

616.921
H42
h

ei -



**HUBUNGAN GOLONGAN DARAH O DENGAN
KEJADIAN SYOK PADA PENDERITA
DEMAM BERDARAH DENGUE**

Fitri Hartanto

TESIS

**Disusun untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Dokter Spesialis Anak
Program Pendidikan Dokter Spesialis - 1**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG 2005**

HALAMAN PENGESAHAN

1. Judul Penelitian : Hubungan Golongan darah O dengan kejadian syok pada penderita demam berdarah dengue.
2. Ruang Lingkup : SMF Kesehatan Anak
3. Pelaksana Penelitian : Nama : dr. Fitri Hartanto
NIP : 140 349 967
Pangkat/gol : Penata Muda Tk I/IIIB
Jabatan : Peserta PPDS I IKA FK UNDIP
4. Subyek Penelitian : Penderita DBD di bagian Anak RSDK
5. Lama Penelitian : 24 bulan
6. Biaya Penelitian : Rp. 17.000.000,-
7. Sumber Biaya : Penelitian Bersama Demam Berdarah Dengue Indonesia – Belanda


Semarang, Januari 2005

Peneliti

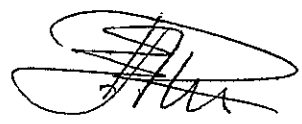


dr. Fitri Hartanto

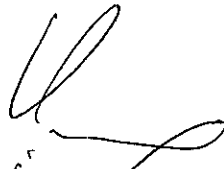
Disetujui pembimbing :



dr. Bambang Sudarmanto, SpA
NIP: 140 154 822



Dr. dr. Tatty Ermin S, SpAK
NIP: 140 061 237



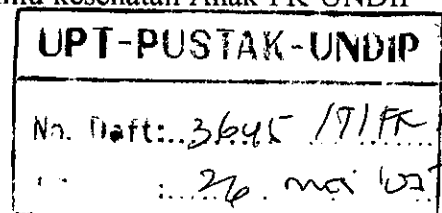
Prof. Dr. dr. AG. Soemantri, SpA(K), SSI (Stat)
NIP: 130 237 480

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT karena hanya dengan izin, petunjuk, rahmat, dan hidayah-Nya laporan penelitian yang berjudul **“Hubungan Golongan Darah O Dengan Kejadian Syok Pada Penderita Demam Berdarah Dengue”** dapat diselesaikan.

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.

Penulis ucapkan terima kasih kepada Prof. Ir. Eko Budiharjo, MSc selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang, dr. Anggoro DB Sachro, SpA(K), DTM&H selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro periode 1996 – 2002 dan Prof. Dr. Kabulrachman, SpKK selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro saat ini, dr. Gatot Suharto, MKes, MMR selaku Direktur Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, dr. Kamilah Budhi Raharjani SpA(K) selaku Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RS Dr. Kariadi Semarang periode 2000-2004, dr. Budi Santosa, SpAK selaku Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RS Dr. Kariadi Semarang saat ini serta dr. Hendriani Selina, SpA, MARS selaku Ketua Program Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu kesehatan Anak FK UNDIP periode 2000 sampai sekarang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu kesehatan Anak FK UNDIP Semarang.



Kepada yang terhormat, dr. Bambang Sudarmanto SpA , Dr. dr. Tatty Ermin SpA(K) dan Prof. Dr. dr. AG. Soemantri, SpA(K), SSi (Stat) penulis sampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya atas kesabaran dan pengertian memberikan bimbingan, wawasan, arahan, dorongan, dan motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.

Secara khusus penulis sampaikan ucapan terima kasih kepada yang terhormat Dr. dr. Tatty Ermin Setiati, SpA(K), selaku peneliti utama dan ketua tim *Collaboration Study on Dengue Hemorrhagic Fever Between Indonesia – Netherlands* atas kepercayaannya 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.

Dalam kesempatan ini pula penulis sampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat para guru besar dan guru-guru kami staf pengajar di 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. Hardiman Sastrosubroto, SpA(K), Prof. Dr. dr. Ag. Soemantri, SpA(K), Ssi(Stat), Prof. Dr. dr. I. Sudigbia, SpA(K), Prof. Dr. dr. Lydia Kristanti Kosnadi Hartono, SpA(K), dr. Budi Santoso, SpA(K), dr. M. Sidhartani Zain, MSc, SpA(K), dr. R. Rochmanadji Widajat, SpA(K), MARS, dr. Tjipta Bahtera, SpA(K), dr. Soetadji Notoatmodjo, SpA(K), dr. Moedrik Tamam, SpA(K), dr. H.M. Sholeh Kosim, SpA(K), dr. Rudy Susanto, SpA(K), dr. I. Hartantyo, SpA, 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, dr. Elly Deliana, SpA, dr. MM DEAH Hapsari, SpA, dr. Alifiani Hikmah Putranti, SpA, dr. Mexitalia Setiawati, SpA, dr. M. Heru Muryawan, SpA, dr. Gatot Irawan Sarosa, SpA, dr. Anindita S, SpA, dr. Wistiani SpA yang telah berperan besar dalam proses pendidikan penulis dan penyelesaian penelitian ini.

Kepada dr. Hardian, MSc penulis ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas bimbingannya dalam memahami statistik pada penelitian ini.

Kepada seluruh teman sejawat peserta PPDS-1, atas segala kerjasamanya penulis sampaikan terima kasih. Khususnya kepada teman sejawat anggota Tim Penelitian Demam Berdarah Dengue : dr. A. Susanto Nugroho SpA, dr. Fauzia Aarih N SpA, dr. Endang Sulistyowati SpA, dr. Pudjiati, dr. Sri Priyantini, dr. Fajar Danu Aji, dr. Eni Sulistyorini, dr. Noor Alifah, dr. Tripni Prihutomo, dr. Anastasia Ratnaningsih, dr. Azizah Retno Kustiyah, dan dr. M. 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 Lusi Suwarsih, dan Sdri. Wiwik Lestari dan rekan-rekan dari Laboratorium Patologi Klinik RS Dr. Kariadi : Sdr. Agus Kismono dan Sdr. Supriyanto penulis sampaikan terima kasih atas kerjasamanya.

Untuk istriku tercinta dr. Dyah Ratih Purwaningrum dan anak-anakku tersayang Devi dan Arsyah, terima kasih yang tidak terhingga untukmu semua atas kesabaran, pengertian, dorongan, curahan kasih sayang dan doanya. Kepada ibunda tercinta Fatchyati, ayahanda H. Imam Syakdun, ibunda mertua Hj. Soetji Boediati

dan ayahanda mertua H. ATW. Poerbojo , sujud bakti kami haturkan atas segala bentuk bantuan, dorongan semangat dan doanya sehingga penelitian ini selesai.

Tiada gading yang tak retak, penulis mengharap kepada semua pihak untuk memberikan masukan dan sumbang saran atas penelitian ini sehingga dapat meningkatkan kualitas penelitian ini serta memberikan bekal bagi penulis untuk penelitian ilmiah selanjutnya. Dan apabila ada hal yang kurang berkenan selama kegiatan penelitian ini, penulis menyampaikan permintaan maaf dari lubuk hati yang paling dalam.

Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan taufik dan hidayah-Nya kepada kita sekalian. Amin.

Semarang, Januari 2005

Fitri Hartanto

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan	ii
Kata Pengantar	iii
Daftar Isi	vii
Daftar Tabel	x
Daftar Gambar	xi
Abstrak	xii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Demam Berdarah Dengue	4
2.2. Sistem golongan darah ABO dan mekanisme hemostasis.....	11
BAB III RANCANGAN PENELITIAN	
3.1 Kerangka Teori	17
3.2 Kerangka Konsep	18
3.3 Hipotesis	18

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian	19
4.2 Tempat dan waktu penelitian	19
4.3 Populasi penelitian	19
4.4 Sampel penelitian	20
4.5 Besar sampel	21
4.6 Identifikasi variabel Penelitian	22
4.6.1 Nama variabel	22
4.6.2 Definisi operasional variabel	23
4.7 Cara kerja	23
4.8 Manajemen dan Analisis Data	24
4.9 Anggaran	25
4.10 Etika Penelitian	25
4.11 Personel Penelitian	25

BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

5.1 Karakteristik Subyek Penelitian	26
5.1.1 Karakteristik umur dan jenis kelamin	26
5.1.2 Karakteristik tanda klinis dan laboratoris	27
5.2 Karakteristik golongan darah pada DBD	31

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan	40
6.2. Saran	40

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kadar vWF:Ag & Faktor VIII:C pada genotip ABO	12
Tabel 2. Pengambilan dan pengelolaan sampel darah.....	24
Tabel 3. Karakteristik umur dan jenis kelamin berdasarkan status DBD.....	26
Tabel 4. Tanda klinis gangguan perdarahan dan efusi pleura pada saat masuk rumah sakit dalam hubungannya dengan status DBD	28
Tabel 5. Gambaran laboratoris pada saat masuk rumah sakit dalam hubungannya dengan status DBD	29
Tabel 6. Distribusi golongan darah penderita DBD dalam hubungannya dengan status DBD.....	31
Tabel 7. Gambaran manifestasi perdarahan dalam hubungannya dengan golongan darah O dan Non O berdasarkan status DBD.....	34
Tabel 8. Tanda klinis efusi pleura pada saat masuk rumah sakit berdasarkan jenis golongan darah dan status DBD.....	35
Tabel 9. Gambaran laboratoris pada saat masuk rumah sakit berdasarkan jenis golongan darah	36
Tabel 10. Distribusi jenis infeksi dengue dalam hubungannya dengan kategori golongan darah dan status DBD.....	37
Tabel 11. Kategori golongan darah dalam hubungannya dengan status DBD....	37
Tabel 12. Besarnya rasio prevalens (RP) golongan darah O sebagai faktor risiko terjadinya keluaran klinis efusi pleura, hematemesis dan melena.....	38

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Mekanisme adhesi dan agregasi trombosit	15
Gambar 2. Aktivasi koagulasi setelah terjadinya kerusakan endotelium	16
Gambar 3. Distribusi golongan darah penderita DBD dalam hubungannya dengan status DBD	31
Gambar 4. Distribusi tanda klinis perdarahan dan efusi pleura pada penderita DBD	33

Hubungan Golongan Darah O dengan Kejadian Syok pada Penderita Demam Berdarah Dengue

Fitri Hartanto, Bambang S, Tatty ES, AG Soemantri
Bagian Ilmu Kesehatan anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Rumah sakit Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

Latar Belakang

Terjadinya DBD yang berlanjut menjadi SSD disebabkan oleh dua patofisiologi utama yaitu meningkatnya permeabilitas kapiler dan adanya hemostasis abnormal. Faktor von Willebrand (*vWf*) dan faktor VIII sangat berperan terhadap proses hemostasis. Pada beberapa penelitian menyebutkan bahwa kadar faktor von willebrand dan faktor VIII pada masing-masing golongan darah sistem ABO sangat berbeda terutama pada jenis golongan darah O yang mempunyai kadar lebih rendah dibanding jenis golongan darah non O. Rendahnya kadar *vWf* dan faktor VIII akan memperberat gangguan hemostasis dan kebocoran plasma yang terjadi pada penderita demam berdarah dengue .

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan metode belah lintang yang dilakukan di RSDK Semarang pada periode 2001 s/d 2003. Risiko kejadian SSD akan dinyatakan dalam bentuk Ratio prevalen, uji hepotesis menggunakan uji X^2 . Derajat kemaknaan apabila nilai $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan (*confidence interval*) 95%. Analisa statistik menggunakan program SPSS 11.5.

Hasil

Didapatkan 98 anak dengan DBD, yang terbagi atas 26 kasus DBD tanpa syok dan 72 kasus sindrom syok dengue (SSD). Terdapat perbedaan bermakna manifestasi klinis hematemesis pada penderita DBD dengan golongan darah O dan non O ($p = < 0.001$). Terdapat perbedaan bermakna manifestasi klinis melena pada penderita DBD dengan golongan darah O dan non O ($p = < 0.001$). Tidak terdapat perbedaan bermakna terjadinya efusi pleura pada penderita DBD dengan golongan darah O dan non O ($p = 0.3$). Tidak terdapat perbedaan bermakna angka kejadian SSD dan non SSD pada golongan darah ABO. ($p = 0,3$). Jenis golongan darah O menjadi faktor risiko terjadinya hematemesis (RP=5,6; 95% CI= 2,3 s/d 13,5). Jenis golongan darah O menjadi faktor risiko terjadinya melena (RP=4,5; 95% CI=1,8 s/d 10,6).

Kesimpulan

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara golongan darah dengan angka kejadian syok pada penderita DBD. Tetapi dengan terdapatnya perbedaan manifestasi klinis perdarahan yang bermakna diantara golongan darah O dan Non O menjadi perhatian terhadap memberatnya syok pada DBD.

Kata kunci: Dengue, syok, golongan darah

The Relationship between Blood type O and The Occurrence of Shock on Patients with Dengue Haemorrhagic fever

Fitri Hartanto, Bambang S, Tatty ES, Soemantri AG
Department of Child health, Medical Faculty Diponegoro University
Dr. Kariadi General Hospital Semarang Indonesia.

Abstract

Background

The development of shock (Dengue Shock Syndrome= DSS) among Dengue Haemorrhagic Fever (DHF) patients is caused by two specific pathophysiology i.e. the increase of capillary permeability and the existence of abnormal haemostasis. Von Willebrand factor (vWf) and factor VIII are very important components of haemostasis. Some researchs mentioned that concentration of vWf and factor VIII in each blood type of ABO system are very different. Among them, blood type O has lowest concentration compared to Non-O. The low level of vWf and factor VIII concentration may cause more severe haemostasis disorder and plasma leakage in patients with DHF.

Research Method

The study was conducted in RSDK Semarang in the period of 2001 to 2003, as an observational research with cross sectional method. The risk of DSS among DHF patients was assessed as ratio of prevalence using chi square analysis. Significance was considered with level of confidence at 0,05 ($p < 0,05$) and confidence interval of 95%. Statistical analysis was performed using SPSS 11.5.

Result

Subjects recruited were children admitted with DHF infection, consisted of 26 cases without shock (Non-DSS) and 72 cases with shock (DSS). There were significant difference in the occurrence of hematemesis between those with blood type O and non O ($p < 0.001$). There were significant difference in the occurrence of melaena between patient with blood type O and Non-O ($p < 0.001$). No significant difference in the occurrence of pleura effusion between patient with blood type O and Non-O ($p = 0.3$). No significant difference in the development of shock between those with blood type O and Non-O ($p = 0,3$). The blood type O is considered as a risk factor for hematemesis (RP=5,6; 95% CI= 2,3 to 13,5) and also a risk factor for melaena (RP=4,5; 95% CI=1,8 to 10,6).

Conclusion

There was no relationship between ABO blood type and the development of shock in Dengue patients. However, based on the finding that there was significant difference in the occurrence of bleeding manifestation (hematemesis and melaena) between blood type O and non-O, clinician should be aware of the risk of the development of more severe shock in DSS patients with blood type O.

Keywords: Dengue, shock, blood group

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Angka kematian Demam Berdarah Dengue (DBD) yang dirawat di rumah sakit masih cukup tinggi, yaitu 5–15 % terutama di rumah sakit rujukan. Antara tahun 1988–1994 kasus Sindrom Syok Dengue (SSD) merupakan 16–40 % kasus yang dirawat dengan kematian 5,7–50 % atau 3–10 kali lebih tinggi dari pada yang tidak syok.^{1,2}

Infeksi virus dengue sebenarnya bersifat *self limiting*, tetapi perjalanan klinis penyakitnya kadang-kadang tidak dapat diramalkan dan dapat menjadi berat. Manifestasi klinis infeksi virus dengue ini bervariasi, mulai dari demam dengue (DD), demam berdarah dengue (DBD), dan demam berdarah dengue dengan syok.¹⁻³

Sindrom Syok Dengue adalah satu bentuk infeksi dengue berat, sampai saat ini merupakan penyebab tersering masuknya penderita ke rumah sakit dengan angka kematian yang masih tinggi di Asia, termasuk di Indonesia.^{4,5}

Gangguan hemostasis yang merupakan inti patogenesis dan patofisiologi DBD meliputi gangguan vaskuler, trombosit, dan koagulopati. Pada fase awal demam disertai perdarahan disebabkan oleh vaskulopati dan trombositopeni, dan pada fase syok disebabkan oleh trombositopeni diikuti oleh koagulopati, terutama pembekuan intravaskuler menyeluruh (PIM/*disseminated intravascular coagulation* = DIC), dan fibrinolisis. Vaskulopati bermanifestasi klinis sebagai petekia, uji bendung positif, dan adanya kenaikan permeabilitas kapiler akibat dilepaskannya mediator yang menyebabkan kebocoran plasma, elektrolit, dan protein ke dalam rongga ekstrasvaskular.

Trombositopeni dan koagulopati menyebabkan perdarahan dalam berbagai bentuk, yaitu epistaksis, hematemesis, dan melena.⁵⁻⁸

Terjadinya DBD yang berlanjut menjadi SSD disebabkan oleh dua patofisiologi utama: Pertama, meningkatnya permeabilitas kapiler yang menghasilkan kebocoran plasma menyebabkan hipovolemia dan hemokonsentrasi. Kedua, adanya hemostasis abnormal yang melibatkan perubahan pembuluh darah, trombositopeni dan koagulopati.^{6,9,10}

Faktor von Willebrand (*vWf*) dan faktor VIII sangat berperan terhadap proses hemostasis. Pada beberapa penelitian menyebutkan bahwa kadar faktor von willebrand dan faktor VIII pada masing-masing golongan darah sistem ABO sangat berbeda terutama pada jenis golongan darah O yang mempunyai kadar lebih rendah dibanding jenis golongan darah non O.¹¹⁻¹⁵ Rendahnya kadar *vWF* dan faktor VIII akan memperberat gangguan hemostasis dan kebocoran plasma yang terjadi pada penderita demam berdarah dengue.

Untuk mengetahui apakah jenis golongan darah O menjadi faktor risiko terjadinya perdarahan dan kebocoran plasma pada penyakit demam berdarah dengue sehingga mempengaruhi berat ringannya demam berdarah dengue maka perlu dilakukan penelitian.

1.2 PERUMUSAN MASALAH

- a. Apakah terdapat perbedaan kejadian syok pada penderita DBD dengan golongan O dan Non O
- b. Apakah terdapat perbedaan terjadinya manifestasi perdarahan pada penderita DBD sesuai dengan golongan darah O dan non O
- c. Apakah terdapat perbedaan terjadinya manifestasi kebocoran vaskuler pada penderita DBD sesuai dengan golongan darah O dan non O
- d. Apakah golongan darah O merupakan faktor risiko terjadinya SSD pada DBD

1.3 TUJUAN PENELITIAN

a. Tujuan Umum :

Mencari perbedaan angka kejadian SSD dan non SSD pada golongan darah ABO.

b. Tujuan Khusus :

Menjelaskan bahwa jenis golongan darah tertentu menjadi faktor risiko terjadinya syok pada penyakit demam berdarah dengue.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

a. Bidang Pelayanan

Meningkatkan kewaspadaan penderita DBD yang mempunyai jenis golongan darah tertentu terhadap kemungkinan menjadi faktor risiko terjadinya SSD.

b. Bidang Iptek

Sebagai titik tolak untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Berdarah Dengue

Demam berdarah dengue adalah penyakit demam akut yang disebabkan oleh virus dengue dan ditandai dengan empat gejala klinis utama yaitu demam yang tinggi, manifestasi perdarahan, hepatomegali, dan tanda-tanda kegagalan sirkulasi sampai timbulnya renjatan sebagai akibat dari kebocoran plasma yang dapat menyebabkan kematian.^{1,6}

Virus dengue termasuk dalam kelompok B arbovirus dan mempunyai 4 jenis serotipe, yaitu : DEN 1,2,3 dan 4. Serotipe DEN 3 sementara ini merupakan serotipe yang dominan dan sangat berhubungan dengan kasus berat. Sindrom syok dengue mempunyai mortalitas sepuluh kali lipat dibanding demam berdarah dengue yang tanpa syok.⁶

Patogenesis DBD masih kontroversial dan belum diketahui secara jelas. Beberapa teori telah dikemukakan untuk menerangkan patogenesis / patofisiologi DBD, yaitu teori virulensi dan beban virus, teori *enhancement dependent antibody*, teori endotoksin, apoptosis, teori endotel serta genetik.

Walaupun kebanyakan DBD/SSD terjadi pada penderita yang telah mengalami infeksi sekunder atau pada anak yang masih mempunyai antibodi dari ibunya, DBD masih dapat terjadi pada infeksi primer.¹⁶ Virus dengue merupakan mikroorganisme intrasel dan memerlukan asam nukleat untuk bereplikasi, sehingga mengganggu sintesis protein sel pejamu. Virulensi virus adalah kapasitas virus untuk menimbulkan penyakit pada pejamu. Virulensi virus mungkin berperan melalui kemampuan virus untuk: 1) menginfeksi lebih banyak sel, 2) membentuk virus progenik, 3) menyebabkan reaksi inflamasi hebat, 4)

menghindari respon imun mekanisme efektor. Data epidemiologi molekuler mendukung perbedaan virulensi sebagai salah satu perbedaan derajat berat DBD. Serotipe Den-2 sering menyebabkan syok, dan Den-3 sering dapat diisolasi dari penderita DBD berat jika dibandingkan dengan serotipe Den-1 dan Den-4. Penelitian oleh Vaughn DW dkk membuktikan bahwa berat DBD mempunyai korelasi dengan tingginya titer viremia, infeksi sekunder dan virus DEN-2.¹⁷

Viremia mencapai titer tertinggi segera sesudah onset penyakit dan masih ditemukan 2 - 12 hari, tergantung dari galur virus dan status imunologik pejamu. Tinggi titer viremia dapat dihubungkan dengan berat penyakit. Titer tertinggi 100 - 100.000 kali lebih tinggi pada SSD daripada DD.¹⁵

Berdasarkan kenyataan bahwa pada DBD/SSD terjadi trombositopenia dan meningkatnya permeabilitas kapiler, berarti terdapat gangguan integritas sel endotel. Manifestasi vaskular yang prominen pada infeksi dengue, seperti ruam eritematus pada demam dengue, ruam hemoragik pada DBD, dan kolaps kardiovaskular pada SSD menunjukkan tropisme virus dengue pada sistem vaskular serta mendukung bahwa virus dengue bersifat endoteliotropik. Walaupun virus dengue tidak diketemukan pada sel endotel penderita DBD/SSD, tetapi telah terbukti bahwa sel monosit yang telah terinfeksi virus dengue akan melepaskan faktor-faktor yang dapat mengaktivasi kultur sel endotel, yaitu *Interleukin-1* (IL-1) dan *Tumor Nekrosis Faktor* (TNF). Faktor-faktor itu dapat menyebabkan efek multipel terhadap endotel, yaitu menekan aktivitas antikoagulan, memacu prokoagulan, dan meningkatkan permeabilitas vaskuler. Pada DBD/SSD, 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 diasumsikan bahwa aktivasi sel endotel tidak terjadi secara

langsung, tetapi melalui faktor-faktor yang dikeluarkan akibat monosit yang terinfeksi oleh virus dengue.^{18,19}

Virus dengue dapat menginfeksi sel endotel secara *in vitro* dan menyebabkan pengeluaran sitokin dan kemokin, seperti IL-6, IL-8 dan *regulated and activation T cell excretion and secretion* (RANTES). Sel endotel yang terinfeksi virus dengue dapat menyebabkan aktivasi komplemen dan ekspresi ICAM-1 yang bersama-sama dengan IL-8 serta RANTES meningkatkan terikatnya sel polimorfonuklear dan mononukleus pada endotel. Selanjutnya menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler dan dilepaskannya trombomodulin yang merupakan petanda kerusakan sel endotel.^{17,18}

Mekanisme keterlibatan sel endotel dalam patogenesis DBD/SSD masih belum jelas. Berdasarkan teori infeksi sekunder, kebocoran vaskuler disebabkan peningkatan permeabilitas vaskular akibat sitokin dan mediator kimia yang dilepas selama respon imun penderita terhadap infeksi virus dengue. Beberapa peneliti membuktikan bahwa ada keterlibatan langsung sel endotel pada patogenesis DBD, tetapi beberapa ahli berpendapat bahwa kebocoran vaskuler yang merupakan gambaran utama pada DBD, lebih disebabkan oleh perubahan permeabilitas vaskular akibat dilepasnya mediator yang sifatnya singkat daripada kerusakan struktural sel endotel.^{20,21}

Virus dengue melalui mekanisme tidak langsung, menyebabkan aktivasi endotel. Telah terbukti bahwa pada ADE, sel monosit darah perifer yang terinfeksi virus dengue mengeluarkan mediator yang mengaktifasi endotel melalui ekspresi molekul adhesi VCAM-1 dan ICAM-1.²²

Ekspresi fenotipik perubahan genetik genom virus dapat menyebabkan meningkatnya replikasi virus, viremia, berat penyakit DBD dan terjadinya epidemi. Efek *human leucocyte antigen* (HLA), polimorfisme faktor koagulasi, dan sitokin mungkin

berperan dalam terjadinya DBD berat. Penelitian sebelumnya memperkirakan respons sel T terhadap virus dengue dihambat oleh HLA-DR 15 *allele*. Korelasi positif terdapat antara tipe HLA (HLA-A1, HLA-B Blank, HLA-CW-1, dan HLA-29) dengan terjadinya DBD berat/SSD. Suatu penelitian di Jakarta oleh Witham et al (1990) yang dikutip oleh Sutaryo menemukan hasil yang menarik yaitu HLA lokus B-35, AW-33, CW4 dan DR 7 banyak dijumpai pada kasus SSD. Hal ini menimbulkan dugaan bahwa faktor genetik memegang peranan untuk timbulnya SSD.^{23,24}

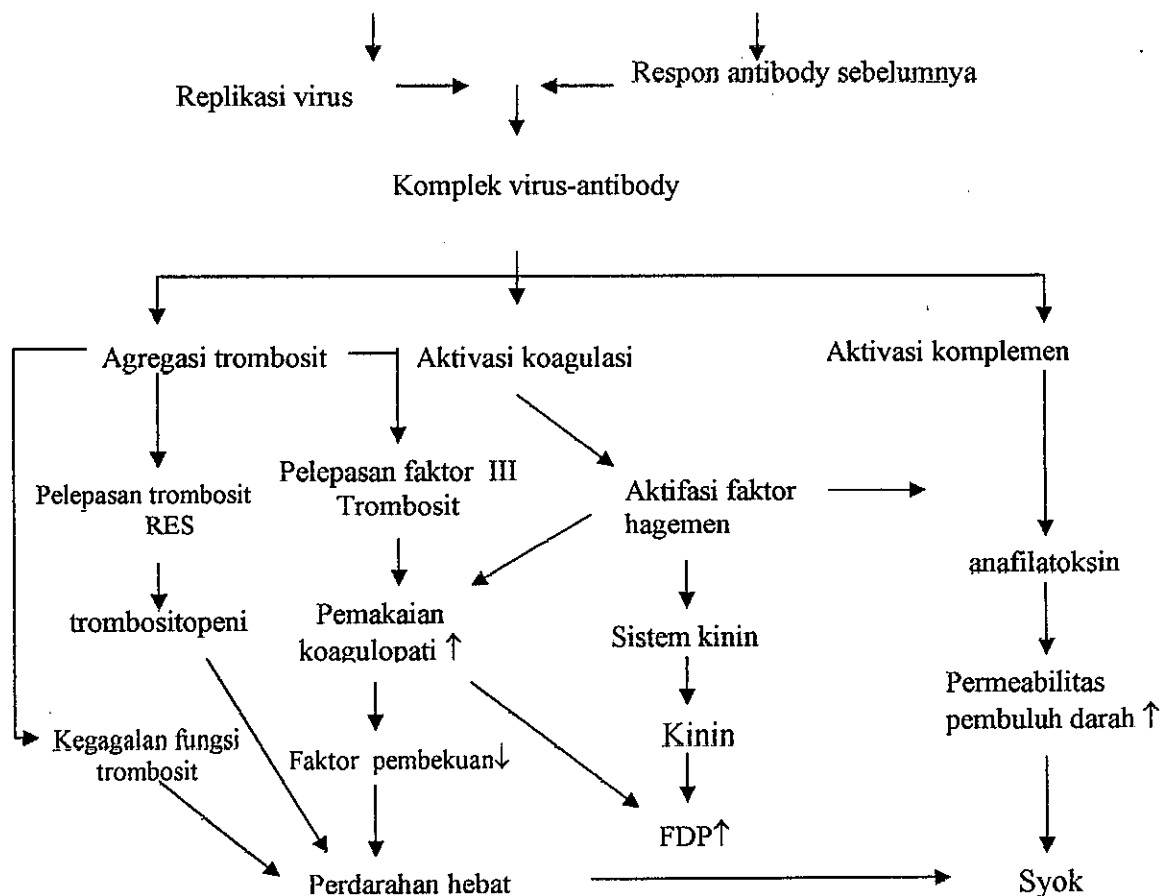
Terdapat dua teori yang sering dikemukakan dan yang paling banyak dianut dalam patogenesis DBD dan SSD adalah hipotesis infeksi sekunder oleh virus yang heterologus (*secondary heterologous infection*). Hipotesis ini menyatakan bahwa pasien yang mengalami infeksi kedua kalinya dengan serotipe virus dengue yang heterolog akan mempunyai risiko 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.^{4-6,15-19}

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.^{4-6,15,16}

Sebagai tanggapan terhadap virus dengue, kompleks antigen antibodi selain mengaktivasi sistem komplemen, juga menyebabkan agregasi trombosit dan mengaktivasi sistem koagulasi melalui kerusakan sel endotel pembuluh darah (bagan 1). Kedua faktor tersebut akan menyebabkan perdarahan pada DBD. Agregasi trombosit terjadi sebagai akibat dari perlekatan kompleks antigen-antibodi pada membran trombosit mengakibatkan pengeluaran ADP (adenosin diphosphat), sehingga trombosit melekat satu sama lain. Hal ini menyebabkan trombosit dihancurkan oleh RES (retikulo endotelial system) sehingga terjadi trombositopeni. Agregasi trombosit ini akan menyebabkan pengeluaran platelet faktor III mengakibatkan terjadinya koagulopati konsumtif, ditandai dengan peningkatan FDP (fibrinogen degradation product) sehingga terjadi penurunan faktor pembekuan. Agregasi ini juga mengakibatkan gangguan fungsi trombosit, sehingga walaupun jumlah trombosit masih cukup banyak tidak berfungsi baik. Disisi lain, aktivasi koagulasi akan menyebabkan aktivasi faktor hageman sehingga terjadi aktivasi sistem kinin sehingga memacu peningkatan permeabilitas kapiler yang dapat mempercepat terjadinya syok.⁴⁻⁶

Secondary Heterologous Dengue Infection



Bagan 1. Patogenesis perdarahan pada DBD menurut Suvatte 1977.

Manifestasi klinis DBD ditandai dengan 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. Manifestasi perdarahan yang sering dijumpai pada awal perjalanan penyakit adalah uji torniket positif, petekia, ekimosis, atau hematoma yang timbul pada daerah bekas tusukan jarum..^{4-6,15-19}

Pemeriksaan laboratorium yang seharusnya dilakukan meliputi : 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 Hemaglutinasi inhibisi, IgM spesifik enzim immuno assay, dan dengue blot merupakan pemeriksaan yang lazim dipergunakan untuk diagnosis klinis dan epidemiologis. Sedangkan pemeriksaan laboratorium lain yang dapat dilakukan adalah : Jumlah leukosit yang normal atau menurun dengan dominasi neutrofil pada awal perjalanan penyakit, pada akhir fase demam, didapatkan limfositosis relatif dengan jumlah limfosit atipikal lebih 15 %, trombositopenia dan hemokonsentrasi, kelainan pembekuan , penurunan jumlah protein plasma terutama hipoalbuminemia, hiponatremia, dan Serum alanin amino transferase sedikit meningkat.

Pemeriksaan radiologis didapatkan efusi pleura pada hemitoraks kanan atau kedua hemitoraks bila berat pada pemeriksaan posisi lateral dekubitus kanan.⁴⁻⁶

Diagnosis DBD ditegakkan berdasarkan kriteria diagnosis menurut WHO tahun 1999 terdiri dari kriteria klinis dan laboratoris. Kriteria klinis meliputi : 1) Demam tinggi mendadak tanpa sebab jelas, 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, gelisah, nadi cepat dan lemah, penurunan tekanan nadi, hipotensi, kaki dan tangan dingin, kulit lembab. Sedangkan kriteria laboratoris terdiri atas : 1) Trombositopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$). 2) Hemokonsentrasi, dapat dilihat dari kenaikan hematokrit 20 % atau lebih menurut standar umur dan jenis kelamin.²⁵

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.^{4-6,11-14}

Derajat DBD ditetapkan berdasarkan Klasifikasi WHO tahun 1999 :

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.

2.2 Sistem golongan darah ABO dan mekanisme hemostasis

Dalam sistem golongan darah ABO dikenal 4 golongan besar : gol A,B,AB dan O. Dikenalnya masing-masing golongan tersebut didasarkan ada tidaknya antigen A dan atau antigen B yang dimiliki oleh sel antigen itu nampak pada sel sebagai produk gen ada 3 gen yaitu gen A, gen B, dan gen O yang satu sama lain merupakan alellanya, sehingga pasangan gen pada ABO sebagai berikut : A/A, A/B, A/O,B/B,B/O, dan O/O. Pasangan gen ini disebut genotip, sedangkan antigen yang tampak pada sel (diketahui dari hasil pemeriksaan invitro) disebut phenotip .^{8,9}

Pada beberapa penelitian menyebutkan bahwa kadar *vWf* dan faktor VIII pada golongan darah O mempunyai kadar yang lebih rendah.¹¹⁻¹⁴ *VWF* merupakan glikoprotein terdiri dari beberapa oligosakarida yang kadarnya dipengaruhi oleh golongan darah sistem ABO. Penelitian pada tikus didapatkan bahwa berbagai lokus dari gen dapat mempengaruhi ekspresi dari glikosil transferase. Glikosil transferase adalah enzim yang

berhubungan dengan katabolisme faktor von willeband. Tetapi lokus mana yang menyebabkan hal itu terjadi masih sulit untuk diketahui.¹⁴

Rosenberg et al tahun 1979 melakukan pemeriksaan tes koagulasi yang spesifik untuk melihat kadar faktor VIII (PTT, PTTK) pada 300 pedonor didapatkan hasil tes koagulasi pada golongan darah O yang lebih rendah dibanding golongan darah lain.¹¹ Gill et al tahun 1987 melakukan pemeriksaan terhadap 1.117 relawan dengan *quantitative immunoelectrophoresis*. Didapatkan hasil golongan darah O mempunyai rata-rata kadar vWF:Ag yang rendah (74.8 U/dL), dibanding dengan golongan darah non O yaitu golongan darah A (105.9 U/dL), lalu golongan darah B (116.9 U/dL), dan golongan darah AB (123.3 U/dL). Dengan analisis multiple regresi perbedaan ini sangat bermakna ($P < .001$).¹² Sweeney et al tahun 1989 melakukan penelitian pada 20 responden golongan darah O dan 20 responden golongan darah A didapatkan kadar vWF dan F VIII yang rendah pada golongan darah O.¹³ Sauto et al tahun 1995 – 1997 melakukan penelitian dengan 397 responden dengan hasil didapatkan nilai perbedaan yang sangat signifikan antara kadar vWF dan faktor VIII pada golongan darah O dan non O dengan $p = 0.0001$ (seperti pada tabel 1).¹⁴ Hasil ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Visser et al dan Angelo A dengan nilai $p < 0.05$.¹⁵

Tabel .1 Kadar vWF:Ag & Faktor VIII:C pada genotip ABO¹⁴

genotip	vWF:Ag (%)	Faktor VIII:C (%)
O/O	77.3 ± 27.4	131.8 ± 47.1
A/O	113.8 ± 40.8	162.1 ± 52.5
B/O	102.8 ± 30.2	155.5 ± 55.1
A/A	118.0 ± 39.7	164.3 ± 50.5
A/B	136.7 ± 33.7	170.9 ± 60.1
$p = 0.0001$		(Sauto et al, 2000)

VWF dikode oleh kromosom 12 dan dibuat oleh sel endotel dan megakariosit. Keberadaannya dalam darah diperlukan oleh hepar untuk membuat faktor VIII. Apabila terdapat defisiensi atau defek vWF, maka produksi faktor VIII oleh hati berkurang. Fungsi vWF akan merangsang hepar untuk melepas faktor VIII dan fungsi trombosit untuk membentuk *clump* serta melekat pada jaringan sub-endotel. vWF berfungsi membantu melekatnya trombosit pada sub-endotel.²⁰

Peran vWF pada hemostasis sangat penting. Hemostasis primer merupakan mekanisme untuk berupaya dengan cepat menyumbat jejas pembuluh darah, dengan cara mengikutsertakan interaksi endotel, subendotel, dan trombosit. Hemostasis sekunder merupakan proses terjadinya aktivasi sistem koagulasi dan pembentukan bekuan fibrin. VWF berperan dalam semua tingkat hemostasis yaitu pertama, sebagai mediator adhesi dari trombosit saat terjadinya *vascular injury* dengan cara memacu perlekatan trombosit pada kolagen subendotel. Kedua, berikatan dan stabilisasi prokoagulan protein factor VIII (FVIII) yang merupakan protein koagulan yang dibutuhkan untuk aktivasi faktor X pada jalur intrinsik.²⁰⁻²²

Sel endotel merupakan sumber utama vWF plasma. Faktor VIII dibuat oleh beberapa jaringan, tetapi sel hepatosit merupakan sumber utama faktor VIII apabila tidak ada penyakit hepar. Meningkatnya kadar vWF di dalam plasma menunjukkan jejas/disfungsi endotel. Sel endotel merupakan struktur membran yang saling terikat, dan merupakan organel dari vWF. Disfungsi endotel adalah berubahnya beberapa status fungsional sel endotel sementara, sebagai respons terhadap rangsangan lingkungan. Perubahan ini dinyatakan sebagai berikut:^{20,26,27}

1. Stimulasi endotel, terjadi cepat (dalam beberapa menit), independen dari sintesis protein baru. Sebagai contoh adalah rangsang oleh histamin, serotonin, dan mediator

lain yang menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler.

2. Aktivasi endotel menunjukkan perubahan ekspresi gen dan sintesis protein yang memerlukan waktu beberapa jam atau hari.

Aktivasi endotel merupakan proses kritis yang dicetuskan oleh rangsangan. Hal ini menyebabkan jejas vaskuler yang akan mengawali terjadinya proses hemostasis. Rangsang yang dapat menyebabkan aktivasi endotel adalah sebagai berikut.²³

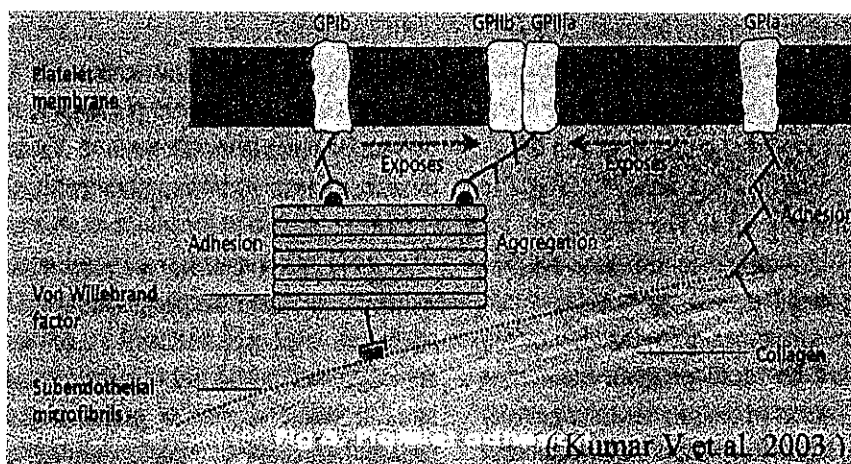
1. Sitokin (IL-1, TNF) dan produk bakteri.
2. Stres hemodinamik dan produk lipid (Low Density Lipoprotein yang teroksidasi).
3. Virus.
4. Komponen komplemen.
5. Hipoksia.

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 patognomonis dan keadaan ini berkaitan dengan integritas endotel kapiler yang terganggu.^{15,23,28}

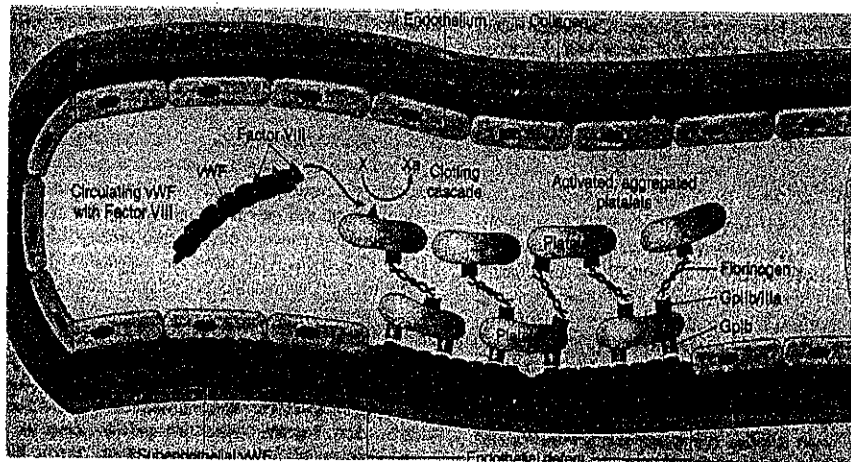
Peran dan fungsi sel endotel pada inflamasi berubah untuk sementara akibat stimulasi sitokin (IL-1, TNF α , IL-6, IL-8), virus, bakteri, kompleks imun, dan aktivasi sel B dan sel T, sehingga menyebabkan aktivasi endotel. Aktivasi endotel ditunjukkan dengan ekspresi molekul adhesi, seperti soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), E-Selectin, vWF, thrombomodulin (TM), dan plasminogen activator inhibitor (PAI) yang menyebabkan keadaan prokoagulan dan kebocoran vaskuler.^{23,24}

Pada intinya hemostasis merupakan mekanisme fisiologi yang kompleks yang akan menjaga darah tetap ada dalam sirkulasi. Jalur yang sangat bermacam-macam dapat

mengawali pembentukan bekuan tersebut untuk mencegah perdarahan yang mengikuti suatu trauma. Saat jaringan terluka, pembuluh darah akan terganggu, dan akan timbul perdarahan melalui “luka” pada pembuluh darah. Normalnya, perdarahan akan berhenti dengan 2 mekanisme : yaitu : pembentukan gumpalan trombosit dan gumpalan darah. Pembekuan darah diperantarai baik komponen seluler (trombosit, sel inflamasi lainnya), dan protein yang larut dalam plasma (faktor koagulasi). Luka pada pembuluh darah berhubungan dengan kerusakan pada endotelium dan terbukanya subendotelium. Platelet dapat berada pada matriks subendotelium dan kolagen. Adesi pada matriks subendotelial memerlukan adanya bagian fungsional dari faktor VIII yang kompleks, yaitu vWF. Beberapa komponen dari faktor VIII disintesa dalam sel endotelial dan dapat terlepas dari sel apabila terdapat luka pada pembuluh darah. Dengan adanya vWf, menyebabkan trombosit terikat pada dinding pembuluh darah yang rusak (*adhesi platelet*). Trombosit yang melekat akan menyebabkan trombosit lain membentuk gumpalan pada tempat tersebut (*platelet agregation*), permukaan trombosit yang aktif menyebabkan darah menggumpal sehingga proses ini akan menghentikan perdarahan. Sehingga jika tidak ada vWf maka kemampuan untuk melokalisasi dan mengkonsentrasi proses hemostasis akan terganggu (gambar 1 & 2).^{20-29,30,31,32}



Gambar 1. Mekanisme adhesi dan agregasi trombosit.³²



(Hoffbrand et al, 2001)

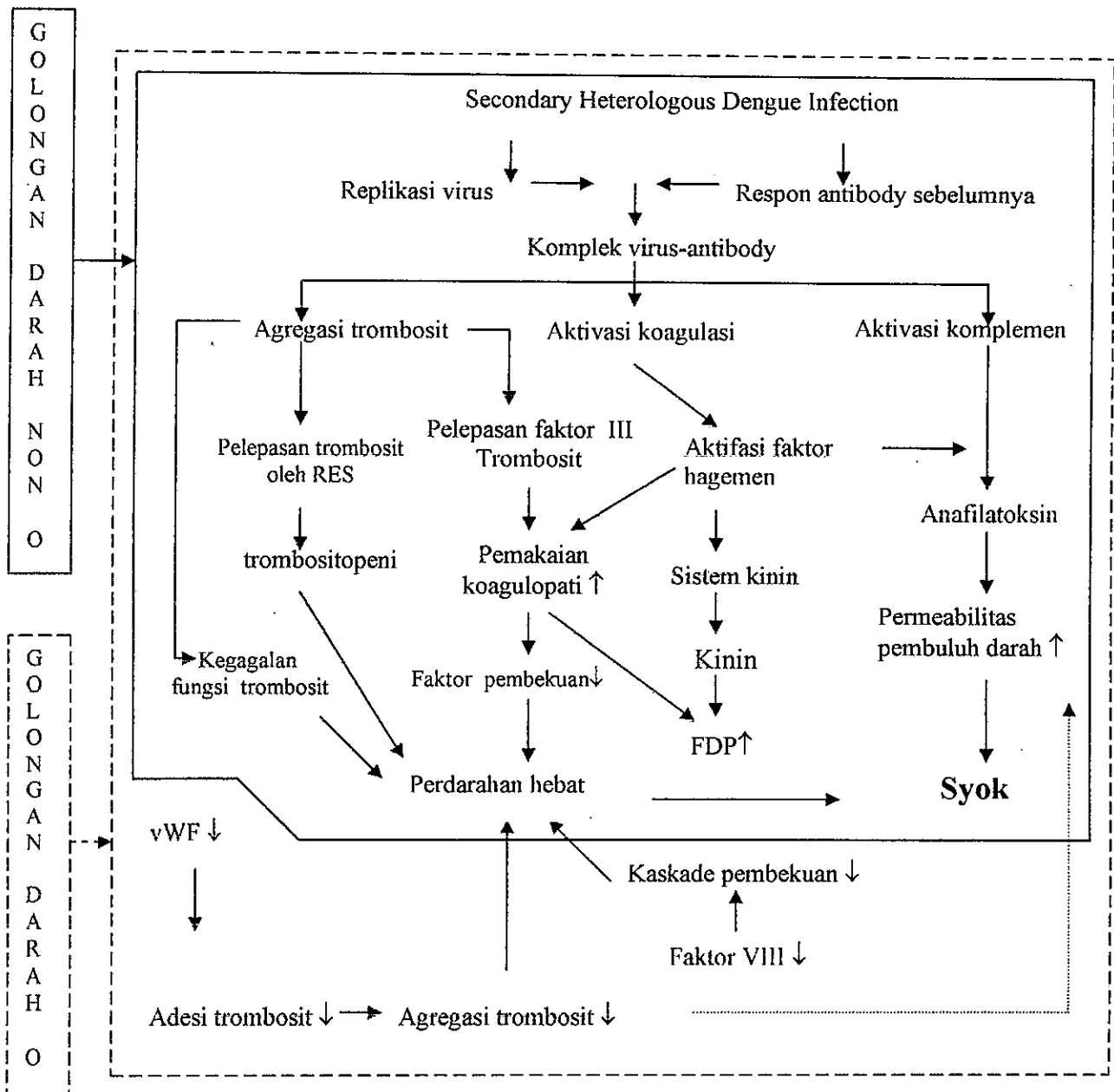
Gambar 2. Aktivasi koagulasi setelah terjadinya kerusakan endotelium.⁸

Gangguan hemostasis yang merupakan inti patogenesis dan patofisiologi DBD meliputi gangguan vaskuler, trombosit, dan koagulopati. Pada fase awal demam disertai perdarahan disebabkan oleh vaskulopati dan trombositopeni, dan pada fase syok disebabkan oleh trombositopeni diikuti oleh koagulopati, terutama pembekuan intravaskuler menyeluruh dan fibrinolisis. Vaskulopati bermanifestasi klinis sebagai petekia, uji bendung positif, dan adanya kenaikan permeabilitas kapiler akibat dilepaskannya mediator yang menyebabkan kebocoran plasma, elektrolit, dan protein ke dalam rongga ekstravaskular. Trombositopeni dan koagulopati menyebabkan perdarahan dalam berbagai bentuk, yaitu epitaksis, hematemesis, dan melena.¹⁵ Disfungsi hati ringan sampai berat terdapat pada infeksi dengue. Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) dan Serum Glutamic Pyruvic Transaminase meningkat, faktor V, VII, VIII, IX, IX dan XII menurun. Hal ini dapat mengganggu proses hemostasis yang terjadi.²¹

BAB III

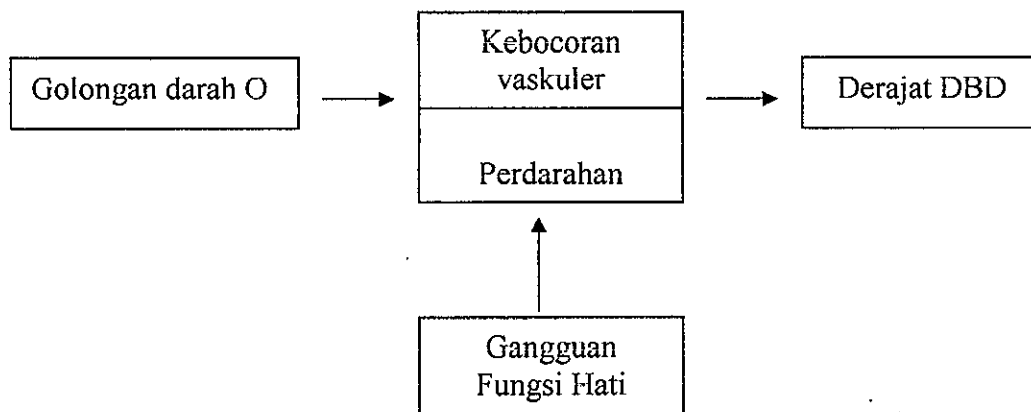
RANCANGAN PENELITIAN

3.1 Kerangka Teori



3.2 Kerangka konsep

Dari kerangka teori yang telah dibuat maka kami membuat kerangka konsep sebagai berikut:



3.3 Hipotesis

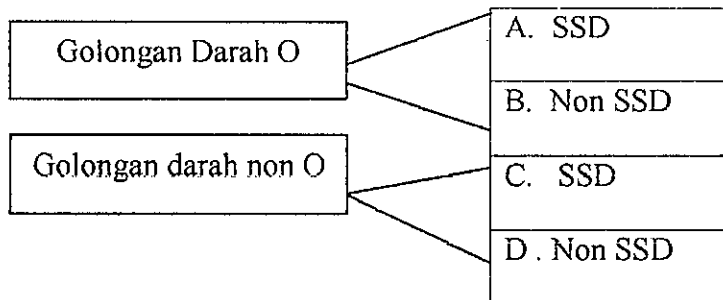
- a. Terdapat perbedaan kejadian syok pada penderita DBD dengan golongan O dan Non O
- b. Manifestasi perdarahan pada penderita DBD lebih besar pada golongan darah O dibandingkan golongan darah non O
- c. Manifestasi kebocoran vaskuler pada penderita DBD lebih besar pada golongan darah O dibandingkan golongan darah non O
- d. Golongan darah O merupakan faktor risiko terjadinya SSD pada DBD

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 DISAIN PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan belah lintang.



4.2 TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN

1. Tempat : Bangsal Bagian Anak dan PICU RS Dr. Kariadi.
2. Waktu penelitian : Pebruari 2001 sampai dengan Pebruari 2003.

4.3 POPULASI

- a. Populasi target adalah anak yang didiagnosis DBD berdasarkan kriteria WHO 1999.
- b. Populasi terjangkau adalah anak dengan DBD yang dirawat di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Dr. Kariadi Semarang.

4.4 SAMPEL PENELITIAN

Adalah penderita DBD yang dirawat di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi :

a. Kriteria inklusi

- 1). Semua penderita DBD yang dirawat di RSDK bangsal anak (C1/L1/HND, C1/L2, dan PICU) dengan diagnosis DBD berdasarkan kriteria WHO tahun 1999.
- 2). Mendapatkan persetujuan dari orang tua untuk diikutkan penelitian.

b. Kriteria eksklusi

Mempunyai kelainan darah sebelumnya (Hemophilia, ITP).

Metode sampling dengan menggunakan metode konsekutif sampling yaitu pasien yang masuk sesuai urutan dijadikan sampel penelitian.

4.5 BESAR SAMPEL

Jumlah sampel minimal dihitung berdasarkan uji hipotesis untuk 2 proporsi dengan rumus :

$$n1 = n2 = \frac{(z\alpha\sqrt{2PQ} + z\beta\sqrt{P1Q1 + P2Q2})^2}{(P1 - P2)^2}$$

Keterangan :

$$Z\alpha = 1,96 \text{ (} p=0.05)$$

$$Z\beta = 0.842 \text{ (} \beta=0.2)$$

P1 risiko SSD pada gol O = 0.08

P2 risiko SSD pada gol darah non O = 0,04

maka didapatkan jumlah sampel minimal :

$$P = \frac{P1 + P2}{2}$$

$$Q1 = 1 - P1$$

$$Q2 = 1 - P2$$

$$Q = 1 - P$$

Hasil perhitungan besar sampel adalah $n1=n2 = 28$ subyek

Total sampel minimal adalah 56 anak

4.6 IDENTIFIKASI VARIABEL

4.6.1 Nama variabel :

- a. Variabel independen yaitu golongan darah O dan non O dengan skala nominal
- b. Variabel dependen yaitu kejadian DBD dibedakan menjadi SSD dan non SSD dengan skala nominal
- c. Variabel pengganggu gangguan fungsi hati dengan skala interval

4.6.2 Definisi operasional variabel :

- a. Golongan darah Non O adalah jenis golongan darah A, B dan AB menurut sistem golongan darah ABO. Golongan darah O adalah jenis golongan darah O menurut sistem golongan darah ABO. Darah yang dipakai untuk pemeriksaan adalah darah vena dengan antikoagulasi dilakukan oleh tenaga analis dengan metode aglutinasi.
- b. Sindrom Syok Dengue yaitu DBD derajat III dan IV berdasarkan Klasifikasi WHO tahun 1999.
- c. DBD tanpa syok (Non SSD) adalah DBD derajat I dan II berdasarkan Klasifikasi WHO 1999.
- d. Manifestasi perdarahan dilihat dari adanya tes tourniquet positif, erupsi kulit, petechiae, hematemesis, dan melena.
- e. Manifestasi kebocoran vaskuler dilihat dari nilai hematokrit, protein total, albumin, dan indek efusi pleura (IEP).
- f. Indeks efusi pleura : estimasi semikuantitatif cairan serosa rongga pleura pada foto polos dada pada proyeksi lateral dekubitus kanan dengan membandingkan lebar maksimal efusi pleura (A) dengan lebar maksimal hemitorak kanan (B).

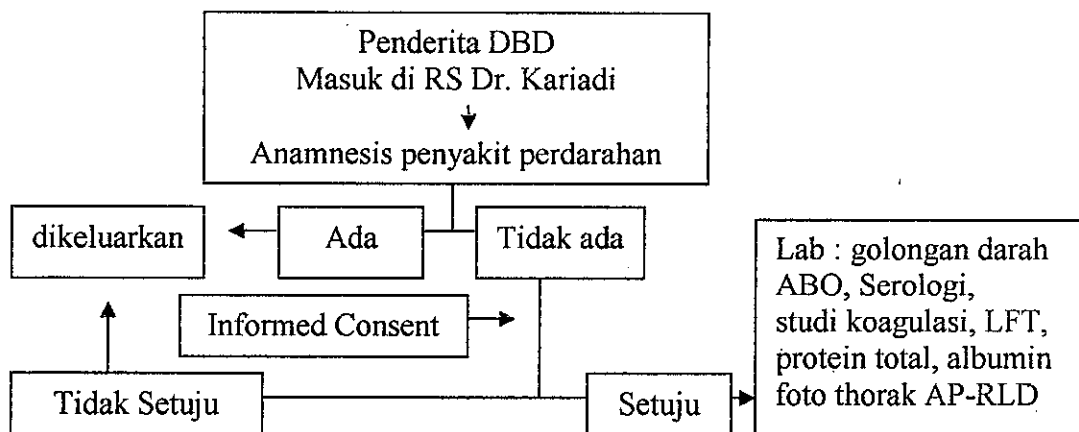
$$\text{IEP} = \text{A/B} \times 100$$

g. Gangguan fungsi hati dilihat dari kadar SGOT/AST , SGPT/ALT, Bilirubin Total, Bilirubin direk, APTT, PTT, Protein total dan albumin

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.

4.7 Cara kerja.

4.7.1 Alur penelitian :



Terhadap semua penderita DBD yang dimasukkan ke dalam penelitian ini mendapatkan pengelolaan sama sesuai dengan protap pengelolaan DBD di Sub Bagian Pediatri Gawat Darurat (PGD) FK Undip/ RSDK.

4.7.2 Pengambilan dan pengelolaan sampel darah :

Tabel 2. Pengambilan dan pengelolaan sampel darah.

Waktu Pengambilan	Macam dan jumlah sampel	Macam pemeriksaan	Tempat pemeriksaan
Saat masuk Rumah Sakit (inklusi)	EDTA : 2 cc	Hematologi : - Hemoglobin - Hematokrit - Lekosit - Trombosit PTT,PTTK, Protein total, albumin Gol. Darah SGOT/SGPT	Lab.PK FK UNDIP/RSDK

4.8 MANAJEMEN DAN ANALISIS DATA

Data diedit kemudian dilakukan *coding*, tabulasi serta memasukkan data ke dalam file komputer. Variabel yang berskala katagorial seperti jenis kelamin, golongan darah, kejadian SSD, kejadian perdarahan, kejadian kebocoran kapiler, serta derajat DBD akan dinyatakan dalam distribusi frekuensi dan persen. Sedangkan variabel yang berskala numerik seperti : umur, hematokrit, protein total, albumin, indek efusi pleura, jumlah trombosit akan dinyatakan dalam rerata dan simpang baku. Risiko kejadian SSD akan dinyatakan dalam bentuk Ratio prevalen, uji hepotesis menggunakan uji χ^2 oleh karena variabel bebas dan terikat berskala katagorial. Derajat kemaknaan apabila nilai $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan (*confidence interval*) 95%. Analisa statistik menggunakan program SPSS 11.5.

4.9 ANGGARAN

1. Persiapan	: Rp. 100.000,-
2. Pemeriksaan laboratorium	: Rp. 16.000.000,-
3. Analisis data	: Rp. 700.000,-
4. Penyusunan laporan dan penggandaan	: Rp. 200.000,-
<hr/>	
Jumlah total	: Rp. 17.000.000,-
<hr/>	

4.10 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 yang tidak rutin.
3. Kepentingan anak tetap diutamakan.
4. Diberikan *reward* kepada anak dan orang tua.

4.11 PERSONIL PENELITIAN

Peneliti	: dr. Fitri Hartanto
Jabatan	: Peserta PPDS I Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas	: Kedokteran
Perguruan Tinggi	: Universitas Diponegoro
Pembimbing	: dr. Bambang Sudarmanto, SpA Dr. dr. Tatty Ermin S, SpAK Prof. Dr. dr. AG. Soemantri, SpA(K), SSi (Stat)
Pelaksana	: Tim Peneliti DBD

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1. Karakteristik subyek penelitian

Pada penelitian ini dilibatkan 98 anak penderita DBD yang menjadi subyek penelitian *Indepth* Indonesia-Belanda di Semarang periode 2001 – 2003. Dari jumlah tersebut, 26 anak menderita DBD tanpa syok dan 72 anak dengan SSD. Adapun karakteristik penderita adalah sebagai berikut:

5.1.1. Karakteristik umur dan jenis kelamin

Karakteristik umur dan jenis kelamin berdasarkan status DBD ditampilkan tabel 3.

Tabel 3. Karakteristik umur dan jenis kelamin penderita berdasarkan status DBD

Variabel	Status DBD		<i>p</i>
	Non SSD (n=26)	SSD (n=72)	
Umur; tahun; rerata (SD)	8,7 (3,0)	6,8 (2,72)	0,01*
Katagori umur; n (%)			
• 3-6 tahun	39(41,5)	8(8,5)	
• 7-10 tahun	22(23,4)	11(11,7)	
• 11-14 tahun	9(9,60)	5(5,3)	0,2 [§]
Jenis kelamin; n (%)			
• Laki-laki	8 (8,2 %)	41 (41,8 %)	
• Perempuan	18 (18,4 %)	31 (31,6 %)	0,02 [§]

* Uji Mann-Whitney

[§] Uji χ^2

Rata-rata umur penderita adalah 7,3 tahun (SD=2,88). Usia termuda adalah 3 tahun dan usia tertua adalah 14 tahun. Rerata usia anak dengan SSD adalah 6,8 (SD=2,70) lebih rendah dibanding anak dengan DBD tanpa syok yaitu 8,7 tahun (SD=3,0). Secara statistik perbedaan tersebut bermakna ($p=0,01$).

Apabila dikategorikan maka kelompok usia 3 – 6 tahun adalah yang terbanyak yaitu 47 anak (50,0 %), usia 7-10 tahun adalah 33 anak (35,1%) dan kelompok usia 11-14 tahun adalah 14 anak (14,9%). Dan dari data pada tabel diatas menunjukkan bahwa Jenis kelamin penderita terdiri atas 49 laki-laki (50%) dan 49 perempuan (50%). Anak laki-laki (41,8%) lebih banyak menderita SSD dibanding anak perempuan (31,65%).

Pada tabel 3 tampak penderita SSD sebagian besar adalah anak usia 3-6 tahun yaitu 39 kasus (41,5%), diikuti kelompok usia 7 – 10 tahun (23,4%) dan 11 – 14 tahun (9,6%), walaupun demikian secara statistik perbedaan distribusi kejadian SSD berdasarkan kategori umur tersebut tidak bermakna ($p=0,2$).

Hal tersebut diduga disebabkan oleh perbedaan tingkat maturitas mikrovaskuler pada anak, dimana pada anak yang usianya lebih muda ada kecenderungan pembuluh kapilernya lebih permeabel terhadap air dan protein dibanding usia yang lebih tua khususnya bila dibanding orang dewasa.³³

5.1.2. Karakteristik tanda klinis dan laboratorium

a. Tanda klinis

Distribusi tanda klinis adanya perdarahan dan perembesan plasma yang timbul pada penderita Non SSD dan SSD pada saat masuk rumah sakit ditampilkan pada tabel 4.

Tabel 4. Tanda klinis gangguan perdarahan dan efusi pleura pada saat masuk rumah sakit dalam hubungannya dengan status DBD

Variabel	Status DBD		Total	p*
	SSD	Non SSD		
Test Tourniquet				
• Negatif	38 (40.4)	4 (4.3)	42 (44.7)	0.001
• Positif	31 (33.0)	21 (22.3)	52 (55.3)	
Erupsi kulit				
• Tidak ada	32 (34.0)	11(11.7)	43 (45.7)	0.8
• Ada	37 (39.4)	14(14.9)	51 (54.3)	
Petechiae				
• Tidak ada	33 (35.5)	10(10.8)	43 (46.2)	0.6
• Ada	36 (38.7)	14(15.1)	50 (53.8)	
Efusi Pleura				
• Tidak ada	3 (3.1)	11(11.2)	14(14.3)	< 0.001
• Ada	69 (70.4)	15(15.3)	84 (85.7)	
Hematemesis				
• Tidak ada	29 (29.6)	23(23.5)	52 (53.1)	< 0.001
• Ada	43 (43.9)	3 (3.1)	46 (46.9)	
Melena				
• Tidak ada	34 (34.7)	24 (24.5)	58 (59.2)	< 0.001
• Ada	38 (38.8)	2 (2.0)	40 (40.8)	

* Uji χ^2

Pada tabel diatas tampak manifestasi klinis positif lebih sering dijumpai pada penderita SSD. Secara statistik terdapat perbedaan bermakna pada Test Torniquet positif, adanya efusi pleura, hematemesis dan melena antara anak dengan DBD tanpa syok dan anak dengan SSD. Adanya efusi pleura, hematemesis dan melena menunjukkan adanya kebocoran vaskuler serta gangguan perdarahan pada anak SSD lebih berat dibandingkan penderita DBD tanpa syok. Penelitian oleh Lum et al (2002)

juga melaporkan hal yang sama dimana kejadian tanda klinis adanya kebocoran vaskuler dan gangguan perdarahan lebih banyak dijumpai pada penderita SSD dibanding penderita Non SSD.³⁴ Ditinjau dari segi patogenesis terjadinya SSD kebocoran vaskuler dan gangguan perdarahan merupakan penyebab terjadinya SSD.^{24,35}

b. Karakteristik gambaran laboratoris

Gambaran laboratoris pada saat masuk rumah sakit dalam hubungannya dengan status dengue ditampilkan pada tabel 5.

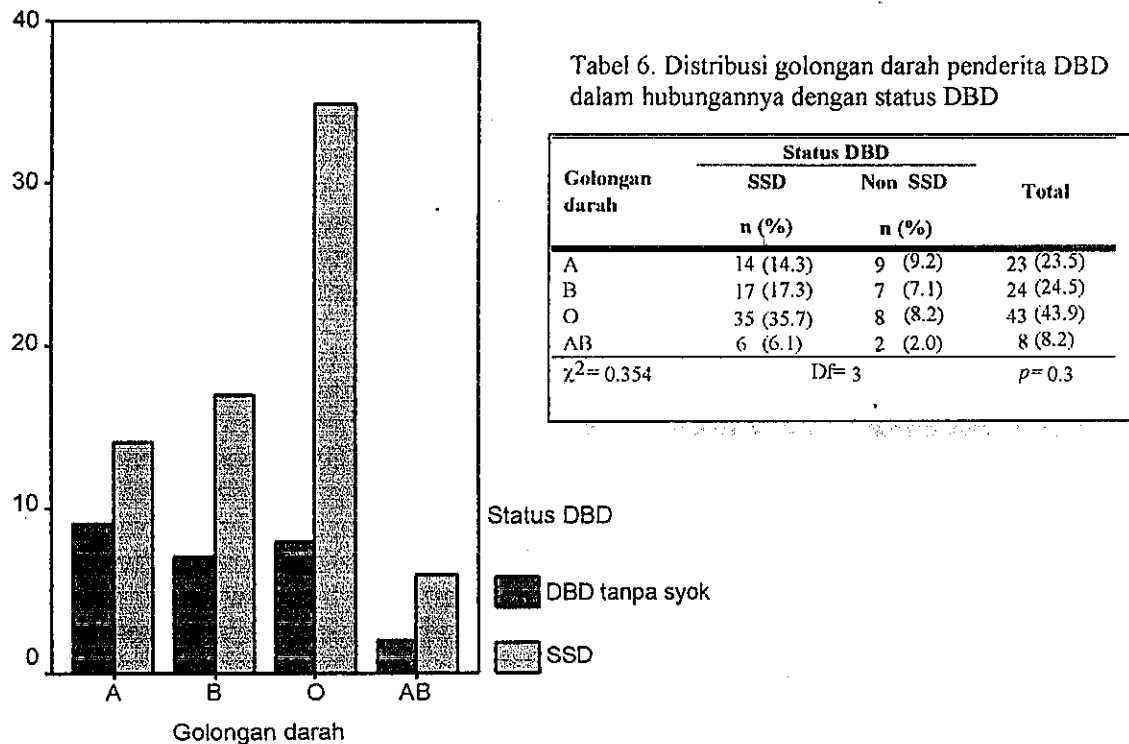
Tabel 5. Gambaran laboratoris pada saat masuk rumah sakit dalam hubungannya dengan status DBD

Variabel	Status DBD				<i>p</i>
	SSD		Non SSD		
	Rerata	(SD)	Rerata	(SD)	
Hemoglobin (g/dl)	13.5	(2.54)	13.0	(1.92)	0.2
Hematokrit	42.0	(7.52)	40.0	(5.64)	0.1
Lekosit (sel/mm ³)	6573.7	(5777.93)	5043.5	(2459.09)	0.2
Platelet (sel/mm ³)	49661.8	(29503.15)	70869.6	(41916.91)	0.03
PTT (detik)	24.2	(32.01)	18.4	(14.54)	0.08
APTT (detik)	78.1	(41.38)	58.5	(8.22)	0.06
Fibrinogen (g/l)	219.0	(385.05)	121.0	(64.85)	0.5
Total Protein	5.3	(1.64)	6.0	(1.14)	0.08
Albumin (g/l)	2.9	(0.81)	3.3	(0.52)	0.03
Total bilirubin	0.5	(0.27)	0.5	(0.23)	0.5
Bilirubin direk	0.4	(1.38)	0.2	(0.16)	0.9
SGOT (U/L)	110.4	(92.30)	39.4	(19.60)	0.001
SGPT (U/L)	48.7	(47.25)	20.8	(14.01)	0.03
IEP	21.1	(19.82)	8.4	(10.06)	0.04

Data pada tabel 5 menunjukkan jumlah trombosit dan kadar albumin penderita SSD lebih rendah secara bermakna dibanding penderita DBD tanpa syok ($p=0,03$). Indeks Efusi Pleura (IEP) penderita SSD lebih tinggi secara bermakna dibanding penderita DBD tanpa syok ($p=0,04$). Selain itu juga tampak PTT, APTT penderita SSD lebih panjang dibandingkan penderita DBD tanpa syok tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna ($p=0,08$ dan $p=0,06$). Nilai SGOT dan SGPT penderita SSD juga tampak lebih tinggi secara bermakna dibanding anak dengan DBD tanpa syok. Hal ini sama dengan penelitian yang telah dilakukan Mohan et al yang melibatkan 270 penderita DBD, dimana didapatkan 11,1 % pasien mengalami kenaikan enzim-enzim tersebut lebih dari 10 kali lipat.³⁶ Nimmannitya et al dalam penelitiannya menyebutkan bahwa peningkatan kadar serum aminotransferase (AST dan ALT) pada umumnya mulai tampak sejak hari ketiga sakit, mencapai kadar tertinggi pada hari ketujuh dan secara bertahap kembali normal dalam 3 – 8 minggu.³⁷

5.2. Karakteristik Golongan darah pada DBD

Distribusi jenis golongan darah dalam hubungannya dengan status DBD ditampilkan pada gambar 3.



Gambar 3. Distribusi golongan darah penderita DBD dalam hubungannya dengan status DBD.

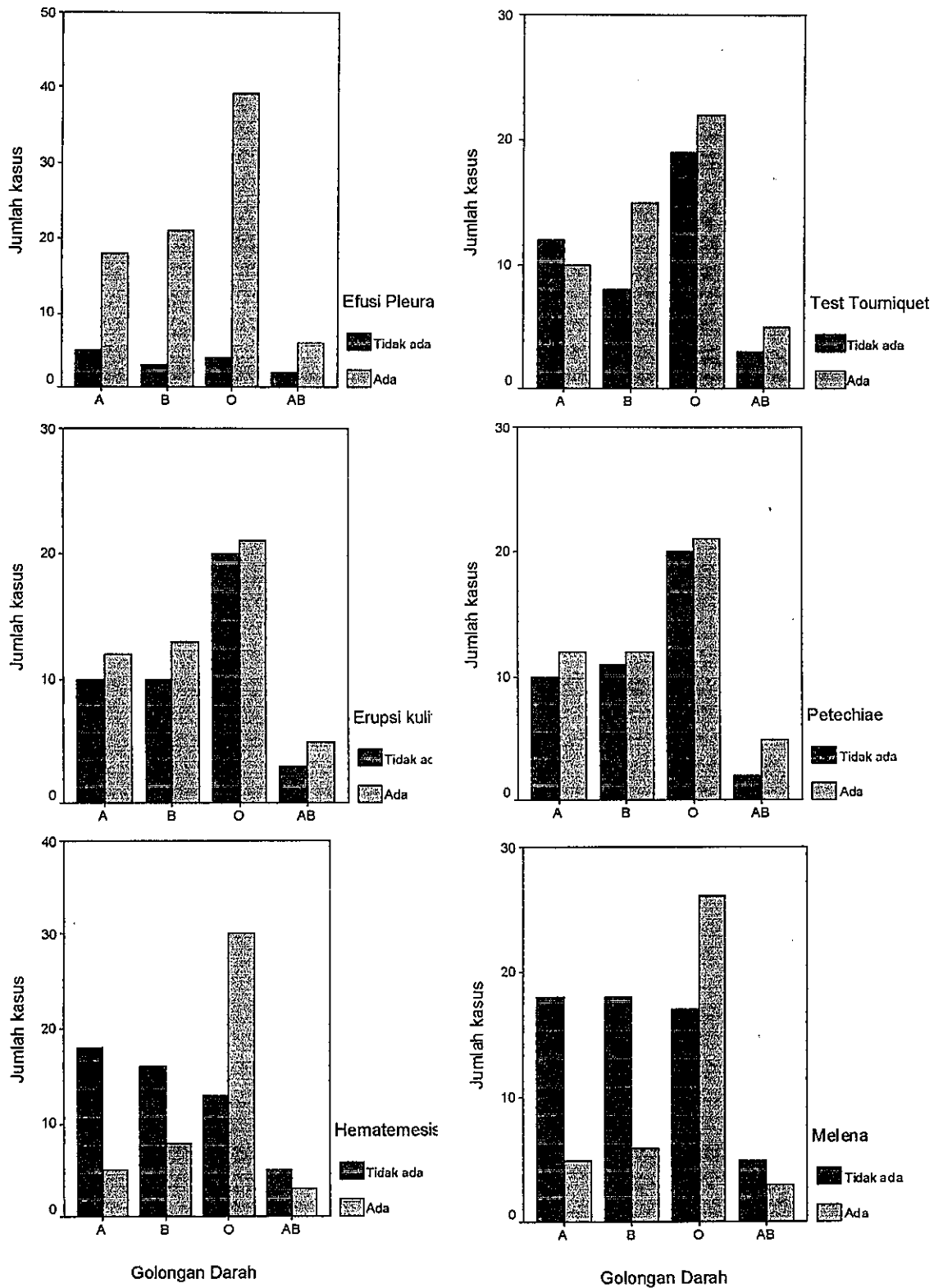
Pada tabel diatas tampak bahwa golongan darah O merupakan proporsi terbanyak yang menderita SSD dibanding jenis golongan darah lain (35,7%) dan yang paling sedikit adalah golongan darah AB (6,1%). Pada beberapa kasus jenis golongan darah tertentu berhubungan dengan risiko terjangkit penyakit tertentu. Sebagai contoh golongan darah A mempunyai risiko mengalami karsinoma lambung 1,2 kali lebih besar dibanding golongan darah O atau B. Golongan darah AB lebih kebal terhadap infeksi kolera

dibanding golongan darah O. Golongan darah O lebih kebal terhadap infeksi malaria dibanding dengan golongan darah non O. Tetapi mengapa terjadi peningkatan risiko penyakit, semua belum jelas patomekanismenya.^{38, 39}

Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa penderita golongan O mempunyai kadar vWF dan Faktor VIII yang lebih rendah dibanding golongan darah lain.¹¹⁻¹⁴ Faktor VIII merupakan faktor koagulasi utama yang diperlukan untuk mulainya kaskade koagulasi. Hal ini diduga menyebabkan kemungkinan terjadinya perdarahan lebih besar pada golongan darah O dibanding golongan darah yang lain. Walaupun demikian pada penelitian ini tidak dijumpai perbedaan bermakna untuk kejadian SSD antara kategori jenis golongan darah sistem ABO (lihat tabel 6).

Pada gambar 4 tampak bahwa kejadian efusi pleura, hematemesis dan melena terbanyak dijumpai pada golongan darah O dibanding golongan darah yang lain.

Sebanyak 39,8% kejadian efusi pleura dijumpai pada penderita golongan darah O, walaupun demikian secara statistik tidak bermakna ($p=0,4$). Sebanyak 30,6% kasus hematemesis terjadi pada penderita SSD golongan darah Non O dan 26,5% kasus melena terjadi pada golongan darah O. Perbedaan distribusi kejadian hematemesis dan melena tersebut bermakna ($p=0,001$ dan $p=0,009$).



Gambar 4. Distribusi tanda klinis perdarahan dan efusi pleura pada penderita DBD

Distribusi kejadian manifestasi perdarahan pada saat masuk rumah sakit dalam hubungannya dengan jenis golongan darah dan status DBD ditampilkan pada tabel 7.

Tabel 7. Gambaran manifestasi perdarahan dalam hubungannya dengan golongan darah O dan Non O berdasarkan status DBD

Variabel	Status DBD					
	SSD			Non SSD		
	Gol. Darah O	Gol. Darah Non O	<i>p</i> *	Gol. Darah O	Gol. Darah Non O	<i>p</i> *
Tourniquet positif	15 (21.7)	16 (23.2)	0.9	7 (28.0)	14(56.0)	0.2
Erupsi kulit	18 (26.1)	19 (27.5)	0.9	3 (12.0)	18(72.0)	0.4
Petechiae	17 (24.6)	19 (27.5)	0.7	4 (16.7)	10(41.7)	0.9
Hematemesis	28 (38.9)	15 (20.8)	0.001	2 (7.7)	18(69.2)	0.2
Melena	24 (33.3)	14 (19.4)	0.009	2 (7.7)	0 (0.0)	0.03

*Uji χ^2

Data pada tabel 7 menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna hasil test tourniquet, erupsi kulit, dan petechiae pada kategori golongan darah O dan Non O dalam hubungannya dengan status DBD. Data pada tabel 7 tersebut juga menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna kejadian hematemesis pada kategori golongan darah O dan Non O pada anak dengan DBD tanpa syok, tetapi pada anak dengan SSD tampak bahwa kejadian hematemesis lebih besar secara bermakna pada golongan darah O dibanding Non O ($p=0,001$). Terdapat perbedaan bermakna pada kejadian melena untuk kategori golongan darah O dan Non O pada anak dengan DBD tanpa syok maupun pada anak dengan SSD. Tampak bahwa kejadian melena lebih besar secara bermakna pada golongan darah O

dibanding Non O ($p=0,03$ pada anak dengan DBD tanpa syok dan $p=0,009$ pada anak dengan SSD).

Tabel 8. Tanda klinis efusi pleura pada saat masuk rumah sakit berdasarkan jenis golongan darah dan status DBD

Status DBD	Golongan Darah	Efusi Pleura		Total	p^*
		Tidak ada	Ada		
Non SSD	O	3 (11.5)	5 (19.2)	8 (30.8)	0.7
	Non O	8 (30.8)	10 (38.5)	18 (69.2)	
SSD	O	1 (1.4)	34 (47.2)	35 (48.6)	0.6
	Non O	2 (2.8)	35 (48.6)	37 (51.4)	

* Uji χ^2

Data tabel 8 menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna kejadian efusi pleura pada kategori golongan darah O dan Non O dalam hubungannya dengan status DBD.

Karakteristik gambaran laboratoris darah penderita DBD saat masuk rumah sakit dalam hubungan dengan kategori golongan darah ditampilkan pada tabel 9.

Tabel 9. Gambaran laboratoris pada saat masuk rumah sakit berdasarkan jenis golongan darah

Variabel	Kategori Golongan Darah				<i>p</i> *
	O		Non O		
	Rerata	(SD)	Rerata	(SD)	
Hemoglobin (g/dl)	13.5	(2.53)	13.3	(2.32)	0.2
Hematokrit	41.8	(7.73)	41.3	(6.67)	0.1
Lekosit (sel/mm ³)	6820.3	(6602.92)	5690.2	(3690.70)	0.2
Platelet (sel/mm ³)	60950.0	(38991.09)	50372.5	(29292.98)	0.03
PTT (detik)	17.1	(4.67)	27.4	(38.00)	0.07
APTT (detik)	72.3	(23.11)	76.6	(47.01)	0.06
Fibrinogen (g/l)	299.8	(556.58)	142.0	(87.94)	0.5
Total Protein	5.3	(1.69)	5.6	(1.46)	0.08
Albumin (g/l)	2.9	(0.79)	3.0	(0.76)	0.03
Total bilirubin	0.4	(0.26)	0.5	(0.25)	0.3
Bilirubin direk	0.7	(2.12)	0.2	(0.16)	0.4
SGOT (U/L)	105.0	(110.01)	92.8	(73.67)	0.6
SGPT (U/L)	51.2	(58.37)	39.0	(33.69)	0.7
IEP	13.0	(12.68)	8.0	(7.58)	0.05

* Uji Mann Whitney

Data pada tabel 9 menunjukkan ada perbedaan bermakna jumlah platelet, kadar albumin plasma dan IEP pada golongan darah O dan Non O. Jumlah platelet dan IEP penderita DBD golongan O lebih tinggi dibanding Non O, akan tetapi kadar albumin golongan O lebih rendah dibanding Non O. Pada tabel diatas juga tidak tampak adanya perbedaan yang bermakna pada parameter laboratoris fungsi hepar sesuai dengan kategori golongan darah penderita. Pada penelitian ini terdapatnya perbedaan manifestasi kebocoran plasma terutama kadar albumin yang rendah dan besarnya indek efusi pleura pada golongan darah O dan Non O, mungkin disebabkan oleh rendahnya kadar vWF pada

golongan darah O sehingga peranan trombosit untuk menutup atau memperbaiki kerusakan endotel pada golongan darah O kurang dibandingkan Non O, sehingga efusi pleura (IEP) lebih besar. Rendahnya kadar albumin pada golongan darah O juga berkaitan erat dengan beratnya gangguan fungsi hati.

Tabel 10. Distribusi jenis infeksi dengue dalam hubungannya dengan kategori golongan darah dan status DBD

Status DBD	Golongan Darah	Jenis Infeksi DBD		Total	p*
		Primer	Sekunder		
Non SSD	O	0 (0.0)	8 (32.0)	8 (32.0)	0.7
	Non O	1 (4.0)	16 (64.0)	17 (68.0)	
SSD	O	2 (3.0)	30 (44.8)	32 (47.8)	0.5
	Non O	3 (4.5)	32 (47.8)	35 (52.2)	

Uji χ^2

Distribusi jenis infeksi dengue dalam hubungannya dengan kategori golongan darah dan status DBD ditampilkan pada tabel 10. Pada tabel 10 tersebut menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna jenis infeksi primer atau sekunder pada kategori golongan darah O dan Non O dalam hubungannya dengan status DBD.

Tabel 11. Distribusi kategori golongan darah dalam hubungannya dengan status DBD

Kategori Golongan Darah	Status DBD		Total
	SSD	Non SSD	
O	35 (35.7)	8 (8.2)	43 (43.9)
Non O	37 (37.8)	18 (18.4)	55 (56.1)

Rasio prevalens (RP) = 2,3; Interval Kepercayaan 95% (CI) = 0,8 s/d 5,5; $p = 0,195$

Data pada tabel 11 menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pada kategori golongan darah O dan Non O penderita DBD tanpa syok dan SSD. Tetapi dari rasio prevalen didapatkan nilai > 1 sehingga dapat dikatakan bahwa walaupun tidak

mempunyai perbedaan yang bermakna tetapi golongan darah O di populasi merupakan faktor risiko terjadinya SSD pada penderita DBD (*inconclusif*)

Sedangkan rasio prevalens golongan darah O sebagai faktor risiko terjadinya keluaran klinis efusi pleura, hematemesis dan melena ditampilkan pada tabel 12.

Tabel 12. Besarnya rasio prevalens (RP) golongan darah O sebagai faktor risiko terjadinya keluaran klinis efusi pleura, hematemesis dan melena.

Keluaran klinis	Rasio prevalens	95 % Interval Kepercayaan	<i>p</i>
Efusi pleura	2,2	0,6 s/d 7,5	0,3
Hematemesis	5,6	2,3 s/d 13,5	< 0,001
Melena	4,5	1,8 s/d 10,6	< 0,001

Data pada tabel 12 menunjukkan golongan darah O merupakan faktor risiko terhadap terjadinya hematemesis (RP=5,6; 95% CI= 2,3 s/d 13,5) dan melena (RP=4,5; 95% CI=1,8 s/d 10,6). Dari jumlah penderita yang diteliti, penderita SSD yang meninggal (7 penderita) didapatkan penderita dengan golongan darah O sebesar 57% (4 penderita) dan meninggal antara hari ke-0 sampai hari ke-1. Sedangkan penderita dengan golongan non-O yang meninggal sebesar 28.5% adalah golongan darah B meninggal antara hari ke-2 dan ke 4. Dan satu penderita dengan golongan darah A meninggal pada hari ke-1. Meninggalnya penderita dengan golongan darah O pada awal masuk rumah sakit mungkin berhubungan dengan beratnya perdarahan yang terjadi.

Sedangkan terjadinya efusi pleura pada golongan darah O merupakan faktor risiko bersifat *inconclusive* oleh karena besar RP = 2,2 tetapi besarnya interval kepercayaan batas atasnya mencapai 7,5. Hal ini ini berarti dipopulasi sebenarnya golongan darah O dapat menjadi faktor risiko terjadinya efusi pleura penderita DBD.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 KESIMPULAN

1. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara golongan darah O dengan kejadian syok pada penderita demam berdarah dengue ($p = 0,3$).
2. Terdapat perbedaan bermakna manifestasi klinis hematemesis pada penderita DBD dengan golongan darah O dan non O ($p = < 0.001$).
3. Terdapat perbedaan bermakna manifestasi klinis melena pada penderita DBD dengan golongan darah O dan non O ($p = < 0.001$).
4. Tidak terdapat perbedaan bermakna terjadinya efusi pleura pada penderita DBD dengan golongan darah O dan non O ($p = 0.3$).
5. Jenis golongan darah O menjadi faktor risiko terjadinya hematemesis (RP=5,6; 95% CI= 2,3 s/d 13,5)
6. Jenis golongan darah O menjadi faktor risiko terjadinya melena (RP=4,5; 95% CI=1,8 s/d 10,6)

6.2 SARAN

1. Perlu penelitian lebih lanjut mengenai hubungan golongan darah dengan gangguan fungsi endotel.
2. Perlu penelitian mengenai imunohematologi patogenesis infeksi virus dengue pada berbagai jenis golongan darah.

DAFTAR PUSTAKA

- ¹ Suroso T, Umar AI. Epidemiologi dan penanggulangan penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) di Indonesia saat ini. Di dalam : Sri Rejeki H, Hindra Irawan S, editor. Demam Berdarah Dengue. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 1998:14-31
- ² Suroso T. Perkembangan demam berdarah dengue di Indonesia. Prosiding Seminar Nasional DBD. Jakarta; 1991: 1-10.
- ³ Tatty ES, Soemantri Ag, Anggoro DBS, Bukit P. Severe dengue haemorrhagic fever in Dr. Kariadi Hospital, Semarang, Central Java. KONIKA X, Bukittinggi: 1996.
- ⁴ Sri Rejezeki, Soegijanto S. Tatalaksana demam dengue / demam berdarah dengue. Jakarta : Depkes RI; 1999: 7-32.
- ⁵ Soegijanto S. Penatalaksanaan demam berdarah dengue pada anak. Jakarta : IDI; 2001.
- ⁶ Soegijanto S, Demam Berdarah Dengue. Di dalam: Ilmu penyakit anak diagnosis dan penatalaksanaan. Jakarta : Salemba Medika; 2002 : 45-67.
- ⁷ Ali Imron. Epidemiologi dan penanggulangan penyakit demam berdarah dengue (DBD) di Indonesia saat ini. Pelatihan TOT Penatalaksanaan Kasus DBD. Semarang; 2001.
- ⁸ Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PA. Platelets, blood coagulation and haemostasis: Essential haematology. Edisi 4. London . Blackwell Science; 2001: 236-49.
- ⁹ Salam AS. Sistem golongan darah ABO. Dalam : Petunjuk laboratorium genetika biokimia darah. Yogyakarta; 1993 : 32-9.
- ¹⁰ Halstead SB. Pathophysiology and pathogenesis of dengue haemorrhagic fever. Dalam: Thongcharoen P (ed). Monograph dengue/ dengue haemorrhagic fever. New Delhi: WHO, SEARO 1993; 80-103.
- ¹¹ Colonia VJ, Roisenberg I. Investigation of associations between ABO blood groups and coagulation, fibrinolysis, total lipids, cholesterol, and tryglycerides. Hum Genet 1979 Apr 27; 48(2): 221-230. <http://www.yoogee.com>
- ¹² Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, Marks WJ Jr, Montgomery RR. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. 2004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- ¹³ Sweeney JD LabuzettaJW, Hoerneg LA, et al. Platelet function and ABO blood group. Am J Pathol 1989 Jan; 91(1):79-81. <http://www.yoogee.com>

- 14 Souto JC, Almasy L, Muniz-Diaz E et al. Functional effects of the ABO locus polymorphism on plasma levels of von Willebrand factor, factor VIII, and activated Partial Thromboplastin Time. *J Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2024-8. <http://www.atvbaha.org>
- 15 De Visser MCH, Sandkuijl LA, Lensen RPM. Lincage analysis of factor VIII and von Willebrand factor loci as quantitative trait loci. *Journal of thrombosis and haemostasis*. Vol 1. August 2003. <http://www.yoogee.com>
- 16 Lei HY, Yeh TM, Liu HS, Lin YS, Chen SH, Lin CC. Immunopatho-genesis of Dengue Virus Infection. *J Bio Science* 2001; 8: 371 - 88.
- 17 Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, et al. Dengue Viremia Titer, Antibody Response Pattern and Virus Serotype Correlate with Severity. *J Infect Dis* 2000; 181: 2 - 9.
- 18 Anderson R, Wang S, Osiowy C. Activation of endothelial cells via Antibody-Enhanced Dengue virus infection of peripheral blood monocytes. *J Virol* 1997; 71: 4226 - 32.
- 19 Avirutnan P, Malasit P, Seliger B. Dengue virus infection of human endothelial cells leads to chemokines production, complement activation and apoptosis. *J Immunol* 1998; 161 : 6338 - 46.
- 20 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.
- 21 Rahaju FA. Patogenesis demam berdarah dengue: Suatu tinjauan mengenai sel target virus dengue. *MEDIKA*; 2000: 1-11.
- 22 Murque B, Cascar O, Deparis X. Plasma Concentration of SVCAM - 1 and Severity of Dengue Infections. *J Med Virol* 2001; 65: 97-104.
- 23 Sutaryo. Dengue. *Medika FK UGM*. Yogyakarta; 2004.
- 24 Polizel JR, Bueno D, Visentainer JE, et al. Association of human leukocyte antigen DQ1 and Dengue Fever in a White Southern Brazilian population. *Mem Ins Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*; 2004: 559-562.
- 25 WHO-World Health Organization. *Dengue HemorrhagicFever: Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. edisi 2. Geneva; 1999.
- 26 Tatty ES. Faktor hemostasis dan faktor kebocoran vaskuler sebagai faktor diskriminan untuk memprediksi syok pada demam berdarah dengue [Disertasi]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2004.
- 27 Halstead SB. Dengue fever / dengue hemorrhagic fever. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB ,editor. *Nelson textbook of pediatrics*. Edisi 16. Philadelphia: WB Saunders; 2000 : 1005-7.

-
- ²⁸ Feigin RD, Cherry JD. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Textbook of pediatric infectious disease. Philadelphia: WB Saunders; 2001, 2(2): 1510-20.
- ²⁹ Eleanor S Pollak, MD. von Willebrand disease. Emedicine J. September 20, 2002. <http://www.emedicine.com/cgi-bm/>
- ³⁰ Permono B. Aktivasi koagulasi, inhibisi koagulasi dan fibrinolisis. Dalam : Priyatno A, Tatty ES, Soemantri Ag, Editor. Naskah simposium kegawatan sistem hematologi pada anak. UKK Pediatri Gawat Darurat. Semarang; 2001: 7-8.
- ³¹ Mulatsih S. Mekanisme hemostasis. Dalam : Hemofilia: Penanganan terkini. Bagian IKA FK UGM/RS. Sardjito – IDAI cabang Yogyakarta; 2003 : 1-3.
- ³² Kumar V, Constan RC, Robbins. Basic Pathology. Edisi 7. Philadelphia: WB Saunders; 2003.
- ³³ Gamble J, Bethell D, Dey P et al. Age-related changes in microvascular permeability: a significant factor in the susceptibility of children to shock?. Clinical Science 2000; 98: 211-216.
- ³⁴ Lum LC, Goh AY, Chan PW. Risk factors for hemorrhage in severe dengue infections. J Pediatr 2002;140:629-31.
- ³⁵ Deubel V, Murgue B. Dengue. Am J Trop Med 2003.
- ³⁶ Mohan B, Patwari AK, Anand VK. Hepatic dysfunction in childhood dengue infection. Journal of Tropical Pediatrics 2000; 46: 40 – 3.
- ³⁷ Nimmannitya S. Clinical manifestation of dengue. Dalam: Thongcharoen P, editor. Monograph on Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever. New Delhi: WHO SEARO Publication 1993; 22: 48 – 54.
- ³⁸ Garrett Laurie. The coming plague: Newly Emerging Diseases in a world out of balance. New York; 1994.
- ³⁹ Lewis M, Bain BJ, Bates I. Blood cell antigens and antibodies. Dalam : Practical haematology. Edisi 9. Churchill Livingstone; 2002:431-4.