke 4 faktor tersebut diatas merupakan parameter kebocoran vaskuler yang bermakna.⁴³

4.2 Pembahasan

Untuk keperluan pembuatan skor maka dilakukan katagorisasi terhadap ke-4 parameter kebocoran vaskuler tersebut. PEI, kadar total protein dan albumin dikategorikan berdasar pada analisis kurva ROC pada penelitian sebelumnya.⁴³ Sedangkan hematokrit dikategorikan berdasarkan kriteria WHO. Kategori dan distribusi masing-masing komponen skor kebocoran vaskuler berdasarkan derajat berat DBD ditampilkan pada tabel 3.

Tabel 3. Kategori komponen skor kebocoran vaskuler dan distribusinya berdasarkan derajat berat DBD.

Kategori komponen skor kebocoran vaskuler	DBD Non SSD n (%)	SSD n (%)	p
Kategori Hematokrit			
▪ 41 – 45	55 (54.9)	46 (45.1)	
▪ 46 – 50	5 (21.7)	18 (78.3)	
▪ > 50	0 (0.0)	5 (100)	0.02
Kategori PEI			
▪ <3	37 (72.5)	14 (27.5)	
▪ 3 – 6	6 (85.7)	1 (14.3)	
▪ >6	13 (20.3)	51 (79.7)	< 0,001
Kategori Total Protein			
▪ 5,8– 7,4	48 (53.9)	41 (46.1)	
▪ 4,2– 5,7	3 (13.0)	20 (87.0)	
▪ < 4,2	0 (0.0)	14 (100)	< 0,001
Kategori Albumin			
▪ > 3,5	36 (55.4)	29 (44.6)	
▪ 2,5 – 3,5	15 (32.6)	31 (67.4)	
▪ < 2,5	0 (0.0)	16 (100)	0.001

Pada tabel 3 tampak adanya perbedaan yang bermakna pada distribusi masing-masing komponen skor kebocoran plasma berdasarkan derajat berat DBD.

Uji regresi logistik selanjutnya dilakukan untuk menghitung probabilitas terjadinya SSD berdasarkan gabungan ke-4 kategori tersebut diatas. Hasil uji regresi logistik ditampilkan pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil uji multivariat regresi logistik variabel kategori hematokrit, PEI, total protein dan albumin plasma untuk memprediksi SSD

Variabel	B	S.E.	p	OR	95.0% CI
Hematokrit	1.176	0.640	0.07	3.2	0.9 s/d 11.4
PEI	1.097	0.284	< 0,001	3.0	1.7 s/d 5.2
Total Protein	1.695	0.739	0.02	5.4	1.3 s/d 23.2
Albumin	0.518	0.532	0.3	1.7	0.6 s/d 4.8
Konstanta	-6.205	1.328			

Luas area dibawah kurva (*Area Under the Curve*=AUC) = 0,9

Pada tabel 4 tampak bahwa diantara ke-4 komponen skor kebocoran vaskuler, total protein mempunyai asosiasi yang terbesar dengan nilai rasio odd (OR) 5,4 (1,3 s/d 23,2), diikuti oleh hematokrit dengan OR 3,2 (0,9 s/d 11.4) PEI dengan OR 3,0 (1.7 s/d 5,2) dan albumin plasma dengan OR 1,7 (0,6 s/d 4,8). Berdasarkan tabel diatas, tampak bahwa seluruh komponen memiliki nilai OR > 1,5. Pada tabel tampak bahwa hematokrit walaupun memiliki OR yang besar tetapi nilai p-nya adalah tidak bermakna (0,07), demikian halnya dengan albumin dengan p=0,3. Walaupun demikian ke-4 parameter tersebut diatas tetap dimasukkan dalam model, karena secara patofisiologis merupakan parameter yang terkait langsung terhadap kebocoran vaskuler.

Hasil uji multivariat regresi logistik untuk memprediksi skor kebocoran vaskuler sebagai variabel yang berpengaruh terhadap SSD secara matematis dengan rumus :

$$SKV = 1.176 \text{ Hematokrit} + 1.097 \text{ PEI} + 1.695 \text{ Total Protein} + 0.518 \text{ Albumin}$$

Selanjutnya digunakan tehnik "boot strapping random" untuk mengkalkulasikan faktor penyusutan untuk menyesuaikan hal-hal yang berlebihan yakni perkiraan yang terlalu optimis mengenai koefisien regresi serta untuk memvalidasikannya. Pembobotan masing-masing variabel didapatkan dari koefisien regresi masing-masing variabel dibagi dengan koefisien regresi yang terkecil dikalikan 10, dan dibulatkan ke bilangan bulat terdekat. Dengan menetapkan point untuk setiap variabel dan menambahkan hasil, akan didapat suatu skor untuk setiap penderita. Mendasarkan pada model/rumus tersebut diatas didapatkan rumus skor kebocoran vaskuler sebagai berikut :

$$\text{SKV} = 23 \times \text{skor Hematokrit} + 21 \times \text{skor PEI} + 33 \times \text{skor Total Protein} + 10 \times \text{skor Albumin}$$

Sesuai dengan kategori parameter kobocoran vaskuler diatas, pemberian skor untuk masing-masing subkategori seperti yang ditampilkan pada tabel 5.

Tabel 5. Skor kebocoran vaskuler

Parameter laboratoris	Skor		
	1	2	3
Hematokrit (%)	41 - 45	46 - 50	> 50
PEI	≤ 3	3 - 6	> 6
Total protein (g/dL)	5,8 - 7,4	4,2 - 5,7	< 4,2
Albumin (g/dL)	> 3,5	2,5 - 3,5	< 2,4
SKV = 23 X skor hematokrit + 21 X skor PEI + 33 X skor total protein + 10 X skor albumin			

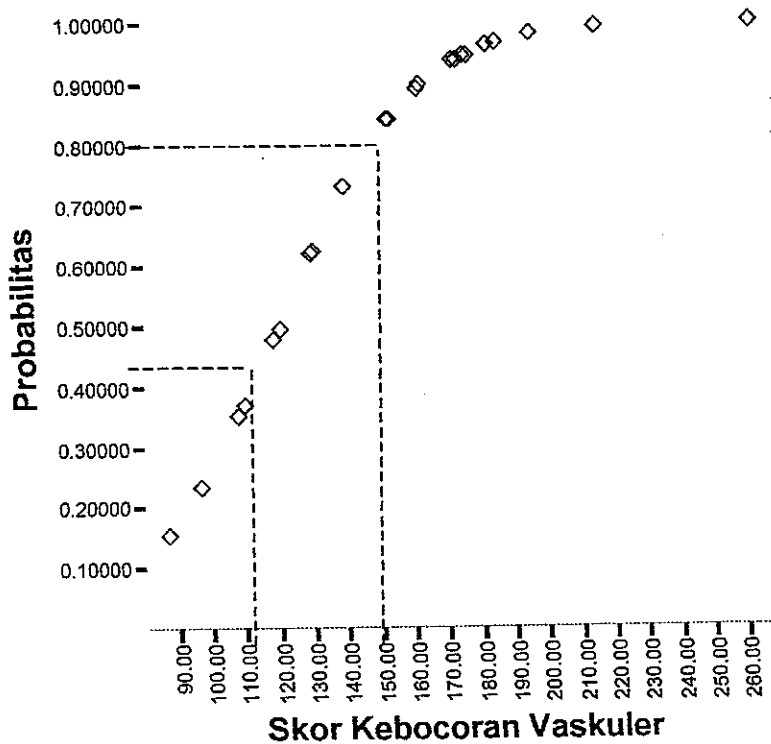
Berdasarkan hasil uji multivariat regresi logistik besarnya probabilitas untuk total skor kebocoran vaskuler untuk tiap-tiap total skor seperti yang ditampilkan pada tabel 6.

Tabel 6. Probabilitas terjadinya SSD berdasarkan total skor kebocoran vaskuler

Skor kebocoran vaskuler		Probabilitas
87	=	0.2
97	=	0.2
108	=	0.3
110	=	0.4
118	=	0.5
120	=	0.5
129	=	0.6
130	=	0.6
139	=	0.7
152	=	0.8
153	=	0.8
161	=	0.9
162	=	0.9
172	=	0.9
173	=	0.9
175	=	0.9
176	=	0.9
182	=	1.0
185	=	1.0
195	=	1.0
215	=	1.0
261	=	1.0

Pada tabel 6 tampak semakin tinggi skor maka probabilitas untuk terjadinya SSD juga semakin besar.

Hubungan antara skor kebocoran vaskuler juga ditampilkan dalam diagram 1.

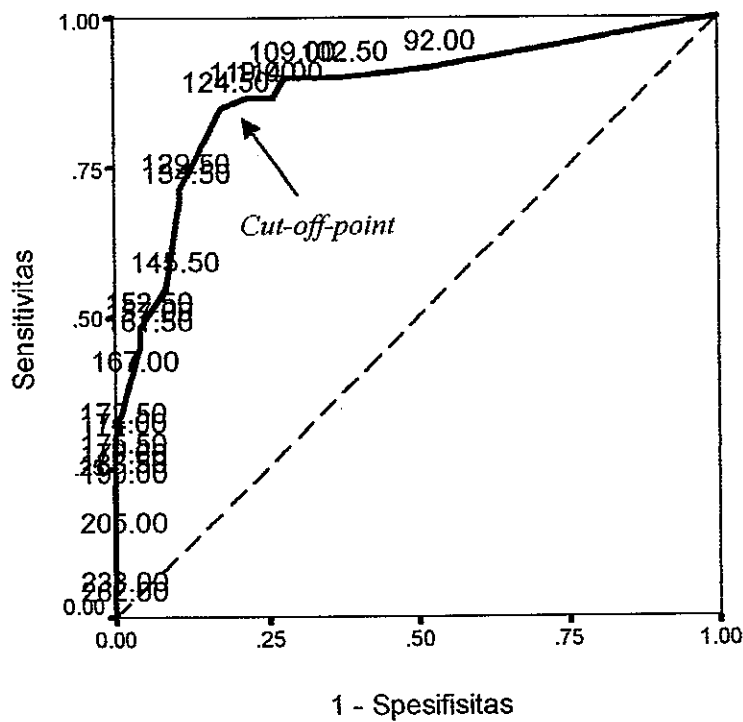


Gambar 1. Hubungan antara skor kebocoran vaskuler dengan probabilitas terjadinya SSD

Pada gambar 1 tampak bahwa pada skor kebocoran vaskuler sama dengan 118 maka probabilitas terjadinya SSD adalah lebih dari 50%, sedangkan apabila skor > 161 maka probabilitas untuk terjadinya SSD adalah lebih dari 90%.

Berdasarkan skor diatas, selanjutnya ditentukan nilai *cut-off-point* dari skor dan nilai uji diagnostiknya.

Kurva ROC skor kebocoran vaskuler untuk memprediksi terjadinya SSD ditampilkan pada gambar 2.



Gambar 2. Kurva ROC skor kebocoran vaskuler untuk memprediksi SSD. Luas AUC = 0,9 (95% CI = 0,8 s/d 0,9)

Berdasarkan kurva ROC diatas tampak bahwa skor kebocoran vaskuler mempunyai kemampuan yang baik untuk memprediksi SSD dengan luas AUC 90 %. Nilai *cut-off-point* untuk SSD adalah pada nilai skor 125 yang merupakan hasil pembulatan keatas dari nilai skor 124,5 pada kurva ROC (Gambar 2) tersebut diatas. Hal ini sesuai dengan besarnya nilai probabilitas terjadinya SSD yaitu apabila skor sama dengan 118 maka probabilitas terjadinya SSD adalah 50 %.

Hasil uji diagnostik untuk skor kebocoran vaskuler berdasarkan *cut-off-point* tersebut ditampilkan pada tabel 7.

Tabel 7. Hasil uji diagnostik dan nilai OR kategori Skor Kebocoran Vaskuler

Kategori Skor Kebocoran Vaskuler	DBD tanpa syok n (%)	SSD n (%)	OR (95% CI)
Skor ≤ 125	38 (80.9)	9 (19.1)	1
Skor > 125	8 (13.6)	51 (86.4)	26.9 (9.5 s/d 76.2)
$\chi^2 = 48.225$		df=1	p < 0,001
Sensitivitas	= 85.0 % (76.0 s/d 94.0)		
Spesifisitas	= 82.6 % (71.6 s/d 93.6)		
Nilai prediksi positif	= 86.4 % (77,7 s/d 95,2)		
Nilai prediksi negatif	= 80.9 % (69.6 s/d 92,1)		

Pada tabel diatas tampak bahwa Skor Kebocoran Vaskuler (SKV) > 125 mempunyai risiko untuk mengalami SSD 26.9 kali lebih besar dibanding dengan ≤ 125. Dari tabel diatas juga diketahui sensitivitas SKV untuk memprediksi terjadinya SSD adalah 85 %, dengan spesifisitas 82.6 %, nilai duga positif 86,4 %, nilai duga negatif 80.9 %. Dijumpai 9 subyek (19.1 %) dengan hasil negatif semu dan 8 kasus (13,6 %) positif semu, dan keakuratan skor untuk memprediksi SSD adalah sebesar 84 %. Secara umum suatu metode diagnostik dianggap sah apabila memiliki nilai sensitifitas dan atau spesifisitas yang tinggi dimana dalam hal ini adalah lebih atau sama dengan 80%. Berdasarkan hasil diatas dapat diketahui SKV dapat memprediksi 84 % kasus SSD. Berdasarkan nilai spesifisitas dapat diketahui pada keadaan DBD tanpa syok, dengan SKV maka 84% kemungkinan SSD dapat disingkirkan. Pada tabel diatas juga tampak bahwa nilai duga positif adalah cukup tinggi yaitu 86,4 % dimana hal ini berarti bahwa apabila SKV digunakan pada kelompok dengan kecenderungan untuk terjadi SSD, maka apabila nilai SKV > 125 maka kemungkinan anak akan menjadi SSD 86,2 %. Nilai duga

negatif juga tinggi yaitu 80.9 % dimana apabila nilai SVK ≤ 125 maka kemungkinan anak tidak akan mengalami SSD adalah 80.9 %. Hasil uji diagnostik diatas menunjukkan bahwa kategori SKV tersebut diatas cukup sensitif untuk digunakan sebagai prediktor terjadinya SSD.

Perjalanan penyakit DBD adalah sulit diramalkan. Sebagian besar pasien melalui fase demam yang berlangsung antara 2-7 hari diikuti dengan fase kritis yang panjangnya antara 2-3 hari. Selama fase kritis pasien biasanya tidak demam dan dalam risiko untuk mengalami syok yang dapat berakibat kematian. Perubahan keadaan umum penderita menjadi memburuk dapat terjadi dalam waktu singkat dan apabila fase tersebut tidak ditangani dengan baik maka pasien akan jatuh kedalam kondisi SSD.⁴⁶ Manfaat deteksi dini terhadap gejala syok ditunjukkan dengan menurunnya angka kematian anak akibat SSD. Angka kematian SSD yang dirawat di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) RS. Dr. Kariadi pada tahun 1998 dilaporkan mencapai 51,2 %, dengan deteksi dini syok, peningkatan kualitas pemantauan dan perubahan pengelolaan terapi cairan pada tahun 2002 menurun menjadi 12% .⁴⁷ Berdasarkan hasil penelitian diatas diharapkan SKV dapat digunakan sebagai metoda tambahan untuk mendeteksi secara dini kemungkinan terjadinya SSD disamping monitoring keadaan klinis pasien.

Walaupun hasil uji diagnostik SKV mempunyai akurasi yang cukup tinggi untuk memprediksi SSD, tetapi menimbang masih adanya kasus positif dan negatif semu sehingga keakuratan model masih sebesar 84 % maka diperlukan validasi lebih lanjut agar skor ini dapat digunakan sebagai metoda baku dalam monitoring pasien DBD.

Ringkasan :

- Hematokrit anak dengan SSD adalah 41.8 % (7.99) lebih tinggi secara bermakna dibanding anak dengan DBD tanpa syok yaitu 38.7 % (5.36). Nilai PEI anak dengan SSD yaitu 18.2 (14.58) lebih tinggi secara bermakna dibanding anak DBD tanpa syok yaitu 4.4 (7.94). Kadar total protein anak dengan SSD yaitu 5.7 g/dL (1.55) lebih rendah secara bermakna dibanding anak DBD tanpa syok yaitu 6.8 g/dL (0.78). Kadar albumin anak SSD yaitu 3.1 g/dL (0.80) adalah lebih rendah dibanding anak DBD tanpa syok yaitu 3.7 g/dL (0.49).
- Model hasil uji regresi logistik terhadap probabilitas terjadinya SSD menunjukkan kategori hematokrit, PEI, total protein dan albumin dapat mencakup 90 % kasus SSD.
- Skor kebocoran vaskuler = $23 \times \text{skor hematokrit} + 21 \times \text{PEI} + 33 \times \text{total protein} + 10 \times \text{albumin}$
- Skor kebocoran vaskuler dapat mencakup 90 % kasus SSD.
- Nilai *cut-off-point* skor kebocoran vaskuler adalah > 125 dengan sensitifitas sebesar 85.0 % dan spesifisitas 82.6 % dengan akurasi pembedaan SSD dan DBD tanpa syok adalah 84 %.
- Skor kebocoran vaskuler > 125 mempunyai kemungkinan terjadinya SSD 26.9 kali lebih besar dibanding ≤ 125 .

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 KESIMPULAN

Skor Kebocoran Vaskuler dapat digunakan sebagai penanda awal terjadinya syok pada Demam Berdarah Dengue.

5.2 SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut yang bersifat multisenter untuk mevalidasi skor kebocoran vaskuler dengan pasien dan jumlah kasus lebih besar untuk mendapatkan jumlah subyek yang lebih besar/lengkap pada tiap spektrum masing-masing subkategori skor.

PERSANTUNAN

Penelitian ini terlaksana atas kerjasama dengan Belanda (Colaboration 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 Academie Van Wetenschappen (KNAW), Belanda.

Dr. dr. Tatty Ermin Setiati SpAK. bertindak selaku ketua tim Colaboration Study on Dengue Haemorrhagic Fever Between Indonesia- Netherlands. Prof. Dr. dr.Ag Soemantri SpAK, Ssi (Stat) dan Prof. Dr.dr. RRJ Djokomoeljanto SpPD (KE) bertindak sebagai penasehat Colaboration Study on Dengue Haemorrhagic Fever Between Indonesia- Netherlands sangat berperan dalam mengatur pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Brahmarapravati N. Pathology of Dengue Haemorrhagic Fever. Dalam : Thongcharoen P, ed: Monograph on Dengue/ Dengue Hemorrhagic Fever. New Delhi : WHO SEARO Publication 1993. 22: p. 27-29.
2. Thongcharoen P, Jatanasen S. Dengue Hemorrhagic Fever in South East Asian Countries. Dalam : Thongcharoen P, ed. Monograph on Dengue Hemorrhagic Fever. New Delhi: WHO SEARO Publication 1993. p.23-30.
3. Suroso T, Umar AI. Epidemiologi dan Penanggulangan Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) di Indonesia saat ini. Dalam : Sri Rejeki H, Hindra Irawan S, Penyunting. Demam Berdarah Dengue, Jakarta : Balai Penerbit FKUI 1999: 14-31.
4. Soedarmo SP. Masalah Demam Berdarah di Indonesia. Dalam : Sri Rejeki H, Hindra Irawan S, penyunting. Demam Berdarah Dengue, Jakarta : Balai Penerbit FKUI 1999: 1-11.
5. Hadinegoro SR. Telaah Endotoksemia pada Perjalanan Penyakit Demam Berdarah Dengue: Perhatian Khusus pada Syok, Produksi TNF α , Interleukin – 6, dan Sebagai Prediktor Demam Berdarah Berat. Disertasi . Doktor Program Pasca Sarjana UI 1996.
6. Tatty ES, Soemantri AG, Anggoro DBS, Bukit P. Severe Dengue Haemorrhagic Fever in Dr Kariadi- Semarang, Cental of Java. Diajukan di KONIKA X, Bukittinggi 1996 (unpublished).
7. Anderson R, Wang S, Osiowy C. Activation Endothelial Cells Via Antibody-Enhanced Dengue Virus Infection of Peripheral Blood Monocytes. J. Virol 1997: 71: 4226-32.
8. Sutaryo. Perkembangan Patogenesis Demam Berdarah Dengue. Dalam : Sri Rejeki H, Hinra Irawan S, penyunting. Demam Berdarah Dengue. Jakarta, Balai Penerbit FKUI 1999 : 32-43.
9. Avirutnan P, Malasit P, Seliger B. Dengue Virus Infektion of Human Endothelial Cells Leads to Chemokines Production, Complement Activation and Apoptosis. J. Immunol 1998 : 161: 50-88.
10. Robbins. Pathologic Basic of Disease : Acut and Chronic Inflammation. 6th ed. Philadelphia, WB Saunders 1999: 50-88.
11. Kayal S, Jais JP, Aguni N, Chavdiere J and Labrousse. Elevated Circulating E – Selection, Intercellular Adhesion Molecule and Von Willebrand Factor in Patients With Severe Infection. Am J Respir Crit Care Med 1998: 157 : 776-84.
12. Peres JGR. Clark GG, Gubler DJ, Senders EJ, Vomdam AV. Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. Lancet 1998: 352 : 971-77.
13. Gubler DJ. Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. Clin. Microbiol. Rev 1998 : 480-96.
14. Srichaikul T. Disseminated Intravascular Coagulation. South East Asian J Trop Med Pub Hlth. 1987 : 303-34.

15. Willis BA, Oragui EE, Stephens AC, et al. Coagulation Abnormalities in Dengue Haemorrhagic Fever : Serial Investigation in 167 Vietnamese Children with Dengue shock Syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 277-85.
16. Halstead SB. Pathophysiology and Pathogenesis of Dengue Haemorrhagic Fever. Thongcharoen P (ed). Monograph Dengue/ Dengue Haemorrhagic Fever. New Delhi, WHO SEARO Publication 1993: p. 80-103.
17. Suharti C. Dengue Haemorrhagic Fever in Indonesia, The Role of Cytokines in Plasma Leakage, Coagulation and Fibrinolysis. Katholieke Universiteit Nijmegen. 2001 : 137-39. Disertation.
18. Hadinegoro SR. Immunopatogenesis Demam Berdarah Dengue. Dalam : Akib AA, Tumbelaka AR. Pendekatan Immunologis Berbagai Penyakit Alergi dan Infeksi. Bagian IKA FKUI. Jakarta. 2001 : 41-57.
19. Hadinegoro SR, Sugijanto S, Wurjadi S. Tatalaksana Demam Dengue/ Demam Berdarah Dengue. DEPKES RI Dirjen Pemberantasan Penyakit Menular, dan Kesehatan Lingkungan Pemukiman. Jakarta. 1999: 4-14.
20. Halstead SB. Dengue Fever/ Dengue Haemorrhagic Fever. Dalam: Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Paediatric. Philadelphia. WB Saunders. 2000: 16: 1005-7.
21. Ninmannitya S. clinical Manifestation of Dengue/ Dengue Haemorrhagic Fever. Dalam: WHO. Monograph on Dengue / Dengue Haemorrhagic Fever. New Delhi: WHO SEARO Publication 1993: p. 48-54.
22. Leangpibul P, Thongcharoen P. clinical Laboratory Investigation. Dalam : WHO. Monograph on Dengue/ Dengue Haemorrhagic Fever. New Delhi: WHO SEARO Publication: 1993: 62-70.
23. Cuzzubo AJ, Endy TP, Nisalak A. Use Recombinant Envelope Proteins for Serological Diagnosis of Dengue Virus Infection in an Immunochromatographic Assay. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. Nov. 2001: 1150-5.
24. Vaughan DW, Nisalak A, Kalayanaroj S. Evaluation of a Rapid Immunochromatographic Test for Diagnosis of Dengue Virus Infection. *Journal of Clinical Microbiology*. Jan. 1998: 234-8.
25. Kurane I, Ennis FA. Cytokines in Dengue Virus Infections : Role of Cytokines in the Pathogenesis of Dengue Haemorrhagic Fever. *J. virol*. 1994: 5: 443-48
26. Kurane I, Innis BL, Nimmannitya S. Human Immun Responses to Dengue Viruses. *South East Asian. J. Trop. Med. Publ. Hlth* 1990 : 21: 658-62.
27. Bonner SM, Sullivan MA. Endothelial Cell Monolayers as a Model System to Investigate Dengue Shock syndrom. *J. Virol Methods* 1998: 71: 159-67.
28. Huang YH, Lei HY, Liu HS, Liu CC, Yeh TM. Dengue Virus Infects Human Endothelial cells and Induces IL-6, IL-8 Production. *Am J trop Med Hyg* 2001: 63: 71-75.
29. Introna M, Mantovani A. Early Activation Signals in Endothelial Cells Simulation by Cytokines. *Arterioscle, Thromb and Vasc Biol* 1997: 3: 423-28.—
30. Schoen FJ, Cotran RS. Blood Vessels. In Cotran RS, Kumar V, Collins T, Editors. *Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia : WB Saunders Company 1999:493-97
31. Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, Inflammation, and Intimification : Does Acute Endothelial Dysfunction Provide a Link. *Lancet* 1997: 349: 1391-92

32. Bethel DB, Flobbe K, Cao Xuan Thanh Phoung. Pathophysiology and Prognostic Role Of Cytokines in Dengue Haemorrhagic Fever. *J Infect Dis* 1998; 177: 778-82.
33. Mitrakul C, Poshycynda M, Futrakul P, Sangkawibna N, Andari S. Hemostatic and Platelet Kinetic Studies in Dengue Haemorrhagic Fever. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 26: 975-84.
34. Anonim. Increased Vasculer Permeability. URL: <http://www.mmi.mcgil.ca/sicu>.
35. Guyton AC. Buku Teks Fisiologi Kedokteran: Dinamika Kapiler dan Pertukaran Cairan Antara Darah dan Cairan Intersisial. Edisi 7. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran, EGC 1994: 542-46.
36. Sutaryo. Perkembangan Patogenesis Demam Berdarah Dengue. Dalam: Simposium Tiga Decade Demam Berdarah Dengue di Indonesia. Jakarta. 1997: 93-101.
37. Raghupaty R, Chaturvedi UC, Sayer H. elevated level s IL-8 in Dengue Haemorrhagic Fever. *J Med Virol.* 1998; 56: 280-85.
38. Gamble J, Bethell D, Day NPJ, et al. Age Related Changes in Microvasculer Permeability: A Significant Factor in the Susceptibility of Children to Shock? *Clin Sci.* 2000; 98: 211-16.
39. Gatot D. Perubahan Hematologi pada Infeksi Dengue. Dalam : Sri Rejeki H, Hindra Irawan S, penyunting. Demam Berdarah Dengue. Jakarta. Balai Penerbit FKUI. 1999: 46-47.
40. Chungue E, Poli L, Roche C, Gestas P, Glasiou P, Markoff LJ. Corelation between Detection of Plasminogen Cross- Reactive Antibodies and Haemorrhage in Dengue Virus Infection. *J infect Dis* 1994; 170: 1304-07.
41. Chen JP, Cosgriff TM. Haemorrhagic Fever Virus Inducal Changes in Hemostasis and Vasculer Biology. *Blood Coag and Fibrinol* 200; 11: 461-83.
42. Madiyono B, Muslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto HS. Perkiraan Besar Sampel. Dalam: Sudigdo S, Sofyan I, penyunting. Dasar- Dasar Metodologi Penelitian Klinis. Edisi 2. Jakarta. Sagung Seto. 2002: 265-69.
43. Tatty ES. Faktor Hemostasis dan Kebocoran Vaskuler sebagai Faktor Diskriminan untuk Memprediksi Terjadinya Syok pada DBD. Disertasi : 74
44. Ninmannitya.S Dengue Hemorrhagic Fever Disorder of Hemostasis. Thailand, 1999. 184-7. [Http://Haem.edo.sg/ishapd/1999/50.pdf](http://Haem.edo.sg/ishapd/1999/50.pdf)
45. Chungue JP, Poli L, Roche C, Gestat P, Glaziau P. Corelation Between Detection of Plasminogen Cfoos-Reactive Antibody and Haemorrhagic in Dengue Virus Infektion. *J nfect Dis* 1994; 170: 1304-07.