

**KORELASI KADAR *TRANSFORMING GROWTH*
FACTOR- BETA 1 PLASMA DENGAN SGOT DAN SGPT
SERUM PADA DEMAM BERDARAH DENGUE**

***CORRELATION BETWEEN PLASMA TRANSFORMING GROWTH
FACTOR-BETA 1, SERUM AST AND ALT
IN DENGUE HEMORRHAGIC FEVER***



Tesis

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

Liku Satriani

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

TESIS

KORELASI KADAR *TRANSFORMING GROWTH FACTOR*- BETA 1 PLASMA DENGAN SGOT DAN SGPT SERUM PADA DEMAM BERDARAH DENGUE

disusun oleh:

Liku Satriani
G3C004030 / G4A003044

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 7 Mei 2009
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua



dr. Budi Santoso, SpA(K)
NIP. 130368062

dr. Kisdjamiatun RMD., MSc
NIP. 131916041

Mengetahui,
Ketua Program Studi PPDS IKA
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Mengetahui,
Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Program Pascasarjana Universitas Diponegoro

dr. Alifiani Hikmah P, SpA(K)
NIP. 140214483

Dr.dr. Winarto, SpMK(K), SpM
NIP. 130675157

PERNYATAAN

Dengan ini saya 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 di dalam tulisan dan daftar pustaka.
- Hasil penelitian ini selanjutnya menjadi milik Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP. Dr. Kariadi Semarang dan karenanya untuk kepentingan publikasi keluar harus seizin Ketua Bagian tersebut di atas

Semarang, Mei 2009

Liku Satriani

RIWAYAT HIDUP

Data Pribadi

- Nama : Liku Satriani
- Jenis Kelamin : Perempuan
- Tempat dan Tanggal Lahir : Cirebon, 5 Januari 1974
- Agama : Islam
- Status : Menikah
- Alamat : Jl. Begonia III Blok Q II no 12 Taman
Cimanggu, Bogor.

Riwayat Pendidikan

- Sekolah Dasar Negeri 07 pagi Jatirawamangun Jakarta & Sekolah Dasar YPDP Pertamina P.Brandan Sum-Ut, lulus tahun 1986
- Sekolah Menengah Pertama YPDP Pertamina P.Brandan Sum-Ut, lulus tahun 1989
- Sekolah Menengah Atas Negeri 01 Budi Utomo Jakarta, lulus tahun 1992
- Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Atmajaya Jakarta, lulus tahun 2000
- PPDS-I Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro - Semarang, Januari 2004 – sekarang

- Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro – Semarang, Januari 2004 - sekarang

Riwayat Pekerjaan

- April 2001 – April 2003, sebagai Dokter PTT di Puskesmas Mbay, Kecamatan Danga, Kabupaten Ngada, Flores, Nusa Tenggara Timur.
- 2003, sebagai dokter umum di RSIA Hermina, Bogor.

Riwayat Keluarga

1. Nama orang tua : bapak : Djodjo Soegihardjo
Ibu : Erlinawati
2. Nama suami : dr. Y. Sri Yono, MM
3. Nama anak : Ahadiani Weningtyas
4. Nama adik : Dwi Handayani, SH
Dhita Yudhistira, ST

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT, karena berkat karunia-Nya, Laporan Penelitian yang berjudul **“Korelasi Kadar *Transforming Growth - $\beta\epsilon\alpha 1$ plasma dengan SGOT dan SGPT Serum pada Demam Berdarah Dengue*“** dapat saya selesaikan, guna memenuhi sebagian persyaratan dalam mencapai derajat S-2 dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak (IKA) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (FK UNDIP).

Saya menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna karena keterbatasan yang saya miliki. Namun karena dorongan keluarga, bimbingan guru-guru kami dan teman-teman maka tulisan ini dapat terwujud.

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

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang, Prof. DR. Dr. Susilo Wibowo, MS, Med, Sp.And dan mantan Rektor Prof. Ir. Eko Budiardjo, M.Sc dan beserta jajarannya yang telah memberikan ijin bagi saya untuk menempuh PPDS-1 IKA FK UNDIP Semarang.
2. Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro, Prof. Drs. Y. Warella, MPA, Ph.D yang telah memberikan ijin kepada saya untuk menempuh Program Pasca Sarjana UNDIP Semarang.
3. Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana UNDIP Semarang DR. dr. Winarto, Sp.MK, SpM, para pengelola, DR, dr. Andrew Johan MsiMed, dr. Neni Susilaningih MsiMed yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberi pengarahan dan dukungan moril selama pendidikan.

4. Dekan FK UNDIP dr. Soejoto, PAK, Sp.KK(K) beserta jajarannya yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti PPDS-1 IKA FK UNDIP.
5. Direktur Utama Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang dr. Budi Riyanto, Sp.PD, M.Sc, beserta jajaran Direksi yang telah memberikan ijin kepada saya untuk menempuh PPDS-1 IKA di Bagian IKA / SMF Kesehatan Anak di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
6. Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP / SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang, dr. Dwi Wastoro SpA(K) serta dr. Kamilah Budhi R, SpA(K) dan dr. Budi Santosa, Sp.A(K) selaku mantan Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti PPDS-1.
7. dr. Budi Santoso, SpA(K) sebagai Pembimbing Utama dalam penelitian ini, secara khusus saya sampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya atas segala ketulusannya dalam memberikan bimbingan, wawasan, arahan dan meluangkan waktu sehingga saya dapat penyelesaian penelitian ini.
8. Saya sampaikan juga ucapan terima kasih kepada dr. Kisdjmitun RMD, MSc sebagai Pembimbing Kedua dalam penelitian ini atas segala ketulusannya, dalam memberikan bimbingan, motivasi, wawasan, arahan sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian ini.
9. Yang terhormat, Dr.dr. Tatty Ermin Setiati, SpAK, PhD, yang selalu ada dan meluangkan waktu untuk saya selama ini dalam team penelitian DHF, atas dukungan dan arahnya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian ini.
10. Dr. dr. Tjipta Bahtera SpAK, selaku dosen wali pembimbing selama menjalani pendidikan di PPDS-1 IKA FK UNDIP, atas bimbingannya kepada saya.
11. Ketua Program Studi PPDS-1 IKA FK UNDIP, dr. Alifiani Hikmah P, SpA(K) dan Direktur Keuangan Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang / mantan

Ketua Program Studi PPDS-1 IKA FK UNDIP, dr. Hendriani Selina, MARS, Sp.A(K) saya sampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya atas pengertian dalam memberikan arahan, dorongan dan motivasi terus-menerus dalam menyelesaikan penelitian ini.

12. Prof. DR. Dr. Tjahyono, Sp.PA(K), FIAC, Prof. DR. dr. Ag. Soemantri SpAK, PhD, Prof. Dr. Lisyani Suromo SpPK(K), DR. dr. Tatty Ermin Setiati, SpA(K), PhD, dr. Niken Puruhita SpGK, saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas kesediaannya sebagai tim penguji serta segala bimbingannya untuk perbaikan dan penyelesaian Tesis ini.
13. Para guru besar dan guru-guru saya, staf pengajar di Bagian IKA Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS. Dr. Kariadi Semarang : Prof. dr. Moeljono S. Trastotenojo, Sp.A(K), Prof. DR. dr. Ag. Soemantri, Sp.A(K), Ssi (Stat), Prof. DR. dr. I. Sudigbia, Sp.A(K), Prof. DR. dr. Lydia Kristanti K, Sp.A(K), Prof. DR. dr. Harsoyo N, Sp.A(K), DTM&H, Prof. dr. Sidhartani Zain, MSc, SpA(K), dr. R. Rochmanadji Widajat, Sp.A(K), MARS, dr. Moedrik Tamam, Sp.A(K), dr. H.M. Sholeh Kosim, Sp.A(K), dr. Rudy Susanto, Sp.A(K), dr. I. Hartantyo, Sp.A(K), dr. Herawati Juslam, Sp.A(K), dr. JC Susanto, Sp.A(K), dr. Agus Priyatno, Sp.A(K), dr. Asri Purwanti, Sp.A(K), MPd, dr. Bambang Sudarmanto, Sp.A(K), dr. MMDEAH Hapsari, Sp.A(K), dr. Mexitalia Setiawati, Sp.A(K), dr. M. Herumuryawan, Sp.A, dr. Gatot Irawan Sarosa, Sp.A, dr. Anindita S, Sp.A, dr. Wistiani, Sp.A, dr. M. Supriatna, SpA, dr. Fitri Hartanto Sp.A, dr. Omega Mellyana, SpA, dr. Ninung Rose Diana, SpA, dr. Yetty Moevita, SpA, dr. Nahwa Arkhaesi, SpA yang telah berperan besar dalam proses pendidikan saya.
14. dr. Hardian, MSc, dr. M. Sakundarno, MSc dan dr Hakim Abdullah yang telah dengan tulus hati membantu saya dalam pengolahan data, membimbing dan memberi arahan dalam pembuatan proposal dan penyusunan laporan penelitian ini.

15. Seluruh teman sejawat peserta PPDS-I, khususnya kepada anggota Tim DHF 2005-2006, dr. Yusrina Istanti, dr. Ni Putu Aniek Mahayani, dr. Haryson Tondy W, dr. Abdul Hakam, dr. Zuhrawardi dan dr. Novita Wijayanti, SpA dan teman-temanku satu angkatan Januari 2004, dr. Susanto, dr. Iva Yuana DK, dr. Noverita dan dr. Lalu Irawan SpA, atas kerjasama yang baik, saling membantu dan memotivasi.
16. Rekan-rekan dari Lab. Bioteknologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Sdr. Taufik dan Sdr. Wiwik Lestari dan dari Lab. Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi Semarang, Sdr. Agus Kismono dan Sdr. Supriyanto, serta rekan-rekan perawat RSUP Dr. Kariadi Semarang atas kerjasama dan bantuannya selama ini.
17. Orang tua tercinta Bapak Djodjo Soegihardjo, Ibu Erlinawati dan adik-adik tersayang, Dwi Handayani & Sonny Irawan, Dhita Yudhistira & Novi, atas bantuan, perhatian, dukungan, nasehat dan doa tulus sejak saya memulai pendidikan hingga sekarang. Suami terkasih dr. Y. Sri Yono, MM (Mas Sentot), serta Ahadiani Weningtyas, Arum, Bagas dan Lintang tersayang, terima kasih karena senantiasa menjadi sumber kebahagiaan dan kekuatan tak terkira selama ini.
18. Kepada semua pasien dan keluarganya yang telah turut berpartisipasi secara ikhlas baik dalam penelitian ini maupun kepada mereka yang selama ini telah banyak memberi pelajaran yang sangat saya butuhkan untuk dapat menjadi seorang dokter yang baik, saya sampaikan terima kasih serta penghargaan setinggi-tingginya

Saya juga sampaikan terima kasih tak terhingga kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah mendukung dan membantu dalam menyelesaikan penelitian ini. Allah kiranya membalas segala kebaikan dan dukungannya, Amin.

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 pendidikan ini. Semoga Allah Maha Kasih senantiasa melimpahkan berkat dan karunia-NYA kepada kita sekalian, Amin.

Semarang, Mei 2009

Liku Satriani

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul	i
Lembaran Pengesahan	ii
Pernyataan	iii
Riwayat Hidup	iv
Kata Pengantar	vi
Daftar Isi	xi
Daftar Gambar	xiii
Daftar Tabel	xiii
Daftar Lampiran	xiv
Abstrak	xv
Bab 1. Pendahuluan	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.5. Orisinalitas Penelitian.....	5
1.6. Matriks Penelitian-penelitian sebelumnya	6
Bab 2. Tinjauan Pustaka	7
2.1. Demam Berdarah Dengue	7
2.1.1. Diagnosis	8
2.1.2. Patogenesis Demam Berdarah Dengue	10
2.2. TGF- β 1 dan sitokin-sitokin yang terkait pada DBD	11
2.3. Efek Infeksi Virus Dengue pada Sel Hati	14
2.4. SGOT dan SGPT	17
2.5. Hubungan Sepsis dan derajat beratnya DBD.....	19
2.6. Hubungan status gizi dan derajat beratnya DBD	19
Bab 3. Rancangan Penelitian	21
3.1. Kerangka Teori	21
3.2. Kerangka Konsep	22
	xi

3.3. Hipotesis	22
Bab 4. Metoda Penelitian	23
4.1. Ruang lingkup penelitian	23
4.2. Tempat dan waktu penelitian	23
4.3. Jenis dan rancangan penelitian	23
4.4. Populasi dan sampel	23
4.4.1. populasi target	23
4.4.2. populasi terjangkau	24
4.4.3. sampel penelitian	24
4.4.3.1. Kriteria Inklusi	24
4.4.3.2. Kriteria Eksklusi	24
4.4.4. cara sampling	25
4.4.5. besar sampel	25
4.5. Variabel penelitian	25
4.6. Definisi operasional	26
4.7. Bahan dan cara kerja	27
4.8. Alur penelitian	28
4.9. Analisis data	29
4.10. Etika penelitian	30
Bab 5. Hasil Penelitian	32
5.1. Karakteristik sampel	31
5.2. Manifestasi klinis DBD	32
5.3. Hasil pemeriksaan kadar TGF-b1 plasma, SGOT dan SGPT serum penderita DBD	35
5.4. Korelasi antara kadar TGF-b1 plasma, SGOT dan SGPT serum penderita DBD	36
Bab 6. Pembahasan	38
Bab 7. Kesimpulan dan saran	42
Daftar Pustaka	43
Lampiran-lampiran	

DAFTAR TABEL

halaman

Tabel 1	Karakteristik subyek penelitian	32
Tabel 2	Karakteristik penyakit DBD yang diderita	33
Tabel 3	Manifestasi perdarahan yang dijumpai pada subyek penelitian	34
Tabel 4	Keluhan dan manifestasi klinis saluran cerna pada subyek penelitian	33
Tabel 5	Perbedaan Kadar TGF- β 1 plasma , SGOT dan SGPT serum subyek penelitian	36

DAFTAR GAMBAR

		Halaman
Gambar 1	Immunopatogenesis infeksi virus dengue	16
Gambar 2	Korelasi antara kadar TGF- β 1 dengan SGOT pada hari ke-0 dan hari ke-2 pada subyek penelitian	37
Gambar 3	Korelasi antara kadar TGF- β 1 dengan SGPT pada hari ke-0 dan hari ke-2 pada subyek penelitian	38

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Sampel penelitian
Lampiran 2	Kurva BB/PB NCHS/CDC 2000
Lampiran 3	Prosedur pemeriksaan kadar TGF- β 1 plasma
Lampiran 4	Prosedur pemeriksaan SGOT dan SGPT serum
Lampiran 5	<i>Ethical Clearance</i> (penelitian payung)
Lampiran 6	Lembar <i>Informed Consent</i> penelitian dan status penderita DBD
Lampiran 7	Hasil-hasil pengolahan data dengan SPSS 15.0
Lampiran 8	Status khusus salah satu sampel penelitian

ABSTRACT

Background. Transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) is one of cytokines that plays a variety of roles in pathogenesis of dengue hemorrhagic fever (DHF) and also a potent liver apoptogen. AST and ALT are widely used as a marker of hepatocellular damage in DHF. The increases of this two markers can be used as an indicator for DHF severity.

Aims. To determine the correlation between TGF- β 1 to AST and ALT serum levels.

Methods. This is an observational study with cross sectional design. Subjects were DHF patients that hospitalized in Dr. Kariadi Hospital during July, 2005 – July 2006. TGF- β 1 plasma were measured by ELISA whereas AST and ALT serum by colorimetric methods. The correlation between TGF- β 1 levels and AST, ALT levels at day-0 and day-2 were analyzed by correlation test

Results. Subjects were mostly females, means of age $7,1 \pm 2,77$ years. Means of TGF- β 1 levels on day-2 ($47482,6 \pm 4648,65$ pg/ml) were higher than day-0 ($45827,09 \pm 1379,45$ pg/ml); $p=0,2$, as well as serum ALT levels ($62,3 \pm 5,74$ U/l and $58,92 \pm 5,93$ U/l) whereas AST on day-0 ($150,90 \pm 18,47$ U/l) was higher than day-2 ($126,73 \pm 14,65$ U/l). Correlation test between TGF- β 1 level, serum AST and ALT on day-0 ($r=-0,34, p=0,01$ and $r= 0,31, p=0,02$); on day-2 ($r=-0,01, p= 0,9$ and $r= -0,07, p=0,6$).

Conclusions. There is a significant positive correlation with weak degree between TGF- β 1 level, serum AST and ALT levels on day-0 and no correlation between TGF- β 1 level, serum AST and ALT levels on day-2.

Keywords : TGF- β 1, AST, ALT, Dengue Hemorrhagic Fever.

ABSTRAK

Latar Belakang. *Transforming growth factor* beta 1 (TGF- β 1) merupakan salah satu sitokin yang memiliki berbagai peran dalam patogenesis demam berdarah dengue (DBD) dan merupakan apoptogen hati yang poten. SGOT dan SGPT serum secara luas digunakan sebagai penanda kerusakan hepatoseluler. Peningkatan kadar kedua penanda ini dapat menjadi indikator keparahan penyakit DBD

Tujuan. Untuk mengetahui korelasi antara kadar TGF- β 1 plasma terhadap kadar SGOT dan SGPT serum.

Metoda. Penelitian observasional analitik dengan desain belah lintang. Subjek adalah pasien DBD yang dirawat di bangsal anak RSUP. Dr. Kariadi selama bulan Juli 2005 – Juli 2006. TGF- β 1 plasma diukur dengan metode ELISA sedangkan SGOT dan SGPT dengan metode kalorimetrik. Digunakan uji korelasi untuk mengetahui hubungan antara TGF- β 1 dengan SGOT dan SGPT serum pada pemeriksaan hari ke-0 dan ke-2.

Hasil. Sebagian besar subjek adalah perempuan, rerata umur $7,1 \pm 2,77$ tahun. Rerata kadar TGF- β 1 hari ke-2 (47482,6 pg/ml) lebih tinggi daripada hari ke-0 (45827,09 pg/ml); $p=0,2$. Demikian juga dengan SGPT ($62,3 \pm 5,74$ U/l dan $58,92 \pm 5,93$ U/l). Sedangkan serum SGOT hari ke-0 ($150,90 \pm 18,47$ U/l) hari ke-0 lebih tinggi dari hari ke-2 ($126,73 \pm 14,65$ U/l). Uji korelasi kadar TGF- β 1 dengan serum SGOT dan SGPT hari ke-0 ($r=-0,34, p=0,01$ and $r= 0,31, p=0,02$); hari ke-2 ($r=-0,01, p= 0,9$ and $r= -0,07, p=0,6$).

Simpulan. Terdapat korelasi positif bermakna berderajat lemah antara kadar TGF- β 1 plasma dengan kadar SGOT dan SGPT serum pada pemeriksaan hari ke-0 dan tidak didapatkan korelasi antara kadar TGF - β 1 plasma dengan kadar SGOT dan SGPT serum pada pemeriksaan hari ke-2.

Kata kunci : TGF- β 1, SGOT, SGPT, demam berdarah dengue.

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Demam berdarah dengue (DBD) telah menjadi masalah kesehatan masyarakat internasional dewasa ini. DBD telah merupakan penyakit endemik di lebih dari 100 negara di dunia. Sekitar 2,5-3 milyar orang ($\pm 2/5$ penduduk dunia) secara konstan memiliki risiko untuk terkena infeksi virus dengue. Angka kejadian sindrom syok dengue (SSD) 11,2-42,8% dari jumlah demam berdarah dengue (DBD) di berbagai rumah sakit di Indonesia. Angka kematian DBD secara nasional yaitu 2,5% (1997) dan saat ini masih tetap dibawah 3%.¹ Dengan peningkatan kualitas pemantauan, deteksi dini syok dan perubahan terapi cairan angka kematian SSD yang pada tahun 1996 sebesar 26% di PICU RSDK.² menurun menjadi 10,8 % pada tahun 2004.³ Penyempurnaan pengelolaan DBD diharapkan dapat menurunkan angka kematian dan hal ini dapat dicapai antara lain dengan mengetahui lebih jauh mengenai patogenesis DBD.

Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF- β 1) adalah salah satu sitokin yang diduga mempunyai peran pada patogenesis DBD. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa respons kekebalan berpengaruh terhadap beratnya manifestasi klinis infeksi dengue. Respons kekebalan yang terjadi selama infeksi dengue melibatkan beberapa sitokin antiinflamasi dan proinflamasi. Penelitian pada 79 penderita DBD dengan berbagai manifestasi klinis infeksi dengue,

didapatkan bahwa TGF- β 1 plasma dan mRNA TGF- β 1 terdeteksi pada hampir semua penderita infeksi dengue (96%). Kadar TGF- β 1 plasma mulai terdeteksi pada awal perjalanan penyakit yaitu pada hari ke 1-4 demam, dan secara bertahap meningkat dengan kadar yang nyata meningkat pada hari ke 4-8 sakit dan mencapai kadar puncak pada hari ke-9. Kadarnya ditemukan paling tinggi pada DBD derajat IV.⁴ Penelitian di Polinesia terhadap 52 anak yang positif terinfeksi dengue, pada fase awal perawatan (hari ke 1-3 demam) ditemukan kadar TGF- β 1 pada plasma secara bermakna lebih tinggi pada kelompok DBD daripada kelompok demam dengue (DD).⁵

Serum transaminase dalam hal ini SGOT (AST) dan SGPT (ALT), walaupun bukan satu-satunya petanda fungsi hati, namun keberadaannya seringkali digunakan sebagai *screening enzyme*, merupakan parameter dasar untuk suatu diagnosis dan *follow up* terhadap gangguan fungsi hati. SGOT dapat ditemukan dengan konsentrasi tinggi pada miokardium, sel hati dan otot skeletal, sedangkan SGPT terutama berasal dari hati.⁶ Pada pasien yang terinfeksi virus dengue sering ditemukan adanya keterlibatan organ, salah satunya hati, yang juga merupakan organ target virus dengue, mulai dari yang ringan sampai dengan yang berat seperti hepatitis fulminan dan ensefalopati. Pada satu penelitian terhadap 1585 kasus DBD di Thailand menunjukkan adanya peningkatan kadar SGOT dan SGPT pada 65,2% kasus yang mengindikasikan adanya keterlibatan hati pada penyakit ini dengan ciri khas dimana kadar SGOT akan meningkat lebih tinggi dibanding dengan SGPT.⁴ Peningkatan SGOT yang lebih tinggi ini

dimungkinkan oleh dilepasnya SGOT dari organ target infeksi dengue lain seperti otot skeletal dan miokardium.⁶

Pada beberapa penelitian di luar infeksi dengue seperti pada penyakit hepatitis B kronik,⁷ fibrosis hati⁸ dan steatohepatitis⁹ yang merupakan penyakit-penyakit primer hati, menunjukkan bahwa TGF- β_1 berperan dalam patogenesis penyakit dan terdapat hubungan antara kadarnya dengan derajat keparahan penyakit-penyakit tersebut,^{5,6,7} sedangkan pada penelitian lain didapatkan bukti bahwa TGF- β_1 merupakan *apoptogen* hati yang poten¹⁰ walaupun mekanisme yang mendasarinya belum sepenuhnya diketahui. TGF- β_1 kemungkinan besar memiliki peran penting dalam terjadinya gangguan fungsi hati pada DBD., sedangkan kadar SGOT dan SGPT dapat digunakan sebagai indikator awal yang menunjukkan adanya keterlibatan hati pada penyakit ini. Namun bagaimana hubungan kadar TGF- β_1 dengan peningkatan kadar SGOT dan SGPT pada DBD yang menunjukkan adanya keterlibatan hati belum pernah diteliti. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar TGF- β_1 plasma dengan kadar serum SGOT dan SGPT pada pasien dengan infeksi virus dengue yang menunjukkan adanya keterlibatan hati pada penyakit ini.

Pemeriksaan kadar TGF- β_1 plasma, SGOT dan SGPT dilakukan pada hari pengamatan ke-0 (hari pertama saat penderita DBD dirawat atau pada saat diagnosis DBD pertama kali ditegakkan berdasarkan kriteria WHO tahun 1999 yaitu demam hari ke-4) dan hari pengamatan ke-2 (hari ke-3 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-4,¹ yang merupakan masa kritis yaitu saat kebocoran vaskuler biasanya terjadi dan sudah terjadi peningkatan kadar TGF- β 1 plasma. Sampel dipilih berusia 3-14 tahun. Usia 14 tahun dipilih karena penelitian ini terbatas pada kasus DBD pada anak saja, sementara usia termuda 3 tahun dipilih semata-mata karena alasan teknis dimana dari pengalaman, pengambilan sampel darah pada anak umur 3 tahun ke atas lebih mudah dibanding anak yang lebih kecil.

1.2. Perumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara kadar TGF- β 1 plasma dengan kadar SGOT & SGPT serum pada penderita DBD pada hari pengamatan ke-0 dan ke-2.

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Membuktikan korelasi antara kadar TGF- β 1 plasma dengan kadar SGOT dan SGPT serum pada anak penderita DBD pada pengamatan hari ke-0 dan ke-2.

1.3.2. Tujuan khusus

1. Mendeskripsikan kadar TGF- β 1 plasma pada anak penderita DBD pada pengamatan hari ke-0 dan ke-2.
2. Mendeskripsikan kadar SGOT dan SGPT serum pada anak penderita DBD pada pengamatan hari ke-0 dan ke-2.

3. Menganalisis korelasi TGF- β 1 plasma dengan kadar SGOT serum pada anak penderita DBD pada pengamatan hari ke-0 dan ke-2.
4. Menganalisis korelasi TGF- β 1 plasma dengan kadar SGPT serum pada anak penderita DBD pada pengamatan hari ke-0 dan ke-2.

1.4. Manfaat penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan dalam pengelolaan DBD yang lebih baik dengan menjadikan SGOT dan SGPT sebagai indikator terhadap kemungkinan terjadinya infeksi dengue yang lebih berat.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi penelitian selanjutnya terutama untuk membedakan kadar SGOT dan SGPT pada pasien SSD dan non SSD. Dan juga untuk mengetahui patogenesis terjadinya gangguan fungsi organ pada penderita DBD.

1.4. Orisinalitas penelitian

Penelitian mengenai korelasi antara TGF- β 1 dengan kadar SGOT dan SGPT pada penderita demam berdarah dengue belum pernah dilaporkan sebelumnya.

Beberapa penelitian yang meneliti tentang TGF- β 1,
SGOT dan SGPT pada infeksi dengue yang sudah dipublikasi.

Tahun	Peneliti/Jurnal	Variabel & desain	Hasil penelitian
1998	Agarwal R, Elbishbishi EA, Chaturvedi UC, Nagar R, Mustafa AS (Immunology and medical microbio-logy)	Transforming Growth Factor Beta 1 pada 79 penderita DBD berbagai derajat. Cross sectional time series.	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
1998	Florence Laur, Bernadette Murgue, Xavier Deparis, Claudia Roche, Olivier Cassar, Eliane Chungue. (Transactions of the royal society of tropical medicine and hygine)	TNF- α dan TGF- β 1 pada 123 anak penderita infeksi dengue (DD dan DBD). Cross sectional time series.	TNF- α dan TGF- β 1 secara signifikan meningkat pada kasus DBD dibanding dengan kasus DD.
2004	Luiz Jose de Souza, Jose Galvao Alves, Rita Maria Riberio Nogueira, Carlos Gicovate Neto, Diogo Assed BSGOTos. (The Brazilian Journal of Infection Disease)	Kadar aminotransferase pada 1585 kasus DD dan DBD. Cross sectional.	Didapatkan adanya peningkatan kadar aminotransferase pada 65,2% penderita.
2000	Mohan B, Fatwari K, Anand VK. Hepatic dysfunction in childhood dengue infection. Journal of Tropical Pediatrics 2000; 46(1):40-3.	Kadar serum transaminase pada 61 anak penderita DBD. Cross sectional.	Penelitian ini merupakan penelitian di India yang melaporkan adanya peningkatan serum transaminase pada anak penderita DBD
2001	Khrisnamurti C, Kalayanarooj S, Cutting MA, Peat RA, Rothwell SW, Reid TJ et.al. Mechanisms of Hemorrhage in Dengue Without Circulatory Collapse	Peningkatan kadar SGOT pada 40 pasien DF dan DBD. Cross sectional	Penelitian di Thailand. Didapatkan kadar SGOT meningkat pada semua subjek dan SGPT pada 53%. Merupakan indikator pasien DBD dengan risiko tinggi.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Berdarah Dengue

Dalam beberapa tahun terakhir ini, infeksi dengue telah menjadi masalah kesehatan dunia yang mengenai daerah tropis dan sub-tropis di seluruh penjuru dunia terutama pada area urban dan peri-urban. Distribusi geografis, frekuensi siklus epidemi dan jumlah kasus penyakit ini telah meningkat secara tajam dalam dua dekade terakhir.¹¹

Virus dengue termasuk kelompok *B Arthropod Borne Virus (Arboviruses)* dan sekarang dikenal sebagai genus *Flavivirus*, famili *Flaviviridae* dan mempunyai 4 jenis serotipe yaitu; DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4. Manifestasi klinis infeksi virus Dengue dapat berupa keadaan asimtomatik hingga menimbulkan kematian. Demam simptomatik dapat berupa demam yang tak terdiferensiasikan, Demam Dengue (DD), dan Demam Berdarah Dengue (DBD) yang dapat disertai syok (DSS) dan tanpa syok. Penelitian yang dilakukan oleh Balitbangkes Depkes tahun 2004 terhadap 65 sampel di 10 rumah sakit di Jakarta, dengan pemeriksaan RT-PCR ditemukan bahwa 37% pasien DBD disebabkan oleh serotipe DEN-3 dan 2 dari 3 kasus kematian disebabkan oleh serotype DEN-4.¹¹

Infeksi virus dengue telah ada di Indonesia sejak abad ke-18, seperti yang dilaporkan oleh David Bylon, seorang dokter berkebangsaan Belanda. Pada masa

itu, infeksi virus dengue di Asia Tenggara hanya merupakan penyakit ringan yang tidak pernah menimbulkan kematian. Namun sejak tahun 1952, ditemukan di Manila, Filipina bahwa infeksi dengue telah menimbulkan manifestasi klinis yang berat yaitu DBD. Dan pada tahun 1968 dilaporkan di Jakarta dan di Surabaya adanya jumlah kematian yang sangat tinggi pada penderita DBD.¹²

Sejak awal tahun hingga pertengahan tahun 2004, Indonesia menghadapi Kejadian Luar Biasa (KLB) demam berdarah. Jumlah kasus DBD di Indonesia sejak Januari sampai dengan Mei 2004 mencapai 64.000 orang (*Incidence rate* 29,7 per 100.000 penduduk) dengan kematian sebanyak 724 orang (*Case Fatality Rate* 1,1%).¹¹

Faktor-faktor yang mempengaruhi peningkatan dan penyebaran kasus DBD melibatkan beberapa aspek; (1) pertumbuhan penduduk yang tinggi, (2) urbanisasi yang tidak terencana & tidak terkendali, (3) tidak adanya kontrol vektor yang efektif di daerah endemis dan (4) peningkatan sarana transportasi.⁸

2.1.1 Diagnosis

Diagnosis DBD ditegakkan berdasarkan kriteria WHO 1999.⁹

Kriteria Klinis:

- Demam: timbul mendadak, tinggi, terus-menerus, antara 2-7 hari.
- Manifestasi perdarahan: uji *tourniquet* positif, ptekie, purpura, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis dan/atau melena.
- Hepatomegali.

- Tanda-tanda syok: nadi cepat dan lemah dengan tekanan nadi menyempit (≤ 20 mmHg), hipotensi, kulit teraba dingin dan lembab dan penderita jadi tampak gelisah.

Kriteria Laboratoris:

- Trombositopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$)
- Hemokonsentrasi; kenaikan hematokrit sebesar 20% atau lebih.

Ditemukannya 2 kriteria klinis, ditambah adanya trombositopenia dan hemokonsentrasi, atau kenaikan hematokrit cukup untuk menegakkan diagnosis klinis DBD. Adanya efusi pleura (yang terlihat pada foto thoraks) dan hipoalbuminemia merupakan bukti telah terjadinya kebocoran vaskuler.

WHO (1999)¹³ membagi menjadi empat kategori menurut derajat berat penderita sebagai berikut :

- 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.

Penegakkan diagnosis pasti DBD melalui pemeriksaan serologi dan isolasi virus. Diantara beberapa uji serologi, pemeriksaan HI (*Hemagglutination Inhibition*) adalah uji yang paling lazim digunakan sebagai gold standart.¹⁴

2.1.2 Patogenesis Demam Berdarah Dengue

Sampai saat ini patogenesis DBD masih diperdebatkan dan belum dapat diketahui secara pasti. Beberapa ahli telah mengemukakan beberapa teori mengenai patogenesis DBD ini. Dibagi menjadi 2 bagian besar yaitu 1) teori mengenai virulensi virus dengan pemikiran bahwa seseorang akan terkena infeksi virus dengue dan menjadi sakit kalau jumlah dan virulensi virus cukup kuat untuk mengalahkan pertahanan tubuh orang tersebut dan 2) teori imunopatologi dengan pemikiran tentang proses dan reaksi tubuh dalam menghadapi serangan virus dengue, termasuk di dalamnya adalah teori Infeksi Sekunder Heterolog, teori antigen antibodi dan aktivasi komplemen, teori *infection enhancing antibody* yang kemudian memunculkan peran endotoksemia dan peran sel limfosit T. Kemudian muncul teori mediator dan teori apoptosis.¹⁵ Aktivasi komplemen, induksi kemokin dan apoptosis mungkin merupakan sebab utama kebocoran vaskular fulminan yang terjadi dalam waktu yang singkat pada DBD/SSD.¹⁶

Di antara sekian banyak teori yang telah diajukan, tampaknya teori mengenai virulensi virus dan hipotesis Infeksi Sekunder Heterolog (*The Secondary Heterologous Infection Hypotesis*) atau hipotesis *Immune Enhancement* merupakan teori yang paling banyak diterima. Walau demikian, dari semua teori yang sudah ada, pada DBD terdapat pemahaman mengenai

dua perubahan penting yang terjadi yaitu pertama, meningkatnya permeabilitas vaskular yang mengakibatkan terjadinya kebocoran vaskular, hipovolemia dan syok. Ciri khas pada DBD adalah kebocoran plasma ke dalam rongga pleura dan rongga peritoneal yang terjadi hanya untuk jangka waktu yang pendek (24-48 jam). Kedua, abnormalitas sistim hemostasis akibat dari adanya vaskulopati, trombositopenia, dan koagulopati yang menimbulkan adanya manifestasi perdarahan.¹⁶

2.2 TGF- β 1 dan sitokin-sitokin yang terkait pada DBD

Komunikasi antar sel diperantarai oleh sitokin, yaitu sekelompok protein dan peptida yang digunakan organisme sebagai senyawa pembawa sinyal (hampir sama dengan hormon atau *neurotransmitter*).¹⁷ Sitokin adalah protein molekul kecil yang disekresi untuk mengatur serta memediasi imunitas, inflamasi dan hematopoiesis. Sitokin umumnya, walau tidak selalu, bereaksi dengan cepat dalam konsentrasi kecil. Sitokin bereaksi dengan mengikat reseptor membran spesifik yang kemudian memberi sinyal ke sel melalui *second messenger*, memicu *gene expression*. Respons terhadap sitokin termasuk peningkatan atau penurunan ekspresi membran protein, proliferasi dan sekresi molekul efektor.¹⁸

Kelompok terbesar sitokin menstimulasi proliferasi dan diferensiasi sel imun. Termasuk dalam kelompok ini adalah Interleukin 1 (IL-1) yang mengaktifkan sel T, IL-2 yang menstimulasi proliferasi sel T dan B teraktifasi antigen, IL-4, IL-5 dan IL-6 yang menstimulasi proliferasi dan diferensiasi sel B, Interferon gamma (IFN γ) yang mengaktifasi makrofag dan IL-3, IL-7 dan

Granulocyte Monocyte Colony_stimulating Factor (GM-CSF) yang menstimulasi hematopoiesis.¹⁸

Pada dengue, didapatkan pergeseran predominasi respons Th1 pada kasus demam dengue menjadi respons Th2 pada kasus-kasus berat DBD derajat IV. Kadar serum IL-4, IL-6, dan IL-10 meningkat pada DBD derajat III dan IV. Kadar serum IFN- γ dan IL-2 paling tinggi pada DD dan rendah pada DBD derajat IV. Kadar TNF- α tidak menunjukkan hubungan yang pasti pada DD atau DBD. Sitokin yang meningkat pertama kali adalah IL-2, IL-6, IFN- γ dan TNF- α , sedangkan IL-4 dan IL-10 mulai timbul pada hari sakit ke-4 sampai ke-8. Profil sitokin pada penderita DD menunjukkan tipikal respons Th1 di mana terjadi peningkatan IFN- γ dan IL-2, dan tidak didapatkan IL-4, IL-6 dan IL-10. Pada penderita DBD derajat IV ditemukan tipikal respons Th2 dengan peningkatan IL-4, IL-6 dan IL-10, dan sedikit/tidak didapatkan IFN- γ dan IL-2. Berdasarkan analisis, didapatkan 66% kasus DD menunjukkan respons Th1 dan 71% kasus DBD derajat IV menunjukkan respons Th2. Kadar serum IL-13 mengikuti pola Th2, tidak terdapat pada DD dan meningkat pada DBD derajat IV.¹⁹

Salah satu sitokin lain pada DBD adalah TGF- β 1 yang merupakan suatu polipeptida yang tersusun dari 390 asam amino dan gennya dipetakan pada kromosom 19q13. TGF- β 1 diproduksi oleh limfosit, makrofag, dan sel-sel dendritik, dan ekspresinya dapat bersifat autokrin maupun parakrin dalam mengendalikan diferensiasi, proliferasi dan aktivasi terhadap sel-sel imun.^{17,18}

TGF- β 1 dapat berperan sebagai sitokin proinflamasi ataupun sebagai sitokin antiinflamasi tergantung konsentrasinya. TGF- β 1 menginduksi sekresi IL-

$\text{I}\alpha$ dan $\text{TNF-}\alpha$ yang akan mengontrol perjalanan penyakit pada fase akut, namun juga dapat menurunkan produksi radikal bebas, menghambat ekspresi reseptor dan fungsi $\text{IFN-}\gamma$, $\text{IL-1}\alpha$, IL-2 , dan $\text{TNF-}\alpha$, menghambat sitokin Th-1 dan meningkatkan produksi sitokin Th-2 seperti IL-10 .^{19,20}

Respons kekebalan yang terjadi selama infeksi dengue melibatkan beberapa sitokin antiinflamasi dan proinflamasi. $\text{TGF-}\beta 1$ merupakan salah satu sitokin yang berperan dalam imunopatogenesis DBD. Dikatakan bahwa tingkat keparahan penyakit maupun durasi sakit pada penderita yang terinfeksi virus dengue berkaitan dengan kadar $\text{TGF-}\beta 1$. $\text{TGF-}\beta 1$ plasma dan mRNA $\text{TGF-}\beta 1$ terdeteksi pada hampir semua penderita infeksi dengue (96%). Kadar $\text{TGF-}\beta 1$ plasma mulai terdeteksi pada awal perjalanan penyakit yaitu pada hari ke 1-4 panas, dan secara bertahap meningkat dengan kadar yang nyata meningkat pada hari ke-4 sampai ke-8 sakit. Dan mencapai puncaknya pada hari ke-9 sakit. Kadar $\text{TGF-}\beta 1$ pada pasien DBD derajat III atau IV, menunjukkan nilai yang terus meningkat dari hari ke hari. Kadarnya ditemukan paling tinggi pada DBD derajat IV. Namun pada penderita DBD derajat I dan II tidak ditemukan adanya perbedaan bermakna kadar $\text{TGF-}\beta 1$.⁴ Penelitian di Polinesia terhadap 52 anak yang positif terinfeksi dengue, pada fase awal perawatan (hari ke 1-3 demam) ditemukan kadar $\text{TGF-}\beta 1$ pada plasma secara bermakna lebih tinggi pada kelompok DBD daripada kelompok demam dengue (DD).⁵ Hasil ini memberikan simpulan adanya kaitan antara kadar $\text{TGF-}\beta 1$ dengan tingkat keparahan dan durasi sakit penderita infeksi dengue.

2.3 Efek Infeksi Virus Dengue pada Sel Hati

Hati merupakan organ target lain dari infeksi virus dengue. Virus bersifat *hepatotropic*, antigennya dapat ditemukan pada hepatosit dan partikelnya dapat dideteksi dari spesimen hasil biopsi hati pada pasien DBD.²⁰ Beberapa penelitian telah membuktikan adanya keterlibatan hati selama infeksi virus dengue. Analisis secara *immunohistochemistry* dari bagian hati pada beberapa kasus infeksi dengue yang fatal menunjukkan adanya antigen virus di dalam hepatosit, sel Kupffer dan atau di sel endothel hati. Secara (RT)PCR dan hibridisasi *in situ* juga menunjukkan adanya RNA virus pada hepatosit dan sel Kupffer.^{20,21}

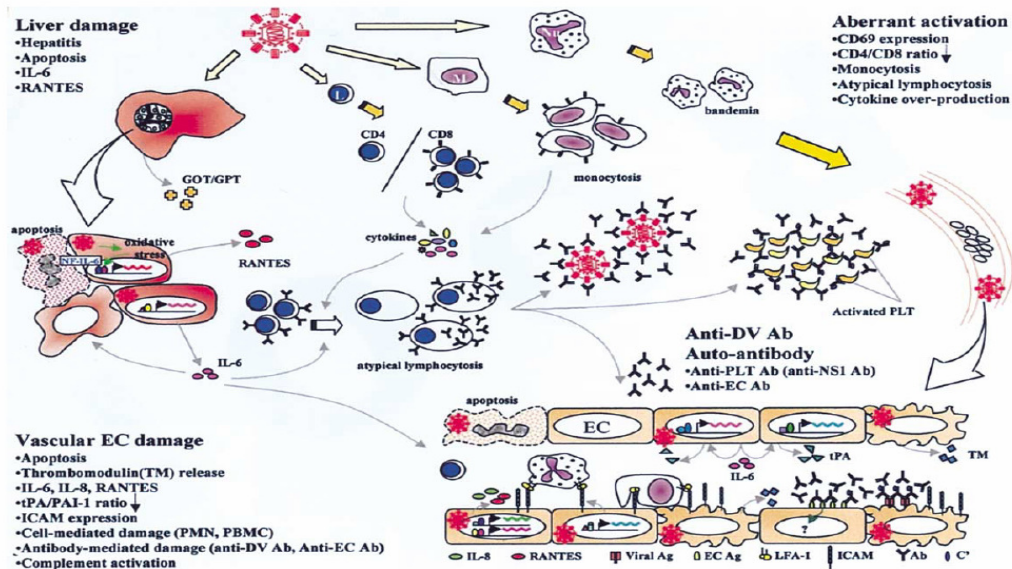
Peningkatan serum transaminase (SGPT/ALT dan SGOT/AST) serta hepatomegali merupakan tanda yang sering didapat pada penderita.^{6,20,22} Hal ini memperkuat dugaan bahwa hati merupakan tempat replikasi virus yang utama. Pada DBD dan DSS, keterlibatan hati merupakan tanda yang khas bahwa penyakit ini akan menjadi fatal. Jejas hati yang terjadi mirip dengan stadium awal demam kuning (*yellow fever*) yaitu peningkatan kadar transaminase plasma, hiperplasia sel Kupffer dan nekrosis centrolobular dan midzonal. Tanda khas yang sering terjadi adalah adanya *acidophilic* atau *Council bodies* yang merupakan *apoptotic bodies*, sama dengan yang terlihat pada hati pasien demam kuning.²³

Peneliti lain membuktikan bahwa virus dengue dapat menginfeksi sel Kupffer manusia, tetapi bukan untuk bereplikasi, melainkan sel-sel ini mengalami apoptosis dan kemudian difagositosis. Hepatosit mungkin menjadi sel target primer di hati, terutama untuk DBD berat dan fatal.²³⁻²⁴

Pada satu penelitian dikatakan virus Dengue dapat menginfeksi hati dan menyebabkan hepatitis. Didapatkan peningkatan serum SGOT dan SGPT pada saat pertama dirawat dan terus meningkat sampai minggu ke-2 sakit yang kemudian menurun mencapai normal dalam 2-3 minggu kemudian.²⁵ Dengan adanya korelasi antara perubahan biokimia dan derajat keparahan infeksi dengue pada pasien pediatrik, memungkinkan terjadinya disfungsi hati saat kadar aminotransaminase mencapai kadar tinggi. Rata-rata kadar SGPT pada pasien anak dengan disfungsi hati sangatlah tinggi dibanding dengan yang tanpa disfungsi.^{6,20-3}

Patogenesis terjadinya kerusakan hati akibat infeksi dengue telah banyak diteliti dan masih menjadi perdebatan. Beberapa mekanisme ditawarkan dalam menjelaskan bagaimana proses ini terjadi antara lain mekanisme apoptosis, adanya produksi kemokine RANTES (*Regulated on Activated T Cell expressed and Secreted*)²⁰ dan mediasi CD4⁺ melalui mekanisme yang melibatkan *bystander lysis*.²⁶ Peneliti lain juga telah meneliti kerja virus dengue di hepatosit dan menemukan bahwa virus dengue bereplikasi dengan aktif dan menyebabkan efek sitopatik yang berat pada sel hepatosit yang berdiferensiasi.²³ Secara patologis bervariasi dari yang berat, hepatitis difusa sampai ke nekrosis fokal dari sel hati, edema, gambaran *councilman bodies* dan nekrosis hyaline sel Kupffer yang menunjukkan adanya disfungsi hati sering tampak pada infeksi ini. Kerusakan yang terjadi tergantung dari derajat keparahan penyakit. Pada nekrosis, sel akan mengalami lisis dan pada sel hati yang nekrosis akan mengeluarkan enzim transaminase, sedangkan pada proses apoptosis, sel yang telah kehilangan

nukleusnya tidak mengalami lisis namun akan mengalami fragmentasi. Keseimbangan antara eliminasi virus dengan kerusakan jaringan nampaknya berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit.^{20,28}



Gambar 1.immunopatogenesis infeksi virus dengue²⁰

Pada DBD telah terbukti adanya keterlibatan hati akibat invasi virus Dengue. Bagaimana terjadinya jejas pada hati ini masih belum jelas diketahui walaupun beberapa teori telah diajukan. Beberapa penelitian menyebutkan adanya peran TGF-β1 dalam mengontrol ukuran hati dan pemberian TGF-β1 secara intravena memicu terjadinya atrofi dan apoptosis pada hati yang normal maupun yang mengalami kerusakan.²⁹ TGF-β1 juga nampaknya memicu apoptosis pada hepatosit primer dan juga melalui jalur sel hepatoma.³⁰ Beberapa penelitian ini memberikan bukti bahwa TGF-β1 merupakan apoptogen hati yang poten walaupun mekanisme yang mendasari induksi kematian sel tidak sepenuhnya

diketahui.²⁹ Pada penelitian lain di luar infeksi dengue seperti pada hepatitis B kronik, fibrosis hati dan steatohepatitis, dikatakan TGF- β 1 mempunyai peran dalam patogenesis terjadinya kerusakan hati dan juga kadarnya berhubungan dengan derajat keparahan penyakit tersebut.^{7,8,10} Belum pernah ada penelitian yang menghubungkan antara TGF- β 1 dengan kadar transaminase yang menunjukkan adanya peran TGF- β 1 dalam terjadinya kerusakan hati pada infeksi dengue.

2.4. SGOT dan SGPT

Aminotransferase merupakan gugus dari enzim yang mengkatalisis interkonversi asam-asam amino menjadi 2-oxo-acids melalui transfer gugus-gugus amino yang meliputi SGOT dan SGPT, merupakan pertanda jejas hepatoseluler (*hepatocellular injury*). Aminotransaminase berperan dalam proses glukoneogenesis dengan cara mengkatalisasi transfer kelompok amino dari asam aspartat atau alanin menjadi asam ketoglutarat untuk memproduksi oxaloacetic dan asam piruvat. 2-oxoglutarat bertindak sebagai sepasang donor dan akseptor gugus amino pada semua reaksi transfer amino. Adanya jejas hati dan juga kematian sel merupakan pencetus terlepasnya enzim ini ke sirkulasi.³¹

Aspartate aminotransferase (SGOT, AST) mempunyai nomenklatur EC.2.6.1.1 disebut juga L-Aspartate; 2-oxoglutarat aminotransferase. SGOT mengkatalisis reaksi transaminasi dari L-aspartate + 2-oxoglutarat \leftrightarrow oxaloasetate + L-glutamat.³¹

Alanin aminotransferase (SGPT, ALT) mempunyai nomenklatur EC.2.6.1.2 disebut juga L-Alanin; 2-oxoglutarat aminotransferase. SGPT

mengkatalisis reaksi transaminasi dari L-alanin + 2-oxoglutarat \leftrightarrow piruvat + L-glutamat.³¹

SGPT merupakan enzim yang diproduksi oleh hati (enzim sitosol yang ada di dalam hati.). Kadarnya di dalam darah akan meningkat pada kerusakan hati. SGPT merupakan enzim yang lebih spesifik untuk hati dan aktivitas peningkatan kadarnya akan menetap lebih lama dibandingkan aktivitas Aspartat Aminotransferase (SGOT) yang juga diproduksi di hati. SGOT terdapat dalam mitokondria dan sitoplasma, sedangkan SGPT hanya dalam sitoplasma hepatosit. Kadar SGPT tinggi di hati dan relatif rendah di jantung, otot dan ginjal.³¹

Pemeriksaan SGPT utamanya untuk diagnosis penyakit hati dan untuk *monitoring* terapi pada hepatitis, sirosis hati dan efek obat. Walaupun jumlah absolutnya lebih sedikit dibanding SGOT, namun merupakan bagian terbesar ada di dalam hati sehingga peningkatan serum lebih spesifik untuk kerusakan hati daripada SGOT yang merupakan enzim yang diproduksi selain di hati juga di jantung, otot rangka, ginjal dalam jumlah yang banyak. SGPT dikatakan lebih spesifik pada kelainan hati dari pada SGOT sehingga aktifitasnya dalam serum diukur untuk diagnosis nekrosis sel hati dan '*follow up*' integritas sel hati.

Koenzim kedua enzim ini adalah vitamin B6 sehingga jika didapatkan peningkatan kadar SGOT dan SGPT ringan yang menetap, dipikirkan juga adanya defisiensi vitamin B6 sebagai penyebab.^{31,32,33}

Beberapa penelitian menunjukkan adanya peningkatan SGOT dan SGPT pada infeksi dengue dengan peningkatan SGOT lebih tinggi dari SGPT yang merupakan ciri khas infeksi dengue dibandingkan infeksi oleh virus lain ke hati.

Perbedaan ini terjadi kemungkinan disebabkan oleh dilepaskannya SGOT dari otot skeletal dan miokardium akibat kerusakan oleh virus dengue pada organ tersebut.³³ Secara umum pemeriksaan aminotransferase tidak memberikan informasi yang menunjukkan suatu diagnosis tertentu, namun terdapatnya kadar yang sangat tinggi mengarahkan kita kepada kemungkinan adanya obat yang toksis terhadap hati (mis: over dosis parasetamol), hipoksia/syok dan hepatitis virus.^{33,34}

2.5 Hubungan Sepsis dan derajat beratnya DBD

Seperti halnya dengan yang terjadi pada DBD, pada keadaan sepsis terjadi stimulasi yang berlebihan oleh sitokin-sitokin proinflamasi dan mediator-mediator sistemik lainnya yang memicu kerusakan dan disfungsi endotel, sehingga terjadi kebocoran vaskuler. Karenanya, sepsis merupakan faktor perancu yang harus dikeluarkan dalam penelitian ini.³⁵

2.6 Hubungan status gizi dan derajat beratnya DBD

Belum banyak penelitian mengenai hubungan status gizi dan derajat DBD dan hasilnya masih bervariasi. Penderita DBD yang status gizinya kurang memiliki risiko mengalami syok (37,8%) yang lebih besar dibanding yang normal (29,9%) maupun obesitas (30,2%). CFR penderita DBD dengan gizi kurang (0,5%) maupun gizi lebih (0,4%) lebih besar dibanding gizi normal (0,07%).³⁶ Hal ini sesuai dengan penelitian lain dimana anak dengan gizi lebih memiliki risiko 3 kali lebih besar (OR = 3.00, 95%, CI=1.20-7.48) menderita DBD berat dibanding dengan anak normal. Pada satu penelitian, melaporkan bahwa DBD

jarang didapatkan pada anak gizi kurang.³⁶ Sementara peneliti lain mendapatkan hal yang sebaliknya, dimana DSS lebih banyak ditemukan pada anak dengan status gizi kurang.³

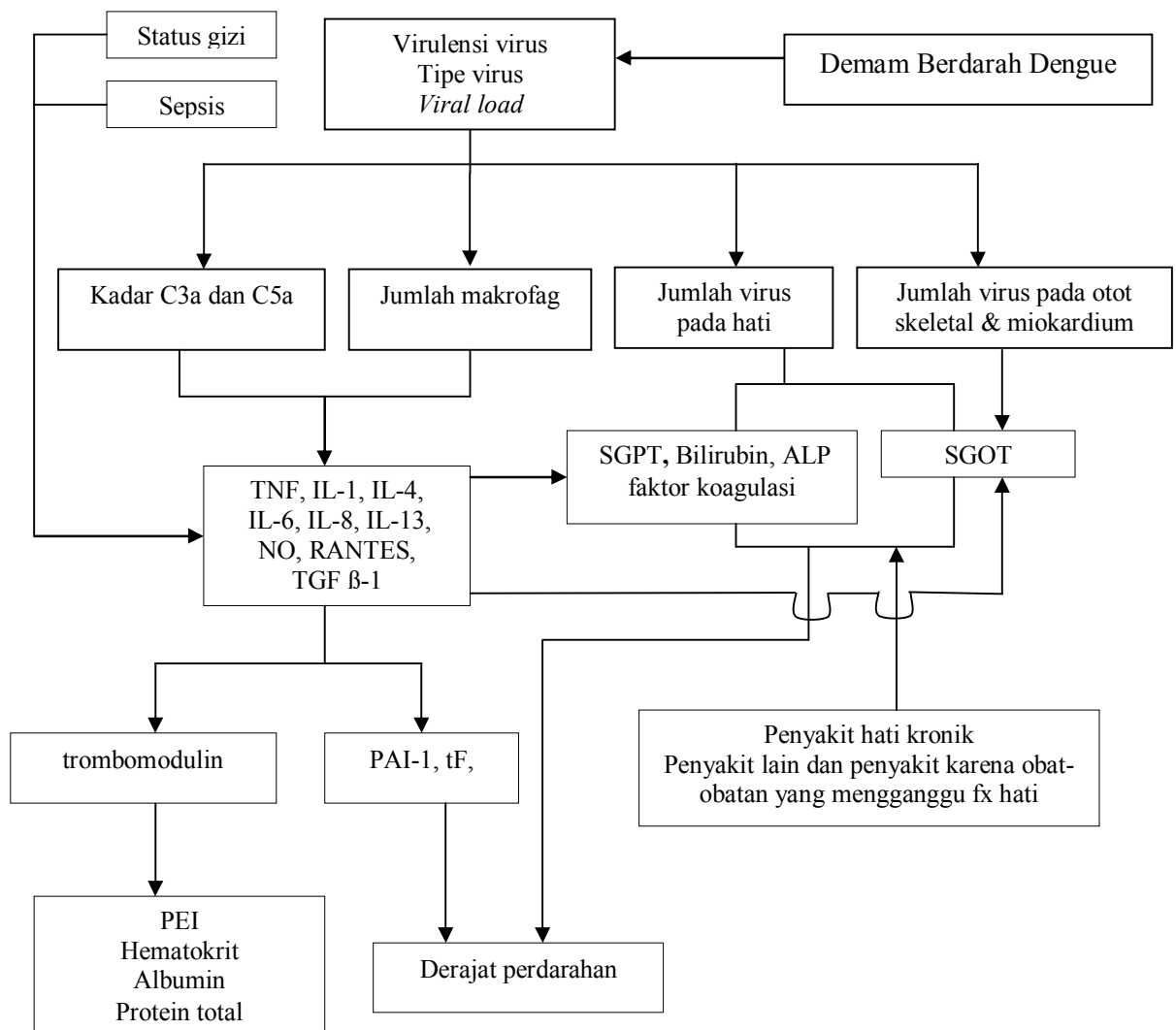
Anak dengan gizi buruk mengalami penurunan respons imun selulernya, sedangkan perjalanan alamiah penyakit DBD tergantung pada respons imun penderita sehingga kejadian DBD/DSS berat lebih rendah.³⁶ Khusus pada keadaan gizi buruk, semua organ atau sistem dalam tubuh akan terdepresi fungsinya, termasuk sistem kekebalan tubuh yang mengakibatkan terjadinya gangguan fungsi hati. Semua aspek kekebalan akan menurun, kelenjar limfe, tonsil dan thymus mengalami atrofi, kekebalan tubuh yang diperantarai sel T terdepresi dengan parahnya, sistem fagositosis menjadi tidak efisien, respons imun fase akut terganggu dan kerusakan jaringan tidak diikuti oleh respons inflamasi atau migrasi sel-sel leukosit ke daerah yang terpapar.^{37,38} Karenanya, seperti juga dengan sepsis, gizi buruk juga merupakan faktor perancu dalam penelitian ini.

BAB 3

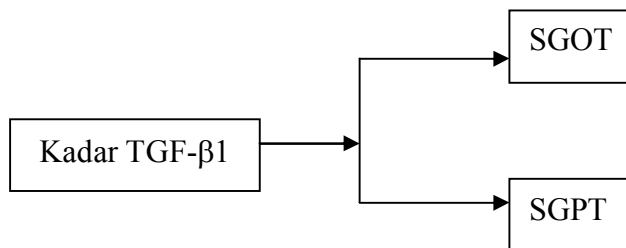
RANCANGAN PENELITIAN

3.1 Kerangka Teori dan Kerangka Konsep

3.1.1 Kerangka teori



3.1.2 Kerangka konsep



3.3. Hipotesis

3.3.1 Hipotesis Mayor

Ada korelasi antara kadar TGF-β1 plasma dengan kadar serum transaminase pada anak penderita DBD pada pengamatan hari ke 0 dan 2

3.3.2 Hipotesis Minor

1. Ada korelasi antara kadar TGF-β1 plasma dengan kadar serum SGOT pada anak penderita DBD pada pengamatan hari ke 0 dan 2
2. Ada korelasi antara kadar TGF-β1 plasma dengan kadar serum SGPT pada anak penderita DBD pada hari pengamatan 0 dan 2

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Ruang lingkup penelitian

Ruang lingkup penelitian adalah infeksi tropik bagian anak RSUP Dr. Kariadi Semarang.

4.2. Tempat dan waktu penelitian

Penelitian dilakukan di Ruang Perawatan IRNA C (Infeksi), HND dan PICU RSUP Dr. Kariadi Semarang. Pengumpulan data (sampel darah) sudah dilakukan pada bulan Juli 2005 sampai dengan Juli 2006.

4.3. Jenis dan rancangan penelitian

Penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional* yang dilakukan pada hari pengamatan ke-0 dan ke-2.

4.4. Populasi dan sampel

4.4.1. Populasi target

Anak berusia 3 sampai 14 tahun yang menderita demam berdarah dengue.

4.4.2. Populasi terjangkau

Anak berumur 3 sampai 14 tahun yang menderita demam berdarah dengue, dirawat di bangsal IRNA C, PICU dan bangsal HND RSUP Dr. Kariadi Semarang selama periode penelitian.

4.4.3. Sampel penelitian

Anak berumur 3 sampai 14 tahun yang menderita demam berdarah dengue, yang dirawat di bangsal IRNA C (Infeksi), PICU, dan bangsal HND RSUP Dr. Kariadi Semarang selama periode penelitian yang memenuhi kriteria sebagai berikut:

4.4.3.1. Kriteria inklusi

- Pasien Demam Berdarah Dengue derajat I-IV atas dasar kriteria WHO (th 1999) yang dirawat, dan serologi ELISA untuk mendeteksi antibodi spesifik IgG dan IgM.
- Umur 3-14 tahun
- BB/PB (% dari persentil ke-50), >70% dan < 120%

4.4.3.2. Kriteria eksklusi

- Menderita sepsis
- Berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik atau dari catatan medik diketahui menderita kelainan hati (riwayat kuning).

4.4.4. Cara *sampling*

Pengambilan sampel penelitian dilakukan dengan cara *consecutive sampling*. Anak penderita DBD yang memenuhi kriteria penelitian digunakan sebagai subyek penelitian sesuai dengan kedatangannya untuk dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang

4.4.5. Besar sampel

Sesuai dengan hipotesis penelitian besar sampel dihitung dengan rumus besar sampel untuk uji korelasi.

Tidak didapatkan nilai r dari referensi sebelumnya, sehingga dipakai koefisien korelasi sebesar $(r) = 0,5$. Nilai $Z\alpha = 1,96$ ($\alpha = 0,05$). Nilai $Z\beta = 0,842$ ($\beta = 0,2$ untuk power penelitian sebesar 80%). Besar sampel adalah³⁹:

$$n = \left[\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right]^2 + 3 = \left[\frac{1,96 + 0,842}{0,5 \ln \left(\frac{1+0,5}{1-0,5} \right)} \right]^2 + 3 \approx 38$$

Besar sampel yang dibutuhkan minimal 38 orang.

4.5. Variabel penelitian

4.5.1. Variabel bebas

Kadar TGF- β 1 plasma hari ke 0 dan 2

4.5.2. Variabel terikat

- a. Kadar SGOT serum hari ke 0 dan 2
- b. Kadar SGPT serum hari ke 0 dan 2

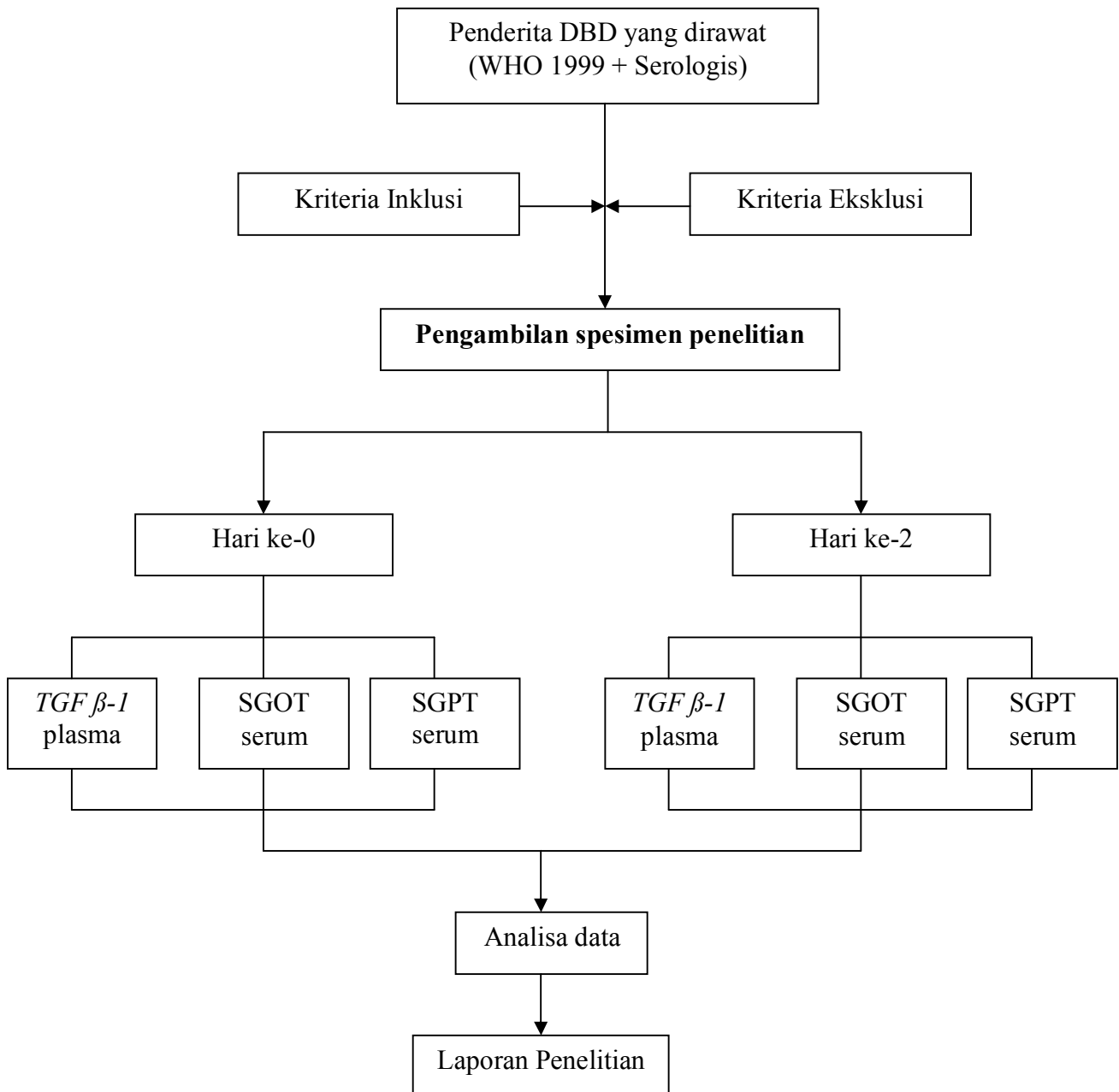
4.6. Definisi operasional

No	Variabel	Pengkategorian	Skala
1.	TGF- β_1 plasma	TGF- β_1 plasma diperiksa pada hari 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 ke-2 (hari ke-3 perawatan terhitung sejak penderita DBD dirawat atau sejak diagnosis DBD pertama kali ditegakkan yaitu demam hari ke-6), dengan metode ELISA kemudian dibaca dengan alat microplate reader kemudian didapatkan hasil optical density yang kemudian atas dasar kurva standart dari TGF- β_1 dapat diketahui kadar TGF- β_1 (lampiran 2) Satuan : pg/ml	rasio
2.	Kadar SGOT serum	Kadar SGOT serum diperiksa pada hari pengamatan ke 0 dan 2. Pemeriksaan dilakukan dengan metode colorimetric dengan alat spektrofotometer. (lampiran 3) Satuan : U/L	Rasio
3.	Kadar SGPT serum	Kadar SGPT serum diperiksa pada hari pengamatan ke 0 dan 2. Pemeriksaan dilakukan dengan metode colorimetric dengan alat spektrofotometer. Satuan : U/L (lampiran 3)	Rasio

4.7. Bahan dan cara kerja

- a. Data penderita seperti nama, umur, jenis kelamin, riwayat penyakit serta pemeriksaan fisik serta pemeriksaan laboratorium dilakukan pada saat pasien masuk. Hasil pemeriksaan digunakan untuk menentukan derajat klinis dengue. Data pasien dicatat pada lembar data yang khusus disediakan untuk penelitian.
- b. Sampel darah vena diambil pada hari ke-0 dan ke-2 untuk mengukur kadar TGF- β 1, SGOT dan SGPT. Pemeriksaan TGF- β 1 dilakukan di laboratorium GAKI fakultas kedokteran UNDIP sedangkan pemeriksaan SGOT dan SGPT dilakukan di laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr Kariadi.

Alur penelitian



Analisis data

Pada data yang terkumpul dilakukan pemeriksaan kelengkapan dan keakuratan data. Data diberi kode dan ditabulasi dan selanjutnya dimasukkan ke dalam komputer.

Pada analisis deskriptif data yang berskala kategorikal seperti jenis kelamin penderita, derajat klinis dengue dan sebagainya, dinyatakan sebagai distribusi frekuensi dan persentase. Data yang berskala kontinyu seperti umur penderita, kadar TGF- β 1, kadar SGOT, SGPT dan sebagainya, dinyatakan sebagai rerata dan simpang baku (SB).

Normalitas data TGF- β 1, SGOT dan SGPT diuji dengan uji Kolmogorov-Smirnov. Korelasi antara kadar TGF- β 1 dengan kadar SGOT dan SGPT diuji dengan uji korelasi Spearman karena data berdistribusi tidak normal. Derajat korelasi ditentukan sebagai berikut:⁴⁰

Koefisien korelasi	Derajat korelasi
0,00	= Tidak ada korelasi
0,01 – 0,19	= Sangat rendah / sangat buruk
0,20 – 0,39	= Rendah / Buruk
0,40 – 0,59	= Sedang
0,60 – 0,79	= Tinggi / Baik
0,80 – 0,99	= Sangat tinggi / Sangat Baik
1,00	= Sempurna

Nilai p dianggap bermakna apabila $p \leq 0,05$. Rentang interval kepercayaan yang digunakan adalah 95 % interval kepercayaan. Analisis data menggunakan program *Statistics Program for Social Science v. 15,0 (SPSS)*.

Etika penelitian

Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian utama yang berjudul : Hubungan disfungsi endotel dengan gangguan hemostasis pada SSD, yang telah mendapatkan persetujuan Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RS Dr. Kariadi Semarang dengan nomer kode etik 06/EC/FK/RSDK/2001.

Persetujuan untuk diikutsertakan dalam penelitian dimintakan dari orangtua penderita secara tertulis dengan menggunakan *Informed Consent*. Seluruh biaya yang dipergunakan untuk penelitian ditanggung oleh peneliti. Responden tidak dibebani biaya tambahan apapun untuk penelitian. Data pribadi penderita dijamin kerahasiaannya.

BAB 5

HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik sampel

Pada periode Juli 2005 sampai dengan Juni 2006 dijumpai 83 pasien. Dari 83 pasien tersebut hanya 52 pasien yang memiliki data lengkap dan digunakan untuk analisis data. Jumlah tersebut masih melebihi jumlah sampel minimal yang dibutuhkan (38 sampel)

Karakteristik pasien ditampilkan pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian (n=52)

Karakteristik	Rerata (SD)	n (%)
Umur (tahun)	7,1(2,778)	-
Jenis kelamin		
- Laki-laki	-	17 (32,7%)
- Perempuan	-	35 (67,9%)
Onset demam (hari)	4,1(1,50)	-
Lama perawatan (hari)	4,7 (2,47)	-
Status gizi		
- Kurang	-	21 (40,4%)
- Baik	-	26 (50,0%)
- Overweight	-	5 (9,6%)

Data pada tabel 1 menunjukkan rerata umur subyek penelitian adalah 7,1 tahun. Umur termuda subyek penelitian adalah 1 tahun dan tertua adalah 13 tahun. Jenis kelamin subyek penelitian sebagian besar perempuan (67,9%). Berdasarkan data onset demam diketahui bahwa pasien mengalami demam rata-rata hari ke-4. Rerata lama perawatan adalah 4,7 hari. Status gizi penderita sebagian besar

adalah baik (50,0%), selanjutnya adalah status gizi kurang dan paling sedikit adalah status gizi overweight.

Karakteristik DBD yang diderita ditampilkan pada tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik penyakit DBD yang diderita

Karakteristik penyakit	n (%)
Kategori infeksi:	
- Primer	2 (3,8%)
- Sekunder	50 (96,2%)
Derajat DBD	
- Derajat I	24 (46,2%)
- Derajat II	14 (26,9%)
- Derajat III	12 (23,1%)
- Derajat IV	2 (3,8%)

Tabel 2 menunjukkan bahwa berdasarkan hasil pemeriksaan IgM dijumpai 2 (3,8%) pasien memiliki IgM virus dengue (+) sehingga dikategorikan sebagai infeksi primer, sedangkan sebagian besar pasien yaitu 50 pasien memiliki IgG virus dengue (+) sehingga dikategorikan sebagai infeksi sekunder DBD (96,2%).

Berdasarkan derajat DBD sebagian besar subyek penelitian adalah DBD non SSD, dimana sebagian besar termasuk kategori DBD derajat I (46,2%) dan hanya 3,8 % yang tergolong DBD derajat IV.

5.2. Manifestasi klinik DBD

Manifestasi klinik perdarahan yang dijumpai pada subyek penelitian ditampilkan pada tabel 3.

Tabel 3. Manifestasi perdarahan spontan yang dijumpai pada subyek penelitian

Manifestasi perdarahan	n (%)
Ada :	12(23,1%)
Epistaxis	5 (9,6%)
Perdarahan kulit	2 (3,8%)
Melena	2 (3,8%)
Hematemesis	2 (3,8%)
Perdarahan gusi	1 (1,9%)
Perdarahan pada daerah pungsi vena	1 (1,9%)
Metrorrhagia	0 (0,0%)
Hemoptoe	0 (0,0%)
Hematuri	0 (0,0%)
Manifestasi perdarahan lainnya	0 (0,0%)

Tabel 3 menunjukkan bahwa sebagian besar penderita tidak menunjukkan adanya manifestasi perdarahan. Adanya manifestasi perdarahan hanya dijumpai pada 23,1% subyek penelitian. Jenis manifestasi perdarahan yang terbanyak dijumpai pada penderita adalah epistaksis yaitu 5 kasus dari 12 penderita yang memiliki manifestasi perdarahan. Adanya perdarahan kulit, hematemesis dan melena dijumpai masing-masing 2 kasus dari 12 penderita yang ada manifestasi perdarahan. Perdarahan pada gusi dan pada daerah pungsi vena dijumpai masing-masing 1 kasus dari 12 pasien dengan manifestasi perdarahan. Sedangkan metrorrhagi, hemoptoe maupun manifestasi klinik perdarahan lainnya tidak dijumpai.

Keluhan dan manifestasi klinis saluran cerna yang dijumpai pada subyek penelitian ditampilkan pada tabel 4.

Tabel 4. Keluhan dan manifestasi klinis saluran cerna pada subyek penelitian

Keluhan dan manifestasi klinis	n (%)
Ada :	41 (78,8%)
Anoreksia	12 (23,1%)
Nausea	25 (48,1%)
Muntah	21 (40,4%)
Nyeri abdomen	32 (61,5%)
Diare	1 (1,9%)
Keluhan pencernaan lainnya	0 (0%)
Hepatomegali hari ke-0	22 (2,3%)
Hepatomegali hari ke-2	22 (2,3%)

Tabel 4 menunjukkan bahwa sebagian besar subyek penelitian mempunyai keluhan pencernaan (78,8%). Keluhan yang terbanyak dijumpai adalah nyeri abdomen yaitu dijumpai pada 32 dari 41 subyek penelitian yang mempunyai keluhan saluran cerna. Gejala dan manifestasi klinis yang terbanyak dijumpai selanjutnya adalah nausea dijumpai 25 subyek, muntah 21 subyek dan nausea dijumpai pada 12 dari 41 yang mempunyai keluhan saluran cerna. Sedangkan diare hanya dijumpai pada 1 subyek.

5.3. Hasil pemeriksaan kadar TGF- β 1 plasma dan SGOT, SGPT serum

Hasil pemeriksaan TGF- β 1, SGOT dan SGPT ditampilkan pada tabel 5.

Data menunjukkan rerata disertai standar deviasi kadar TGF- β 1, SGOT dan SGPT pada hari ke-0 dan hari ke-2 serta selisih (delta) kadar ketiga parameter tersebut dari hari ke-0 ke hari ke-2 dengan tingkat kemaknaan masing-masing.

Tabel 5. Perbedaan kadar TGF- β 1, SGOT dan SGPT serum subyek penelitian pada hari ke-0 dan ke-2 (n=52)

Parameter	Hari ke-		Δ^{\S}	p*
	0	2		
TGF- β 1 (pg/ml)				
Rerata	45827.09	47482.6	1655.5	0,2
Standar deviasi	9947.34	33521.89	35743.45	
SGOT (U/l)				
Rerata	150.9	126.7	-24.17	0,001
Standar deviasi	133.19	105.67	85.07	
SGPT (U/l)				
Rerata	58.9	62.3	3.35	0,7
Standar deviasi	42.75	41.38	33.87	

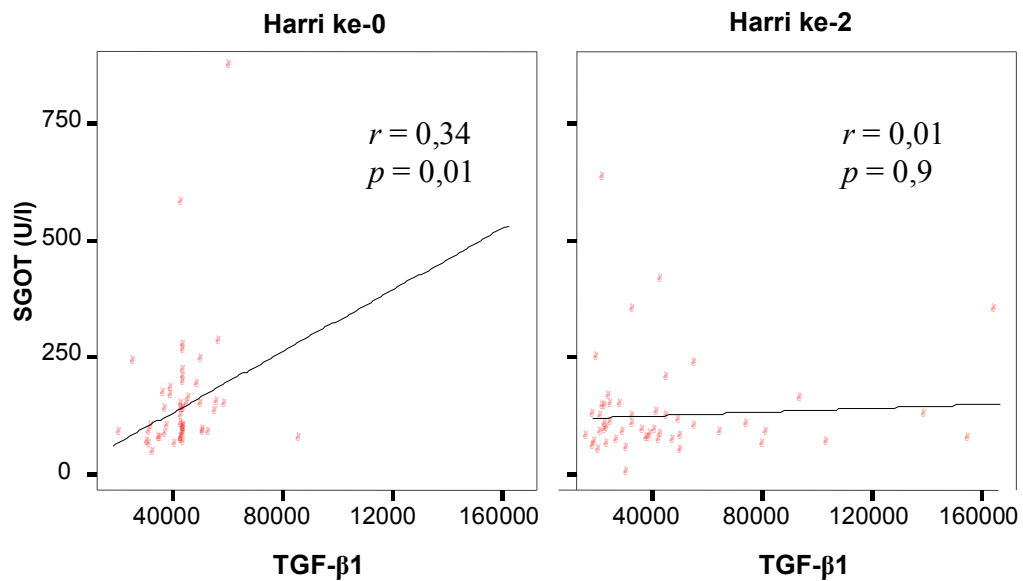
^{\S} Kadar hari ke-2 – hari ke-0

* Uji Wilcoxon

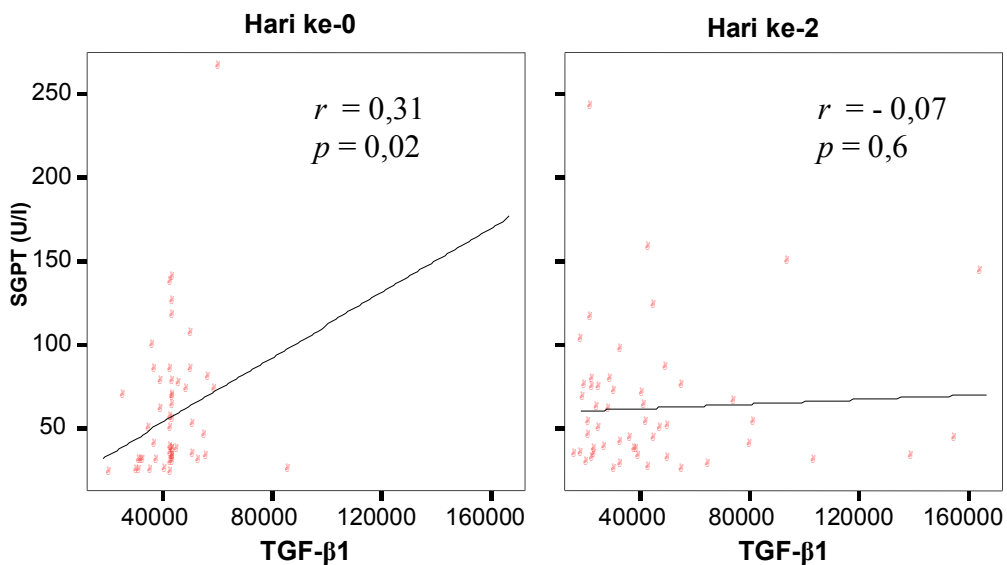
Data pada tabel 5 menunjukkan tidak ada perbedaan kadar TGF β -1 dan SGPT pada hari ke-0 dengan hari ke-2 (hari ke-4 dan ke-6 sakit), namun kadar SGOT pada hari ke-0 lebih tinggi dibanding dengan hari ke-2 secara bermakna ($p=0,001$).

5.4. Korelasi antara kadar TGF- β 1 dengan SGOT dan SGPT

Korelasi antara kadar TGF- β 1 dengan SGOT dan SGPT pada hari ke-0 dan hari ke-2 ditampilkan pada gambar 2 dan 3.



Gambar 2. Korelasi antara kadar TGF- β 1 dengan SGOT pada hari ke-0 dan hari ke-2 pada subyek penelitian (n=52)



Gambar 3. Korelasi antara kadar TGF- β 1 dengan SGPT pada hari ke-0 dan hari ke-2 pada subyek penelitian (n=52)

Data pada gambar 2 dan 3 menunjukkan pada hari ke-0 terdapat korelasi positif yang bermakna antara kadar TGF- β 1 dengan kadar SGOT ($r=0,34$ $p=0,01$) dan SGPT ($r=0,31$ $p=0,02$), dimana subyek penelitian dengan kadar TGF- β 1 yang tinggi akan memiliki kadar SGOT dan SGPT yang tinggi pula dan sebaliknya atau dapat dinyatakan peningkatan kadar TGF- β 1 akan disertai dengan peningkatan SGOT dan SGPT. Dan pada hari ke-2 menunjukkan tidak adanya korelasi antara kadar TGF- β 1 baik dengan SGOT maupun SGPT.

BAB 6

PEMBAHASAN

DBD menyebabkan respons imun tubuh khusus peningkatan imunitas seluler, pembentukan antibodi dan sekresi sitokin. Salah satu sitokin yang turut berperan adalah TGF- β 1. TGF- β 1 diketahui merupakan sitokin berperan dalam banyak proses seperti perbaikan luka, inflamasi dan pembentukan jaringan. TGF- β 1 juga diketahui merupakan sitokin yang menghambat terjadinya demam.⁴¹ TGF- β 1 dapat berperan sebagai sitokin proinflamasi ataupun sebagai sitokin antiinflamasi tergantung konsentrasinya. TGF- β 1 menginduksi sekresi IL-1 α dan TNF- α yang akan mengontrol perjalanan penyakit pada fase akut, namun juga dapat menurunkan produksi radikal bebas, menghambat ekspresi reseptor dan fungsi sitokin proinflamasi dan menghambat sitokin Th-1. Penghambatan Th-1 oleh TGF- β 1 mengakibatkan pergeseran predominasi respons Th1 menjadi respons Th2 yang akan memperberat perjalanan penyakit, eksaserbasi dengue dan menyebabkan kematian penderita.^{19,42} Walaupun demikian pada penelitian lain secara *in vitro* TGF- β 1 menghambat pembentukan Th-2 akan tetapi tidak menghambat produksi sitokin Th-2.⁴³

Selama periode penelitian, didapatkan 83 pasien DBD dengan berbagai derajat. Hanya 52 pasien yang memenuhi kriteria untuk dijadikan sampel penelitian. Sisanya 31 pasien telah dilakukan uji beda dan didapatkan bahwa tidak ada perbedaan antara pasien yang diambil sebagai sampel dengan pasien yang tidak memenuhi kriteria inklusi.

Pada penelitian ini dijumpai adanya kadar TGF- β 1 yang lebih tinggi tidak bermakna pada pengamatan hari ke-0 dibandingkan hari ke-2. Penelitian sebelumnya melaporkan adanya peningkatan TGF- β 1 pada DBD.^{4,5} Pada penelitian tersebut dijumpai TGF- β 1 mulai terdeteksi pada hari ke-4 perjalanan penyakit dan mencapai puncak setelah hari ke-9. Dalam penelitian ini kadar TGF- β 1 diukur pada pengamatan hari ke-2 atau hari ke-6 perjalanan penyakit, sehingga walaupun masih dalam rentang waktu peningkatan kadar TGF- β 1 yang sesuai dengan hasil penelitian tersebut diatas (terdeteksi pada hari ke-4 perjalanan penyakit dan mencapai puncak setelah hari ke-9), hasil yang didapat tidak bermakna karena masih mungkin peningkatan yang terjadi belum terlalu tinggi pada hari ke-6 sakit.

Pada penelitian ini dijumpai kadar SGOT dan SGPT yang tinggi pada hasil pengamatan hari ke-0 (hari ke-4 perjalanan penyakit) dengan kadar SGOT yang lebih besar dibanding SGPT dan didapatkan kadar SGOT yang lebih rendah bermakna pada pengamatan hari ke-2 (hari ke-6 sakit). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh Mohan yang juga melaporkan adanya peningkatan kadar transaminase dan alkali fosfatase pada anak dengan DBD. Dilaporkan peningkatan terjadi pada awal perawatan di rumah sakit dan turun menjadi normal pada minggu ke-2 sampai minggu ke-3.²⁶ Pada penelitian ini dijumpai peningkatan SGOT yang lebih besar dibanding SGPT, hal ini sesuai dengan hasil penelitian lainnya oleh Seneviratne dan Malavige yang juga melaporkan adanya peningkatan SGOT yang lebih tinggi dibanding SGPT pada penderita dengue, dengan penurunan SGOT yang lebih cepat dibanding SGPT dan mencapai nilai normal kembali setelah minggu ke-2.^{34,44} Peningkatan SGOT yang lebih besar dibandingkan SGPT karena selain oleh hati, SGOT juga dilepaskan

oleh otot skeletal dan miokardium yang juga menjadi organ target infeksi dengue.³⁴ Sedangkan SGPT yang lebih spesifik untuk organ hati, dapat menunjukkan adanya proses kerusakan yang terjadi pada organ tersebut.

Pada penelitian ini didapatkan adanya korelasi positif bermakna kadar TGF- β 1 dengan SGOT dan SGPT pada pengamatan hari ke-0 dan tidak didapatkan adanya korelasi pada pengamatan hari ke-2. Peran TGF- β 1 pada patofisiologi DBD masih bersifat kontroversi, dimana pada satu sisi turut berperan dalam memperberat perjalanan penyakit DBD akan tetapi dilain pihak TGF- β 1 juga berperan dalam proteksi jaringan khususnya jaringan hati. Pada DBD, infeksi virus dengue akan menginfiltrasi jaringan hati dan menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan hati. Selain itu infeksi dengue juga akan menyebabkan terjadinya aktivasi sel makrofag yang selanjutnya akan menyebabkan peningkatan sel T CD4⁺ dan peningkatan produksi radikal bebas seperti spesies oksigen reaktif dan peroksinitrit. Radikal bebas tersebut selanjutnya dapat menginduksi apoptosis jaringan pada umumnya termasuk jaringan hati.⁴² TGF- β 1 dilaporkan bersifat apoptogen yang poten untuk jaringan hati walaupun mekanismenya diketahui secara pasti. Produksi dan aktivasi TGF- β 1 dipicu oleh adanya radikal bebas, nitric-oxide dan sel T CD4⁺.⁴⁵ Kitamura melaporkan TGF- β 1 mempunyai efek deaktivasi makrofag sehingga menghambat terjadinya kerusakan jaringan akibat makrofag.⁴⁶ Selain itu TGF- β 1 juga dilaporkan menurunkan produksi nitric-oxide (NO) dengan meng-inaktivasi iNOS. Penelitian oleh Rudner melaporkan TGF- β 1 dapat menghambat kerusakan jaringan hati akibat aktivasi sel T CD4⁺ dengan cara menghambat aktivitas sitolitik sel T CD4⁺.⁴⁷ Pada nekrosis, hepatosit mengalami lisis sehingga terjadi pelepasan enzim transaminase, sedangkan pada proses apoptosis, sel yang telah kehilangan

nukleusnya tidak mengalami lisis namun akan mengalami fragmentasi. Hal tersebut dapat menjelaskan adanya korelasi positif antara TGF- β 1 dengan SGOT dan SGPT pada pengamatan hari ke-0 dan tidak adanya korelasi pada pengamatan hari ke-2, dimana pada pengamatan hari ke-0 (hari ke-4 sakit) masih terjadi peningkatan aktifitas inflamasi TGF- β 1 yang menginduksi kerusakan/ nekrosis jaringan organ target yang kemudian melepaskan SGOT dan SGPT ke sirkulasi. Sedangkan pada pengamatan hari ke-2 (hari ke-6 sakit) dimana sudah memasuki tahap penyembuhan, peningkatan TGF- β 1 masih terus berlangsung dan mungkin sudah mencapai kadar sebagai antiinflamasi namun belum mencapai kadar tertinggi sehingga kadar tersebut akan menghentikan proses inflamasi yang menyebabkan nekrosis jaringan hati namun proses apoptosis masih terus berjalan. Proses apoptosis tidak menyebabkan lisis sel sehingga tidak terjadi pelepasan enzim SGOT dan SGPT ke sirkulasi. Hal ini yang menjelaskan mengapa terjadi kadar SGOT pada hari ke-2 lebih rendah dan kemungkinan tidak didapatkan adanya korelasi pada pengamatan hari ke-2.

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak dilakukannya pemeriksaan kerusakan jaringan hati dan ekspresi TGF- β 1 di jaringan hati, sehingga belum dapat diketahui secara pasti adanya kerusakan jaringan hati dan peningkatan aktifitas TGF- β 1. Sedangkan untuk melihat kinetik dari TGF- β 1 serta korelasinya, tidak dilakukan pemeriksaan pada hari ke-7 (hari ke-9 sakit), dimana pada hari ini merupakan puncak kadar TGF- β 1. Selain itu, penilaian pengaruh faktor lain seperti *viral load*, *viral strain*, TNF, IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-13, NO dan RANTES belum dilakukan dalam penelitian.

BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1. SIMPULAN

- a. Terdapat korelasi positif derajat rendah bermakna antara kadar TGF- β 1 dengan kadar SGOT dan SGPT pasien DBD pada pemeriksaan hari ke-0.
- b. Tidak didapatkan korelasi antara kadar TGF- β 1 dengan kadar SGOT dan SGPT pasien DBD pada pemeriksaan hari ke-2.

7.2 SARAN-SARAN

- Perlu dilakukan penelitian lanjut tentang korelasi TGF- β 1 dengan SGOT, SGPT dengan membedakan pasien SSD dan non SSD.
- Perlu dilakukan penelitian lanjut tentang korelasi TGF- β 1 dengan SGOT, SGPT dengan memperhatikan faktor lain yang mungkin turut berpengaruh seperti NO dan RANTES.
- Karena pemeriksaan hari ke-0 mewakili fase awal terjadinya kebocoran vaskuler, hari ke-2 mewakili fase awal *repooling*, maka pada penelitian lanjutan sebaiknya juga dilakukan pemeriksaan pada hari ke-7 (sesuai hari sakit ke-9) untuk mewakili fase penyembuhan, agar didapatkan gambaran kinetik TGF- β 1 plasma pada DBD yang jauh lebih baik.
- Melakukan pemeriksaan SGOT dan SGPT pada pasien DBD yang memiliki risiko mengalami perburukan (PEI > 6%, Hb dan Ht tinggi)

Daftar Pustaka

1. Setiati TE, Soemantri Ag, Anggoro DBS, Bukit P. Severe dengue haemorrhagic fever in Dr. Kariadi hospital, Semarang, Central Java. KONIKA X, Bukit Tinggi : 1996. (Unpublished)
2. Suharti C, Gorp ECM, Setiati TE, Dolmans WMV, Djokomoeljanto RJ, Hack CE, et al. In : Suharti C. eds. Dengue Hemorrhagic fever in Indonesia : the role of cytokines in plasma leakage, coagulation and fibrinolysis. The role of cytokines in plasma leakage, coagulation and fibrinolysis. Nijmegen. Nijmegen university press. 2001:108-19.
3. Setiati TE. Faktor hemostasis dan faktor kebocoran vaskular sebagai faktor diskriminan untuk memprediksi syok pada demam berdarah dengue. Diponegoro university.2004. Dissertation.
4. Agarwal R, Elbishbishi EA, Chaturverdi UC, Nagar R, Mustafa AS. Profile of transforming growth factor beta-1 in patients with dengue hemorrhagic fever. International journal of experimental pathology 1999;80:303-41.
5. Laur F, Murge B, Deparis X, Roche C, Cassar O, 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.
6. Souza LJ, Alves JG, Nogueira RMR, Neto CG, Bastos DA, Siqueira EW et al. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever : Analysis of 1,585 cases. The Brazilian journal of infectious disease 2004;8(2):156-163.
7. Flisiak R, Al-Kadasi , Jaroszewicz J, Prokopowicz D. Effect of lamivudin treatment on plasma levels of TGF-B1, tissue inhibitor of metalloprotenases-1 and metalloprotenase-1 in patient with chronic hepatitis B. World journal gastroenterol 2004;10(18):2661-5.
8. Bataller R, Brenner DA. Hepatic stellate cells as a target for the treatment of liver fibrosis.(cited 2008 Feb 6). Available from:URL:
www.medscape.com/viewarticle/410858

9. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *NEJM* 2002;346(16):1221-31.
10. Schrum LW, Bird MA, Salcher O, Burchard ER, Grisham JW, Brenner DA, et al. Autocrine expression of activated transforming growth factor- β 1 induces apoptosis in normal rat liver. *Am J physiol* 2001;G139-48.
11. Rosita R. Pedoman tatalaksana klinis infeksi dengue di sarana pelayanan kesehatan. DepKes RI.2005:1-2.
12. Sri Rezeki. Tatalaksana Demam Berdarah Dengue di Indonesia. Dirjen P2M dan penyehatan lingkungan Depkes RI 2001:2.
13. 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.
14. Leangphibul P, Thongcharoen P. Clinical laboratory investigation: WHO Monograph on Dengue / Dengue Haemorrhagic fever. New Delhi, WHO SEARO Publication ;1993: 62-70.
15. Sutaryo. Perkembangan patogenesis demam berdarah dengue: Demam berdarah dengue. Jakarta:BP FKUI ;1999.p.32-43.
16. Panisadee A. Dengue virus infection of human endothelial cells leads to chemokine production, complement activation, and apoptosis. *The journal of immunology* 1998; 161:6338-6346.
17. Cytokine, from Wikipedia,the free encyclopedia. (cited 2008 March 2). Available from :URL:<http://en.wikipedia.org/wiki/Cytokines>
18. Cytokines, from Immunology tutorial. (cited 2008 March 2). Available from:URL:
<http://microvet.arizona.edu/courses/MIC419/Tutorials/cytokines.html>
19. Chaturvedi UC, Agarwal R, Elbishbishi EA, Mustafa A.S. Cytokine cascade in dengue hemorrhagic fever: Implication for pathogenesis. *FEMS immunology and medical microbiology* 2000;28:183-88.
20. Yao Lei H, Ming Yeh T, Sheng Liu H, Shin Lin Y,Hu Chen S, Chuan Liu C. Immunopathogenesis of dengue virus infection. *J biomed scie* 2001;8;377-88.
21. Thepparit C, Smith DR. Serotype-specific entry of dengue virus into liver cells: Identification of the 37-kilodalton/67-kilodalton high-affinity laminin

- receptor as a dengue virus serotype 1 receptor. *Journal of virology* 2004; 78(22):12647-56.
22. Petdachai W. Hepatic dysfunction in children with dengue hemorrhagic fever: *Dengue bulletin* 2005;29:112-18.
 23. Marianneau P, Steffan AM, Royer C, Drouet MT, Jaeck D, Kirn A. Infection of primary cultures of human kupffer cells by dengue virus : No viral progeny synthesis, but cytokine production is evident. *Journal of virology* 1999;73(6):5 201-6.
 24. Hernandez AC, Smith DR. Mammalian dengue virus receptor: *Dengue bulletin* 2005;29:119-35.
 25. Mohan B, Patwari AK, Anand V. Hepatic dysfunction in children dengue infection. *Journal of tropical pediatrics* 2000;46:40-3.
 26. Gagnon SJ, Ennis FA, Rothman AL. Bystander target cell lysis and cytokine by dengue virus-specific human CD4+ cytotoxic T-lymphocyte clone. *Journal of virology* 1999;73(5):3623-29.
 27. Alcon-LePoder, S, Maurice M, le Blanc I, Gruenberg, Flamand M. The secreted form of dengue virus nonstructural protein NS1 is endocytosed by hepatocytes and accumulates in late endosomes : Implication for viral sensitivity. *Journal of virology* 2005; 79:11403-11.
 28. Krishnamurti C, Kalayanarooj S, Cutting MA, Peat RA, Rothwell SW, Reid TJ, et.al. Mechanism of hemorrhage in dengue without circulatory collapse. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 2001; 65(6): 840–7
 29. Cain K, Freathy. Liver toxicity and apoptosis : role of TGF- β 1, cytochrome c and the apoptosome. *Toxicology Letters* 2001;120:307-15.
 30. Letterio JJ and Roberts AB. Regulation of immune responses by tgf- β 1. *Annual review of immunology* 1998;16: 137-61.
 31. Moss DW, Henderson AR. Enzim. In: Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1996: 300-2.
 32. Musana KA, Yale SH, Abdulkarin AS. Test of liver injury. *CM&R* 2004;2:129-31.

33. Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad.Med.J* 2003;79:307-12.
34. Malavige GN, Ranatunga PK, Jayaratne SD, Wijesiriwardana B, Seneviratne SL, Karunatilaka DH. Dengue viral infection as a cause of encephalopathy. *Indian Journal of Medical Microbiology* 2007;25(2):143-5
35. Wesley Ely, Ruth M. Kleinpell, and Richert E. Goyette. Advances in understanding of clinical manifestation and therapy of severe sepsis: an update for critical care nurses. *Am J of Critical Care* 2003;12(2),p.120-33.
36. Kalayanaroj S, Nimmannitya S. Is dengue related to nutritional status ? [J med assoc Thai](#). 2003;86 Suppl 3:S673-80.
37. Pichainarong N, Mongkalangoon N, Kalayanaroj S, Chaveepojnkamjorn W. Relationship between body size and severity of dengue hemorrhagic fever amongs children aged 1-14 years. *Southeast Asian journal trop med public* 2006; 37(2), p.283-288.
38. WHO. Management of severe malnutrition: a manual for physician and other senior health workers. World Health Organization, Geneva 1999, p.51.
39. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto I. Perkiraan besar sample. In: Sastroamoro S, Ismael S. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. 2nd ed. Jakarta: Sagung Seto;2002:259-87
40. Dahlan MS. *Statistika untuk kedokteran dan kesehatan*. Jakarta: Arkans entertainment and education;2004:161-8.
41. Noisakran S, Perng CG. SGPTernate Hypothesis on the Pathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever (DBD)/ Dengue Shock Syndrome (DSS) in Dengue Virus Infection. *Exp Biol Med* 2008;233:401–8.
42. Chaturvedi UC, ShrivSGOTava R. Macrophage & dengue virus: Friend or foe? *Indian J Med Res* 2006;124:23-40.
43. Gorelik L, Fields PE, Flavell RA. Cutting Edge: TGF- β Inhibits Th Type 2 Development Through Inhibition of GATA-3 Expression. *The Journal of Immunology* 2000; 165: 4773–7.

44. Seneviratne SL, Malavige GN, de Silva HJ. Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infections. *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2006 ;100:608-14.
 45. Barcellos-Hoff MH. How tissues respond to damage at the cellular level: orchestration by transforming growth factor- β (TGF- β). *British Journal of Radiology* 2005:123-7.
 46. Kitamura M, Suto TS. TGF- β and glomerulonephritis: anti-inflammatory versus pro-sclerotic actions. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1991;2: 669–679.
 47. Rudner LA, Lin JT, Il-Kyoo P, Cates JMM, Dye DA, Franz DM, French M, Duncan EM, White HD, Gorham JD. Necroinflammatory Liver Disease in BALB/c Background, TGF- β 1-Deficient Mice Requires CD4⁺ T Cells. *The Journal of Immunology* 2003;170: 4785–92.
-