



## Skor Diskriminan Manifestasi Klinis dan Laboratorik sebagai Prediktor Syok pada Demam Berdarah Dengue

Mohamad Supriatna \*, MMDEAH Hapsari \*, Maria Mexitalia \*, Yusrina Istanti \*

### ABSTRACT

*Discriminant score of clinical and laboratory manifestations as a predictor of shock in dengue hemorrhagic fever*

**Background:** Case fatality rate of dengue shock syndrome (DSS) is still high. In Dr. Kariadi Hospital Semarang (RSDK) was 5.7 to 10.8% during 2000 to 2004. This is due to clinical course of dengue hemorrhagic fever (DHF) are unpredictable whether patients will develop to shock or not. We aimed to formulate discriminant score of clinical and laboratory manifestations that can be used as a predictor of shock in DHF.

**Methods:** An observational analytic study was done. Consecutive sample were taken from DHF patients aged 3–14 years who were treated at RSDK in February 2001–March 2003. Diagnosis was established based on WHO 1997 criteria and serologic indirect-ELISA. Septic children were excluded. Clinical and laboratory manifestations were examined at admission or when diagnosed as DHF. Chi-square, Mann-Whitney, and discriminant analysis were done to formulate discriminant score.

**Results:** There were 152 DHF patients enrolled, consist of 61 non-DSS and 91 DSS. Discriminant score formulation was obtained as:  $D = -1.103 + (0.013 \times \text{bleeding type}) + (1.229 \times \text{vomiting}) + (0.478 \times \text{abdominal pain}) + (0.922 \times \text{hepatomegaly}) - (0.039 \times \text{haemoglobin}) + (0.014 \times \text{haematocrit}) - (0.404 \times \text{albumin}) - (0.046 \times \text{total protein}) + (0.043 \times \text{pleural effusion index})$ . Discriminant score mean for DSS is +0.739 and non-DSS -1.103 with cut-off point of -0.182. If the score  $< -0.182$  patients become non-DSS and  $\geq -0.182$  DSS.

**Conclusion:** Discriminant score of clinical and laboratory manifestations can be used as a predictor of shock in DHF with prediction accuracy of 80.3%.

**Keywords:** Predictor of shock, discriminant score, dengue hemorrhagic fever (DHF), DSS

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Angka kematian sindrom syok dengue (SSD) masih tinggi. Di RSUP Dr. Kariadi (RSDK) Semarang 5,7–10,8% pada tahun 2000–2004. Hal ini disebabkan perjalanan klinis demam berdarah dengue (DBD) sulit diprediksi apakah penderita akan mengalami syok atau tidak. Tujuan penelitian adalah merumuskan skor diskriminan manifestasi klinis dan laboratoris yang dapat dijadikan sebagai prediktor syok pada DBD.

**Metoda:** Dilakukan penelitian observasional analitik dengan sampel secara consecutive dari penderita DBD umur 3–14 tahun yang dirawat di RSDK pada Februari 2001–Maret 2003. Diagnosis ditegakkan berdasar kriteria WHO 1997 dan serologis indirect-ELISA. Anak dengan sepsis dieksklusi dari penelitian. Manifestasi klinis dan laboratoris diperiksa saat masuk rumah sakit atau saat diagnosis ditegakkan. Uji Chi-square, Mann-Whitney, dan analisis diskriminan dilakukan untuk merumuskan skor diskriminan.

**Hasil:** Didapatkan 152 penderita DBD yang terdiri dari 61 non-SSD dan 91 SSD. Rumus skor diskriminan yang didapat sebagai berikut:  $D = -1,103 + (0,013 \times \text{jenis perdarahan}) + (1,229 \times \text{muntah}) + (0,478 \times \text{nyeri perut}) + (0,922 \times \text{hepatomegali}) - (0,039 \times \text{hemoglobin}) + (0,014 \times \text{hematokrit}) - (0,404 \times \text{albumin}) - (0,046 \times \text{protein total}) + (0,043 \times \text{indeks efusi pleura})$ .

Rerata skor diskriminan SSD +0,739 dan non-SSD -1,103 dengan cut off point -0,182. Bila skor  $< -0,182$  penderita akan menjadi non-SSD dan  $\geq -0,182$  akan menjadi SSD.

**Simpulan:** Skor diskriminan manifestasi klinis dan laboratoris dapat dijadikan sebagai prediktor syok pada DBD dengan 80,3% ketepatan prediksi.

---

\* Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Jl. Dr. Sutomo 16-18 Semarang

## PENDAHULUAN

Manifestasi klinis infeksi virus dengue bervariasi mulai dari demam dengue (DD), demam berdarah dengue (DBD), hingga demam berdarah dengan syok (sindrom syok dengue/SSD). Perjalanan infeksi virus dengue ini sulit diramalkan dapat berkembang menjadi berat.<sup>1-3</sup>

SSD adalah manifestasi klinis infeksi virus dengue berat dan merupakan penyebab tersering penderita dirawat di rumah sakit dengan angka kematian yang masih tinggi di Asia, termasuk di Indonesia.<sup>4,5</sup> Secara umum angka kematian (*case fatality rate/CFR*) DBD di Indonesia berkisar 2,5%-3%, tetapi angka kematian SSD di rumah sakit masih tinggi. Angka kematian SSD di RSUP Dr. Kariadi (RSDK) Semarang, pada tahun 2000-2004 berkisar antara 5,7-10,8%.<sup>6</sup>

Tingginya angka kematian tersebut disebabkan perjalanan klinis penderita DBD sulit diprediksi akan mengalami syok atau tidak. Belum adanya manifestasi klinis dan laboratoris yang dapat dipakai untuk memprediksi syok pada DBD menyebabkan keterlambatan deteksi dini syok dan pengelolaan cairan. Hal tersebut mengakibatkan tingginya angka kematian karena terjadi penyulit perdarahan dan disfungsi organ ganda.

Patofisiologi dan patogenesis utama pada DBD adalah gangguan hemostasis yang meliputi gangguan vaskuler, trombosit, dan koagulopati. Perdarahan pada fase awal demam disebabkan oleh vaskulopati dan trombositopenia, pada fase syok disebabkan oleh trombositopenia yang diikuti oleh koagulopati, terutama pembekuan intravaskuler menyeluruh (PIM/*disseminated intravascular coagulation*=DIC), dan fibrinolisis. Manifestasi klinis vaskulopati adalah petekia, uji bendung positif, dan peningkatan permeabilitas kapiler akibat dilepaskannya mediator yang menyebabkan kebocoran plasma, elektrolit, dan protein ke dalam rongga ekstrasvaskuler. Hal tersebut mengakibatkan hipovolemia, hemokonsentrasi (peningkatan hemoglobin dan hematokrit), hipoproteinemia, hipoalbuminemia, efusi pleura, asites dan syok. Trombositopenia, vaskulopati, dan koagulopati menyebabkan perdarahan dalam berbagai bentuk seperti epistaksis, perdarahan ginggiva, perdarahan saluran cerna (hematemesis dan melen), dan hematuria.<sup>7-9</sup>

Patofisiologi peningkatan permeabilitas vaskuler pada DBD belum dipahami sepenuhnya, mungkin dihubungkan dengan efek mediator vasoaktif yang dihasilkan seperti kinin, komplemen C3a, C5a, histamin dan sitokin (TNF, IL-1, IL6, IL-8, INF- $\gamma$  dan *Regulated on Activated T Cell Expressed and Secreted/RANTES*).<sup>10-16</sup> Peningkatan permeabilitas vaskuler inilah yang membedakan DBD dan DD.<sup>3,17</sup>

Penelitian terdahulu belum dapat memberi kesimpulan penting bagi para dokter atau dokter anak mengenai manifestasi klinis dan laboratoris apa saja yang harus diperhatikan untuk dapat memprediksi syok pada perjalanan klinis penderita DBD. Pada penelitian ini akan dibuat suatu formulasi skor diskriminan yang terdiri dari berbagai manifestasi klinis dan laboratoris yang dapat dijadikan sebagai prediktor syok pada DBD. Dengan demikian, apabila kita sudah dapat memprediksi syok, dapat segera melakukan langkah-langkah persiapan pengelolaan untuk menurunkan angka kematian.

## METODE

Desain penelitian ini adalah observasional analitik. Sampel diambil secara *consecutive* dari penderita DBD yang dirawat di bangsal Anak dan *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) RSUP Dr. Kariadi Semarang selama periode Februari 2001 sampai dengan Maret 2003. Besar sampel dihitung berdasarkan perkiraan beda rerata variabel pada dua populasi. Diketahui nilai rerata IEP pada penderita SSD adalah 18,3% dengan simpang baku penderita SSD dan non-SSD dianggap sama sebesar 8%.<sup>6</sup> Power ditetapkan 0,80 dan alfa 0,05 sehingga didapat jumlah sampel minimal masing-masing penderita non-SSD maupun SSD sebanyak 56 orang.

Diagnosis DBD ditegakkan berdasar kriteria WHO 1997 dan serologis *indirect-Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), dinyatakan positif bila titer IgG atau IgM spesifik dengue >1,0. DBD derajat I dan II berdasarkan kriteria WHO selanjutnya disebut kelompok non-SSD, derajat III dan IV disebut SSD. Kriteria inklusi adalah anak yang dirawat dengan DBD berumur 3-14 tahun dan orang tua setuju untuk ikut berpartisipasi. Anak dengan sepsis dieksklusi dari penelitian. Variabel tergantung penelitian adalah derajat DBD (non-SSD dan SSD), variabel bebas terdiri dari manifestasi klinis (sakit kepala, jenis perdarahan, nyeri perut, dan muntah) dan parameter laboratorium (hemoglobin, trombosit, hematokrit, protein total, albumin, dan indeks efusi pleura/IEP). Dicatat juga data karakteristik umum sampel. Sampel darah diambil pada saat penderita masuk rumah sakit, atau pada hari saat diagnosis DBD ditegakkan.

Kadar protein total dan albumin diperiksa dari serum darah vena menggunakan mesin *autoanalyzer* merek Dade Behring-Dimension RXL. Hemoglobin, hematokrit, dan trombosit diukur dengan metode *QBC*, *Becton Dickinson, NJ 07417* RXL di Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi. Indeks efusi pleura adalah perbandingan dalam persen antara lebar efusi pleura kanan (A) dan lebar hermitoraks kanan pada

posisi RLD/*right lateral decubitus* (B) dengan rumus perhitungan  $IEP = A/B \times 100\%$ . Penelitian disetujui Komite Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Analisis deskriptif dilakukan untuk data nominal (kategorial) disajikan dalam bentuk distribusi frekuensi dan proporsi (%), sedangkan data numerik/kontinyu akan disajikan dalam bentuk rerata (*mean*) dan simpang baku (SD) pada setiap karakteristik individu. Uji *Chi-square* dan Mann-Whitney digunakan untuk menguji perbedaan antara variabel karakteristik subyek penelitian.

Analisis diskriminan dilakukan untuk membuat rumus skor diskriminan. Analisis ini merupakan metode untuk mencari dasar pengelompokan individu berdasarkan lebih dari satu variabel bebas. Persamaan fungsi diskriminan yang dihasilkan dapat memberi prediksi/ramalan untuk mengelompokkan variabel-variabel bebas tersebut ke dalam suatu kelompok berdasar skor. Pada penelitian ini, analisis diskriminan dilakukan untuk merumuskan variabel-variabel yang dapat dijadikan sebagai prediktor syok pada DBD ke dalam fungsi diskriminan. Uji statistik yang dilakukan pada analisis ini adalah uji *Wilks Lambda*, *Eigen Value*, uji F, korelasi

kanonik, dan koefisien fungsi diskriminan kanonik. Seluruh analisis tersebut menggunakan SPSS versi 11.5.

**HASIL**

Selama kurun waktu penelitian didapatkan jumlah sampel penderita DBD 152 orang yang terdiri dari 61 penderita non-SSD dan 91 orang penderita SSD.

Tabel 1 menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna jenis kelamin, awitan demam, jenis infeksi (primer atau sekunder) pada non-SSD dan SSD. Sebagian besar SSD disebabkan infeksi sekunder, tetapi 4,6% dari seluruh penderita DBD mengalami syok akibat infeksi primer virus dengue. Terdapat perbedaan bermakna umur atau kelompok umur, berat badan, tinggi badan, indeks masa tubuh, lama rawat, status gizi. Angka kematian sebesar 3,9% dan seluruhnya adalah penderita SSD.

Tabel 2 menunjukkan manifestasi klinis penderita non-SSD dan SSD. Manifestasi klinis perdarahan secara umum tidak berbeda bermakna pada non-SSD dan SSD tetapi bila dikelompokkan berdasarkan jenis perdarahan, maka seluruh jenis perdarahan lebih sering terjadi pada SSD. Perdarahan berat berupa hematemesis atau melenas lebih sering terjadi pada SSD sebesar 13,8%.

Tabel 1. Karakteristik umum penderita berdasarkan derajat DBD

Variabel	Non-SSD (n = 61)	SSD (n = 91)	p
Jenis kelamin			
• Laki-laki	26 (17,1%)	48 (31,6%)	
• Perempuan	35 (23,0%)	43 (28,3%)	0,290 <sup>‡</sup>
Umur (tahun)	8,15 (3,08)	6,38 (2,80)	<0,001*
Kelompok umur (tahun)			
• 3 – 6	20 (13,2%)	54 (35,5%)	
• 7 – 10	24 (15,8%)	27 (17,8%)	
• 11 – 14	17 (11,2%)	10 (6,6%)	0,002 <sup>‡</sup>
Berat badan (kg)	25,95 (12,39)	19,79 (7,99)	0,001*
Tinggi badan (cm)	125,54 (19,79)	117,09 (16,72)	0,004*
Indeks masa tubuh	15,72 (4,11)	14,08 (3,27)	0,003*
Awitan demam (hari)	3,66 (1,08)	3,79 (0,97)	0,316*
Lama rawat (hari)	3,95 (1,47)	5,68 (2,17)	<0,001*
Status gizi			
• Gizi kurang	31 (20,4%)	64 (42,1%)	
• Gizi baik	23 (15,1%)	21 (13,8%)	
• Gizi lebih	6 (3,9%)	5 (3,3%)	
• Obesitas	1 (0,7%)	1 (0,7%)	0,114 <sup>‡</sup>
Jenis infeksi			
• Primer	9 (5,9%)	7 (4,6%)	
• Sekunder	52 (34,2%)	84 (55,3%)	0,262 <sup>‡</sup>
Meninggal	0	6 (3,9%)	0,041*

\* Tes Mann-Whitney

<sup>‡</sup> Tes X<sup>2</sup>

Variabel ditampilkan dalam rerata (± SD) atau n (% dari jumlah total sampel) untuk variabel kategori.

Tabel 2. Manifestasi klinis penderita berdasarkan derajat DBD

Variabel	Non-SSD (n = 61)	SSD (n = 91)	p*	POR (Interval Kepercayaan)
Manifestasi perdarahan	23 (15,1%)	40 (26,3%)	0,443	1,30 (0,67 – 2,51)
Jenis perdarahan				
• RL** (+), petekia, ekimosis, atau purpura	47 (30,9%)	65 (42,8%)		
• Epistaksis atau gusi berdarah	12 (7,9%)	7 (4,6%)		
• Hematemesis atau melena	2 (1,3%)	19 (12,5%)	0,002	-
Nyeri kepala	48 (31,6%)	56 (36,8%)	0,026	0,43 (0,21 – 0,91)
Muntah	31 (20,4%)	80 (52,6%)	<0,001	7,04 (3,14 – 15,75)
Nyeri perut	39 (25,7%)	86 (56,6%)	<0,001	9,70 (3,42 – 27,51)
Hepatomegali	34 (22,4%)	81 (53,3%)	<0,001	6,43 (2,81 – 14,7)

\* Tes X<sup>2</sup>

\*\* RL = Rumple Leed

Variabel ditampilkan dalam n (% dari jumlah total sampel)

Tabel 3. Hasil laboratorium berdasarkan derajat berat DBD

Variabel	Non-SSD (n = 61)	SSD (n = 91)	p*
Hemoglobin (g/dL)	12,85 (1,76)	13,41 (2,49)	0,035
Hematokrit (%)	39,41 (5,55)	41,27 (7,62)	0,023
Lekosit (μl)	4855,74 (2355,74)	5742,86 (3045,18)	0,066
Trombosit (μl)	65513,11 (25496,61)	50131,87 (24025,08)	<0,001
IEP (%)	5,31 (9,91)	19,99 (14,35)	<0,001
Protein total (g/dL)	6,71 (0,97)	5,51 (1,65)	<0,001
Albumin (g/dL)	3,58 (0,51)	2,98 (0,84)	<0,001

Variabel ditampilkan dalam rerata (± SD)

Manifestasi klinis nyeri kepala lebih sering terjadi pada SSD sebesar 36,8% dibandingkan non-SSD sebesar 31,6% tetapi secara statistik tidak merupakan faktor risiko SSD (p 0,43; POR 0,43; IK 0,21-0,91).

Manifestasi klinis muntah secara bermakna lebih sering terjadi pada SSD sebesar 52,6% dibandingkan non-SSD sebesar 20,4% (p<0,001; POR 7,04; IK 3,14-15,75).

Manifestasi klinis nyeri perut secara bermakna lebih sering terjadi pada SSD sebesar 56,6% dibandingkan non-SSD sebesar 25,7% (p<0,001; POR 9,70; IK 3,42-27,51).

Manifestasi klinis hepatomegali secara bermakna lebih sering terjadi pada SSD sebesar 53,3% dibandingkan non-SSD 22,4% (p<0,001; POR 6,43; IK 2,81-14,7).

Tabel 3 menunjukkan kadar hemoglobin, hematokrit, dan IEP lebih tinggi secara bermakna pada SSD. Jumlah trombosit, kadar protein total, dan albumin lebih rendah secara bermakna pada SSD dibandingkan dengan non-SSD, sedangkan jumlah lekosit berbeda tidak bermakna pada kedua kelompok tersebut.

Terdapat beberapa variabel manifestasi klinis dan laboratoris yang mungkin merupakan faktor risiko terjadinya syok pada DBD yaitu jenis perdarahan, mual

atau muntah, nyeri perut, hepatomegali, hemoglobin, hematokrit, IEP, protein total, dan albumin (p<0,05; POR >2). Terhadap variabel-variabel tersebut dilakukan analisis diskriminan (*enter method*) dan didapatkan hasil sebagaimana pada Tabel 4.

Tabel 4. Analisis diskriminan variabel klinis dan laboratoris (jenis perdarahan, muntah, nyeri perut, hepatomegali, hemoglobin, hematokrit, trombosit, IEP, protein total, dan albumin)

Jenis tes	Hasil
Wilk's Lambda	0,537
Chi square	90,023
p	<0,001
Korelasi kanonik	0,680
Hasil klasifikasi	82,2%

Analisis statistik membuktikan bahwa variabel manifestasi klinis dan laboratoris dapat dipergunakan sebagai faktor diskriminan untuk memprediksi syok pada DBD.

Fungsi diskriminan *unstandardized* menghasilkan skor diskriminan untuk menentukan pengelompokan syok (SSD) atau non-SSD. Formulasi fungsi diskriminan yang terbentuk adalah sebagai berikut:

$D = -0,556 - (0,063 \times \text{jenis perdarahan}) + (1,211 \times \text{muntah}) + (0,484 \times \text{nyeri perut}) + (0,914 \times \text{hepatomegali}) - (0,096 \times \text{Hb}) + (0,033 \times \text{Ht}) + (0,000 \times \text{trombosit}) - (0,383 \times \text{albumin}) - (0,036 \times \text{protein total}) + (0,040 \times \text{IEP}).$

Rerata skor diskriminan yang diperoleh sebagai berikut:

$$\text{SSD} = +0,754 \text{ dan non-SSD} = -1,126$$

Berdasarkan formula fungsi diskriminan *unstandardized* di atas, nilai koefisien fungsi variabel trombosit adalah 0,000; maka variabel trombosit dapat dikeluarkan sebagai faktor diskriminan dan tidak dilakukan analisis fungsi diskriminan *standardized*. Selanjutnya dilakukan analisis diskriminan ulang dengan variabel manifestasi klinis dan laboratoris sebagai berikut: jenis perdarahan, muntah, nyeri perut, hepatomegali, hemoglobin, hematokrit, albumin, protein total, dan IEP dan didapatkan hasil pada Tabel 5.

Tabel 5. Analisis diskriminan variabel klinis dan laboratoris (jenis perdarahan, muntah, nyeri perut, hepatomegali, hemoglobin, hematokrit, IEP, protein total, dan albumin)

Jenis tes	Hasil
Wilk's Lambda	0,548
Chi square	87,607
p	<0,001
Korelasi kanonik	0,673
Hasil klasifikasi	80,3%

Hasil analisis menunjukkan bahwa variabel manifestasi klinis dan laboratoris tersebut dapat dipergunakan sebagai faktor diskriminan untuk memprediksi syok pada DBD.

Analisis ulang fungsi diskriminan *unstandardized* menghasilkan formulasi diskriminan baru sebagai berikut:

$D = -1,103 + (0,013 \times \text{jenis perdarahan}) + (1,229 \times \text{muntah}) + (0,478 \times \text{nyeri perut}) + (0,922 \times \text{hepatomegali}) - (0,039 \times \text{Hb}) + (0,014 \times \text{Ht}) - (0,404 \times \text{albumin}) - (0,046 \times \text{protein total}) + (0,043 \times \text{IEP}).$

Rerata skor diskriminan yang diperoleh sebagai berikut:

$$\text{SSD} = +0,739 \text{ dan non-SSD} = -1,103$$

Analisis fungsi diskriminan *standardized* dilakukan untuk menentukan urutan peran dari variabel manifestasi klinis dan laboratoris dalam memprediksi syok diperoleh hasil sebagai berikut:

$D = (0,009 \times \text{jenis perdarahan}) + (0,501 \times \text{muntah}) + (0,169 \times \text{nyeri perut}) + (0,369 \times \text{hepatomegali}) - (0,086 \times \text{Hb}) + (0,098 \times \text{Ht}) - (0,295 \times \text{albumin}) - (0,065 \times \text{protein total}) + (0,546 \times \text{IEP}).$

**PEMBAHASAN**

Selama kurun waktu penelitian diperoleh 152 orang penderita DBD yang terdiri dari 61 penderita non-SSD dan 91 penderita SSD. Pada kelompok non-SSD, perempuan (59,2%) lebih banyak dibanding laki-laki sedangkan pada SSD, laki-laki lebih banyak dibanding perempuan, tetapi perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ( $p=0,290$ ). Di Thailand perempuan 2 kali lebih sering dirawat karena DBD, sedangkan di Singapura rasio laki-laki dengan perempuan adalah 1,46:1.<sup>18</sup>

Rerata umur penderita SSD 6,38 (2,80) tahun lebih muda dibandingkan non-SSD 8,15 (3,08) tahun. Umur tersebut termasuk dalam rentang usia angka kejadian tertinggi pada anak. Tahun 1968–1973, 95% penderita adalah anak di bawah 15 tahun. Selama tahun 1993–1998, penderita DBD terbanyak anak umur 5-14 tahun, tetapi angka untuk dewasa cenderung meningkat.<sup>19</sup> SSD jarang terjadi pada umur di atas 14 tahun.<sup>18</sup>

Status gizi ditentukan berdasarkan perhitungan indeks masa tubuh (IMT). Status gizi kurang (*underweight*) secara bermakna lebih banyak terdapat pada penderita SSD. Hal ini tidak sesuai dengan kepustakaan yang mengemukakan bahwa gizi baik cenderung untuk mengalami DBD berat.<sup>20</sup> Pada penelitian ini tidak dilakukan analisis lebih lanjut bagaimana hubungan status nutrisi dengan kejadian syok pada DBD.

Tidak terdapat perbedaan bermakna awitan demam pada SSD 3,66 (108) hari dan non-SSD 3,79 (0,97) hari. Penderita DBD dirawat antara demam hari ke-3 dan ke-5 atau rata-rata demam hari ke-4 yang merupakan masa rawan terjadinya syok pada DBD. Keadaan ini sesuai dengan saat terjadinya gangguan hemostasis dan kebocoran vaskuler.

Teori *immune enhancement* menyatakan bahwa pasien yang mengalami infeksi sekunder dengan virus dengue heterologus melalui proses *antibody-dependent enhancement* (ADE) secara bermakna berisiko menderita DBD atau SSD.<sup>17,21,22</sup> Pada penelitian ini, syok sebagian besar terjadi pada infeksi sekunder, tetapi 4,6% dari seluruh penderita DBD atau sekitar 8,3% penderita SSD disebabkan infeksi primer. Hal ini berarti pada saat mengelola penderita DBD, para dokter tetap harus waspada akan terjadinya syok walaupun pada infeksi primer.

Enam orang penderita SSD meninggal selama perawatan. Hal ini berarti angka kematian sekitar 3,9% dari seluruh penderita DBD atau sekitar 7,14% dari penderita SSD yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi (RSDK) selama kurun waktu penelitian. Angka kematian tersebut relatif tinggi bila dibandingkan dengan angka kematian DBD di Indonesia pada periode

5 tahun (1995–2000) yang berkisar antara 1,4%–2,7%.<sup>23</sup> Tingginya angka kematian ini antara lain disebabkan terlambatnya deteksi dini dan pengelolaan syok. Keterlambatan pengelolaan syok menyebabkan semakin tingginya kejadian pembekuan intravaskuler menyeluruh dan gangguan fungsi organ ganda.

Manifestasi perdarahan secara umum lebih sering terjadi pada SSD. Hematemesis dan melena lebih sering terjadi pada SSD disebabkan gangguan fungsi koagulasi dan jumlah trombosit yang sangat rendah pada kelompok tersebut. Menurunnya kadar faktor koagulasi dalam plasma pada DBD disebabkan karena meningkatnya pemakaian, akibat jejas endotel atau akibat penurunan sintesis faktor koagulasi. Peningkatan pemakaian faktor koagulasi terjadi pada PIM, sedangkan penurunan sintesis terjadi karena disfungsi hepar sebagai organ yang berfungsi untuk sintesis faktor koagulasi.<sup>24,25</sup>

Muntah, nyeri perut, dan hepatomegali sangat berkaitan dengan kejadian syok pada DBD ( $p < 0,001$ ;  $POR > 2$ ). Nyeri kepala lebih sering terjadi pada SSD dibandingkan non-SSD, tetapi tampaknya bukan merupakan faktor risiko syok.

Terdapat beberapa tanda syok membakat, yaitu nyeri perut hebat, muntah terus menerus, letargi atau gelisah, dan perubahan secara tiba-tiba dari demam ke hipotermia dengan keringat banyak dan lemas. Apabila didapatkan petanda tersebut di atas, maka penderita dianjurkan untuk segera dirawat.<sup>3</sup>

Hepatomegali terjadi pada 75,7% penderita DBD dan 53,3% terjadi pada SSD. Penelitian terdahulu SGOT, SGPT, dan alkali fosfatase meningkat pada 80–87% penderita dengan hepatomegali dan 81% pada penderita tanpa hepatomegali. Terdapat hubungan bermakna antara hepatomegali dengan peningkatan nilai waktu protombin (PT), penurunan kadar protein total, dan albumin ( $p < 0,05$ ). Hal tersebut mungkin disebabkan penurunan sintesis karena gangguan fungsi hepar yang terjadi.<sup>24,25</sup> Dengan demikian hepatomegali dapat dikaitkan dengan semakin hebatnya perdarahan dan syok yang terjadi.

Kadar hemoglobin, hematokrit, dan IEP lebih tinggi, tetapi kadar protein total dan albumin lebih rendah secara bermakna pada SSD dibandingkan non-SSD ( $p < 0,05$ ). Hal tersebut menggambarkan peningkatan permeabilitas vaskuler (kebocoran plasma) pada SSD lebih berat dibandingkan non-SSD. Peningkatan permeabilitas vaskuler sebagai akibat perubahan fungsi endotel sangat mungkin disebabkan oleh mediator yang berefek cepat dan produk mekanisme imun akibat kerusakan struktural sel endotel itu sendiri.<sup>3,19</sup>

Green menjumpai rata-rata IEP pada SSD sebesar 14,1%, dan efusi pleura terjadi pada 84% penderita SSD.<sup>26</sup> Sumarmo menemukan efusi pleura kanan terjadi

pada 75% penderita SSD.<sup>15</sup> Efusi pleura mempunyai peran penting dan berhubungan bermakna dengan terjadinya syok dan mortalitas.<sup>9,27</sup> Tatty mendapatkan penderita DBD dengan EIP  $> 6\%$  mempunyai risiko 13,8 kali lebih sering mengalami syok dan nilai hematokrit  $> 40,5\%$  berhubungan dengan terjadinya syok.<sup>6</sup>

Rerata jumlah trombosit pada SSD 50131,87 (24025,08)/ $\mu\text{l}$  lebih rendah secara bermakna dibandingkan non-SSD 65513,11(25496,61)/ $\mu\text{l}$ , merupakan salah satu petunjuk aktivasi koagulasi pada SSD lebih berat. Penelitian lain mendapatkan jumlah trombosit  $< 50.000/\mu\text{l}$  berisiko 6 kali lebih sering untuk terjadinya perdarahan saluran cerna pada DBD.<sup>6</sup> Trombositopenia merupakan keadaan yang selalu terjadi pada DBD, dan sesuai dengan derajat berat penyakit dan terjadinya perdarahan. Trombositopenia diasumsikan dipacu oleh kompleks antigen-antibodi pada reseptor Fc trombosit dan komplemen C-3 yang melekat pada permukaan trombosit.<sup>28,29</sup> Penurunan trombosit dan naiknya hematokrit yang progresif juga merupakan petanda syok membakat.<sup>3</sup>

Fungsi diskriminan *unstandardized* dari manifestasi klinis dan laboratoris menghasilkan rata-rata skor diskriminan yang berbeda bermakna untuk SSD dan non-SSD (Wilks Lambda 0,548;  $p < 0,001$ ). Terdapat korelasi yang baik antara variabel independen yang terdapat dalam fungsi diskriminan (korelasi kanonik 0,673). Persamaan fungsi diskriminan yang terbentuk dari variabel manifestasi klinis dan laboratoris yang meliputi jenis perdarahan, muntah, nyeri perut, hepatomegali, hemoglobin, hematokrit, albumin, protein total, dan IEP adalah sebagai berikut:

$$D = -1,103 + (0,013 \times \text{jenis perdarahan}) + (1,229 \times \text{muntah}) + (0,478 \times \text{nyeri perut}) + (0,922 \times \text{hepatomegali}) - (0,039 \times \text{Hb}) + (0,014 \times \text{Ht}) - (0,404 \times \text{albumin}) - (0,046 \times \text{protein total}) + (0,043 \times \text{IEP}).$$

D adalah skor diskriminan,  $-1,103$  adalah nilai konstanta yang dihasilkan dari formulasi persamaan fungsi diskriminan. Rerata skor diskriminan untuk SSD  $+0,739$  dan non-SSD  $-1,103$ . *Cut off point* skor diskriminan dapat dihitung sebagai berikut:  $(0,739 - 1,103) : 2 = -0,182$ ; artinya bila skor diskriminan  $< -0,182$  penderita menjadi non-SSD dan  $\geq -0,182$  menjadi SSD. Berdasarkan hasil klasifikasi, ketepatan prediksi skor diskriminan sebesar 80,3%. Skor diskriminan bersifat dinamis dan harus dinilai ulang apabila terdapat perubahan manifestasi klinis dan laboratoris, sehingga prediksinya pun dapat berubah.

Analisis fungsi diskriminan *standardized* dilakukan untuk menentukan urutan peran dari variabel manifestasi klinis dan laboratoris dalam memprediksi syok. Berdasarkan besaran koefisien fungsi diskriminan, maka IEP (0,546) mempunyai peran terbesar dalam

memprediksi syok pada DBD, diikuti oleh muntah (0,501), hepatomegali (0,369), albumin (0,295), nyeri perut (0,169), hematokrit (0,098), hemoglobin (0,086), protein total (0,065), dan jenis perdarahan (0,009).

Contoh penerapan perhitungan skor diskriminan sebagai berikut:

Kasus 1. Seorang anak perempuan berusia 5 tahun, datang pada panas hari ke-4, dengan manifestasi klinis: sakit kepala (-), muntah (-), nyeri perut (+), epistaksis (+), hepatomegali (+). Hasil laboratorium: Hb=10,7 g/dL, Ht=33,4%, leukosit=5.400/ $\mu$ l, trombosit=26.000/ $\mu$ l, albumin=3,9 g/dL, protein total=7,4 g/dL, IEP=2,3%.

Skor diskriminan dihitung sebagai berikut:

$$D = -1,103 + (0,013 \times 2) + (1,229 \times 0) + (0,478 \times 1) + (0,922 \times 1) - (0,039 \times 10,7) + (0,014 \times 33,4) - (0,404 \times 3,9) - (0,046 \times 7,4) + (0,043 \times 2,3) = -1,4438$$

Didapatkan skor diskriminan sebesar -1,4438 (<-0,182); maka penderita diprediksi tidak mengalami syok (non-SSD).

Kasus 2. Seorang anak laki-laki berusia 7 tahun, datang pada panas hari ke-5, dengan manifestasi klinis: sakit kepala (+), muntah (+), nyeri perut (+), hematemesis dan melena (+), hepatomegali (+). Hasil laboratorium: Hb=13,9 g/dL, Ht=41,8%, leukosit=6.000/ $\mu$ l, trombosit=19.000/ $\mu$ l, albumin=2,6 g/dL, protein total=5,3 g/dL, IEP=22,3%.

Skor diskriminannya dihitung sebagai berikut:

$$D = -1,103 + (0,013 \times 3) + (1,229 \times 1) + (0,478 \times 1) + (0,922 \times 1) - (0,039 \times 13,9) + (0,014 \times 41,8) - (0,404 \times 2,6) - (0,046 \times 5,3) + (0,043 \times 22,3) = 1,2728$$

Didapatkan skor diskriminan sebesar 1,2728 ( $\geq$ -0,182); maka penderita diprediksi mengalami syok (SSD).

Diskriminan yang dipakai dalam perhitungan di atas terdiri dari variabel manifestasi klinis jenis perdarahan yang berupa perdarahan kulit (tes RL (+), petekie, ekimosis atau purpura) dinilai 1, epistaksis atau gusi berdarah dinilai 2, sedangkan hematemesis atau melena dinilai 3. Bila terdapat muntah, nyeri perut, dan hepatomegali dinilai 1, bila tidak dijumpai dinilai 0. Variabel laboratoris yang terdiri dari: hemoglobin, hematokrit, albumin, protein total, dan IEP nilai yang dimasukkan ke dalam formula sesuai dengan hasil yang didapat. Satuan variabel laboratoris sebagai berikut: hemoglobin g/dL, hematokrit %, albumin g/dL, protein total g/dL, dan IEP %.

## SIMPULAN

Manifestasi klinis dan laboratoris yang meliputi jenis perdarahan, muntah, nyeri perut, hepatomegali, kadar hemoglobin, hematokrit, jumlah trombosit dan IEP

berhubungan dengan kejadian syok, sehingga perlu mendapat perhatian khusus dalam mengelola penderita DBD terutama di pusat pelayanan kesehatan dengan fasilitas laboratorium sederhana.

Skor diskriminan manifestasi klinis dan laboratoris dapat dijadikan sebagai prediktor syok pada DBD dengan persamaan sebagai berikut:

$$D = -1,103 + (0,013 \times \text{jenis perdarahan}) + (1,229 \times \text{muntah}) + (0,478 \times \text{nyeri perut}) + (0,922 \times \text{hepatomegali}) - (0,039 \times \text{Hb}) + (0,014 \times \text{Ht}) - (0,404 \times \text{albumin}) - (0,046 \times \text{protein total}) + (0,043 \times \text{IEP}).$$

Rerata skor diskriminan SSD = + 0,739 dan non-SSD = -1,103; dengan *cut off point* -0,182. Bila skor diskriminan <-0,182 penderita menjadi non-SSD dan  $\geq$ -0,182 menjadi SSD. Ketepatan prediksi skor diskriminan sebesar 80,3%.

IEP mempunyai peran terbesar dalam memprediksi syok pada DBD diikuti oleh mual atau muntah, hepatomegali, albumin, nyeri perut, hematokrit, hemoglobin, protein total dan jenis perdarahan. Semua variabel tersebut harus diperiksa dan dihitung skor diskriminannya untuk dapat memprediksi apakah penderita akan mengalami syok atau tidak. Harus dihitung ulang apabila terjadi perubahan manifestasi klinis dan laboratoris, sehingga prediksinya pun dapat berubah.

Penderita DBD dapat diprediksi akan mengalami syok atau tidak dengan menghitung skor diskriminan, sehingga dapat segera melakukan langkah-langkah antisipasi pengelolaan. Selanjutnya angka morbiditas dan mortalitas penderita DBD dapat diturunkan.

## SARAN

Penilaian skor diskriminan sebaiknya dilakukan pada hari ke-3, 4, 5, dan 6 demam, dan dilakukan validasi skor diskriminan tersebut secara multisenter.

## Ucapan terima kasih

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

Terima kasih juga disampaikan kepada almarhumah Dr. dr. Tatty Ermin Setiati, SpA(K), Prof. Dr. dr. Ag. Soemantri, SpA(K), SSi(Stat), residen Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, petugas laboratorium RSDK dan pasien yang telah terlibat dalam penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Guzman MG, Kouri G. Dengue: an up date. *The Lancet Infectious Disease* 2002;2:33-42.

2. Bhamarapravati N. Pathology of Dengue haemorrhagic fever. Dalam: Thongcharoen P, ed. Monograph on Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever. New Delhi: WHO SEARO Publication 1993;22:27-9.
3. Perez JGR, Clark GG, Gubler DJ, Sanders EJ, Vomdam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 1998;352:971-77.
4. Thongcharoen P, Jatanasen S. Dengue haemorrhagic fever in South East Asian countries. Dalam: Thongcharoen P, ed. Monograph on Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever. New Delhi: WHO SEARO Publication 1993;23-30.
5. Abednego HM. Perkembangan 5 tahun demam berdarah dengue di Indonesia. *Act Med Indones* 1997;29:38.
6. Tatty ES. Faktor hemostasis dan faktor kebocoran vaskular sebagai faktor diskriminan untuk memprediksi syok pada DBD. Disertasi, UNDIP 2004.
7. Srichaikul T. Disseminated intravascular coagulation. *South East Asian J trop Med Pub Hlth* 1987;18:303-34.
8. Gatot D. Kelainan hematologik pada DHF dan penanggulangannya. Dalam: Alatas H, Kasim YA, Sumarmo, Penyunting. Demam Berdarah Dengue. Naskah Lengkap Pendidikan Tambahan Berkala Ilmu Kesehatan Anak. Jakarta: Bagian Ilmu Kesehatan Anak, FKUI 1982;62-71.
9. Funuhara Y, Dharma R, Sumarmo, Shirahata A, Fujita N, Okuno Y. On a cause of haemostatic disorders in dengue virus infection. *ICMR Annals* 1983;3:39-46.
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. Kurane I, Ennis FA. Cytokines in dengue virus infections: role of cytokines in the pathogenesis of dengue haemorrhagic fever. *J. Virol* 1994;5:443-8.
12. Kurane I, Innis BL, Nimmannitya S. Human immune respons to dengue viruses. *South East Asian J. trop. Med. Publ. Hlth* 1990;21:658-62.
13. Bhamarapravati N. Hemostatic defects in dengue haemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (Supplement H): 826-9.
14. Yuffrie M, VD Meer GM, Haasnoot K, et. al. Early clinical and laboratory indicators for the development of shock in children with dengue virus infection. *Crit Care Med* 1999;2(4):201-7.
15. Sumarmo PS. Dengue haemorrhagic fever, a growing public health problem. *Post Graduate Doctor Asia* 1983;3:200.
16. Markoff LJ, Innis BL, Houghten R, Henchal LS. Development of cross-reactive antibodies to plasminogen during the immune response to dengue virus infection. *J Infect Dis* 1991;164:294-301.
17. Gubler DJ. dengue and dengue haemorrhagic fever. *Clin. Microbiol. Rev* 1998;480-96.
18. Chen KL, Ng SK, Chew LM. The 1973 dengue haemorrhagic fever outbreak in Singapore and it's control. *Singapore Med. J* 1977;18:81-93.
19. Suroso T. A review of dengue haemorrhagic fever and it's control in Indonesia. *Proceeding: International Seminar Recent Advances in Molecular Diagnostics. Yogyakarta, Indonesia* 1997:4.
20. Sangkanibha H, Rojanasuphot S, Ahandrik S, Viriyapongse S, Jacanasen S, Salicul V et al. Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiological study in Rayong Thailand. *The 1980 Outbreak. Am J Epidemiol* 1984;120:653-69.
21. Gubler DJ. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998, 11 (3); 480-96.
22. Halstead SB. Dengue fever/ dengue hemorrhagic fever. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (ed). *Nelson textbook of pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders 2000;16:1005-7.
23. Sutaryo. *Epidemiologi of Dengue Infection. 4<sup>th</sup> Course on Immunology: Tropical Infect Dis, Yogyakarta* 2002.
24. Monroy V, Ruiz BH. Participation of dengue virus in the fibrinolysis process. *virus genes*. 2000;21:197-208.
25. Srichaikul T, Nimmannitya S, Artchararit N et al. Fibrinogen metabolism and disseminated intravascular coagulation in dengue haemorrhagic fever. *Am J of Tropic Med Hyg* 1977;26:525-32.
26. Green S, Vaughn DW, Kalayanaroj S, et. al. Early immune activation in acute dengue illness is related to development of plasma leakage and disease severity. *J Infect Dis* 1999;179:755-62.
27. Tatty E. S, Yoseph, Soemantri AG. Vascular leakage influencing mortality in dengue shock syndrome. *Abstract: Proceeding the Indonesia International Symposium on Shock V-Denpasar, Bali* 2000.
28. Mitrakul C, Poshyachinda M, Futrakul P, Sangkawibna N, Ahandri S. Hemostatic and platelet kinetic studies in dengue haemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1977;26:975-84.
29. Malasit P, Mongkolsapaya, Nimmannitya S, Suvatte S. Complement in Dengue Haemorrhagic Fever/Dengue Shock Syndrome. Dalam: *Proceeding the XIII<sup>th</sup> International Congress for Tropical Medicine and Malaria. Pattaya, Thailand, 29 November-4 December* 1992.