

**KORELASI KADAR *TRANSFORMING GROWTH FACTOR –  
BETA 1* PLASMA  
DENGAN INDEKS EFUSI PLEURA PADA DEMAM  
BERDARAH DENGUE**

**( The correlation plasma *transforming growth factor –beta 1* with *pleural  
effusion index* in dengue haemorrhagic fever)**



**Tesis**

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2  
dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak**

**F. Novita Wijayanti**

**G4A004016**

**PROGRAM PASCASARJANA  
MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
DAN  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-I  
ILMU KESEHATAN ANAK  
UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG  
2009**

## TESIS

# KORELASI KADAR *TRANSFORMING GROWTH FACTOR-BETA 1* PLASMA DENGAN INDEKS EFUSI PLEURA PADA DEMAM BERDARAH DENGUE

Disusun oleh

**F. Novita Wijayanti**

Telah dipertahankan dihadapan Tim Penguji pada tanggal 27 Februari 2009 dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima.

Menyetujui,

**Komisi Pembimbing**

**Pembimbing Utama**

**Pembimbing Kedua**

**DR. dr. Tatty Ermin Setiati, SpA(K), Ph.D**  
NIP 140061237

**dr. Kisdjamiatun RMD,MSc**  
NIP 131916041

**Ketua Program Studi  
Ilmu Kesehatan Anak**

**Ketua Program Studi  
Magister Ilmu Biomedik**

**dr. Alifiani Hikmah P, Sp.A(K)**  
NIP 140214483

**DR. dr.Winarto, Sp.MK, Sp.M**  
NIP 130675157

## **PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan dalam tulisan dan daftar pustaka.

Hasil dan isi penelitian merupakan hak milik bagian Ilmu Kesehatan Anak Universitas Diponegoro Semarang dan bila hendak dipublikasikan harus seijin Kepala Bagian Ilmu Kesehatan Anak Universitas Diponegoro Semarang.

Semarang, Februari 2009

## RIWAYAT HIDUP

### A. Identitas

Nama : F. Novita Wijayanti  
Tempat/tanggal lahir : Semarang, 18 Nopember 1974  
Agama : Katholik  
Jenis Kelamin : Perempuan  
Alamat : Jl. Lemah Gempal VII B No 13A, Semarang

### B. Riwayat Pendidikan

1. SD Peterongan IV Semarang : Lulus tahun 1986  
2. SMP Maria Mediatrix Semarang : Lulus tahun 1989  
3. SMA Kolese Loyola Semarang : Lulus tahun 1992  
4. FK. UNDIP Semarang : Lulus tahun 1998  
5. PPDS-I Ilmu Kesehatan Anak UNDIP : Tahun 2004-sekarang  
6. Magister Ilmu Biomedik UNDIP : Tahun 2004-sekarang

### C. Riwayat Pekerjaan

Dokter PTT Puskesmas Tampaksiring I, Gianyar, Bali tahun 2000-2003

### D. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang Tua : Ayah : Sugihodo  
Ibu : Indrawati  
2. Nama Suami : Agus Susanto, SE  
3. Nama Anak : Kevin Orlando Wijaya Susanto  
Olivia Farren Susanto  
4. Nama Kakak : Edmundus Hendro Widodo  
5. Nama Adik : Triprasetyo Wibowo, SH  
Vera Widiastuti, ST  
Olaf Bagus Cahyo Waskito, SH  
Hesti Wideasari, ST

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan YME karena hanya dengan izin, petunjuk, dan rahmatNya laporan penelitian kami yang berjudul “ Korelasi kadar *transforming growth factor –beta 1* plasma dengan indeks efusi pleura pada demam berdarah dengue” dapat diselesaikan.

Kami menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna karena ketidakmampuan kami, namun karena dorongan keluarga, teman dan bimbingan guru-guru kami maka tulisan ini dapat terwujud.

Banyak pihak yang telah berkenan membantu dalam menyelesaikan penulisan ini, jadi kiranya tidaklah berlebihan apabila pada kesempatan ini perkenankanlah kami menghaturkan rasa terima kasih dan penghormatan yang setinggi-tingginya kepada :

1. Prof. DR. dr. Susilo Wibowo, MS. Med, SpAnd, Rektor Universitas Diponegoro beserta jajarannya, yang memberi kesempatan kepada siapa saja yang berkeinginan untuk meningkatkan ilmu pengetahuan.
2. Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang, Prof. Drs. Y. Warella, MPA, PhD yang telah memberi kesempatan kepada kami untuk menempuh Program Pasca Sarjana UNDIP Semarang.
3. Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang DR. dr.Winarto, Sp.MK, Sp.M, dr. Andrew Johan, MSi dan dr. Neni Susiloningsih, PAK, Msi, yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberi pengarahan dan dukungan moril selama pendidikan.

4. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, dr. Soejoto, PAK, SpKK(K), yang telah memberi kesempatan kepada kami untuk mengikuti pendidikan spesialis.
5. dr. Budi Riyanto, SpPD, MSc, Direktur Utama RS dr. Kariadi Semarang beserta staf yang telah memberi kesempatan dan kerjasama yang baik selama mengikuti pendidikan spesialis.
6. dr. Budi Santosa, SpAK selaku mantan Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP / SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang dan dr. Dwi Wastoro D, SpAK selaku Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP / SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberi pengarahan dan dukungan moril selama pendidikan.
7. Kepada yang terhormat DR. dr. Tatty Ermin Setiati, SpAK, PhD secara khusus penulis sampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya, sebagai Pembimbing Utama yang telah berkenan meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberi bimbingan, dorongan, motivasi dan arahan dengan sabar dan tulus dalam penyelesaian dan penyusunan laporan penelitian ini
8. Penulis juga sampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada sebagai dr. Kisdjamiatun RMD, MSc Pembimbing kedua yang telah berkenan meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberi bimbingan, dorongan, motivasi dan arahan dengan

sabar dan tulus dalam menyelesaikan dan penyusunan laporan penelitian ini

9. dr. Alifiani Hikmah Putranti, SpAK, selaku Ketua Program Studi Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing, memberi pengarahan, referensi dan dukungan moril selama pendidikan.
10. Prof. DR. dr.H. Tjahjono,SpPA(K), FIAC, Prof. dr. Lisyani Suromo SpPK(K), dr. Noor Wijayahadi, M.Kes,PhD, dr. Pudjadi, SU selaku penguji yang telah berkenan meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberi masukan dan arahan yang tidak putus-putusnya untuk perbaikan penyusunan laporan penelitian ini.
11. Prof.DR.dr. Harsoyo N,DTM&H, SpAK selaku dosen wali yang telah berkenan memberikan dorongan, motivasi dan arahan yang tidak putus-putusnya untuk dapat menyelesaikan studi dan penyusunan laporan penelitian ini.
12. dr. M. Sakundarno, MSc yang dengan sabar, teliti dan senang hati membantu peneliti dalam pengolahan data, membimbing dan memberi arahan dalam penyusunan laporan penelitian kami.
13. dr. Nawang SpRad, penulis ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas bimbingannya dan bantuannya dalam menghitung indeks efusi pleura pada penelitian ini.

14. Guru-guru kami di Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang sangat kami hormati, kami cintai dan kami banggakan : Prof. DR.dr. Ag. Soemantri, SpAK,Ssi; Prof.DR.dr.I.Sudigbia,SpAK; Prof.DR.dr.Lydia Koesnadi, SpAK, Prof.DR.dr. Harsoyo N,DTM&H, SpAK; Prof. dr. M. Sidhartani Zain, MSc, SpAK, dr. Anggoro DB Sachro, DTM&H,SpAK; DR.dr.Tatty Ermin Setiati, SpAK, PhD; dr. Kamilah Budi Raharjani, SpAK; dr. R. Rochmanadji, SpAK, MARS; DR. dr. Tjipta Bahtera, SpAK; dr. Moedrik Tamam, SpAK; dr. HM. Sholeh Kosim, SpAK; dr. Rudy Susanto, SpAK; dr. I. Hartantyo, SpAK; dr. Herawati Juslam, SpAK; dr. Asri Purwanti, SpAK,MPd; dr. Bambang Sudarmanto, SpAK; dr. MMDEAH. Hapsari, SpAK; dr. Mexitalia Setiawati SpAK, dr. M.Herumuryawan, SpA; dr. Gatot Irawan, SpA; dr. Anindita Soetaji, SpA; dr. Wistiani, SpA, dr. M. Supriatna SpA, dr. Omega SpA, dr. Fitri Hartanto, SpA, dr. Yetty Movieta SpA, dr. Ninung Rose Diana SpA, dr. Nahwa Arkhaesi SpA. atas segala bimbingan yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.
15. Teman sejawat anggota Tim Penelitian Demam Berdarah Dengue: dr. Liku Satriani, dr. Abdul Hakam, dr. Haryson Tondy W, dr. Yusrina Istanti, dr. Ni Putu Aniek M, dan dr. Zuhwardi, atas segala kerjasama, saling membantu dan memotivasi yang telah terjalin selama ini
16. Rekan Residen PPDS I Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, khususnya sahabat-sahabatku seperjuangan ( dr. Tun Paksi, dr. Zuhriah H, dr. Khanis) atas bantuan,



kekompakan, setia kawan dan kerjasama yang selalu ada dalam suka dan duka selama menempuh pendidikan.

17. Rekan-rekan dari Laboratorium Bioteknologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro : Sdr. Taufik, 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.

18. Orang tuaku tercinta yang dengan penuh kasih sayang dan pengorbanan telah mengasuh, membesarkan, mendidik dan menanamkan rasa disiplin dan tanggung jawab serta memberikan dorongan semangat, bantuan moril maupun material, sujud dan bakti kami haturkan dengan tulus hati.

19. Mertuaku tercinta yang dengan penuh kasih sayang dan perhatian memberikan dorongan semangat, bantuan moril maupun material, sujud dan bakti kami haturkan dengan tulus hati.

20. Suamiku tercinta Agus Susanto SE serta kedua buah hati dan cintaku Kevin dan Olivia, yang begitu luar biasa dengan setia dan tabah mendampingi dalam suka dan duka, memberikan dorongan, semangat, pengorbanan dan senyuman selama menjalani pendidikan.

Penulis menyampaikan 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 juga menyampaikan permintaan maaf kepada semua pihak yang mungkin telah mengalami hal yang kurang berkenan dalam berinteraksi dengan penulis selama kegiatan penelitian ini. Semoga Tuhan YME senantiasa melimpahkan berkahNya kepada kita sekalian. Amin.

Semarang, Februari 2009

Penulis.

## DAFTAR ISI

Halaman Judul .....	i
Lembar Pengesahan .....	ii
Pernyataan .....	iv
Riwayat Hidup .....	v
Kata Pengantar .....	vi
Daftar Isi .....	xi
Daftar Tabel .....	xiii
Daftar Gambar .....	xiv
Daftar Lampiran .....	xiv
Daftar Singkatan .....	xv
Abstrak .....	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Perumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.4 Mamfaat Penelitian.....	6
1.5 Originalitas Penelitian .....	6
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA .....	8
2.1 Demam Berdarah Dengue .....	8
2.1.1 Etiologi Demam Berdarah Dengue.....	8
2.1.2 Diagnosis Demam Berdarah Dengue .....	8
2.1.3 Patogenesis Demam Berdarah Dengue.....	10
2.1.4 Kebocoran Vaskular pada Demam Berdarah Dengue .....	12
2.2. <i>Transforming Growth Factor- Beta 1</i> .....	13
2.2.1 <i>Profile</i> TGF- $\beta$ 1 plasma Pada DBD .....	14
2.2.2 TGF- $\beta$ 1, VEGF dan Efusi Pleura.....	16
2.3. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> pada DBD.....	18
2.4. Efusi Pleura Pada DBD .....	19

2.4.1. Pemeriksaan Radiologi Pada DBD .....	19
2.4.2. Indeks Efusi Pleura .....	21
2.5. Kerangka Teori .....	23
2.6. Kerangka Konseptual .....	24
2.7. Hipotesis.....	24
2.8. Keterbatasan Penelitian.....	24
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	25
3.1 Ruang Lingkup Penelitian.....	25
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	25
3.3 Rancangan Penelitian .....	25
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian .....	25
3.4.1 Populasi Penelitian .....	25
1. Populasi Target.....	25
2. Populasi Terjangkau.....	25
3.4.2 Sampel Penelitian.....	25
1. Kriteria Inklusi .....	25
2. Kriteria Eksklusi.....	26
3.5 Besar Sampel .....	26
3.6 Cara <i>Sampling</i> .....	26
3.7 Variabel Penelitian .....	26
3.8 Definisi Operasional.....	27
3.9 Alur Penelitian .....	29
3.10 Pengambilan dan Pemeriksaan sampel darah.....	30
3.11 Managemen dan Analisis Data.....	30
3.12 Etika Penelitian.....	31
BAB 4. HASIL PENELITIAN.....	32
BAB 5. PEMBAHASAN .....	38
BAB 6. KESIMPULAN DAN SARAN .....	45
DAFTAR PUSTAKA .....	46
LAMPIRAN	

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik penderita berdasarkan derajat DBD .....	32
Tabel 2. Karakteristik hasil laboratorium dan IEP penderita DBD.....	34
Tabel 3. Kadar TGF- $\beta$ 1 plasma dan IEP penderita DBD pada pengamatan hari ke-0 dan ke-2 .....	
Tabel 4. Perbedaan kadar TGF- $\beta$ 1 plasma dengan derajat DBD pada pengamatan hari ke-0 dan ke-2 .....	36
Tabel 5. Kadar TGF- $\beta$ 1 plasma dan IEP penderita DBD pada pengamatan hari ke-0 dan ke-2 .....	37

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kaskade sitokin pada DBD .....	15
Gambar 2. Perhitungan indeks efusi pleura pada foto rongtzen dada.....	21

## DAFTAR LAMPIRAN

1. Lampiran 1 : Data Penelitian
2. Lampiran 2 : Analisa SPSS Penelitian
3. Lampiran 3 : *Ethical Clearance*
4. Lampiran 4 : *Informed Conccent* penelitian dan status Penderita DBD

## DAFTAR SINGKATAN

AP	: anteroposterior
ARDS	: <i>acute respiratory distress syndrome</i>
DBD	: demam berdarah dengue
DD	: demam dengue
EGF	: <i>epidermal growth factor</i>
HI	: <i>hemagglutinationi inhibition</i>
ICAM-1	: <i>intercellular adhesion molecule-1</i>
IEP	: indeks efusi pleura
IFN - $\gamma$	: interferon- $\gamma$
IL-	: interleukin-
IMT	: indeks massa tubuh
IGF-1	: <i>insulin-like growth factor-1</i>
KGF	: <i>keratinocyte growth factor</i>
MHC	: <i>major histocompatibility complex</i>
NO	: <i>nitric oxide</i>
PAF	: <i>platelet activating factor</i>
PDGF	: <i>platelet derivat growth factor</i>
RANTES	: <i>regulated and activation T cell excretion and secretion</i>
RLD	: <i>right lateral decubitus</i>
sel NK	: sel <i>natural killer</i>
SSD	: sindrom syok dengue
TGF- $\beta$ 1	: <i>transforming growth factor- beta 1</i>
TNF- $\alpha$	: <i>tumor nekrosis faktor -<math>\alpha</math></i>
VCAM-1	: <i>vascular cell adhesion molecule1</i>
VEGF	: <i>vascular endothelial growth factor</i>
vWF	: <i>von Willebrand faktor</i>

## ABSTRAK

### Latar Belakang

Patofisiologi utama pada DBD adalah peningkatan permeabilitas kapiler dan gangguan hemostasis. Faktor hemostasis dan faktor kebocoran vaskular terbukti sebagai faktor diskriminan untuk memprediksi syok pada DBD serta respons kekebalan terbukti berpengaruh pada derajat berat manifestasi klinis infeksi dengue. *Transforming growth factor- beta 1* (TGF- $\beta$ 1) plasma adalah sitokin yang diduga mempunyai peran pada patogenesis DBD dan salah satu manifestasi kebocoran plasma adalah efusi pleura.

### Tujuan

Membuktikan adanya korelasi kadar TGF-  $\beta$ 1 plasma dengan IEP pada DBD.

### Metode Penelitian

Penelitian analitik observasional prospektif. Sampel penelitian adalah penderita DBD berusia 3-14 tahun berdasarkan kriteria WHO 1999 yang dirawat di bangsal anak, HND dan PICU RSUP Dr. Kariadi Semarang pada Juli 2005 – Juli 2006. Pemeriksaan kadar TGF-  $\beta$ 1 plasma dan perhitungan IEP berdasarkan foto polos dada posisi RLD pada hari pengamatan ke-0 dan ke-2. Data dianalisis dengan uji Chi-Square, uji Fischer Exact, uji Mann-Whitney, uji Spearman, uji t tidak berpasangan.

### Hasil

Sampel: 64 penderita DBD terdiri dari 44 non SSD dan 20 SSD. Uji Wilcoxon menunjukkan perbedaan tidak bermakna antara kadar TGF- $\beta$ 1 plasma hari pengamatan ke-0 dan ke-2 dan terdapat perbedaan bermakna IEP hari pengamatan ke-0 dan ke-2. Uji korelasi Spearman menunjukkan terdapat korelasi positif yang lemah antara kadar TGF- $\beta$ 1 plasma dengan IEP hari pengamatan ke-0 dan ke-2 namun secara statistik tidak bermakna.

### Kesimpulan

Terdapat perbedaan tidak bermakna kadar TGF- $\beta$ 1 plasma dan perbedaan bermakna IEP pada hari pengamatan ke-0 dan ke-2. Terdapat korelasi tidak bermakna kadar TGF- $\beta$ 1 plasma dengan indeks efusi pleura penderita DBD.

**Kata kunci:** dengue, TGF- $\beta$ 1, IEP



## ABSTRACT

### Background

Major pathophysiology dengue haemorrhagic fever (DHF) is increasing vascular permeability and coagulation disorder. Hemostasis factor and vascular leakage factor are discriminant factor to shock predictor in DHF, also immunological respons factor proven influence severity clinis manifestation dengue infection. Plasma transforming growth factor- beta 1 (TGF-  $\beta$ 1 ) is a cytokin that might play role in DHF pathogenesis. One of manifestation of vascular leakage is pleural effusion.

### Purpose

To know correlation TGF-  $\beta$ 1 plasma level and PEI in DHF.

### Method

An observasional analytic prospective study was done on 64 patients with DHF, age 3-14 years old. Diagnosis of DHF was base on WHO 1999 criteria. Hospitalised in pediatric ward, HND and PICU RSUP Kariadi Hospital since July 2005-July 2006. TGF-  $\beta$ 1 plasma level and PEI were measured on day 0 and 2. Data analysis was done by Chi-Square test , Mann-Whitney test, Spearman test, Fischer Exact test, and Independent Sample test.

### Result

Sample were 64 patients consisted of 44 non DSS and 20 DSS. Wilcoxon analysis test showed no significancy differences TGF-  $\beta$ 1 plasma level and significancy differences PEI on day-0 and on day-2. Spearman analysis test showed no significant correlation between TGF-  $\beta$ 1 plasma level and PEI on day-0 and on day-2.

### Conclusion

There is no significancy differences TGF-  $\beta$ 1 plasma level and significancy differences PEI on day-0 and on day-2. There is no significant correlation between TGF-  $\beta$ 1 plasm level a with PEI in DHF patients.

**Keywords:** dengue, TGF- $\beta$ 1, PEI

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Pengelolaan demam berdarah dengue (DBD) telah banyak kemajuan, namun angka kesakitan dan kematian masih tetap tinggi yang disebabkan renjatan dan perdarahan.<sup>1,2</sup> Sekitar 2,5 milyar orang (2/5 penduduk dunia) mempunyai risiko untuk terkena infeksi virus dengue di mana lebih dari 100 negara tropis dan subtropis pernah mengalami letusan demam dengue dan demam berdarah dengue serta lebih kurang 500.000 kasus setiap tahun dirawat di rumah sakit dengan ribuan orang diantaranya meninggal dunia.<sup>3</sup> Jumlah kasus DBD di Indonesia tahun 2004 mencapai 80.000 dengan *incidence rate* 29,7 per 100.000 penduduk dan *case fatality rate* 1,1 %.<sup>4</sup> Angka kematian DBD secara nasional sudah rendah yaitu 2,5% (tahun 1997) dan saat ini masih tetap dibawah 3%.<sup>4,5,6</sup> Di Semarang pada tahun 2004 didapatkan jumlah kasus DBD 1621 dengan *incidence rate* 11,8 per 10.000 penduduk dan *case fatality rate* 0,43 %.<sup>7</sup> Dengan deteksi dini syok, peningkatan kualitas pemantauan dan perubahan terapi cairan angka kematian SSD di pediatric intensive care unit (PICU) RSUP Dr. Kariadi tahun 2002 adalah 12% menurun menjadi 10,8 % pada tahun 2004.<sup>8</sup>

Patofisiologi utama pada DBD adalah peningkatan permeabilitas kapiler dan gangguan hemostasis. Peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah pada DBD sebagai akibat disfungsi endotel dapat dinilai

berdasarkan ekspresi beberapa molekul adhesi seperti *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *E-selektin*, faktor von Willebrand (vWF), *p-selektin* dan *soluble vascular cell adhesion molecule1-1* (sVCAM-1), aktivasi komplemen, aktivasi sitokin dan kemokin misalnya interleukin-6 (IL-6), IL-8 dan *regulated and activation T cell excretion and secretion* (RANTES). TGF- $\beta$ 1 dapat meningkatkan ekspresi ICAM-1, E-selectin dan VCAM-1. Peningkatan sVCAM-1 ditemukan pada anak dengan berbagai derajat berat infeksi dengue akut.<sup>9,10</sup>

Penelitian faktor hemostasis dan faktor kebocoran plasma serta kinetik respons kekebalan selama infeksi dengue telah dilakukan. Penelitian menyimpulkan bahwa faktor hemostasis dan faktor kebocoran vaskular ternyata terbukti sebagai faktor diskriminan untuk memprediksi syok pada DBD serta respons kekebalan terbukti berpengaruh pada derajat berat manifestasi klinis infeksi dengue, tetapi faktor imunologis yang mendasari adanya kebocoran vaskular dan syok belum diketahui dengan jelas.<sup>6,11-13</sup>

Respons kekebalan yang terjadi selama infeksi dengue melibatkan beberapa sitokin antiinflamasi dan proinflamasi. *Transforming growth factor-beta 1* (TGF- $\beta$ 1) plasma adalah salah satu sitokin yang diduga mempunyai peran pada patogenesis DBD.<sup>14,15</sup> Penelitian di India pada 79 anak dengan berbagai manifestasi klinis infeksi dengue, didapatkan bahwa kadar TGF- $\beta$ 1 plasma terdeteksi pada hampir semua penderita infeksi dengue (96%). Kadar TGF- $\beta$ 1 plasma ditemukan paling tinggi pada DBD derajat IV. Kadar TGF- $\beta$ 1 plasma mulai terdeteksi pada awal perjalanan penyakit, secara bertahap

meningkat dan mencapai kadar puncak setelah hari ke-9.<sup>15</sup> Penelitian di Polinesia pada 52 anak yang terinfeksi dengue menunjukkan bahwa kadar TGF- $\beta$ 1 plasma secara bermakna lebih tinggi pada kelompok DBD daripada kelompok demam dengue. Hal ini menegaskan peran nyata dari TGF- $\beta$ 1 pada patogenesis DBD.<sup>14</sup>

Adanya kebocoran plasma dapat dibuktikan dengan adanya efusi pleura, hemokonsentrasi, hipoproteinemia dan hipoalbuminemia yang terjadi pada DBD dan terlebih lagi pada kasus SSD.<sup>6</sup> Kebocoran plasma ini yang membedakan DBD dengan demam dengue (DD) dan menentukan derajat DBD. Pada beberapa penelitian, efusi pleura berhubungan bermakna dengan terjadinya syok dan mortalitas. Penelitian prospektif tahun 1997, efusi pleura didapatkan pada 84% penderita DBD dengan indeks efusi pleura (IEP) rata-rata 14,1% menimbulkan kewaspadaan terhadap syok.<sup>16</sup> Penelitian tahun 2004, IEP merupakan suatu parameter kebocoran vaskuler yang mempunyai peranan utama dalam memprediksi syok. Pada penelitian tersebut efusi pleura terdapat pada 80,3% sindroma syok dengue dan 39,7% DBD tanpa syok, di mana IEP lebih dari 6% mempunyai risiko syok 13,86 kali pada DBD.<sup>6</sup>

Penelitian pada kelinci tahun 2002 menunjukkan bahwa TGF- $\beta$ 1 dapat menstimulasi sel mesotelial pleura untuk memproduksi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dalam pleura. VEGF adalah sitokin yang dikenal mempunyai kemampuan yang poten untuk meningkatkan permeabilitas vaskular dan memacu kebocoran vaskuler serta memainkan peranan penting dalam pembentukan efusi pleura.<sup>17</sup>

Penelitian tentang TGF- $\beta$ 1 plasma pada berbagai derajat DBD dan peran IEP pada berbagai derajat DBD dalam memprediksi syok telah dilakukan, tetapi bagaimana hubungan antara kadar TGF- $\beta$ 1 plasma dengan IEP sejauh yang peneliti ketahui belum pernah diteliti pada manusia maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi kadar TGF- $\beta$ 1 plasma dengan IEP pada DBD.

Pemeriksaan kadar TGF- $\beta$ 1 plasma dan perhitungan IEP dilakukan pada hari pengamatan ke-0 ( hari pertama saat penderita DBD dirawat atau hari saat diagnosis DBD pertama kali ditegakkan berdasarkan kriteria WHO tahun 1999 yaitu demam hari ke-4 ) dan hari pengamatan ke-2 ( hari ketiga perawatan terhitung sejak penderita DBD dirawat atau sejak diagnosis DBD pertama kali ditegakkan yaitu demam hari ke-6 ). Pertimbangan memilih hari pengamatan ke-0 dan ke-2 adalah karena rata-rata penderita masuk pada saat demam hari ke-4, <sup>6</sup> yang merupakan masa kritis yaitu saat kebocoran vaskuler biasanya terjadi dan sudah terjadi peningkatan kadar TGF- $\beta$ 1 plasma. Alasan lain adalah karena kebocoran vaskuler pada DBD berlangsung singkat yaitu dalam 24-48 jam saja. Dalam penelitian ini tidak dilakukan pengamatan pada demam hari ke-9 karena pada hari tersebut penderita biasanya sudah pulang bila sembuh. Sampel yang dipilih berusia antara 3 – 14 tahun. Umur terbesar 14 tahun dipilih karena penelitian ini terbatas pada kasus DBD pada anak saja, sementara umur termuda 3 tahun dipilih semata-mata karena alasan teknis dimana dari pengalaman dapat

diperkirakan pengambilan sampel darah pada anak umur 3 tahun keatas lebih mudah dibanding anak yang lebih kecil.

Penelitian mengukur kadar TGF- $\beta$ 1 plasma karena ingin diketahui kadar TGF- $\beta$ 1 yang diproduksi oleh sel darah putih sedangkan bila mengukur kadar TGF- $\beta$ 1 serum maka yang terukur tidak hanya produksi TGF- $\beta$ 1 monosit, makrofag dan sel T tetapi juga terukur kadar TGF- $\beta$ 1 yang diproduksi oleh trombosit.

## **1.2 Perumusan Masalah**

Apakah terdapat korelasi kadar TGF- $\beta$ 1 plasma dengan indeks efusi pleura pada DBD ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Membuktikan terdapat korelasi kadar TGF- $\beta$ 1 plasma dengan indeks efusi pleura pada DBD.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Mengukur kadar TGF- $\beta$ 1 plasma penderita DBD pada hari pengamatan ke-0 dan ke-2.
- b. Mengukur IEP penderita DBD pada hari pengamatan ke-0 dan ke-2.
- c. Menganalisis korelasi kadar TGF- $\beta$ 1 plasma dengan indeks efusi pleura penderita DBD pada hari pengamatan ke-0 dan ke-2.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### a. Pelayanan Kesehatan

Jika hipotesis terbukti, maka dalam jangka panjang dapat digunakan untuk meningkatkan kualitas pengelolaan penderita DBD sehingga dapat menurunkan angka kematian penderita DBD dimasa datang.

### b. Pendidikan

Menambah pengetahuan tentang imunopatogenesis penyakit demam berdarah dengue.

### c. Penelitian

Jika hipotesis terbukti, hasil penelitian ini akan memberikan pijakan yang kuat, guna dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui mekanisme kerja TGF- $\beta$ 1 dalam menyebabkan kebocoran vaskular dan syok, dimana dalam jangka panjang dapat digunakan sebagai pertimbangan pemilihan dan penggunaan imunoterapi yang dapat memodulasi ataupun menghambat TGF-  $\beta$ 1 sehingga dapat digunakan untuk mencegah dan mengelola penderita DBD dimasa datang.

## 1.5 Orisinalitas Penelitian

No	Judul	Keterangan
1.	<b>Profile of transforming growth factor beta-1 in patients with dengue haemorrhagic fever</b> Agarwal R, Elbishbishi EA, Chaturvedi UC, Nagar R, Mustafa AS. <sup>13</sup>	Tempat penelitian: India, 1998 Int. J. Exp. Path. 1999,80,143-149 Subyek:79 penderita DBD Hasil : TGF- $\beta$ 1 terdeteksi pada hampir 96% penderita DBD Kadar TGF- $\beta$ 1 terendah ditemukan pada DD Kadar TGF- $\beta$ 1 tertinggi pada DBD derajat IV

- 
2. **Plasma levels of tumor necrosis factor alpha and transforming growth factor beta-1 in children with dengue virus infection in French Polynesia.**  
Laur F, Murge B, Deparis X, Roche C, Cassar O, Chungue E <sup>12</sup>
- Tempat penelitian :French Polynesia th 1998  
Trans R Soc Trop Med Hygiene 1998; 92:654-6  
Hasil: pada fase awal perawatan (hari ke 1-3 demam) ditemukan kadar TGF- $\beta$ 1 pada plasma secara bermakna lebih tinggi pada kelompok DBD daripada kelompok demam dengue (DD)
- 
3. **Early Immune Activation in Acute Illness in Related to Development of Plasma Leakage and Disease Severity**  
Green S, Vaughn DW, Kalayanarooj S, Nimmannitya S, Suntayakorn S, Nisalak A, et. All <sup>16</sup>
- Tempat penelitian :Thailand, 1999  
The Journal of Infectious Diseases. 1999;179:755-62  
Hasil : Kadar sTNF reseptor yang diukur 2 hari sebelum defervescence pada penderita DBD berkorelasi positif dengan Indeks Efusi Pleura.
- 
4. **Transforming Growth Factor  $\beta$  Induces Vascular Endothelial Growth Factor Elaboration from Pleural Mesothelial Cells in Vivo and in Vitro**  
Gary Lee YC, Melkeneker Dee, Philip J, Thompson <sup>17</sup>
- Tempat penelitian :New Zealand, 2001  
Am J Respir Crit Care Med Vol 165.pp88-94,2002  
Hasil: TGF- $\beta$  meningkatkan produksi VEGF dari sel mesothelial pleura kelinci secara in vivo dan in vitro VEGF cairan pleura secara signifikan berhubungan dengan volume cairan pleura
- 
5. **Faktor Hemostasis dan Faktor Kebocoran Vaskular sebagai Faktor Diskriminan untuk memprediksi syok pada DBD.**  
Setiati TE <sup>6</sup>
- Tempat penelitian : Semarang, 2003  
Disertasi, UNDIP 2004, Indonesia  
Hasil: Faktor hemostasis PT, APTT, Fibrinogen, ATIII, D-dimer, PC, PS total, PS bebas, F1+2, Trombosit terbukti sebagai faktor diskriminan untuk memprediksi syok pada DBD pada pengamatan hari ke-0 (demam hari ke-4), 1 (demam hari ke-5), dan 2 (demam hari ke-7)  
Faktor kebocoran vaskuler PEI, Albumin, Protein total, dan Ht terbukti sebagai faktor diskriminan untuk memprediksi syok pada DBD pada pengamatan hari ke-0 dan 2
-



## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Demam Berdarah Dengue**

##### **2.1.1 Etiologi Demam Berdarah Dengue**

Demam berdarah dengue adalah penyakit yang disebabkan oleh virus dengue yang termasuk kelompok B arthropoda borne virus (Arboviruses), genus flavivirus, famili flaviviridae dan mempunyai 4 jenis serotype yaitu : DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4. Serotype DEN-3 merupakan serotype yang dominan dan menyebabkan manifestasi klinis yang berat.<sup>18</sup>

##### **2.1.2 Diagnosis Demam Berdarah Dengue**

Infeksi virus dengue dapat bersifat asimtomatik atau simtomatik berbentuk *undifferentiated fever*, demam dengue, demam berdarah dengue atau sindrom syok dengue. Gambaran klasik demam berdarah dengue ditandai oleh 4 gejala utama yaitu demam tinggi, manifestasi perdarahan, hepatomegali tanpa atau disertai renjatan, dan dua kelainan laboratorium utama yaitu trombositopenia ( $< 100.000/mm^3$ ) dan hemokonsentrasi yang dapat dilihat peningkatan hematokrit sesuai umur dan jenis kelamin  $> 20\%$  dibandingkan standar atau penurunan hematokrit  $\geq 20\%$  setelah mendapat pengobatan cairan. Bila ditemukan

anemia atau perdarahan yang berat, efusi pleura dan atau adanya hipoalbuminemi, menandakan adanya kebocoran plasma.<sup>18,19</sup>

Pada kasus-kasus yang berat, kondisi penderita dapat berubah secara tiba-tiba, di mana antara hari keempat sampai keenam sakit dapat terjadi tanda-tanda kegagalan sirkulasi dan penderita masuk kedalam fase syok. Nyeri perut akut sering dikeluhkan sesaat sebelum terjadinya syok. Gejalanya diawali dengan denyut nadi yang cepat dan lemah dengan tekanan nadi yang menyempit ( $\leq 20$  mmHg), hipotensi, kulit teraba dingin dan lembab dan penderita jadi gelisah.<sup>19,20</sup>

WHO tahun 1999 membagi menjadi empat kategori menurut derajat berat penderita sebagai berikut :<sup>19</sup>

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 yang 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 tekanan darah yang tidak dapat diukur.

Diagnosis pasti DBD ditegakkan melalui pemeriksaan serologi dan isolasi virus. Diantara beberapa uji serologi, pemeriksaan *hemagglutination inhibition* (HI) adalah uji yang paling lazim digunakan sebagai gold standard.<sup>20,21</sup>

Pemeriksaan kadar hemoglobin, jumlah leukosit dan hitung jenis serta jumlah trombosit, pada awal penyakit bertujuan untuk meramalkan datangnya fase kritis yaitu saat penurunan suhu (*time of fever defervescence*) yang merupakan waktu perpindahan dari fase demam (hari ke 0-3 hari demam) ke fase syok (hari ke 4-6 hari demam).<sup>12</sup>

### **2.1.3 Patogenesis DBD**

Beberapa teori telah dikemukakan untuk menerangkan patogenesis DBD yaitu teori virulensi virus dan imunopatologi, yaitu hipotesis infeksi sekunder heterolog. Teori lainnya adalah teori endotoksin, mediator, apoptosis, genetik, dan teori endotel.<sup>8,10,12</sup>

Virulensi virus berperan melalui kemampuan virus untuk menginfeksi lebih banyak sel, membentuk virus progenik, menyebabkan reaksi inflamasi berat dan menghindari respon imun mekanisme efektor.<sup>11</sup>

Penelitian terakhir memperkirakan bahwa terdapat adanya perbedaan jenis 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 berlebihan dan memberikan aspek yang berbeda.<sup>9,11</sup>

Data epidemiologi molekuler mendukung perbedaan virulensi sebagai salah satu perbedaan derajat DBD. Serotipe Den-2 sering menyebabkan syok dan DEN-3 sering dapat diisolasi dari DBD berat dibandingkan dengan DEN-1 dan Den-4.<sup>9,18</sup>

Derajat berat infeksi dengue juga dihubungkan dengan tingginya titer viremia dimana pada SSD didapatkan titer 100 – 100.000 kali lebih tinggi daripada DD.<sup>6</sup>

Sel endotel kapiler diasumsikan berperan dalam patogenesis DBD dan mulai banyak diteliti secara *in vitro*. Hal ini berdasarkan kenyataan bahwa pada DBD terjadi trombositopenia dan kebocoran vaskuler, yang merupakan hal patognomonis dan keadaan ini berkaitan dengan integritas sel endotel yang terganggu.<sup>10,12</sup>

Patogenesis DBD sampai saat ini masih belum memuaskan dan terus diperdebatkan. Penelitian-penelitian di bidang patogenesis ini tetap merupakan sesuatu tantangan di masa datang. Dari teori-teori yang sudah ada, dapat dipahami 2 perubahan penting yang terjadi pada DBD yaitu meningkatnya permeabilitas vaskular akibat disfungsi endotel yang menyebabkan terjadinya kebocoran vaskular, hipovolemia, syok dan abnormalitas sistim hemostasis akibat dari adanya vaskulopati, trombositopenia, dan koagulopati yang menimbulkan adanya manifestasi perdarahan.<sup>10</sup>

#### 2.1.4 Kebocoran Vaskuler Pada DBD

Kebocoran plasma yang luas ke dalam berbagai rongga serous dalam tubuh dapat menyebabkan terjadinya syok dan kematian. Diperkirakan kebocoran plasma ini lebih akibat adanya perubahan permeabilitas dinding pembuluh darah daripada karena kerusakan struktur sel-sel endotel.<sup>22-24</sup>

Virus dengue yang menginfeksi sel-sel endotel memicu produksi berbagai sitokin dan kemokin seperti IL-6, IL-8 dan RANTES. Di samping itu virus dengue juga mampu mengaktifkan sistem komplemen yakni dilepaskannya C3a dan C5a yang merupakan anafilatoksin kuat dalam meningkatkan permeabilitas vaskuler serta menginduksi ekspresi molekul adhesi seperti ICAM-1, *E-selektin*, vWF, *P-selektin* dan sVCAM-1. Peningkatan sVCAM-1 ditemukan pada anak dengan berbagai derajat berat infeksi dengue akut. Kadar sVCAM-1 plasma secara bermakna ditemukan lebih tinggi pada DBD derajat berat, terutama fase akut dibanding fase penyembuhan. Peningkatan kadar sVCAM-1 ini merefleksikan adanya aktivasi endotel yang terlibat dalam terjadinya peningkatan permeabilitas vaskuler.<sup>25</sup>

Ekspresi ICAM-1 bersama dengan IL-8 dan RANTES akan meningkatkan adhesi sel-sel polimorfonuklear dan sel-sel mononuclear yang selanjutnya akan menyebabkan meningkatnya permeabilitas pembuluh darah dan pelepasan thrombomodulin, yang merupakan

petanda dari kerusakan sel-sel endotel.<sup>10,24</sup> Ekspresi ICAM-1 pada endotel akibat induksi IL-6 ternyata dihambat oleh TGF- $\beta$ 1.<sup>26</sup>

Virus dengue yang menginfeksi sel endotel juga akan meningkatkan produksi *nitric oxide* (NO) dan mengaktivasi *platelet activating factor* (PAF). NO berfungsi sebagai vasodilator, menghambat adhesi trombosit, aktivasi agregasi dan mengekspresikan P-selectin trombosit sedangkan PAF berfungsi sebagai vasokonstriktor. Aktivasi PAF menyebabkan keluarnya *thromboxan A<sub>2</sub>* dari trombosit dan mengakibatkan agregasi trombosit.<sup>23</sup>

Dalam kaskade sitokin pada DBD yang diajukan oleh Chaturvedi dkk menerangkan peran NO sebagai radikal bebas dalam meningkatkan permeabilitas vaskular pada DBD.<sup>27</sup>

## **2.2 Transforming Growth Factor-Beta 1 (TGF- $\beta$ 1)**

*Transforming growth factor- beta 1* adalah sitokin polipeptida multifungsional yang disekresikan oleh berbagai sel dalam tubuh termasuk makrofag, sel *natural killer* (sel NK), *lymphokine activated killer cells*, sel B, sel CD4 dan sel CD8. Ekspresi TGF- $\beta$ 1 dipicu oleh adanya infeksi atau keadaan hipoksia dan iskemia jaringan atau sel. Sitokin ini mempunyai efek immunomodulator multipel pada berbagai sel target, menghambat proliferasi sel T dan sel B, menjadi antagonis sitokin proinflamasi seperti *tumor nekrosis faktor - $\alpha$*  (TNF-  $\alpha$ ) dan interferon - $\gamma$  (IFN - $\gamma$ ) serta menghambat induksi reseptor IL-1 dan IL-2 sehingga sel-sel tidak responsif terhadap sitokin ini. TGF- $\beta$ 1 dapat berperan sebagai sitokin proinflamasi ataupun

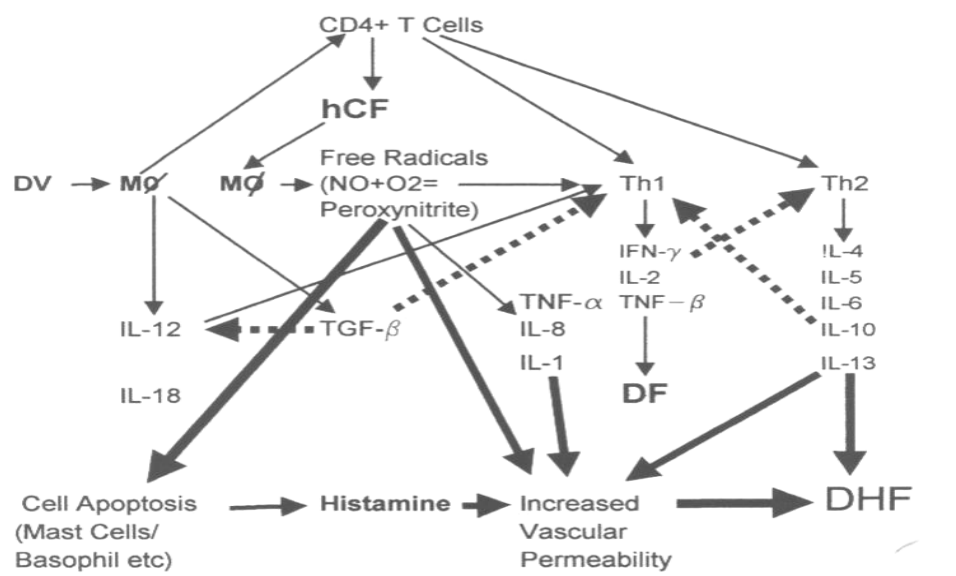
sebagai sitokin antiinflamasi. Pada fase akut suatu penyakit TGF- $\beta$ 1 menginduksi sekresi IL-1 $\alpha$  dan TNF- $\alpha$  yang akan mengontrol perjalanan penyakit tersebut. Namun TGF- $\beta$ 1 juga menurunkan produksi radikal bebas, menghambat ekspresi reseptor dan fungsi IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-2, dan TNF- $\alpha$ , menghambat sitokin yang diproduksi Th<sub>1</sub> dan meningkatkan produksi sitokin Th<sub>2</sub> seperti IL-10.<sup>27,28</sup>

In vivo TGF - $\beta$ 1 menghambat adhesi sel T dan netrofil pada sel-sel endotelial, menghambat aktivasi makrofag dan mengatur ekspresi MHC kelas II pada makrofag. TGF- $\beta$ 1 dapat mengatur ekspresi molekul adhesi, menjadi kemotaktik yang kuat bagi sel lain yang terlibat dalam respons imun dan sebaliknya bisa menghambat bila mereka sudah diaktifkan.<sup>17,27</sup>

### **2.2.1 Profile TGF- $\beta$ 1 pada DBD**

Meskipun banyak teori yang sudah dikemukakan, patogenesis DBD sampai saat ini belum memuaskan dan terus diperdebatkan. TGF- $\beta$ 1 adalah salah satu sitokin yang diduga mempunyai peran pada patogenesis DBD. Sitokin ini disekresikan oleh berbagai sel dalam tubuh termasuk makrofag, sel *natural killer* (sel NK), *lymphokine activated killer cells*, sel B, sel CD4 dan sel CD8 akibat infeksi virus dengue. Chaturvedi dkk dalam kaskade sitokin pada DBD menyatakan adanya pergeseran respons sel T, dimana respons Th<sub>1</sub> terjadi pada kasus DBD yang ringan sementara respons Th<sub>2</sub> dianggap bertanggungjawab terhadap kasus DBD yang berat. Pergeseran dari Th<sub>1</sub> ke Th<sub>2</sub> diatur oleh kadar relatif IFN- $\gamma$  dan IL-10 serta antara IL-12

dan TGF- $\beta$ , yang menunjukkan hubungan yang berkebalikan pada penderita DD. Hal ini diperkuat oleh kepustakaan lain yang mengatakan bahwa kadar TGF- $\beta$  berhubungan dengan keparahan penyakit dan berbanding terbalik dengan kadar IL-12. TGF- $\beta$  merupakan regulator negatif sel Th<sub>1</sub>, dimana ia menghambat aktivasi antigen spesifik dan sekresi sitokin oleh sel Th<sub>1</sub>. Sel Th<sub>2</sub> bukan merupakan subjek supresi dari TGF- $\beta$ . Sekresi sitokin sel Th<sub>2</sub> menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular. Hal ini menjelaskan bahwa respons Th<sub>2</sub> dominan pada SSD, sementara respons Th<sub>1</sub> sepertinya mencegah terjadinya kasus DBD yang berat.<sup>27</sup>



Gambar 1. Kascade sitokin pada DBD. Sumber: Chaturvedi, Elbishbishi, Agarwal et. al.<sup>27</sup>

TGF- $\beta$  menghambat adhesi sel T dan neutrofil pada endotel, menghambat aktivasi makrofag dan menyebabkan *downregulation* ekspresi MHC kelas II pada makrofag, yang akan mengontrol sintesis



dan degradasi matriks ekstraseluler pada seluruh jenis sel. TGF- $\beta$ 1 memiliki berbagai peran dalam keadaan yang berbeda-beda, sehingga penting untuk mengetahui kadar serum TGF- $\beta$ 1 dan TGF- $\beta$ 1-mRNA pada sel mononuklear darah tepi penderita DBD. Hasil penelitian menunjukkan hubungan langsung antara kadar TGF- $\beta$ 1 dalam serum dan durasinya dengan tingkat keparahan dengue.<sup>14</sup>

Penelitian di India pada 79 penderita yang terinfeksi virus dengue, baik tingkat keparahan penyakit maupun durasi sakit berkaitan dengan kadar TGF- $\beta$ 1. Kadar TGF- $\beta$ 1 terendah terdeteksi pada penderita demam dengue dan kadar TGF- $\beta$ 1 tertinggi terdeteksi pada penderita DBD derajat IV. Yang menarik, pada penderita demam dengue kadar maksimum TGF- $\beta$ 1 terjadi pada hari ke 4-8 dan menurun secara bermakna mulai hari ke-9 sakit tetapi pada penderita DBD, sitokin ini terdeteksi pada hari ke-4 sakit dan secara bertahap menunjukkan nilai yang terus meningkat dari hari-ke hari serta mencapai kadar puncak sesudah hari ke-9 sakit.. Pada penelitian ini tidak ditemukan perbedaan bermakna kadar TGF- $\beta$ 1 antara penderita DBD derajat I dan II. Hasil ini menunjukkan adanya kaitan antara kadar TGF- $\beta$ 1 dengan tingkat keparahan dan durasi sakit penderita infeksi dengue.<sup>15</sup>

### **2.2.2 TGF- $\beta$ 1, VEGF dan Efusi Pleura**

Vascular endothelial growth factor (VEGF) adalah glikoprotein proangiogenik yang berfungsi meningkatkan proliferasi,

migrasi, dan survival pada sel endotel serta merupakan *inducer* kuat pada permeabilitas vaskuler, menstimulasi vasodilatasi dan menginduksi *fenestra* pada sel endotel secara *in vitro* dan *in vivo*. VEGF adalah sitokin yang dikenal mempunyai kemampuan yang poten untuk memacu kebocoran vaskuler. Hal ini turut berperan terhadap kebocoran plasma dan protein pada rongga vaskuler.<sup>29-31</sup>

Ekspresi VEGF dipicu oleh berbagai faktor. Faktor perangsang utama adalah hipoksia jaringan/sel sedangkan faktor lainnya adalah stimulasi pejamu seperti estrogen, *nitric oxide* (NO) dan berbagai sitokin serta variasi faktor pertumbuhan diantaranya *fibroblast growth factor-4*, PDGF, *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), *epidermal growth factor* (EGF), *transforming growth factor beta* (TGF- $\beta$ ), *keratinocyte growth factor*, *interleukin* (IL)-6, IL-1 $\beta$  dan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1).<sup>29</sup>

Vascular endothelial growth factor mempunyai 3 jenis reseptor yaitu VEGFR-1, VEGFR-2 dan VEGFR-3. VEGF-1 diekspresikan hampir pada semua sel endotel, monosit dan makrofag. VEGF-2 terdistribusi pada kapiler, pembuluh darah dan endokardium, meningkat ekspresinya dengan rangsangan hipoksia dan berperan utama pada regulasi permeabilitas vaskuler. VEGFR-3 hanya ditemukan pada sel endotel saluran limfe dewasa dan mempunyai peran pada limfangiogenesis.<sup>29,30</sup>

Pada penelitian di New Zealand tahun 2002 menunjukkan bukti terbaru bahwa TGF- $\beta$ 1 dapat menstimulasi akumulasi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dalam pleura yang berhubungan dengan timbulnya efusi pleura yang luas pada kelinci. VEGF meningkatkan permeabilitas vaskuler dan memainkan peran penting dalam pembentukan efusi pleura. Penelitian tersebut menunjukkan pula bahwa sel mesotelial merupakan sumber VEGF yang penting di dalam pleura dan produksi VEGF sel mesotelial meningkat bergantung pada dosis setelah stimulasi oleh TGF- $\beta$ 1. Makin tinggi dosis TGF- $\beta$ 1 yang disuntikkan pada cavum pleura kelinci makin tinggi produksi VEGF dan hal ini berhubungan dengan timbulnya efusi pleura yang luas.<sup>17</sup>

### **2.3 VEGF pada DBD**

Beberapa penelitian telah menyatakan peran VEGF dalam kebocoran vaskuler pada DBD akibat peningkatan permeabilitas vaskuler yaitu peran dari induksi virus dengue yang menyebabkan perubahan permukaan dan ekspresi soluble VEGF reseptor-2<sup>29</sup> dan peran PAF serta sintesa *nitric oxide* (NO) dalam menginduksi VEGF.<sup>30</sup>

Pada penelitian di Taiwan tahun 2001 pada 39 penderita demam dengue dan 14 penderita DBD menunjukkan hubungan signifikan antara peningkatan VEGF plasma dan peningkatan D-dimer plasma, yang menegaskan bahwa aktivasi sistem fibrinolisis mungkin berperan pada

produksi VEGF pada penderita DBD<sup>31</sup> tetapi penelitian di Thailand tahun 2006 pada 31 penderita demam dengue dan 37 penderita DBD menyatakan bahwa kebocoran plasma pada penderita DBD tidak dapat diterangkan oleh peningkatan kadar VEGF selama fase kritis.<sup>32</sup>

## **2.4 Efusi Pleura pada DBD**

Efusi pleura terjadi pada fase kebocoran plasma. Efusi pleura yang terjadi dapat menurunkan keluhan dada dan menurunkan kapasitas residual fungsional yang bertanggungjawab pada kejadian hipoksemia dan meningkatkan kerja napas. Manifestasi klinis yang ditimbulkan oleh efusi pleura pada DBD berupa problem respirasi sangat bergantung kepada jumlah cairan dan adanya penyulit lain parenkim paru akibat dari proses imunopatologi penyakit DBD yakni edema paru maupun *acute respiratory distress syndrome (ARDS)*.<sup>33,34</sup>

Efusi pleura yang sedikit tidak menimbulkan gejala (asimtomatik). Namun dalam jumlah yang besar penderita akan tampak gelisah, takipnu, batuk-batuk, sesak napas yang berkurang dengan perubahan posisi. Pada pemeriksaan dada didapatkan suara napas melemah, *stem fremitus* melemah, perkusi yang pekak didaerah efusi, gerak napas yang tertinggal akibat ekskursi dada yang berkurang pada sisi yang terdapat efusi.<sup>34</sup>

### **2.4.1 Pemeriksaan Radiologi Pada DBD**

Dengan pemeriksaan foto rontgen dada akan tampak adanya penimbunan cairan dalam cavum pleura yang disebut efusi pleura. Pada

penderita DBD efusi ini dapat terjadi pada hemithoraks kanan atau kedua hemithoraks bila berat. Namun demikian tidak pernah terjadi efusi pleura kiri saja. Pada pemeriksaan foto rontgen dada posisi *right lateral decubitus* ( RLD ) akan tampak adanya cairan pleura 50-100 cc sedangkan pada posisi *anteroposterior supine* ( AP-supine ), efusi pleura akan terlihat bila jumlah cairan lebih dari 300 cc.<sup>35,36</sup>

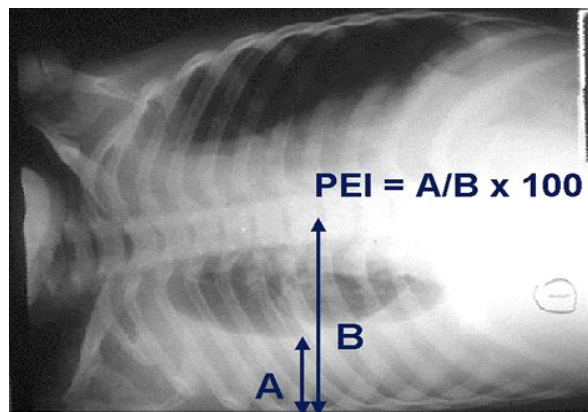
Untuk mendapat hasil yang baik pada DBD dibuat posisi Pada Pemeriksaan foto rontgen dada posisi AP-supine, efusi pleura tampak sebagai garis putih opak yang sejajar dinding dada sedangkan pada posisi RLD, efusi pleura terlihat sebagai garis putih melengkung yang sejajar dinding dada pada sisi yang terletak di bawah. Foto dalam posisi tegak tidak dipakai dalam diagnosis demam berdarah dengue karena efusi pleura yang minimal tidak akan terlihat dengan cara ini.<sup>36</sup>

Secara ultrasonografi cairan akan terlihat sebagai daerah yang echolucent (hitam), sehingga efusi pleura akan terlihat sebagai daerah hitam dengan batas tegas.<sup>37</sup>

Untuk memantau perjalanan penyakit DBD atau untuk evaluasi terapi pada DBD kadangkala dilakukan foto rongtсен dada lebih dari satu kali pada seorang penderita. Radiasi dari foto rongtсен dada yang diterima pasien tidak akan mengakibatkan dampak yang merugikan bagi tubuh manusia karena dosis radiasi yang diberikan pada setiap foto rongtсен dada adalah sebesar 4 milirem dan dosis radiasi kurang dari 100 milirem per tahun tidak mengakibatkan perubahan-perubahan yang merugikan pada tubuh manusia.<sup>38</sup>

## 2.4.2 Indeks Efusi Pleura

Secara klinis penilaian adanya dan derajat berat efusi pleura adalah dalam bentuk indeks efusi pleura (IEP) yaitu perbandingan dalam persen antara lebar efusi pleura dan lebar hermitoraks pada posisi *right lateral decubitus* (RLD).<sup>31</sup> Rumus perhitungan IEP adalah  $A/B \times 100\%$ .<sup>36,39</sup>

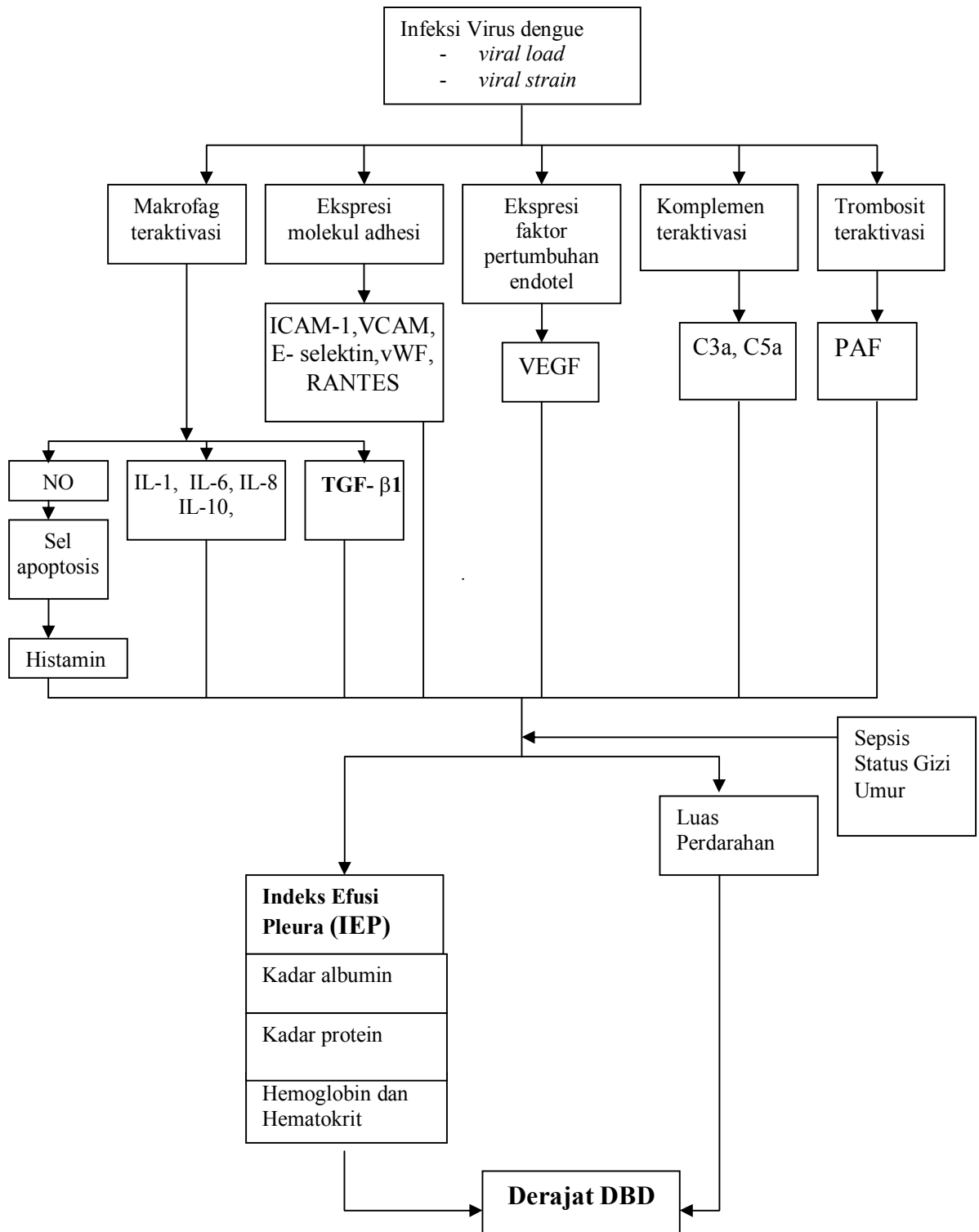


Gambar 2. Perhitungan Indeks Efusi Pleura. Sumber: Vaughn, Green, Kalayanarooj, et al.<sup>39</sup>

Penelitian di Thailand tahun 1997 terhadap penderita SSD didapatkan efusi pleura pada 84 % (22 di antara 26 SSD) dengan rata-rata IEP 14,1 %.<sup>39</sup> Penelitian di Indonesia terhadap 76 kasus dengan SSD menemukan efusi pleura di paru kanan pada 75 % kasus dengan pemeriksaan foto rongtzen dada anteroposterior (AP).<sup>36</sup> Penelitian di Semarang tahun 2004, efusi pleura di dapatkan pada 80,3 % sindroma syok dengue dan 39,7 % DBD tanpa syok, pada pemeriksaan foto rongtzen dada RLD. Rata-rata IEP pada peneltian ini 18,29% (SSD) dan 4,75% (non SSD). IEP > 6 % mempunyai resiko syok pada DBD 13,86 kali .<sup>6</sup>

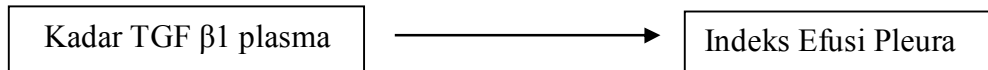
Dari beberapa penelitian dapat disimpulkan bahwa efusi pleura mempunyai peranan penting dan berhubungan bermakna dengan terjadinya syok dan mortalitas. Dengan demikian IEP dan efusi pleura mutlak diperiksa dan dipergunakan dalam pemantauan perjalanan DBD untuk menentukan sikap dalam pengelolaan DBD.<sup>6,36,37</sup>

## 2.5. Kerangka Teori





## 2.6. Kerangka Konseptual



## 2.7. Hipotesis

Terdapat korelasi kadar TGF-β1 plasma dengan indeks efusi pleura penderita DBD pada hari pengamatan ke-0 dan ke-2.

## 2.8. Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini variabel-variabel pengganggu tidak diperiksa karena alasan:

1. Penelitian-penelitian sebelumnya telah menyatakan bahwa peran VEGF terhadap kebocoran vaskuler pada DBD masih belum jelas hal ini dapat disebabkan oleh sifat polimorfism dari VEGF sendiri dan juga terbentuknya cairan pleura lebih disebabkan karena produksi lokal di rongga pleura dibandingkan pengaruh sistemik.<sup>17,31</sup>
2. IL-1, IL-6, IL-8, NO dan PAF dilaporkan menginduksi produksi VEGF pada lapisan membran sel lainnya. Akan tetapi faktor tersebut tidak konsisten menginduksi VEGF seperti pada TGF-β1.<sup>17,27</sup>

## **BAB 3**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Ruang Lingkup Penelitian**

SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUP dr. Kariadi / FK UNDIP Semarang.

#### **3.2 Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di Ruang Perawatan IRNA C (Infeksi), HND dan PICU, laboratorium BIOTEK dan laboratorium RS Dr. Kariadi, Semarang. Penelitian dilakukan sejak bulan Juli 2005 sampai dengan Juli 2006.

#### **3.3 Rancangan Penelitian**

Penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*.

#### **3.4 Populasi dan Sampel Penelitian**

##### **3.4.1 Populasi Penelitian**

1. Populasi target adalah semua pasien anak yang menderita DBD.
2. Populasi terjangkau adalah semua pasien DBD berumur 3 – 14 tahun yang dirawat di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS. Dr. Kariadi Semarang selama kurun waktu penelitian.

##### **3.4.2 Sampel Penelitian**

Populasi terjangkau dengan kriteria sebagai berikut :

1. Kriteria Inklusi
  - Pasien DBD derajat I-IV atas dasar kriteria WHO (th 1999) yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan serologis ELISA.

Hasil pemeriksaan serologis dinyatakan positif bila titer IgM atau IgG > 1. Infeksi primer bila rasio IgM terhadap IgG >1 dan infeksi sekunder bila rasio IgM terhadap IgG < 1

- Umur 3-14 tahun.
- Orang tua bersedia mengikuti penelitian sampai selesai dan menandatangani *informed consent*.

## 2. Kriteria Eksklusi

- Penderita dengan gizi buruk dan sepsis.
- Pemeriksaan darah tidak lengkap.

### 3.5 Besar Sampel

Besar sampel dihitung berdasar rumus besar sampel untuk penelitian analitik korelatif. Rumus perhitungan sampel yang digunakan:

$$N = \left\{ \frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln \left[ \frac{(1+r)}{(1-r)} \right]} \right\}^2 + 3$$

Dengan:

$\alpha$  = kesalahan tipe I, ditetapkan 5%, sehingga  $Z\alpha = 1,96$

$\beta$  = kesalahan tipe II, ditetapkan 20%, sehingga  $Z\beta = 0,842$

$r$  = nilai korelasi = 0,4

Maka besar sampel minimal 47 subyek.

### 3.6 Cara Sampling

Semua pasien yang memenuhi kriteria penelitian diambil sebagai sampel sampai jumlah memenuhi minimal jumlah sampel (*consecutive sampling*).

### 3.7 Variabel Penelitian

#### 3.7.1 Variabel Independen

Kadar TGF-  $\beta_1$  plasma hari ke-0 dan ke-2

#### 3.7.2 Variabel Dependen

Indeks efusi pleura (IEP) hari pengamatan ke-0 dan ke-2

#### 3.7.3 Variabel Pengganggu

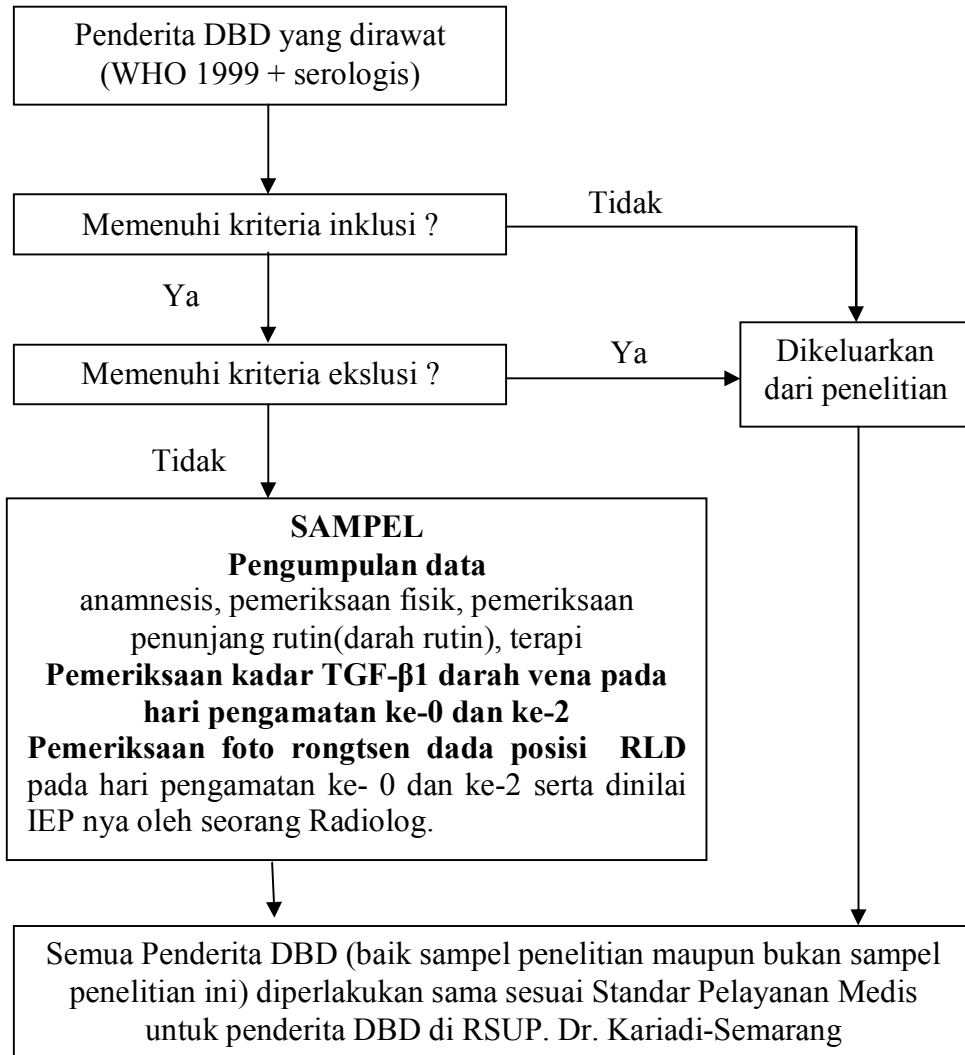
VEGF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, NO, PAF serta *viral load* dan *viral strain*.

### 3.8 Definisi Operasional

No	Variabel	Pengkategorian	Skala
1.	Kadar TGF- $\beta_1$ plasma	kadar TGF- $\beta_1$ yang diperiksa pada sampel darah vena penderita DBD yang diambil pada hari ke- 0 dan ke-2, diperiksa dengan alat <i>micrroplate reader</i> , dinyatakan dengan satuan pg/ml. <sup>40</sup>	numerik
2.	Indeks efusi pleura (IEP)	perbandingan antara tinggi efusi pleura dengan distansia hemithorax pada posisi <i>right lateral decubitus</i> (RLD) dikalikan 100% IEP= A/B X 100% A = tinggi efusi pleura pada posisi RLD B = distansia hemithorax pada posisi RLD	numerik
3.	Derajat DBD	ditentukan pada saat pasien masuk ke rumah sakit berdasarkan kriteria WHO 1999: Derajat I : demam yang disertai gejala konstitusional yang tidak khas, satu-satunya manifestasi perdarahan adalah uji torniquet positif.	nominal

		<p>Derajat II : derajat I, disertai perdarahan spontan pada kulit atau perdarahan yang lain.</p> <p>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</p> <p>Derajat IV : renjatan (syok) berat dengan nadi yang tidak dapat diraba, tekanan darah yang tidak dapat diukur.</p> <p>Non SSD : DBD derajat I dan II</p> <p>SSD : DBD derajat III dan IV</p>	
--	--	--	--

### 3.9 Alur Penelitian



### 3.10 Pengambilan dan pemeriksaan sampel darah

No	Waktu pengambilan	Macam dan ukuran tabung	Macam tes	Tempat analisis
1	Inklusi hari ke-0	5 cc EDTA	Serologi TGF $\beta$ -1 Hb,Ht,lekosit, trombosit	Lab BIOTEK Lab BIOTEK Lab RSDK
2	Inklusi hari ke-2	5 cc EDTA	TGF $\beta$ -1 Hb,Ht,lekosit, trombosit	Lab BIOTEK Lab RSDK Lab BIOTEK

### 3.11 . Manajemen dan Analisis Data

Data yang terkumpul diperiksa kelengkapan data, selanjutnya dilakukan *cleaning*, *coding*, tabulasi dan *entry* data. Untuk variabel yang berskala kategorial seperti jenis kelamin dinyatakan dalam distribusi frekuensi dan persen.

Uji hipotesis *Spearman* digunakan untuk mengetahui korelasi antara kadar TGF- $\beta$ 1 plasma dan indeks efusi pleura pada hari pengamatan ke- 0 dan ke- 2 karena distribusi data tidak normal. Uji beda untuk mengetahui perbedaan rerata kadar TGF- $\beta$ 1 antara DBD tanpa syok dan SSD pada pengamatan hari ke 0 dan ke 2 menggunakan uji *Mann-Whitney* karena distribusi data tidak normal. Uji statistik dianggap bermakna apabila nilai  $p \leq 0,05$ . Uji statistik menggunakan program SPSS for Window v. 15,0.

### 3.12 Etika Penelitian

Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian utama yang berjudul Hubungan Disfungsi Endotel dengan Gangguan Hemostasis pada Sindroma Syok Dengue dimana penelitian utama telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran UNDIP dan RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan nomer *ethical clearance* 06/EC/FK/RSDK/2001.

Persetujuan untuk diikutsertakan dalam penelitian dimintakan dari orang tua penderita dalam bentuk tanda tangan pada lembar *informed consent* dan pasien boleh mengundurkan diri.

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan foto rontgen dada sebanyak 2 kali dimana masing-masing dosis radiasi yang diberikan adalah 4 milirem sehingga dosis total radiasi adalah 8 rem. Dosis radiasi kurang dari 100 milirem per tahun tidak mengakibatkan perubahan-perubahan yang merugikan pada tubuh manusia.<sup>38</sup>



**BAB 4**  
**HASIL PENELITIAN**

Pada periode penelitian didapatkan 81 anak yang didiagnosis menderita DBD berdasarkan kriteria WHO tahun 1999 dan hasil pemeriksaan serologi. Walaupun demikian hanya 64 kasus yang memenuhi syarat penelitian. Dari 64 kasus didapatkan 44 kasus non SSD dan 20 kasus SSD. Data karakteristik penderita berdasarkan derajat DBD selanjutnya ditampilkan pada tabel 1.

**Tabel 1.** Karakteristik penderita berdasarkan derajat DBD.

Kondisi fisik	Derajat DBD		<i>p</i>
	DBD Non SSD n = 44	SSD n = 20	
Umur (tahun)	7,134 (2,4252)	7,450 (3,1284)	0,661*
Kategori umur (tahun)			
• 3 – 6	21 (47,7%)	8 (40,0%)	0,744‡
• 7 – 10	19 (43,2%)	9 (45,0%)	
• 11 – 14	4 (9,1%)	3 (15%)	
Status Gizi			
• Gizi kurang	21 (56,8%)	10 (58,8%)	0,073‡
• Gizi baik	17 (37,8%)	3 (17,6%)	
• Gizi lebih	2 (5,4%)	2 (11,8%)	
• Obesitas	0 (0%)	2 (11,8%)	
Jenis Kelamin			
• Laki-laki	11 (25%)	10 (50%)	0,048§
• Perempuan	33 (75%)	10 (50%)	

\* Uji t tidak berpasangan

§ Uji  $\chi^2$

‡ Uji Fisher's Exact

Data pada tabel 1 menunjukkan bahwa rerata umur penderita pada kelompok SSD sedikit lebih tua dibanding penderita kelompok non SSD, akan tetapi secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna ( $p=661$ ). Rerata umur anak adalah 7,29 tahun ( $SD \pm 2,75$ ).

Berdasarkan kategori umur pada kelompok penderita non SSD dan SSD kategori umur 3-6 tahun dan 7-10 tahun mempunyai jumlah yang hampir sama dan kategori umur yang paling sedikit adalah 11-14 tahun.

Pada tabel 1 tampak bahwa sebagian besar penderita dengan SSD adalah berstatus gizi kurang 10 (58,8%), demikian juga pada penderita non SSD sebagian besar memiliki status gizi kurang 21 (56,8%). Secara statistik perbedaan tersebut adalah tidak bermakna ( $p=0,073$ ).

Pada tabel 1 terdapat perbedaan distribusi berdasarkan jenis kelamin antara kelompok penderita non SSD dengan kelompok penderita SSD ( $p = 0,048$ ).

Diagnosis DBD ditegakkan berdasarkan kriteria WHO tahun 1999 yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan serologis *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) terhadap imunoglobulin spesifik virus dengue yaitu IgM dan IgG. Dari hasil pemeriksaan serologi ELISA didapatkan 4 kasus infeksi primer dan 60 kasus infeksi sekunder dengue.

Karakteristik pemeriksaan laboratorium dan IEP pada penderita DBD ditampilkan pada tabel 2.

**Tabel 2.** Karakteristik hasil laboratorium dan IEP penderita DBD.

Hasil laboratorium dan IEP	Status DBD		<i>p</i>
	DBD Non SSD n = 44	SSD n = 20	
Hemoglobin (g/dl)hr0	12,997 ± 1,624	12,089 ± 2,884	0,234*
Hemoglobin(g/dl) hr2	12,407 ± 1,281	11,411 ± 1,597	0,008*
Hematokrit(%) hr0	38,346 ± 5,092	35,989 ± 8,431	0,385†
Hematokrit(%) hr2	36,670 ± 4,158	33,639 ± 4,8933	0,010*
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )hr0	62,846 ± 33,392	50,889 ± 37,486	0,025†
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )hr2	52,946 ± 24,98	88,094 ± 47,463	0,025*
Total protein(g/dl) hr0	5,719 ± 0,988	4,978 ± 0,936	0,005*
Total protein (g/dl)hr2	6,095 ± 0,965	6,122 ± 1,032	0,465†
Albumin(g/dl) hr0	3,419 ± 0,531	3,039 ± 0,661	0,017*
Albumin(g/dl) hr2	3,524 ± 0,436	3,444 ± 0,777	0,127†
IEP(%) hr0	12,224 ± 12,174	18,922 ± 16,517	0,175†
IEP(%) hr2	23,783 ± 13,268	33,506 ± 21,641	0,056*

\* Independent Sample Test

† Mann Whitney

‡ Paired Sample Test

Data pada tabel 2 menunjukkan bahwa rata-rata nilai hemoglobin dan hematokrit pada pengamatan hari ke-0 pada penderita non SSD sedikit lebih tinggi dibandingkan kelompok SSD akan tetapi secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna. Di lain pihak pada penderita SSD rata-rata nilai hemoglobin dan hematokrit pada pengamatan hari ke-2 secara bermakna lebih rendah dibanding penderita non SSD. Pada pengamatan hari ke-0, rata-rata nilai trombosit, total protein dan albumin pada penderita SSD secara bermakna lebih rendah dibanding penderita non SSD. Pada hari pengamatan ke-2 rata-rata jumlah trombosit pada kelompok SSD lebih tinggi secara bermakna dibanding kelompok non SSD(  $p=$

0,025). Rata – rata kadar protein total pada hari pengamatan ke-2 pada kelompok SSD sedikit lebih tinggi dibanding kelompok non SSD tapi perbedaan ini tidak bermakna. Pada hari pengamatan ke-2 kadar albumin pada kelompok SSD sedikit lebih rendah dibanding kelompok non SSD tetapi perbedaan ini tidak bermakna.

Hasil pemeriksaan foto rongtzen dada menunjukkan pada hari pengamatan hari ke-0 maupun ke-2, rata-rata nilai IEP penderita dengan SSD adalah lebih tinggi dibanding non SSD akan tetapi secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna.

Korelasi antara kadar TGF-β1 dengan IEP ditampilkan pada tabel 3. Hasil analisis uji korelasi *Spearman* menunjukkan terdapat korelasi positif yang lemah antara kadar TGF-β1 plasma dengan IEP pada pengamatan hari ke-0 dan ke-2 namun secara statistik tidak bermakna. Analisis *Wilcoxon* menunjukkan perbedaan bermakna IEP antara pengamatan hari ke-0 dan ke-2 sedangkan kadar TGF-β1 plasma antara pengamatan hari ke-0 dan ke-2 tidak berbeda bermakna.

**Tabel 3.** Kadar TGF-β1 plasma dan indeks efusi pleura penderita DBD pada pengamatan hari ke-0 dan ke-2.

<b>Hari pengamatan</b>	<b>TGF-β1 (pg/ml) (rerata ±SD )</b>	<b>IEP (%) (rerata ±SD )</b>	<b>r</b>	<b>p<sup>^</sup></b>
Hr ke-0	45.018 ±9.71	14,47 ±13,67	0,235	0,061
Hr ke-2	49.133 ±36.532	27,06 ±17,31	0,097	0,445
<b>p<sup>ε</sup></b>	0,457	0,000		

<sup>^</sup> uji Spearman

<sup>ε</sup> uji Wilcoxon

Hasil pengukuran kadar TGF- $\beta$ 1 plasma pada kedua kelompok yaitu non SSD dan SSD ditampilkan pada tabel 4.

**Tabel 4.** kadar TGF- $\beta$ 1 plasma dengan derajat DBD pada pengamatan hari ke-0 dan ke-2

TGF- $\beta$ 1 (pg/ml)	Derajat DBD				<i>p</i> <sup>†</sup>
	Non SSD (n=44)		SSD (n=20)		
	Rerata	SD	Rerata	SD	
TGF- $\beta$ 1 <sub>hr0</sub>	46.338,65	10424,92	45.691,13	7.715,12	0.564
TGF- $\beta$ 1 <sub>hr2</sub>	46.752,38	31.938,48	58.448,89	50.303,4	0.617
	p = 0.161		p = 0.601		
Delta TGF- $\beta$ 1	418,60	32401,0	12247,16	49226,68	0.592

<sup>†</sup> Uji Mann-Whitney

Data pada tabel 4 menunjukkan terdapat perbedaan yang tidak bermakna kadar TGF- $\beta$ 1 plasma penderita non SSD dan SSD pada pengamatan hari ke-0 dan ke-2. Berdasarkan perubahan kadar TGF- $\beta$ 1 plasma dari hari ke-0 sampai dengan hari ke-2, pada penderita non SSD relatif sama ( $p=0,161$ ), dilain pihak pada penderita SSD terjadi peningkatan yang tidak bermakna pada kadar TGF- $\beta$ 1 plasma ( $p=0.601$ ). Hasil uji statistik juga menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna pada selisih ( delta ) kadar TGF- $\beta$ 1 plasma penderita non SSD dengan penderita SSD. ( $p=0,592$ ).

Hasil korelasi kadar TGF- $\beta$ 1 plasma dan indeks efusi pleura penderita DBD pada penderita non SSD dan SSD pengamatan hari ke-0 dan ke-2 tampak pada tabel 5.

**Tabel 5.** Kadar TGF- $\beta$ 1 plasma dan IEP penderita non SSD dan SSD pengamatan hari ke-0 dan ke-2.

Hari pengamatan	Korelasi TGF- $\beta$ 1 plasma dan IEP			
	<i>r</i>		<i>p</i>	
	Non SSD	SSD	Non SSD	SSD
Hari ke-0	0,210	0,250	0,172	0,289
Hari ke-2	0,045	0,292	0,770	0,212

Uji korelasi Spearman menunjukkan korelasi positif yang lemah antara kadar TGF- $\beta$ 1 plasma dan IEP penderita non SSD dan SSD pengamatan hari ke-0 dan ke-2 namun secara statistik tidak bermakna.

## **BAB 5**

### **PEMBAHASAN**

Populasi penelitian terdiri dari 64 penderita DBD usia 3-14 tahun berdasarkan kriteria WHO dan hasil pemeriksaan serologi. Dari 64 kasus didapatkan 44 kasus non SSD dan 20 kasus SSD.

Karakteristik penderita pada penelitian ini menunjukkan perbedaan distribusi jenis kelamin yang bermakna antara kelompok penderita non SSD dengan kelompok penderita SSD. Pada kelompok non SSD anak perempuan 3 kali lebih sering dirawat karena DBD dibanding anak laki-laki, sedangkan untuk kejadian syok tidak ada perbedaan pada anak perempuan dan laki-laki. Penelitian di Singapura tahun 1987, melaporkan jumlah kasus laki-laki lebih tinggi daripada perempuan dengan perbandingan 1,9:1<sup>41</sup> sedangkan penelitian di Thailand tahun 1993 anak perempuan 2 kali lebih sering dirawat karena DBD.<sup>42</sup> Di Indonesia pada penelitian tahun 1990, tidak ada perbedaan yang bermakna antara jumlah kasus DBD dan kejadian syok pada laki-laki dan perempuan.<sup>43</sup>

Secara umum umur rerata penderita pada kelompok non SSD dan SSD tidak berbeda. Rerata umur anak adalah 7,29 tahun ( SD $\pm$  2,71 ) dengan umur yang termuda adalah 3 tahun dan umur yang tertua 14 tahun. Umur tersebut termasuk dalam rentang usia angka kejadian DBD tertinggi pada anak, yang juga didapatkan oleh peneliti-peneliti sebelumnya.<sup>44-46</sup> Penelitian di Singapura tahun 1987 dan Thailand tahun 1993, umur penderita SSD adalah lebih muda dibanding DBD tanpa syok. Hal ini kemungkinan terjadi karena pembuluh darah

pada anak, masih dalam pertumbuhan, lebih permeabel dan mudah terjadi kebocoran, sehingga lebih memungkinkan terjadinya syok.<sup>46</sup>

Pada penelitian ini status gizi sebagian besar penderita SSD dan non SSD adalah gizi kurang tetapi perbedaan tersebut adalah tidak bermakna. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian lain yang menyatakan anak dengan gizi lebih memiliki resiko 3 kali lebih besar menderita DBD berat dibanding dengan anak normal. Secara teoritis, status gizi mempengaruhi derajat klinis DBD dimana menurut teori nutrisi dan teori imunologi menyatakan bahwa pada gizi yang baik mempengaruhi peningkatan antibodi dan karena ada reaksi antigen antibodi yang cukup baik, maka terjadi infeksi dengue yang berat.<sup>46,47</sup> Penelitian di Thailand tahun 2003 melaporkan bahwa DBD jarang didapatkan pada anak gizi kurang.<sup>47</sup> Sementara penelitian di Semarang tahun 2004 mendapatkan hal yang sebaliknya, dimana DSS lebih banyak ditemukan pada anak dengan status gizi kurang. Jadi status gizi tidak mempengaruhi derajat ringan penyakit dengue.<sup>6,12</sup>

Pada penderita SSD rata-rata nilai hemoglobin dan hematokrit pada pengamatan hari ke-2 secara bermakna lebih rendah dibandingkan penderita non SSD hal ini disebabkan karena penderita telah mendapatkan terapi cairan yang adekuat. Rata-rata nilai trombosit, total protein dan albumin pada penderita SSD lebih rendah secara bermakna pada pengamatan hari ke-0. Keadaan ini sesuai dengan teori bahwa kebocoran vaskuler terjadi dalam 24-48 jam.<sup>38</sup>

Pada pengamatan hari ke-2 rata-rata nilai trombosit penderita SSD secara bermakna lebih tinggi dibandingkan penderita non SSD dan kadar protein total penderita SSD sedikit lebih tinggi dibanding penderita non SSD namun secara



statistik tidak bermakna. Keadaan ini dapat terjadi karena pada SSD pengamatan hari ke-2 adalah demam hari ke-6 sehingga sudah mulai terdapat peningkatan karena memasuki masa konvalesen. Pada tabel 2 dan 3 menunjukkan terdapat perbedaan bermakna IEP pengamatan hari ke-0 dan ke-2 dimana nilai IEP pada hari ke-2 lebih tinggi, namun antar 2 kelompok (non SSD dan SSD) perbedaan tersebut tidak bermakna. Keadaan ini sesuai dengan teori bahwa kebocoran vaskuler yang terjadi dalam 24-48 jam.<sup>38</sup>

Penelitian di Semarang tahun 2004 menyatakan bahwa pada saat masuk di rumah sakit IEP mempunyai peranan terbesar dalam memprediksi syok pada DBD, diikuti albumin, hematokrit, dan protein total.<sup>6</sup>

Hasil analisis Wilcoxon menunjukkan perbedaan bermakna IEP antara pengamatan hari ke-0 dan ke-2 sedangkan kadar TGF- $\beta$ 1 plasma pada pengamatan hari ke-0 dan ke-2 tidak berbeda bermakna. Uji korelasi kadar TGF- $\beta$ 1 plasma dengan IEP pada pengamatan hari ke-0 dan ke-2 menunjukkan korelasi positif yang lemah namun secara statistik tidak bermakna. Uji korelasi Spearman kadar TGF- $\beta$ 1 plasma dan IEP pada masing-masing kelompok (non SSD dan SSD) juga menunjukkan korelasi positif yang lemah namun secara statistik tidak bermakna.

Penelitian di New Zealand tahun 2001 menunjukkan bukti terbaru bahwa TGF- $\beta$ 1 dapat menstimulasi akumulasi *vascular endothelial growth factor* dalam pleura yang berhubungan dengan timbulnya efusi pleura yang luas pada kelinci. VEGF merupakan sitokin yang dikenal mempunyai kemampuan poten untuk memacu kebocoran vaskuler. VEGF merupakan *inducer* kuat untuk

meningkatkan permeabilitas vaskuler, menstimulasi vasodilatasi dan menginduksi *fenestra* pada sel endotel secara *in vitro* dan *in vivo*. Penelitian tersebut menunjukkan pula bahwa sel mesotelial mampu memproduksi VEGF dan produksi VEGF sel mesotelial meningkat bergantung pada dosis setelah stimulasi oleh TGF- $\beta$ 1. Makin tinggi dosis TGF- $\beta$ 1 yang disuntikkan pada cavum pleura kelinci makin tinggi produksi VEGF dan ini berhubungan dengan timbulnya efusi pleura yang luas.<sup>17</sup>

Hasil dari penelitian ini dapat diterangkan bahwa pada DBD kemungkinan ada proses imunopatologi yang kompleks dengan banyak faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya kebocoran vaskuler yaitu polimorfism VEGF yaitu perbedaan biologik dari ekspresi beberapa bentuk ( isoform) dari VEGF setelah stimulasi sel mesothelial oleh TGF- $\beta$ 1 yang mempengaruhi jumlah cairan pleura dan hal ini membutuhkan penelitian lebih lanjut. Akibat polimorfism VEGF ini menyebabkan pada kadar TGF- $\beta$ 1 yang sama dapat menimbulkan kebocoran vaskular yang berbeda-beda.<sup>17,29,30</sup> Faktor lainnya selain TGF- $\beta$ 1, seperti *platele - derived growth factor* (PDGF), *epidermal growth factor* (EGF), *keratinocyte growth factor* (KGF), IL-1, IL-6, dan IL-8 dilaporkan menginduksi produksi VEGF pada lapisan membran sel lainnya. Akan tetapi faktor tersebut tidak konsisten menginduksi VEGF seperti pada TGF- $\beta$ 1.<sup>29</sup>

Faktor lain yang mungkin mempengaruhi kebocoran vaskuler pada DBD yaitu peran dari induksi virus dengue yang menyebabkan perubahan permukaan dan ekspresi soluble VEGF reseptor-2<sup>29</sup> dan mungkin peran PAF serta sintesis

*nitric oxide* (NO) dalam menginduksi VEGF sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler.<sup>30</sup>

Peran VEGF pada DBD sudah dinyatakan pada penelitian sebelumnya yaitu penelitian di Taiwan tahun 2001 pada 39 penderita demam dengue dan 14 penderita DBD menunjukkan hubungan signifikan antara peningkatan VEGF plasma dan peningkatan D-dimer plasma, yang menegaskan bahwa aktivasi sistem fibrinolisis mungkin berperan pada produksi VEGF pada penderita DBD.<sup>31</sup> Penelitian di Thailand tahun 2006 pada 31 penderita demam dengue dan 37 penderita DBD menyatakan bahwa terdapat peningkatan kadar VEGF pada penderita DBD dibanding penderita demam dengue tetapi kebocoran plasma yang terjadi tidak dapat diterangkan oleh peningkatan kadar VEGF selama fase kritis.<sup>32</sup> Pada penelitian – penelitian tersebut peningkatan kadar VEGF tidak dihubungkan dengan kadar TGF- $\beta$ 1 plasma dan IEP sehingga hubungan kadar TGF- $\beta$ 1 plasma, kadar VEGF dan nilai IEP pada DBD belum diketahui.

Penelitian di Polinesia pada 52 anak terinfeksi dengue menunjukkan bahwa kadar TGF- $\beta$ 1 plasma secara bermakna lebih tinggi pada kelompok DBD daripada kelompok demam dengue.<sup>14</sup> Penelitian di India pada 79 anak dengan berbagai manifestasi klinis infeksi dengue yang berat, didapatkan bahwa TGF- $\beta$ 1 plasma terdeteksi pada hampir semua penderita infeksi dengue (96%). Kadar TGF- $\beta$ 1 plasma ditemukan paling tinggi pada DBD derajat IV. Pada penderita demam dengue kadar maksimum TGF- $\beta$ 1 plasma terjadi pada hari ke 4-8 sakit dan menurun secara bermakna mulai hari ke-9 sakit tetapi pada penderita DBD, sitokin ini terdeteksi pada hari ke-4 sakit dan secara bertahap menunjukkan nilai

yang terus meningkat dari hari-ke hari serta mencapai kadar puncak sesudah hari ke-9 sakit. Pada penelitian di India ini tidak ditemukan perbedaan bermakna kadar TGF- $\beta$ 1 plasma antara penderita DBD derajat I dan II. Hasil ini menunjukkan adanya kaitan antara kadar TGF- $\beta$ 1 plasma dengan tingkat keparahan dan durasi sakit penderita infeksi dengue.<sup>15</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang tidak bermakna kadar TGF- $\beta$ 1 plasma penderita non SSD dan SSD pada pengamatan hari ke-0 dan hari ke-2. Hal ini dapat diterangkan bahwa pada pengamatan hari ke-2 yaitu sakit hari ke-6, kemungkinan kadar TGF- $\beta$ 1 plasma belum menunjukkan kenaikan yang berarti padahal dari hasil penelitian di Polinesia menyatakan bahwa pada penderita DBD kadar TGF- $\beta$ 1 plasma mencapai puncak sesudah hari ke-9 sakit atau lebih. Pada penelitian kami hasil kadar TGF- $\beta$ 1 plasma kelompok SSD pengamatan hari ke-2 dan hasil selisih kadar TGF- $\beta$ 1 plasma lebih tinggi dibanding kelompok non SSD walaupun tidak bermakna. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa kadar TGF- $\beta$ 1 plasma lebih tinggi pada DBD derajat III dan IV dibandingkan DBD derajat I dan II.

Peran TGF- $\beta$ 1 pada vasculogenesis, angiogenesis dan kemampuan untuk menjaga integritas pembuluh darah dengan menjaga *tight of junction* antar sel endotel masih kontroversial sehingga fungsi TGF- $\beta$ 1 sebagai faktor protektif masih memerlukan penelitian lebih lanjut.<sup>48</sup>

Beberapa hasil dari penelitian ini ada yang tidak sesuai dengan penelitian terdahulu mengenai peran TGF- $\beta$ 1 plasma dalam imunopatogenesis infeksi dengue dan kebocoran vaskuler pada DBD. Hal ini menerangkan bahwa respon

kekebalan tubuh selama infeksi dengue sangatlah kompleks serta melibatkan berbagai sitokin yang saling berhubungan disamping faktor virulensi virus yang berpengaruh terhadap beratnya derajat DBD serta peran faktor hemostasis terhadap kejadian syok pada DBD.<sup>49,50</sup> Penelitian lain memperjelas keterlibatan IL-10 dalam abnormalitas sistem koagulasi yang terjadi pada hampir semua penderita DBD dan berhubungan dengan derajat berat infeksi virus dengue, bahkan kadarnya sangat mencolok pada penderita SSD.<sup>51</sup>

Penelitian tahun 2001 memperkirakan bahwa terdapat adanya perbedaan jenis 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 berlebihan dan memberikan aspek yang berbeda.<sup>9</sup>

Data epidemiologi molekuler mendukung perbedaan virulensi sebagai salah satu perbedaan derajat DBD. Serotipe Den-2 sering menyebabkan syok dan DEN-3 sering dapat diisolasi dari DBD berat dibandingkan dengan DEN-1 dan Den-4.<sup>9,18</sup>

## BAB 6

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 6.1 KESIMPULAN

1. Terdapat perbedaan tidak bermakna antara kadar TGF- $\beta$ 1 plasma hari pengamatan ke-0 dan ke-2.
2. Terdapat perbedaan bermakna IEP hari pengamatan ke-0 dan ke-2.
3. Terdapat korelasi tidak bermakna antara kadar TGF- $\beta$ 1 plasma dengan indeks efusi pleura penderita DBD pada hari pengamatan ke-0 dan ke-2.

#### 6.2 SARAN

Agar model penelitian seperti ini dapat lebih bermanfaat untuk klinisi maka:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan metode yang sama akan tetapi pengukuran kadar TGF- $\beta$ 1 plasma dilakukan tidak hanya sampai pada hari sakit ke-6 tetapi sampai hari sakit ke-9 sehingga dapat diketahui kinetik dari kadar TGF- $\beta$ 1 plasma pada DBD.
2. Perlu penelitian lanjutan mengenai hubungan virulensi virus dan *virus load* dengan IEP pada DBD.
3. Penelitian lanjutan mengenai hubungan polimorfsm VEGF dengan IEP pada DBD.

## Daftar Pustaka

1. Kushartono H, Hidayah N, Darmawandono. Demam Berdarah Dengue. Dalam: Ilmu Penyakit Anak Diagnosa dan Penatalaksanaan. Jakarta. Salemba Medika. 2002.h.45-71.
2. Umar AI. Epidemiologi dan penanggulangan penyakit demam berdarah dengue di Indonesia saat ini. Dalam: Pelatihan TOT Penatalaksanaan Kasus DBD di Padang, Palembang, Semarang, Denpasar dan Makasar. 2001.
3. WHO. Dengue Fever Risk Assesment: Indonesia, February 2005. Dalam: Responding to communicable diseases following the tsunami in South East Asia. WHO. 2005.
4. Rosita R, Suseno U, Pohan HT, Satari HI. Pedoman tatalaksana klinis infeksi dengue di sarana pelayanan kesehatan. Jakarta, Departemen Kesehatan RI, 2005: h.1-3.
5. WHO. Trend of dengue case and CFR in SEAR countries. Avalailable from [http://www.searo.who.int/en/2007/10/17/Section10/Section332/Section2277\\_11960.htm](http://www.searo.who.int/en/2007/10/17/Section10/Section332/Section2277_11960.htm).
6. Setiati TE. Faktor hemostasis dan faktor kebocoran vaskular sebagai faktor diskriminan untuk memprediksi syok pada DBD. Disertasi Doctor Program Pasca Sarjana UNDIP. 2004.
7. Suryati T. Profil Kesehatan Kota Semarang. Dinas Kesehatan Semarang 2007.
8. Setiati TE. Pengelolaan syok pada demam berdarah dengue anak. Dalam : Sutaryo, Hagung P, Mulatsih S, editor. Tatalaksana syok dan perdarahan pada demam berdarah dengue. Yogyakarta: Medika FK UGM; 2004.h.75-86.

9. Marque B, Cascar O, Deparis X. Plasma Concentration of sVCAM – 1 and Severity of Dengue Infections. *J Med Virol* 2001; 65:97 – 104.
10. 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.
11. Lei HY, Yeh TM, Liu HS, Lin YS, Chen SH, Lin CC. Immunopathogenesis of Dengue Virus Infection. *J. Bio. Science* 2001;8:371-88.
12. Sutaryo. Perkembangan Patogenesis Demam Berdarah Dengue. Dalam : Sri Rezeki H, Hindra Irawan Satari (penyunting). *Demam Berdarah Dengue*. BP FKUI.1999. h.32-43.
13. Guzman MG, Kouri G. Dengue: An Up Date. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 33-42.
14. Laur F, Murge B, Deparis X, Roche C, Cassar O, dan Chungue E. Plasma levels of tumor necrosis factor alpha and transforming growth factor beta-1 in children with dengue virus infection in French Polynesia. *Trans R Soc Trop Med Hygiene* 1998; 92:654-6.
15. Agarwal R, Elbishbishi EA, Chaturverdi UC, Nagar R, Mustafa AS. Profile of transforming growth factor beta-1 in patients with dengue haemorrhagic fever. *Int. J. Exp. Path.*1999; 80:303-34.
16. Green S, Vaughn DW, Kalayanarooj S, Nimmannitya S, Suntayakorn S, Nisalak A, et. All. Early Immune Activation in Acute Illness in Related to Development of Plasma Leakage and Disease Severity. *J. Infect. Dis.* 1999; 179: 755-62.



17. Lee YC, Melkeneker Dee, Philip J, Thompson. Transforming Growth Factor  $\beta$  Induces Vascular Endothelial Growth Factor Elaboration from Pleural Mesothelial Cells in Vivo and in Vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165 : 88-94.
18. WHO Dengue, Dengue Haemorrhagic Fever and Dengue Shock Syndrome in The Context of The Integrated Management of Childhood Illness : WHO 2005.
19. WHO Regional Office for South East Asia. Prevention and Control of Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Comprehensive Guidelines. WHO Regional Publication 1999, SEARO No.29.
20. Perez JGR, Clark GG, Gubler DJ, Sanders EJ, Vondam AV. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Lancet* 1998; 325: 971-77.
21. WHO. Guidelines for treatment of dengue fever/dengue hemorrhagic fever in small hospitals. WHO Regional Office for South East Asia, New Dehli 1999.
22. Soedarmo SP. Masalah Demam Berdarah Dengue di Indonesia. Dalam: Demam Berdarah Dengue, Naskah lengkap. BP FKUI 1999; h.1-12.
23. Sukorini U. Aktivasi sel endotel dan pemeriksaan laboratorium pada demam berdarah dengue. Dalam : Sutaryo, Pujo HG, Mulatsih S, editor. Tatalaksana syok dan perdarahan : DBD. Jogjakarta : Medika FK UGM; 2004.h.118-28.
24. Huang YH, Lei HY, Liu HS, Lin YS, Liu CC, Yeh TM. Dengue Virus Infection of Human Endothelial Cells and Induces IL-6 and IL-8 Production. *Am J trop Med Hyg* 2001; 63: 71 – 5.

25. Koraka P, Murge B, DeParis X, van Gorp ECM, Setiati TE, Osterhaus ADME. Elevation of soluble VCAM-1 plasma levels in children with acute dengue virus infection of varying severity. *J. Med virol* 2004; 72: 445-50.
26. Walia B. TGF Beta down regulates IL- signaling in intestinal epithelial cells : Critical role of SMAD-2. *FASEB J.*2003; 17:2130-2.
27. Chaturvedi. UC, Elbishbishi EA, Agarwal R, and Mustafa AS. Cytokine Cascade in Dengue Hemorrhagic Fever : Implications for Pathogenesis. *FEMS Immunol and Med Microb.* 2000; 28: 183 – 188.
28. Lúdvíksson BR, Seegers D, Resnick AS, Strober W. The effect of TGF- $\beta$ 1 on immune response on naïve versus memory CD4<sup>+</sup> Th1/Th2 T cells. *Euro. J. Immunol* 2000 Jul;30(7):2101-11.
29. Srikiatkachorn, Anon, Ajariyakhajorn, Chuanpis TP, Kalayanarooj, Siripen et all. Virus-induced decline in soluble vascular endothelial growth receptor 2 is associated with plasma leakage in dengue hemorrhagic Fever. *J Virol.* 2007 Feb;81:1592-600.
30. Brkovic, Alexandre, Sirois, Martin. Vascular Permeability Induced by VEGF Family Members in Role of Endogenous PAF and NO Synthesis. *J Cell Biochem.* 2006 Nov;100:727-37.
31. Sathupan P, Khongphattanayothin A, Srisai J, Srikaew K. The Role of Vascular Endothelial Growth Factor Leading to Vascular Leakage in Children with Dengue Virus Infection. *Ann Trop Paediatr.* 2007 Sep;27(3):179-84.

32. Tseng CS, Lo HW, Teng HC, Lo WC, Ker CG. Elevated Levels of Plasma VEGF in patients with Dengue Hemorrhagic Fever. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2005 Jan 1;43(1):99-102.
33. Lum LC, Thong MK, Cheah YK, Lam SK. Dengue Associated Adult Respiration Distress Syndrome. *Ann Trop Paediatr* 1998 ; 15 :335-9.
34. Alkrinawi S, Chernick V. Pleural Fluid in Hospitalized Pediatric Patients. *Clin Pediatr.* 1999; 35 :5-9.
35. Syahriar R, Sukonto K, Iwan E. *Radiologi Diagnostik.* Jakarta. Gaya Baru.1998 ;h. 115 – 8.
36. Pramuljo HS. Peran Pencitraan pada Demam Berdarah Dengue. Dalam: Harun SR, Satari HI (penyunting). *Naskah Lengkap Pelatihan bagi Pelatih Dokter Spesialis Anak dan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.* Jakarta. BP FKUI. 2000; h.63-72.
37. Pramuljo HS. Ultrasonografi pada Demam Berdarah Dengue. Dalam : Melani WS, Makes D (penyunting). *Suatu Penelitian Prospektif dalam Perkembangan Ultrasonografi.* Jakarta : UPT Penerbitan Universitas Tarumanegara. 1994.h. 353 – 60.
38. Miller RW, Merke DP. Radiation Trauma. *Nelson Textbook of Pediatrics.* W.B Saunders Company, Philadelphia. II Ed. 2000;p.1448-9.
39. Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, et al. Dengue in the early febrile phase:viremia and antibody responses. *J Infect Dis* 1997; 176:322-30.
40. TGF  $\beta$ 1 Emax  $\text{\textcircled{R}}$  immunoassay system. Technical bulletin 196. p. 4. Available from <http://www.promega.com/2007/12/10>.

41. Publication of The Committee on Epidemic Diseases. Surveillance for Dengue Fever/Dengue Haemorrhagic Fever in Singapore. Epidemiological News Bulletin May 2002;28:25-30.
42. Supriatna MS. Perbedaan Gangguan Fungsi Hati pada Demam Berdarah Dengue. Tesis. UNDIP 2004.
43. Sutaryo. Epidemiologi. Dalam: Yogyakarta: Medika FK UGM 2004:4-48.
44. Nelwan RHH. Clinical Management of DHF in Adolescent and Adults in Jakarta. Acta Med Indones. 1999;22:25-7.
45. Hadinegoro SRS. Kesenjangan Dalam Diagnosis dan Tata Laksana DBD. Dalam: Trihono PP, Syarif DR, Amir I, Kurniati N, penyunting. Current Managemnt of Pediatrics Problem. PKB IKA XLIV Departement Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM, Jakarta. 2004;h.63-72.
46. Gamble J, Bethel D, Day NPJ. Age Related Changes in Micravaskuler Permeability: A Signifiant Factor in The Suspectibility of Children to Shock? Clin Scin, 2000;98:211-16.
47. Kalayanarooj S, Nimmannitya S. Is dengue related to nutritional status ? J Med Assoc Thai. 2003 Aug; 86 Suppl 3:S673-80.
48. Pepper MS. Transforming growth factor-beta: vasculogenesis, angiogenesis and vessel wall integrity. Cytokine Growth Factor Rev.1997 Mar;8(1):21-43.
49. Sumarmo PS. Masalah demam berdarah dengue di Indonesia. Dalam : demam berdarah dengue. Sri Rezeki H, Hindra Irawan Satari, Penyunting. Balai Penerbit FKUI 1999; h.1 – 12.

50. Soegiyanto S. Masalah penyakit demam berdarah dengue di Indonesia. Dalam: Firmansyah A, Sastroasmoro S, Prihono P (penyunting). Buku naskah lengkap KONIKA XI. IDAI Pusat Jakarta 1999; h.55-63.
51. Green S, Vaughn DW, Kalayanarooj S, Nimmannitya , Suntayakorn S, Nisalak A et al. Elevated Plasma Interleukin-10 Levels in acute Dengue Correlate with Disease Severity. *J Med Virol.*1999;59(3):329-34.

No	patnum	initial	age	age1	sex	weight	height	IMT	Hb0	Hb2	Ht0	Ht2	Plat0	Plat2	Prot0	Prot2	Alb0	Alb2	IEP0	IEP2	tgfb0	tgfb2	tgf.delta	syok
1	3	TDA	9	7 - 10	female	14	.	.	13.1	12.2	39.5	36.8	73	52	6.2	4.9	3.7	3.6	15	17.8	52560	24720	-27840	non SSD
2	5	CT	9	7 - 10	male	19	116	Gizi kurang	14	14	43.1	43.4	44	19	5.1	5.5	3	3.3	0	23.2	41721.43	34780	-6941.43	non SSD
3	6	GI	6	3 - 6	male	17	.	.	13.7	8.8	42	25.5	20	16	3.4	6	2.2	3.4	40	90	48700	20910	-27790	SSD
4	8	AP	6	3 - 6	male	16	110	Gizi kurang	15.3	10.6	44.4	31.3	63	19	4.4	7.2	2.2	3.3	0.4	8	45096.5	24250	-20846.5	SSD
5	9	IF	7	7 - 10	male	22	.	.	11.8	14.5	35.6	44.1	7	42	3.8	6.3	2.6	3.8	25	33	45096.5	83880	38783.5	SSD
6	10	CA	7	7 - 10	female	26	114	Gizi lebih	14.8	13.7	45.6	42.3	89	102	.	6.3	.	3.2	22	26.8	45687.65	21180	-24507.6	non SSD
7	11	GT*	9	7 - 10	male	27.5	129	Gizi baik	14.4	13	43.9	39	42	53	8.4	6.3	4.9	3.6	0	7.83	45096.5	25980	-19116.5	non SSD
8	12	FY*	6	3 - 6	female	16	108	Gizi kurang	15.8	12.8	45.6	42.9	74	41	5.2	8.8	3	4.8	0	15	43270	82110	38840	non SSD
9	13	NAD	8	7 - 10	female	120	115	Obesitas	15	9.1	45.6	27.7	24	85	3.8	5.5	2.1	2.7	14.6	50	28820	63840	35020	SSD
10	14	PW	4.5	3 - 6	female	14	105	Gizi kurang	4.4	9.5	13.7	28.4	3	96	6	5.6	3.8	3.1	7.5	7.5	35000	31240	-3760	SSD
11	15	AN	6	3 - 6	male	15	108	Gizi kurang	12.1	11.8	36.8	35.8	84	92	5.9	5.6	3.5	3.2	0	17.6	39410	43620	4210	non SSD
12	16	ADA	6	3 - 6	male	18	.	.	11	12.7	35.5	38	97	90	5.9	5.7	3.9	3.7	0	15.4	45687.65	24170	-21517.6	non SSD
13	17	MMA	4	3 - 6	male	18	86	Gizi lebih	9.9	11.3	29.2	34	161	170	5.2	5.4	3.2	3.3	0	12.9	45096.5	18190	-26906.5	SSD
14	18	RDP	9	7 - 10	female	30	.	.	12.5	13.9	35.6	42	31	90	5.6	5.9	2.8	3.2	24	28.7	45096.5	51510	6413.5	SSD
15	19	MS	9	7 - 10	female	28	145	Gizi kurang	13.5	13	37.9	36.4	138	83	6.7	7.1	4	4	0	8.93	38130	157535	119405	non SSD
16	20	RRF	8	7 - 10	female	21	120	Gizi kurang	15.3	11.4	44	34	98	70	6.5	5.9	4	3.6	0	18	37390	44710	7320	SSD
17	21	IR	6	3 - 6	male	28	.	.	12.8	15.4	36.5	44.6	136	54	5.7	7.1	3.6	4.1	0	18	53590	96520	42930	non SSD
18	23	ML	4	3 - 6	female	13	95	Gizi kurang	13.1	12.3	37	35.5	40	60	6.3	6.8	3.9	4	0	6.2	55500	52730	-2770	non SSD
19	24	SM**	9	7 - 10	female	22.5	140	Gizi kurang	12.9	13.4	38.3	38	68.3	48	5.6	5.8	3.3	3.2	0	5.37	44910	34100	-10810	non SSD
20	25	HD	9	7 - 10	female	20	125	Gizi kurang	7.5	9.6	21.4	26.7	12	45	6	6	3.5	3.4	35.4	28.1	48240	49960	1720	non SSD
21	27	YW	9	7 - 10	female	33	143	Gizi baik	12	13.1	37.5	41	72	49	6.7	6.6	3.8	3.7	0	3.06	51450	47290	-4160	non SSD
22	28	DAU**	6	3 - 6	female	19	118	Gizi kurang	11	10.6	30.4	31.9	93	42	6	6.2	3.8	3.8	0	0	47230	49740	2510	non SSD
23	29	ERS**	11	11 - 14	female	40	.	.	12.8	.	39.3	.	99	.	6.8	6.9	4.2	4.1	0	0	43270	40760	-2510	non SSD
24	30	AD	8	7 - 10	male	21	110	Gizi baik	13.6	12.5	41.7	37.4	58	35	6.3	6.5	3.6	3.6	9	14	33990	22830	-11160	non SSD
25	31	EL	12	11 - 14	female	26	102	Gizi lebih	14.9	12.6	45.6	38	45	50	5.7	5.1	3.6	3.1	16.7	42.5	47600	47600	0	non SSD
26	32	LPF	6	3 - 6	female	17	.	.	14.4	14.3	43	43	80	30	6.5	5.8	3.9	3.3	14	18.6	45687.65	30700	-14987.6	non SSD
27	33	SK**	6	3 - 6	female	19	111	Gizi baik	10.1	10.7	28.9	31	52	88	5.2	6.5	2.8	3.1	24.4	35.9	61470	43340	-18130	non SSD
28	34	GKP	10	7 - 10	female	29	135	Gizi baik	14	13.1	41.7	39	43	20	6.4	4.9	3.8	3	4.5	24.5	45687.65	29610	-16077.6	non SSD
29	35	NMR**	6	3 - 6	female	23	120	Gizi baik	11.9	12.9	35.3	37.5	24	9	4.7	6	2.9	3.6	16.8	32.7	45687.65	25120	-20567.6	non SSD
30	36	AF	6	3 - 6	female	16	112	Gizi kurang	14.1	13	41.6	37.9	55	63	4.2	4.9	2.5	3.7	7.5	35.7	22980	67160	44180	non SSD
31	37	YSB**	9	7 - 10	male	23	.	.	14.5	13.4	42.3	40	37	60	5	6.4	3.2	3.8	17.7	25.5	45687.65	40900	-4787.65	non SSD
32	38	NA	5	3 - 6	female	16	105	Gizi kurang	8.3	9.6	25.8	28.6	62	64	5.1	4.5	3.1	2.5	50	52.9	45096	45250	154	SSD

No	patnum	initial	age	age1	sex	weight	height	IMT	Hb0	Hb2	Ht0	Ht2	Plat0	Plat2	Prot0	Prot2	Alb0	Alb2	IEP0	IEP2	tgfb0	tgfb2	tgf.delta	syok
33	39	NR	5.5	3 - 6	female	11	98	Gizi kurang	12.5	11.9	36.9	34.9	40	41	5.3	6	3.4	3.4	10	15	41721	39080	-2641	non SSD
34	40	ETP	6	3 - 6	female	20	116	Gizi kurang	13	11.5	40	33.9	65	52	7.1	.	3.9	.	17.4	7.5	22830	43020	20190	non SSD
35	41	TAI	12.5	11 - 14	female	36	150	Gizi baik	13.5	12.7	40.2	36.5	96	82	7.1	6.5	4	3.5	0	20.8	45687.65	20910	-24777.6	non SSD
36	42	ESR**	3	3 - 6	female	11.5	108	Gizi kurang	14.2	11.7	41.9	34.8	28	44	3.8	6.3	2.5	3.7	15.3	28.7	87980	24850	-63130	non SSD
37	43	AA	8	7 - 10	female	31	125	Gizi baik	13.2	12.6	38.2	36.5	68	41	6.9	6.3	3.8	3.4	15.6	24.6	32770	32770	0	non SSD
38	44	DK	8.5	7 - 10	female	36	148	Gizi baik	8.6	11.4	25.8	33.4	38	12	.	5.5	.	3.3	17.6	44.4	45096.5	61980	16883.5	SSD
39	45	NR	9	7 - 10	female	25	135	Gizi kurang	12.4	9.8	35.9	28.6	11	26	4.7	5.4	3	3.2	29.3	32.6	45687.65	20238	-25449.6	non SSD
40	46	WK	13	11 - 14	female	40	148	Gizi baik	13.7	12.2	40.5	35.8	44	148	3.9	6.3	2.3	3.8	2.1	20.3	58707	35290	-23417	SSD
41	48	EDM	4	3 - 6	female	19	126	Gizi kurang	12.7	12.2	37.3	35	88	120	6.5	.	3.8	4.1	0	7	39320	21165	-18155	non SSD
42	49	SM	7	7 - 10	female	21	116	Gizi baik	11.7	14.7	34.4	43.9	82	23.3	4.6	.	2.8	.	24	53.7	35740	37770	2030	non SSD
43	50	MEM	10	7 - 10	male	24	150	Gizi kurang	12.9	11.6	38.1	33.5	62	99	5.2	4.8	3	2.7	0	25.2	45096.5	23300	-21796.5	SSD
44	51	FJ	5.5	3 - 6	male	20	115	Gizi baik	12.7	14.4	37.4	42.7	82	49	6.1	4	3.5	2.7	28.9	59.1	52490	22000	-30490	non SSD
45	52	ARK	4	3 - 6	female	17.5	110	Gizi kurang	12.2	12.1	36.2	36.1	18	40	4.6	5.7	2.9	3.4	19.4	31.8	45687.65	27400	-18287.6	non SSD
46	55	PAL	8	7 - 10	female	20	122	Gizi kurang	16.8	13.9	50	38.8	40	95	6.5	6.8	3.8	3.7	6.2	17.2	45687.65	105800	60112.35	non SSD
47	56	NS	1	3 - 6	male	15	112	Gizi kurang	13.5	11.8	40.5	33.8	35	46	4.4	5.7	4.4	3.1	29.5	37.7	45096.5	23300	-21796.5	SSD
48	57	DRP	10	7 - 10	female	26	126	Gizi baik	9.3	11.7	27.8	33.3	53	97	4.8	6.3	2.7	3.2	14	18.6	53550	40490	-13060	SSD
49	58	NA	5.9	3 - 6	male	13	113	Gizi kurang	12.5	.	36.9	.	97	.	5.4	6	3.2	3	8.1	48.8	45687	57760	12073	non SSD
50	59	DAP	8.5	7 - 10	female	17	125	Gizi kurang	12.5	11.6	38.4	35.2	91	75	6.4	6.6	3.9	3.6	8	15.2	39870	45070	5200	non SSD
51	60	DM**	1	3 - 6	male	18	100	Gizi baik	12.6	11.1	37.5	32.6	49	32	4.2	4.4	2.5	2.5	30	39.4	57380	26890	-30490	non SSD
52	61	YM	10.5	11 - 14	female	26	131	Gizi baik	11.2	11.8	33.6	35.8	120	18	5.2	6.1	3.3	3.8	0	25.5	33440	41600	8160	non SSD
53	63	TAS	6	3 - 6	male	15	112	Gizi kurang	10.7	10	31.3	29.3	31	95.7	4.5	5.5	2.8	3.2	30	43.6	45096.5	166850	121753.5	SSD
54	65	RNW	11.5	11 - 14	male	74	160	Obesitas	15.9	11.7	48.4	34	53	123	6.4	7.1	3.6	3.6	10.7	20	45096.5	200000	154903.5	SSD
55	66	ANS	8	7 - 10	male	29	120	Gizi lebih	12.3	12	36	34	68	90	6.1	9.1	3.6	6.1	48.9	68.2	45687.65	77890	32202.35	SSD
56	67	ACS	8	7 - 10	female	28	130	Gizi baik	8.2	.	23.7	.	63	.	4.6	5.3	2.4	2.4	38.3	44.5	38600	52590	13990	non SSD
57	68	AP	4	3 - 6	female	15	.	.	14.2	10.4	40.5	30.3	16	19	4.4	6.4	2.6	3.5	33.4	42.4	45687	32880	-12807	non SSD
58	69	MRA	6	3 - 6	female	18	111	Gizi kurang	12.9	11.6	36.9	32.4	37	45	4.1	5.5	2.7	3.4	21.3	27.8	34180	25940	-8240	non SSD
59	70	DW**	3.5	3 - 6	female	13	96	Gizi kurang	12.3	12.4	36.4	36.7	20	188	4.9	6.1	2.9	3.3	28	42.5	63030	24400	-38630	SSD
60	73	AN	7	7 - 10	female	17.5	117	Gizi kurang	10.8	13.3	32.9	39.5	81	47	5.6	7	3.4	4.1	16	26	45687.65	76780	31092.35	SSD
61	75	AZ	3.5	3 - 6	female	20	108	Gizi baik	12.4	13.3	33.6	39.6	85	85	5.9	8.8	3.3	4.5	22	32	45687.65	141545	95857.35	non SSD
62	79	AA	8	7 - 10	female	20	120	Gizi kurang	13	13	36	37	60	76	6.9	6.3	3.8	3.4	10	20	45687.65	34820	-10867.6	non SSD
63	82	WSD	8	7 - 10	male	16	114	Gizi kurang	13.9	10.8	42.1	31.2	117	108	5.8	5.9	3.3	3.1	42	52	59300	57530	-1770	non SSD
64	84	HMT	13	11 - 14	male	27	135	Gizi kurang	14.4	.	43.5	.	25.6	.	4.4	4.9	2.7	3	6	16	27970	26390	-1580	SSD

## Age

### Descriptives

syok				Statistic	Std. Error			
Age	non SSD	Mean		7.134	.3656			
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	6.397				
			Upper Bound	7.871				
		5% Trimmed Mean		7.134				
		Median		7.000				
		Variance		5.882				
		Std. Deviation		2.4252				
		Minimum		1.0				
		Maximum		12.5				
		Range		11.5				
		Interquartile Range		3.0				
		Skewness		-.077		.357		
		Kurtosis		.047		.702		
		SSD	SSD	Mean			7.450	.6995
				95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	5.986	
	Upper Bound			8.914				
5% Trimmed Mean				7.500				
Median				7.500				
Variance				9.787				
Std. Deviation				3.1284				
Minimum				1.0				
Maximum				13.0				
Range				12.0				
Interquartile Range				4.5				
Skewness				.050	.512			
Kurtosis				-.146	.992			

### Tests of Normality

syok		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Age	non SSD	.157	44	.008	.967	44	.230
	SSD	.080	20	.200*	.980	20	.929

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction



**Independent Samples Test**

		Age		
		Equal variances assumed	Equal variances not assumed	
Levene's Test for Equality of Variances	F	1.265		
	Sig.	.265		
t-test for Equality of Means	t	-.440	-.400	
	df	62	29.816	
	Sig. (2-tailed)	.661	.692	
	Mean Difference	-.3159	-.3159	
	Std. Error Difference	.7175	.7893	
	95% Confidence Interval of the Difference			
		Lower	-1.7502	-1.9283
		Upper	1.1183	1.2965

**Crosstabs**

**Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
IMT * syok	54	84.4%	10	15.6%	64	100.0%

**IMT \* syok Crosstabulation**

			syok		Total
			non SSD	SSD	
IMT	Gizi kurang	Count	21	10	31
		% within syok	56.8%	58.8%	57.4%
	Gizi baik	Count	14	3	17
		% within syok	37.8%	17.6%	31.5%
	Gizi lebih	Count	2	2	4
		% within syok	5.4%	11.8%	7.4%
	Obesitas	Count	0	2	2
		% within syok	.0%	11.8%	3.7%
Total	Count	37	17	54	
	% within syok	100.0%	100.0%	100.0%	

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	6.506 <sup>a</sup>	3	.089	.074		
Likelihood Ratio	6.898	3	.075	.087		
Fisher's Exact Test	5.856			.073		
Linear-by-Linear Association	1.439 <sup>b</sup>	1	.230	.270	.158	.070
N of Valid Cases	54					

a. 4 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .63.

b. The standardized statistic is 1.200.

## Crosstabs

### Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Sex of respondent * syok	64	100.0%	0	.0%	64	100.0%

### Sex of respondent \* syok Crosstabulation

			syok		Total
			non SSD	SSD	
Sex of respondent	male	Count	11	10	21
		% within syok	25.0%	50.0%	32.8%
	female	Count	33	10	43
		% within syok	75.0%	50.0%	67.2%
Total		Count	44	20	64
		% within syok	100.0%	100.0%	100.0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3.898 <sup>b</sup>	1	.048		
Continuity Correction <sup>a</sup>	2.847	1	.092		
Likelihood Ratio	3.793	1	.051		
Fisher's Exact Test				.083	.047
Linear-by-Linear Association	3.837	1	.050		
N of Valid Cases	64				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6.56.

## Crosstabs

### Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Age * syok	64	100.0%	0	.0%	64	100.0%

### Age \* syok Crosstabulation

			syok		Total
			non SSD	SSD	
Age	3 - 6	Count	21	8	29
		% within syok	47.7%	40.0%	45.3%
	7 - 10	Count	19	9	28
		% within syok	43.2%	45.0%	43.8%
	11 - 14	Count	4	3	7
		% within syok	9.1%	15.0%	10.9%
Total		Count	44	20	64
		% within syok	100.0%	100.0%	100.0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	.631 <sup>a</sup>	2	.730	.744		
Likelihood Ratio	.611	2	.737	.744		
Fisher's Exact Test	.793			.744		
Linear-by-Linear Association	.566 <sup>b</sup>	1	.452	.548	.289	.119
N of Valid Cases	64					

a. 2 cells (33.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.19.

b. The standardized statistic is .753.

**Descriptives**

syok				Statistic	Std. Error	
Hemoglobin (g/dl) at 0 day	non SSD	Mean		12.997	.2670	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	12.456		
			Upper Bound	13.539		
		5% Trimmed Mean		13.051		
		Median		13.000		
		Variance		2.638		
		Std. Deviation		1.6242		
		Minimum		7.5		
		Maximum		16.8		
		Range		9.3		
		Interquartile Range		1.8		
		Skewness		-.793		.388
		Kurtosis		3.030		.759
		SSD	Mean			12.089
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	10.655		
			Upper Bound	13.523		
		5% Trimmed Mean		12.304		
		Median		12.400		
		Variance		8.320		
		Std. Deviation		2.8844		
	Minimum		4.4			
	Maximum		15.9			
	Range		11.5			
	Interquartile Range		3.5			
	Skewness		-1.070	.536		
	Kurtosis		1.600	1.038		
Hemoglobin (g/dl) at 2 day	non SSD	Mean		12.407	.2106	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	11.980		
			Upper Bound	12.834		
		5% Trimmed Mean		12.417		
		Median		12.600		
		Variance		1.641		
		Std. Deviation		1.2810		
		Minimum		9.6		
		Maximum		15.4		
		Range		5.8		
		Interquartile Range		1.5		
		Skewness		-.199		.388
		Kurtosis		.119		.759
		SSD	Mean			11.411
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	10.617		
			Upper Bound	12.205		
		5% Trimmed Mean		11.385		
		Median		11.650		
		Variance		2.550		
		Std. Deviation		1.5970		
	Minimum		8.8			
	Maximum		14.5			
	Range		5.7			
	Interquartile Range		2.4			
	Skewness		.114	.536		
	Kurtosis		-.428	1.038		

Hematocryte at 0 day	non SSD	Mean		38.346	.8371	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	36.648		
			Upper Bound	40.044		
		5% Trimmed Mean		38.561		
		Median		37.900		
		Variance		25.928		
		Std. Deviation		5.0920		
		Minimum		21.4		
		Maximum		50.0		
		Range		28.6		
		Interquartile Range		5.7		
		Skewness		-.783	.388	
		Kurtosis		2.719	.759	
		SSD	Mean		35.989	1.9872
			95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	31.796	
				Upper Bound	40.182	
			5% Trimmed Mean		36.538	
			Median		36.200	
			Variance		71.081	
			Std. Deviation		8.4310	
		Minimum		13.7		
		Maximum		48.4		
		Range		34.7		
		Interquartile Range		11.7		
		Skewness		-.972	.536	
		Kurtosis		1.503	1.038	
Hematocryte at 2 day	non SSD	Mean		36.670	.6835	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	35.284		
			Upper Bound	38.056		
		5% Trimmed Mean		36.766		
		Median		36.800		
		Variance		17.285		
		Std. Deviation		4.1575		
		Minimum		26.7		
		Maximum		44.6		
		Range		17.9		
		Interquartile Range		4.2		
		Skewness		-.281	.388	
		Kurtosis		.021	.759	
		SSD	Mean		33.639	1.1534
			95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	31.205	
				Upper Bound	36.072	
			5% Trimmed Mean		33.510	
			median		33.900	
			Variance		23.945	
			Std. Deviation		4.8933	
		Minimum		25.5		
		Maximum		44.1		
		Range		18.6		
		Interquartile Range		6.9		
		Skewness		.483	.536	
		Kurtosis		.125	1.038	

Platelet at 0 day	non SSD	Mean		62.84595	5.489699	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	51.71232		
			Upper Bound	73.97957		
		5% Trimmed Mean		61.57658		
		Median		58.00000		
		Variance		1115.061		
		Std. Deviation		33.392536		
		Minimum		11.000		
		Maximum		138.000		
		Range		127.000		
		Interquartile Range		44.500		
		Skewness		.516		.388
		Kurtosis		-.274		.759
	SSD	Mean		50.88889	8.835419	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	32.24778		
			Upper Bound	69.52999		
		5% Trimmed Mean		47.43210		
		Median		48.50000		
		Variance		1405.163		
		Std. Deviation		37.485509		
Minimum			3.000			
Maximum			161.000			
Range			158.000			
Interquartile Range			41.250			
Skewness			1.487	.536		
Kurtosis			3.374	1.038		
Platelet at 2 day	non SSD	Mean		52.94595	4.106676	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	44.61722		
			Upper Bound	61.27467		
		5% Trimmed Mean		52.43093		
		Median		49.00000		
		Variance		623.997		
		Std. Deviation		24.979932		
		Minimum		9.000		
		Maximum		108.000		
		Range		99.000		
		Interquartile Range		38.000		
		Skewness		.387		.388
		Kurtosis		-.618		.759
	SSD	Mean		88.09444	11.187226	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	64.49146		
			Upper Bound	111.69743		
		5% Trimmed Mean		86.54938		
		Median		90.00000		
		Variance		2252.772		
		Std. Deviation		47.463379		
Minimum			16.000			
Maximum			188.000			
Range			172.000			
Interquartile Range			58.250			
Skewness			.520	.536		
Kurtosis			.018	1.038		

Total Protein (g/l) at 0 day	non SSD	Mean		5.7189	.16246		
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	5.3894			
			Upper Bound	6.0484			
		5% Trimmed Mean		5.7021			
		Median		5.9000			
		Variance		.977			
		Std. Deviation		.98822			
		Minimum		3.80			
		Maximum		8.40			
		Range		4.60			
		Interquartile Range		1.35			
		Skewness		.124	.388		
		Kurtosis		.210	.759		
			SSD	Mean		4.9778	.22060
				95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	4.5124	
			Upper Bound	5.4432			
		5% Trimmed Mean		4.9809			
		Median		5.0000			
		Variance		.876			
		Std. Deviation		.93592			
		Minimum		3.40			
		Maximum		6.50			
		Range		3.10			
		Interquartile Range		1.43			
		Skewness		.036	.536		
		Kurtosis		-.978	1.038		
Total Protein (g/l) at 2 day	non SSD	Mean		6.0946	.15868		
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	5.7728			
			Upper Bound	6.4164			
		5% Trimmed Mean		6.0505			
		Median		6.1000			
		Variance		.932			
		Std. Deviation		.96521			
		Minimum		4.00			
		Maximum		8.80			
		Range		4.80			
		Interquartile Range		.95			
		Skewness		.708	.388		
		Kurtosis		2.220	.759		
			SSD	Mean		6.1222	.24315
				95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	5.6092	
			Upper Bound	6.6352			
		5% Trimmed Mean		6.0469			
		Median		5.9500			
		Variance		1.064			
		Std. Deviation		1.03159			
		Minimum		4.50			
		Maximum		9.10			
		Range		4.60			
		Interquartile Range		.98			
		Skewness		1.302	.536		
		Kurtosis		3.208	1.038		

Albumin (g/l) at 0 day	non SSD	Mean		3.4189	.08724	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	3.2420		
			Upper Bound	3.5958		
		5% Trimmed Mean		3.4107		
		Median		3.5000		
		Variance		.282		
		Std. Deviation		.53064		
		Minimum		2.50		
		Maximum		4.90		
		Range		2.40		
		Interquartile Range		.80		
		Skewness		.090	.388	
		Kurtosis		.307	.759	
		SSD	Mean		3.0389	.15575
			95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	2.7103	
				Upper Bound	3.3675	
			5% Trimmed Mean		3.0154	
			Median		2.9500	
			Variance		.437	
			Std. Deviation		.66078	
		Minimum		2.10		
		Maximum		4.40		
		Range		2.30		
		Interquartile Range		1.08		
		Skewness		.388	.536	
		Kurtosis		-.552	1.038	
Albumin (g/l) at 2 day	non SSD	Mean		3.5243	.07160	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	3.3791		
			Upper Bound	3.6695		
		5% Trimmed Mean		3.5129		
		Median		3.5000		
		Variance		.190		
		Std. Deviation		.43551		
		Minimum		2.50		
		Maximum		4.80		
		Range		2.30		
		Interquartile Range		.45		
		Skewness		.483	.388	
		Kurtosis		1.809	.759	
		SSD	Mean		3.4444	.18315
			95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	3.0580	
				Upper Bound	3.8309	
			5% Trimmed Mean		3.3494	
			Median		3.3000	
			Variance		.604	
			Std. Deviation		.77704	
		Minimum		2.50		
		Maximum		6.10		
		Range		3.60		
		Interquartile Range		.55		
		Skewness		2.441	.536	
		Kurtosis		8.205	1.038	



Result of pleural indeks with chest X-ray (0)	non SSD	Mean		12.224	2.0013	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	8.165		
			Upper Bound	16.283		
		5% Trimmed Mean		11.417		
		Median		10.000		
		Variance		148.195		
		Std. Deviation		12.1736		
		Minimum		.0		
		Maximum		42.0		
		Range		42.0		
		Interquartile Range		20.4		
		Skewness		.703		.388
		Kurtosis		-.465		.759
		SSD	Mean			18.922
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	10.708		
			Upper Bound	27.135		
		5% Trimmed Mean		18.246		
		Median		15.300		
		Variance		272.818		
		Std. Deviation		16.5172		
	Minimum		.0			
	Maximum		50.0			
	Range		50.0			
	Interquartile Range		28.0			
	Skewness		.531	.536		
	Kurtosis		-.711	1.038		
Result of pleural indeks with chest X-ray (2)	non SSD	Mean		23.7826	2.18121	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	19.3589		
			Upper Bound	28.2063		
		5% Trimmed Mean		23.2455		
		Median		23.1600		
		Variance		176.034		
		Std. Deviation		13.26779		
		Minimum		.00		
		Maximum		59.08		
		Range		59.08		
		Interquartile Range		17.19		
		Skewness		.546		.388
		Kurtosis		.353		.759
		SSD	Mean			33.5061
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	22.7441		
			Upper Bound	44.2681		
		5% Trimmed Mean		31.8123		
		Median		27.3650		
		Variance		468.349		
		Std. Deviation		21.64137		
	Minimum		7.50			
	Maximum		90.00			
	Range		82.50			
	Interquartile Range		26.75			
	Skewness		1.175	.536		
	Kurtosis		1.398	1.038		

TGf Beta at 0 day	non SSD	Mean		46,338.64989	1,713.846411	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	42,862.80827		
			Upper Bound	49,814.49152		
		5% Trimmed Mean		45,749.73111		
		Median		45,687.64700		
		Variance		108678972.27		
		Std. Deviation		10,424.920732		
		Minimum		22980.00		
		Maximum		87980.00		
		Range		65,000.000		
		Interquartile Range		8,123.785		
		Skewness		1.516	.388	
		Kurtosis		6.541	.759	
		SSD	Mean		45,691.12744	1,818.470368
			95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	41,854.49033	
				Upper Bound	49,527.76456	
			5% Trimmed Mean		45,665.14160	
			Median		45,096.50000	
			Variance		59523020.658	
			Std. Deviation		7,715.116374	
		Minimum		28820.00		
		Maximum		63030.00		
		Range		34,210.000		
		Interquartile Range		1,344.360		
		Skewness		.192	.536	
		Kurtosis		1.635	1.038	
TGFBeta at 2	non SSD	Mean		46,752.37838	5,250.653698	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	36,103.55911		
			Upper Bound	57,401.19764		
		5% Trimmed Mean		42,461.80931		
		Median		34,820.00000		
		Variance		1020066477.4		
		Std. Deviation		31,938.479572		
		Minimum		20238.00		
		Maximum		157535.0		
		Range		137,297.000		
		Interquartile Range		23,890.000		
		Skewness		2.193	.388	
		Kurtosis		4.775	.759	
		SSD	Mean		58,448.88889	11,856.623198
			95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	33,433.60057	
				Upper Bound	83,464.17721	
			5% Trimmed Mean		52,821.54321	
			Median		42,600.00000	
			Variance		2530431245.8	
			Std. Deviation		50,303.391991	
		Minimum		18190.00		
		Maximum		200000.0		
		Range		181,810.000		
		Interquartile Range		53,045.000		
		Skewness		1.982	.536	
		Kurtosis		3.609	1.038	

**Tests of Normality**

syok		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Hemoglobin (g/dl) at 0 day	non SSD	.115	37	.200*	.943	37	.057
	SSD	.140	18	.200*	.928	18	.182
Hemoglobin (g/dl) at 2 day	non SSD	.100	37	.200*	.980	37	.741
	SSD	.139	18	.200*	.962	18	.642
Hematocyte at 0 day	non SSD	.140	37	.066	.941	37	.049
	SSD	.148	18	.200*	.944	18	.342
Hematocyte at 2 day	non SSD	.110	37	.200*	.975	37	.568
	SSD	.193	18	.076	.949	18	.410
Platelet at 0 day	non SSD	.109	37	.200*	.960	37	.203
	SSD	.157	18	.200*	.888	18	.036
Platelet at 2 day	non SSD	.132	37	.104	.958	37	.175
	SSD	.187	18	.097	.950	18	.423
Total Protein (g/l) at 0 day	non SSD	.087	37	.200*	.975	37	.569
	SSD	.097	18	.200*	.964	18	.679
Total Protein (g/l) at 2 day	non SSD	.138	37	.072	.928	37	.020
	SSD	.209	18	.036	.902	18	.061
Albumin (g/l) at 0 day	non SSD	.115	37	.200*	.944	37	.060
	SSD	.090	18	.200*	.963	18	.659
Albumin (g/l) at 2 day	non SSD	.128	37	.130	.957	37	.158
	SSD	.213	18	.031	.756	18	.000
Result of pleural indeks with chest X-ray (0)	non SSD	.194	37	.001	.882	37	.001
	SSD	.126	18	.200*	.913	18	.096
Result of pleural indeks with chest X-ray (2)	non SSD	.084	37	.200*	.975	37	.552
	SSD	.143	18	.200*	.910	18	.087
TGf Beta at 0 day	non SSD	.201	37	.001	.854	37	.000
	SSD	.303	18	.000	.857	18	.011
TGFBeta at 2	non SSD	.244	37	.000	.724	37	.000
	SSD	.222	18	.020	.738	18	.000

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

## T-Test

### Group Statistics

	syok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Hemoglobin (g/dl) at 0 day	non SSD	44	12.877	1.6889	.2546
	SSD	20	12.030	2.8917	.6466
Hemoglobin (g/dl) at 2 day	non SSD	41	12.468	1.2915	.2017
	SSD	19	11.411	1.5520	.3561
Hematocyte at 2 day	non SSD	41	36.876	4.2278	.6603
	SSD	19	33.626	4.7558	1.0911
Platelet at 2 day	non SSD	41	55.03171	27.417079	4.281828
	SSD	19	84.08947	49.319107	11.314579
Total Protein (g/l) at 0 day	non SSD	43	5.7349	.99328	.15147
	SSD	19	4.9474	.91916	.21087
Albumin (g/l) at 0 day	non SSD	43	3.4140	.54754	.08350
	SSD	19	3.0211	.64685	.14840
Result of pleural indeks with chest X-ray (2)	non SSD	44	24.2772	14.78197	2.22847
	SSD	20	33.1775	21.00850	4.69764

### Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Hemoglobin (g/dl) at 0 day	Equal variances assumed	8.198	.006	1.474	62	.145	.8473	.5747	-.3015	1.9960
	Equal variances not assumed			1.219	25.082	.234	.8473	.6949	-.5837	2.2783
Hemoglobin (g/dl) at 2 day	Equal variances assumed	.380	.540	2.765	58	.008	1.0570	.3823	.2917	1.8224
	Equal variances not assumed			2.583	30.015	.015	1.0570	.4092	.2213	1.8928
Hematocyte at 2 day	Equal variances assumed	.012	.914	2.662	58	.010	3.2493	1.2207	.8058	5.6928
	Equal variances not assumed			2.548	31.686	.016	3.2493	1.2753	.6506	5.8480
Platelet at 2 day	Equal variances assumed	6.638	.013	-2.934	58	.005	-29.057766	9.903071	-48.8809	-9.234617
	Equal variances not assumed			-2.402	23.310	.025	-29.057766	12.097676	-54.0653	-4.050204
Total Protein (g/l) at 0 day	Equal variances assumed	.131	.719	2.942	60	.005	.78752	.26766	.25211	1.32292
	Equal variances not assumed			3.033	37.132	.004	.78752	.25964	.26151	1.31352
Albumin (g/l) at 0 day	Equal variances assumed	.597	.443	2.463	60	.017	.39290	.15954	.07378	.71202
	Equal variances not assumed			2.307	29.916	.028	.39290	.17028	.04511	.74069
Result of pleural indeks with chest X-ray (2)	Equal variances assumed	2.824	.098	-1.949	62	.056	-8.90034	4.56707	-18.02979	.22911
	Equal variances not assumed			-1.712	27.889	.098	-8.90034	5.19942	-19.55276	1.75208

## NPar Tests

### Mann-Whitney Test

#### Ranks

	syok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Hematocyte at 0 day	non SSD	44	33.86	1490.00
	SSD	20	29.50	590.00
	Total	64		
Platelet at 0 day	non SSD	44	36.02	1585.00
	SSD	20	24.75	495.00
	Total	64		
Total Protein (g/l) at 2 day	non SSD	41	32.16	1318.50
	SSD	20	28.63	572.50
	Total	61		
Albumin (g/l) at 2 day	non SSD	42	33.90	1424.00
	SSD	20	26.45	529.00
	Total	62		
Result of pleural indeks with chest X-ray (0)	non SSD	44	30.40	1337.50
	SSD	20	37.13	742.50
	Total	64		
TGf Beta at 0 day	non SSD	44	33.40	1469.50
	SSD	20	30.53	610.50
	Total	64		
TGFBeta at 2	non SSD	44	31.72	1395.50
	SSD	20	34.23	684.50
	Total	64		

#### Test Statistics<sup>a</sup>

	Hematocyte at 0 day	Platelet at 0 day	Total Protein (g/l) at 2 day	Albumin (g/l) at 2 day	Result of pleural indeks with chest X-ray (0)	TGf Beta at 0 day	TGFBeta at 2
Mann-Whitney U	380.000	285.000	362.500	319.000	347.500	400.500	405.500
Wilcoxon W	590.000	495.000	572.500	529.000	1337.500	610.500	1395.500
Z	-.869	-2.245	-.731	-1.526	-1.355	-.576	-.500
Asymp. Sig. (2-tailed)	.385	.025	.465	.127	.175	.564	.617

a. Grouping Variable: syok

## T-Test

### Non SSD

**Paired Samples Statistics**

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Hemoglobin (g/dl) at 0 day	13.002	41	1.5811	.2469
	Hemoglobin (g/dl) at 2 day	12.468	41	1.2915	.2017
Pair 2	Platelet at 0 day	64.61707	41	32.288496	5.042616
	Platelet at 2 day	55.03171	41	27.417079	4.281828
Pair 3	Albumin (g/l) at 0 day	3.4171	41	.54722	.08546
	Albumin (g/l) at 2 day	3.5122	41	.47497	.07418

**Paired Samples Correlations**

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	Hemoglobin (g/dl) at 0 day & Hemoglobin (g/dl) at 2 day	41	.432	.005
Pair 2	Platelet at 0 day & Platelet at 2 day	41	.431	.005
Pair 3	Albumin (g/l) at 0 day & Albumin (g/l) at 2 day	41	.293	.063

**Paired Samples Test**

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Hemoglobin (g/dl) at 0 day - Hemoglobin (g/dl) at 2 day	.5349	1.5505	.2422	.0455	1.0243	2.209	40	.033
Pair 2	Platelet at 0 day - Platelet at 2 day	9.585366	32.121150	5.016481	-.553320	19.724052	1.911	40	.063
Pair 3	Albumin (g/l) at 0 day - Albumin (g/l) at 2 day	-.09512	.61072	.09538	-.28789	.09764	-.997	40	.325

## NPar Tests

### Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Hematocyte at 2 day - Hematocyte at 0 day	Negative Ranks	27 <sup>a</sup>	21.07	569.00
	Positive Ranks	13 <sup>b</sup>	19.31	251.00
	Ties	1 <sup>c</sup>		
	Total	41		
Total Protein (g/l) at 2 day - Total Protein (g/l) at 0 day	Negative Ranks	12 <sup>d</sup>	20.08	241.00
	Positive Ranks	27 <sup>e</sup>	19.96	539.00
	Ties	1 <sup>f</sup>		
	Total	40		
Result of pleural indeks with chest X-ray (2) - Result of pleural indeks with chest X-ray (0)	Negative Ranks	2 <sup>g</sup>	17.50	35.00
	Positive Ranks	40 <sup>h</sup>	21.70	868.00
	Ties	2 <sup>i</sup>		
	Total	44		
TGFBeta at 2 - TGf Beta at 0 day	Negative Ranks	27 <sup>j</sup>	20.87	563.50
	Positive Ranks	15 <sup>k</sup>	22.63	339.50
	Ties	2 <sup>l</sup>		
	Total	44		

- a. Hematocyte at 2 day < Hematocyte at 0 day
- b. Hematocyte at 2 day > Hematocyte at 0 day
- c. Hematocyte at 2 day = Hematocyte at 0 day
- d. Total Protein (g/l) at 2 day < Total Protein (g/l) at 0 day
- e. Total Protein (g/l) at 2 day > Total Protein (g/l) at 0 day
- f. Total Protein (g/l) at 2 day = Total Protein (g/l) at 0 day
- g. Result of pleural indeks with chest X-ray (2) < Result of pleural indeks with chest X-ray (0)
- h. Result of pleural indeks with chest X-ray (2) > Result of pleural indeks with chest X-ray (0)
- i. Result of pleural indeks with chest X-ray (2) = Result of pleural indeks with chest X-ray (0)
- j. TGFBeta at 2 < TGf Beta at 0 day
- k. TGFBeta at 2 > TGf Beta at 0 day
- l. TGFBeta at 2 = TGf Beta at 0 day

### Test Statistics<sup>c</sup>

	Hematocryte at 2 day - Hematocryte at 0 day	Total Protein (g/l) at 2 day - Total Protein (g/l) at 0 day	Result of pleural indeks with chest X-ray (2) - Result of pleural indeks with chest X-ray (0)	TGFBeta at 2 - TGf Beta at 0 day
Z	-2.138 <sup>a</sup>	-2.082 <sup>b</sup>	-5.208 <sup>b</sup>	-1.400 <sup>a</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)	.033	.037	.000	.161

a. Based on positive ranks.

b. Based on negative ranks.

c. Wilcoxon Signed Ranks Test

## T-Test

## SSD

### Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Hemoglobin (g/dl) at 0 day	11.905	19	2.9152	.6688
	Hemoglobin (g/dl) at 2 day	11.411	19	1.5520	.3561
Pair 2	Hematocryte at 0 day	35.453	19	8.5203	1.9547
	Hematocryte at 2 day	33.626	19	4.7558	1.0911
Pair 3	Total Protein (g/l) at 0 day	4.9474	19	.91916	.21087
	Total Protein (g/l) at 2 day	6.0579	19	1.04100	.23882
Pair 4	Result of pleural indeks with chest X-ray (0)	18.211	20	15.8885	3.5528
	Result of pleural indeks with chest X-ray (2)	33.1775	20	21.00850	4.69764



**Paired Samples Correlations**

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	Hemoglobin (g/dl) at 0 day & Hemoglobin (g/dl) at 2 day	19	.129	.598
Pair 2	Hematocyte at 0 day & Hematocyte at 2 day	19	.081	.743
Pair 3	Total Protein (g/l) at 0 day & Total Protein (g/l) at 2 day	19	.273	.259
Pair 4	Result of pleural indeks with chest X-ray (0) & Result of pleural indeks with chest X-ray (2)	20	.823	.000

**Paired Samples Test**

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Hemoglobin (g/dl) at 0 day - Hemoglobin (g/dl) at 2 day	.4947	3.1206	.7159	-1.0094	1.9988	.691	18	.498
Pair 2	Hematocyte at 0 day - Hematocyte at 2 day	1.8263	9.4170	2.1604	-2.7125	6.3652	.845	18	.409
Pair 3	Total Protein (g/l) at 0 day - Total Protein (g/l) at 2 day	-1.11053	1.18598	.27208	-1.68215	-.53890	-4.082	18	.001
Pair 4	Result of pleural indeks with chest X-ray (0) - Result of pleural indeks with chest X-ray (2)	-14.96700	12.02728	2.68938	-20.59594	-9.33806	-5.565	19	.000

## NPar Tests

### Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Platelet at 2 day - Platelet at 0 day	Negative Ranks	5 <sup>a</sup>	6.90	34.50
	Positive Ranks	14 <sup>b</sup>	11.11	155.50
	Ties	0 <sup>c</sup>		
	Total	19		
Albumin (g/l) at 2 day - Albumin (g/l) at 0 day	Negative Ranks	5 <sup>d</sup>	9.00	45.00
	Positive Ranks	13 <sup>e</sup>	9.69	126.00
	Ties	1 <sup>f</sup>		
	Total	19		
TGFBeta at 2 - TGf Beta at 0 day	Negative Ranks	10 <sup>g</sup>	9.10	91.00
	Positive Ranks	10 <sup>h</sup>	11.90	119.00
	Ties	0 <sup>i</sup>		
	Total	20		

- a. Platelet at 2 day < Platelet at 0 day
- b. Platelet at 2 day > Platelet at 0 day
- c. Platelet at 2 day = Platelet at 0 day
- d. Albumin (g/l) at 2 day < Albumin (g/l) at 0 day
- e. Albumin (g/l) at 2 day > Albumin (g/l) at 0 day
- f. Albumin (g/l) at 2 day = Albumin (g/l) at 0 day
- g. TGFBeta at 2 < TGf Beta at 0 day
- h. TGFBeta at 2 > TGf Beta at 0 day
- i. TGFBeta at 2 = TGf Beta at 0 day

Test Statistics<sup>b</sup>

	Platelet at 2 day - Platelet at 0 day	Albumin (g/l) at 2 day - Albumin (g/l) at 0 day	TGFBeta at 2 - TGf Beta at 0 day
Z	-2.435 <sup>a</sup>	-1.767 <sup>a</sup>	-.523 <sup>a</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)	.015	.077	.601

- a. Based on negative ranks.
- b. Wilcoxon Signed Ranks Test

## Frequencies

### Statistics

		TGf Beta at 0 day	TGFBeta at 2	Result of pleural indeks with chest X-ray (0)	Result of pleural indeks with chest X-ray (2)
N	Valid	64	64	64	64
	Missing	0	0	0	0
Mean		45,018.30448	49,133.32813	14.474	27.0585
Median		45,391.75000	39,785.00000	13.950	24.9250
Std. Deviation		9,713.074945	36,532.307756	13.6761	17.30712
Minimum		22,830.000	18,190.000	.0	.00
Maximum		87,980.000	200,000.000	50.0	90.00

## Nonparametric Correlations

### Correlations

			TGf Beta at 0 day	Result of pleural indeks with chest X-ray (0)
Spearman's rho	TGf Beta at 0 day	Correlation Coefficient	1.000	.235
		Sig. (2-tailed)	.	.061
		N	64	64
	Result of pleural indeks with chest X-ray (0)	Correlation Coefficient	.235	1.000
		Sig. (2-tailed)	.061	.
		N	64	64

### Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TGFBeta at 2	.226	64	.000	.713	64	.000
Result of pleural indeks with chest X-ray (2)	.102	64	.094	.942	64	.005

a. Lilliefors Significance Correction

## Nonparametric Correlations

Correlations

			TGFBeta at 2	Result of pleural indeks with chest X-ray (2)
Spearman's rho	TGFBeta at 2	Correlation Coefficient	1.000	.097
		Sig. (2-tailed)	.	.445
		N	64	64
	Result of pleural indeks with chest X-ray (2)	Correlation Coefficient	.097	1.000
		Sig. (2-tailed)	.445	.
		N	64	64

## SSD

### Nonparametric Correlations

Correlations

			Result of pleural indeks with chest X-ray (0)	TGf Beta at 0 day
Spearman's rho	Result of pleural indeks with chest X-ray (0)	Correlation Coefficient	1.000	.250
		Sig. (2-tailed)	.	.289
		N	20	20
	TGf Beta at 0 day	Correlation Coefficient	.250	1.000
		Sig. (2-tailed)	.289	.
		N	20	20

### Nonparametric Correlations

Correlations

			Result of pleural indeks with chest X-ray (2)	TGFBeta at 2
Spearman's rho	Result of pleural indeks with chest X-ray (2)	Correlation Coefficient	1.000	.292
		Sig. (2-tailed)	.	.212
		N	20	20
	TGFBeta at 2	Correlation Coefficient	.292	1.000
		Sig. (2-tailed)	.212	.
		N	20	20

## Non SSD

### Nonparametric Correlations

Correlations

			Result of pleural indeks with chest X-ray (0)	TGf Beta at 0 day
Spearman's rho	Result of pleural indeks with chest X-ray (0)	Correlation Coefficient	1.000	.210
		Sig. (2-tailed)	.	.172
		N	44	44
	TGf Beta at 0 day	Correlation Coefficient	.210	1.000
		Sig. (2-tailed)	.172	.
		N	44	44

### Nonparametric Correlations

Correlations

			Result of pleural indeks with chest X-ray (2)	TGFBeta at 2
Spearman's rho	Result of pleural indeks with chest X-ray (2)	Correlation Coefficient	1.000	-.045
		Sig. (2-tailed)	.	.770
		N	44	44
	TGFBeta at 2	Correlation Coefficient	-.045	1.000
		Sig. (2-tailed)	.770	.
		N	44	44

# Syok

## Descriptives

syok			Statistic	Std. Error	
TGFBeta (selisih)	non SSD	Mean	418.5979	4884.634	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-9432.21	
			Upper Bound	10269.40	
		5% Trimmed Mean	-2756.28		
		Median	-4473.82		
		Variance	1E+009		
		Std. Deviation	32401.00		
		Minimum	-63130.0		
		Maximum	119405.0		
		Range	182535.00		
		Interquartile Range	23206.99		
		Skewness	1.824	.357	
		Kurtosis	4.703	.702	
		SSD	SSD	Mean	12247.16
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound			-10791.6	
	Upper Bound			35285.96	
5% Trimmed Mean	7148.3170				
Median	-713.0000				
Variance	2E+009				
Std. Deviation	49226.68				
Minimum	-38630.0				
Maximum	154903.5				
Range	193533.50				
Interquartile Range	53721.35				
Skewness	1.873			.512	
Kurtosis	3.555			.992	

## Tests of Normality

syok		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TGFBeta (selisih)	non SSD	.214	44	.000	.824	44	.000
	SSD	.195	20	.045	.789	20	.001

a. Lilliefors Significance Correction

## TGFBeta (selisih)

### NPar Tests

#### Mann-Whitney Test

Ranks

	syok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
TGFBeta (selisih)	non SSD	44	31.66	1393.00
	SSD	20	34.35	687.00
	Total	64		

Test Statistics<sup>a</sup>

	TGFBeta (selisih)
Mann-Whitney U	403.000
Wilcoxon W	1393.000
Z	-.536
Asymp. Sig. (2-tailed)	.592

a. Grouping Variable: syok