

Laporan
Hibah Kompetitif Penelitian
untuk Publikasi Internasional Batch III
Tahun Anggaran 2009

KKA
KK
LP. 155/10
Pen



PENERAPAN KRITERIA DENGUE REVISI SEBAGAI PETANDA
TINGKAT KEGAWATAN KASUS INFeksi VIRUS DENGUE
DI INDONESIA

Peneliti

Prof. Parwati Setiono B., dr., DTM&H, MSc.(CTM), SpA(K)

Atsushi Yamanaka, Ph.D

Prof. Dr. Soegeng Soegijanto, dr., DTM&H, SpA(K)

Budiyanto, dr.

Dibiayai oleh Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Departemen Pendidikan Nasional,
sesuai dengan Surat Keputusan Rektor Universitas Airlangga Tentang Kegiatan
Penelitian Strategis Nasional Nomor: 276/H3/KR/2009, Tanggal 16 Februari 2009

Universitas Airlangga

Desember 2009



HALAMAN PENGESAHAN

1. JUDUL	: Penerapan Kriteria Dengue Revisi Sebagai Petanda Tingkat Kegawatan Kasus Infeksi Virus Dengue di Indonesia
2. Ketua Peneliti	
a. Nama lengkap	: Prof. Parwati Setiono B., dr., DTM&H, MSc.(CTM), SpA(K)
b. Jenis Kelamin	: Perempuan
c. NIP	: 130359288
d. Pangkat / Golongan /	: IV-E
e. Jabatan	: Guru Besar Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi Ilmu Kesehatan Anak UNAIR
f. Bidang Keahlian	: Guru Besar Ilmu Kesehatan Anak
g. Fakultas / Jurusan / Puslit	: Kedokteran
h. Perguruan Tinggi	: Universitas Airlangga

Tim Peneliti

NO.	NAMA PENELITI	BIDANG KEAHLIAN	FAKULTAS / JURUSAN	PERGURUAN TINGGI
1	Prof. Parwati Setiono B., dr., DTM&H, MSc.(CTM), SpA(K)	Guru Besar Ilmu Kesehatan Anak	Departemen Ilmu Kesehatan Anak	Universitas Airlangga
2	Prof. Dr. Soegeng Soegijanto, dr., DTM&H, SpA(K)	Guru Besar Ilmu Kesehatan Anak	Departemen Ilmu Kesehatan Anak	Universitas Airlangga
3	Atsushi Yamanaka, Ph.D	-	-	Kobe University, Japan
4	Budiyanto, dr	PPDS Ilmu Kesehatan Anak	Departemen Ilmu Kesehatan Anak	Universitas Airlangga

3. Pendanaan dan jangka waktu penelitian :
- a. Jangka waktu penelitian yang diusulkan : 12 bulan
 - b. Biaya yang diusulkan : Rp 250.000.000,00
 - c. Biaya yang disetujui tahun : Rp 50.000.000,00

Surabaya, 11 Desember 2009

Ketua Peneliti,




Prof. Parwati Setiono B., dr., DTM&H, MSc., SpA(K)

NIP. 130359288

Mengetahui

Dekan / Pusat Penelitian,



Dr. Nasronudin, dr., SpPD, K-PTI

NIP. 140159073

Mengetahui

Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat



Prof. Dr. Bambang Sektiari L., DEA., drh.

NIP. 131837004

APPLICATION OF REVISED DENGUE CLASSIFICATION CRITERIA AS A SEVERITY MARKER OF DENGUE VIRAL INFECTION IN INDONESIA

Parwati Setiono Basuki, Budiyanto, Soegeng Soegijanto, Atsushi Yamanaka¹
Department of Child Health, Faculty of Medicine, University of Airlangga
dr. Soetomo Hospital Surabaya
¹Kobe University, Japan

ABSTRACT

Background: Over the last 3 decades WHO classification had been used as a standard guideline for treating dengue infection, however recently there were published articles that questioned this classification for regarding it as too stern and not including other severe forms of illness (unusual manifestations). The new revised classification proposed by Dengue Control (DENCO) study allowed early identification of patients with severe forms or unusual manifestations of dengue infection.

Objectives: Validation of revised dengue classification criteria that divided into several levels of severity (dengue with / without warning sign and severe dengue) by using WHO classification (dengue fever / dengue hemorrhagic fever / dengue shock syndrome) as a comparison.

Material and Methods: A prospective study of dengue infection patients in dr. Soetomo hospital pediatric ward was done from October 2008 to April 2009, by applying the revised dengue classification compared with WHO classification in early detection of severe dengue infections, with clinical interventions as a tool for grading the severity.

Results: 145 patients were studied. By using WHO classification there were 122(84.1%) cases classified as non-severe dengue [70(48.3%) dengue fever (DF), 39(26.9%) dengue hemorrhagic fever (DHF) grade I, 13(9%) DHF grade II] and 23(15.9%) as severe dengue [16(11%) DHF grade III, 7(4.8%) DHF grade IV]. With clinical intervention 8(6.6%) cases of non-severe dengue were classified as severe (Sn:74%, Sp:100%, LR(-):0.26). By using the new revised dengue classification there were 117(80.7%) cases classified as non-severe dengue [79(54.5%) dengue without warning sign, 38(26.2%) dengue with warning sign] and 28(19.3%) as severe dengue. With clinical intervention 4(3.4%) cases of non-severe dengue were classified as severe (Sn:88%, Sp:99%, LR(+):98.88, LR(-):0.13). By using binary logistic regression found that the revised dengue classification ($p:0.000$, Wald:22.446) was better in detecting severe dengue virus infections cases compared with WHO classification ($p:0.175$, Wald:6.339).

Conclusion: Revised dengue classification criteria is better in detecting severe dengue infection compared to WHO classification.

Keywords: dengue, WHO classification, revised classification, severe, DENCO.

PRAKATA

Infeksi virus dengue merupakan penyakit endemis dengan angka morbiditas yang tinggi, terutama di daerah tropis seperti Indonesia, dan mempunyai spektrum klinis mulai asimtomatik, *undifferentiated fever*, Demam Dengue (DD) sampai Demam Berdarah Dengue (DBD). Gejala klasik DD meliputi panas tinggi, sakit kepala, nyeri otot, nyeri *retro-orbital*, dan ruam (*rash*). Karakteristik pokok dari klasifikasi DBD meliputi manifestasi perdarahan, kebocoran plasma, dan trombositopenia (hitung trombosit $\leq 100.000/\text{mm}^3$); adanya hipotensi atau tekanan nadi menyempit bersama dengan tanda klinis syok menengarai *Sindrom Renjatan Dengue* (SRD).

Selama 3 dekade terakhir klasifikasi WHO telah digunakan sebagai pedoman standar untuk penatalaksanaan infeksi virus dengue, namun baru-baru ini beberapa artikel mempertanyakan penggunaan klasifikasi karena dinilai terlalu kaku dan tidak mencantumkan manifestasi infeksi dengue berat yang tidak biasa (*unusual manifestation*). Kriteria klasifikasi dengue revisi yang diusulkan oleh studi *Dengue Control* (DENCO) memungkinkan identifikasi awal penderita infeksi dengue berat atau dengan manifestasi yang tidak biasa. Klasifikasi ini telah diteliti penerapannya di beberapa negara di wilayah Asia Tenggara dan Amerika Latin dengan hasil yang cukup baik. Di Indonesia masih belum ada penelitian mengenai penerapan klinis dari sistem klasifikasi dengue revisi dari DENCO ini.

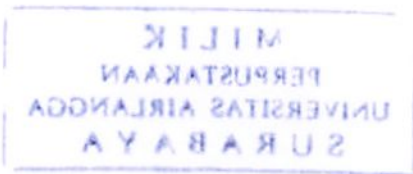
Akhirnya semoga penelitian ini dapat bermanfaat baik untuk mahasiswa, klinisi, dan semua pihak yang memerlukan informasi mengenai penerapan klinis kriteria dengue revisi ini. Semua saran dan kritik yang bersifat membangun sangat kami harapkan untuk dapat lebih baik di masa mendatang.

Penyusun

DAFTAR ISI

LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN.....	i
LAPORAN HASIL PENELITIAN	
ABSTRAK.....	iv
PRAKATA.....	v
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
BAB 2 TINJAUAN KEPUSTAKAAN.....	3
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	11
BAB 4 HASIL.....	22
BAB 5 PEMBAHASAN.....	26
BAB 6 KESIMPULAN	29
DAFTAR PUSTAKA.....	30
LAMPIRAN.....	31





DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kadar sitokin pada penderita dengan infeksi dengue	10
Tabel 4.1 Distribusi penderita infeksi dengue berdasarkan jenis kelamin	22
Tabel 4.2 Distribusi umur penderita	22
Tabel 4.3 Karakteristik gejala dan tanda klinis subyek penelitian	23
Tabel 4.4 Kriteria intervensi klinis untuk penentuan derajat penyakit	25

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Skema dari teori <i>Antibody-Enhanced Infection</i>	5
Gambar 2.2 Peranan respon imun pada infeksi dengue	6
Gambar 2.3 Immunopatologi DBD / Sindrom Renjatan Dengue (SRD).....	7
Gambar.2.4 Peranan komplemen pada patogenesis infeksi dengue	9
Gambar 2.5 Kaskade sitokin yang terinduksi oleh virus dengue	12
Gambar 4.1 Karakteristik subyek menurut umur dan jenis kelamin	23
Gambar 4.2 Skor perdarahan dan tingkat perawatan klinis yang digunakan untuk penentuan kriteria intervensi klinis	25
Gambar 5.1 Klasifikasi dengue revisi	28

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Jadual Penelitian	33
Lampiran 2 Sarana	34
Lampiran 3 Peneliti	35
Lampiran 4 Laporan Kemajuan Penelitian	36
Lampiran 5 Lembar Pengumpul Data	40

BAB 1

PENDAHULUAN

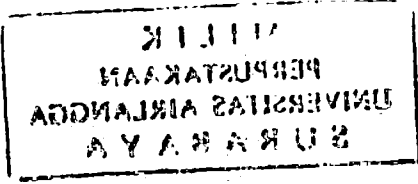


1.1 LATAR BELAKANG

Angka kesakitan infeksi virus dengue di Indonesia cenderung meningkat, mulai 0,05 insiden per 100.000 penduduk di tahun 1968 menjadi 35,19 insiden per 100.000 penduduk di tahun 1998. Tahun 2004 infeksi virus dengue mengalami peningkatan insiden yang cukup tinggi sehingga pada bulan Februari 2004 pemerintah menetapkan keadaan luar biasa (KLB) pada kasus infeksi virus dengue (Sumarmo, 1999).

Demam dengue dan demam berdarah dengue (DBD) terjadi karena dengue virus (DENV) menginvasi tubuh manusia melalui gigitan nyamuk. Dengue virus termasuk genus *Flavivirus* dan family *Flaviridae* terdiri dari 4 serotipe (DENV1 – DENV 4). Orang yang telah terinfeksi dengan salah satu serotipe virus dengue pada umumnya telah terlindung dari infeksi virus dengan serotipe sama. Perlindungan terhadap serotype yang berbeda hanya dalam waktu sebentar setelah infeksi. Infeksi sekunder oleh karena serotype lain dapat menyebabkan demam berdarah dengue. *Antibody dependent enhancement of infection* (ADE) merupakan salah satu mekanisme terpenting yang berperan dalam patogenesis infeksi virus dengue. Antibodi ini terbentuk setelah infeksi primer dan diperkirakan meningkatkan derajat keparahan penyakit. Selain itu dapat terbentuk antibodi netralisasi yang dianggap dapat memberikan perlindungan apabila terjadi infeksi virus dengue (Halstead 2002, Kurane, 2002).

Infeksi dengue mempunyai spektrum klinis mulai asimtomatik, *undifferentiated fever*, Demam Dengue (DD) sampai Demam Berdarah Dengue (DBD). Gejala klasik DD meliputi panas tinggi, sakit kepala, nyeri otot, nyeri *retro-orbital*, dan ruam (*rash*). Karakteristik pokok dari klasifikasi DBD meliputi manifestasi perdarahan, kebocoran plasma, dan trombositopenia (hitung trombosit $\leq 100.000/\text{mm}^3$); adanya hipotensi atau tekanan nadi menyempit bersama dengan tanda klinis syok mengarah ke *Sindrom Renjatan Dengue* (SRD).¹ Klasifikasi dengue yang sekarang dipakai merupakan piranti yang berguna untuk membantu identifikasi kasus dengue berat guna pengobatan dan surveilans epidemiologi. Meskipun demikian, karena dengue menyebar ke daerah-daerah baru di seluruh dunia, kondisi geografis dan umur dapat mempengaruhi variasi



manifestasi klinis sesuai keadaan setempat, yang terkadang tidak sesuai dengan definisi menurut *World Health Organization* (WHO). Akhir-akhir ini beberapa publikasi muncul dari seluruh dunia menekankan kebutuhan untuk merevisi klasifikasi dengue berat. Salah satu klasifikasi dengue revisi dari Denco (Dengue Control) telah diteliti penerapannya di beberapa negara di wilayah Asia dan Amerika Latin dengan hasil yang cukup baik.

1.2 IDENTIFIKASI MASALAH

Belum adanya penelitian di Indonesia mengenai validasi klasifikasi dengue revisi yang terbagi menjadi beberapa tingkat keparahan (dengue +/- tanda bahaya dan dengue berat) dibandingkan dengan klasifikasi yang kini digunakan (DD/DBD/SRD).

Rumusan Masalah:

Apakah klasifikasi dengue revisi yang terbagi menjadi beberapa tingkat keparahan (dengue +/- tanda bahaya dan dengue berat) dapat mengoreksi identifikasi kasus berat (*unusual manifestation*) yang tidak sesuai dengan kriteria yang kini digunakan (DD/DBD/SRD).

1.3 TUJUAN PENELITIAN

Membandingkan klasifikasi dengue revisi yang terbagi menjadi beberapa tingkat keparahan (dengue +/- tanda bahaya dan dengue berat) dengan kriteria yang kini digunakan (DD/DBD/SRD) dalam identifikasi kasus berat (*unusual manifestation*).

1.4 MANFAAT PENELITIAN

Dapat digunakannya klasifikasi dengue revisi yang terbagi menjadi beberapa tingkat keparahan (dengue +/- tanda bahaya dan dengue berat) untuk mengoreksi identifikasi kasus berat (*unusual manifestation*) yang tidak sesuai dengan kriteria yang digunakan sekarang (DD/DBD/SRD).

BAB 2

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

2.1 INFEKSI VIRUS DENGUE

Penyakit infeksi virus dengue adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue dan ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti*, yang mempunyai spektrum klinis mulai asimtomatik, *undifferentiated fever*, Demam Dengue (DD) sampai Demam Berdarah Dengue (DBD). Penyakit ini dapat menyerang semua orang dan dapat mengakibatkan kematian, terutama pada anak-anak sering menimbulkan wabah. Jika nyamuk *Aedes aegypti* menggigit orang dengan demam berdarah, maka virus dengue masuk kedalam tubuh nyamuk bersama darah yang diisapnya. Di dalam tubuh nyamuk, virus berkembang biak dan menyebar ke seluruh bagian tubuh nyamuk, sebagian besar berada di kelenjar liur. Selanjutnya waktu nyamuk menggigit orang lain, air liur bersama virus dengue dilepaskan terlebih dahulu guna mencegah darah yang akan dihisap membeku, dan pada saat inilah virus dengue ditularkan ke orang lain.

2.1.1 Epidemiologi

Infeksi virus dengue adalah penyakit yang disebabkan oleh virus dengue dan ditularkan dengan perantara nyamuk (*mosquito-borne disease*) terutama *Aedes aegypti*. Virus dengue tergolong famili *flavivirus* dari group *arbovirus* (*Arthropod-borne virus*) (WHO,1997).

Infeksi virus dengue merupakan masalah kesehatan yang berkembang saat ini (Kurane,1992) dan merupakan penyakit endemik. Terdapat sekitar 20 juta penduduk (WHO, 1997) atau bahkan ada yang melaporkan sekitar 100 juta penduduk penduduk terinfeksi virus ini (Kautner,1997; Okunurak, 1997). Sedangkan kasus demam berdarah dengue (DBD) sekitar 250.000-500.000 pertahun (Kurane, 1992). Kematian akibat penyakit DBD sekitar 24.000 pertahun dan terjadi epidemi setiap 3-5 tahun sekali terutama saat musim hujan. Penyebarannya terutama di Asia Tenggara dan Pasifik Barat (WHO,1997) kemudian Amerika dan akhirnya Afrika atau hampir seluruh dunia yaitu negara tropik dan subtropik antara 30 lintang utara dan 40 lintang selatan. Terbanyak ada di negara tropik (Nimmannitya,1996).

Di Indonesia sejak dilaporkannya kasus demam berdarah dengue (DBD) pada tahun 1968 terjadi kecenderungan peningkatan insiden. Sejak tahun 1994 seluruh provinsi di Indonesia telah melaporkan kasus DBD dan daerah tingkat II yang melaporkan kasus DBD juga meningkat. Namun angka kematian menurun tajam dari 41,3% pada tahun 1968 menjadi 3% pada tahun 1984 dan menjadi <3% pada tahun 1991. Di Jawa Timur jumlah kasus DBD dan angka kematian (*case fatality rate*) dari tahun 1996 sampai dengan tahun 2004 cenderung menurun dari 2,46% menjadi 0,99% (Soegianto, 2002).

2.1.2 Patofisiologi dan patogenesis infeksi virus dengue

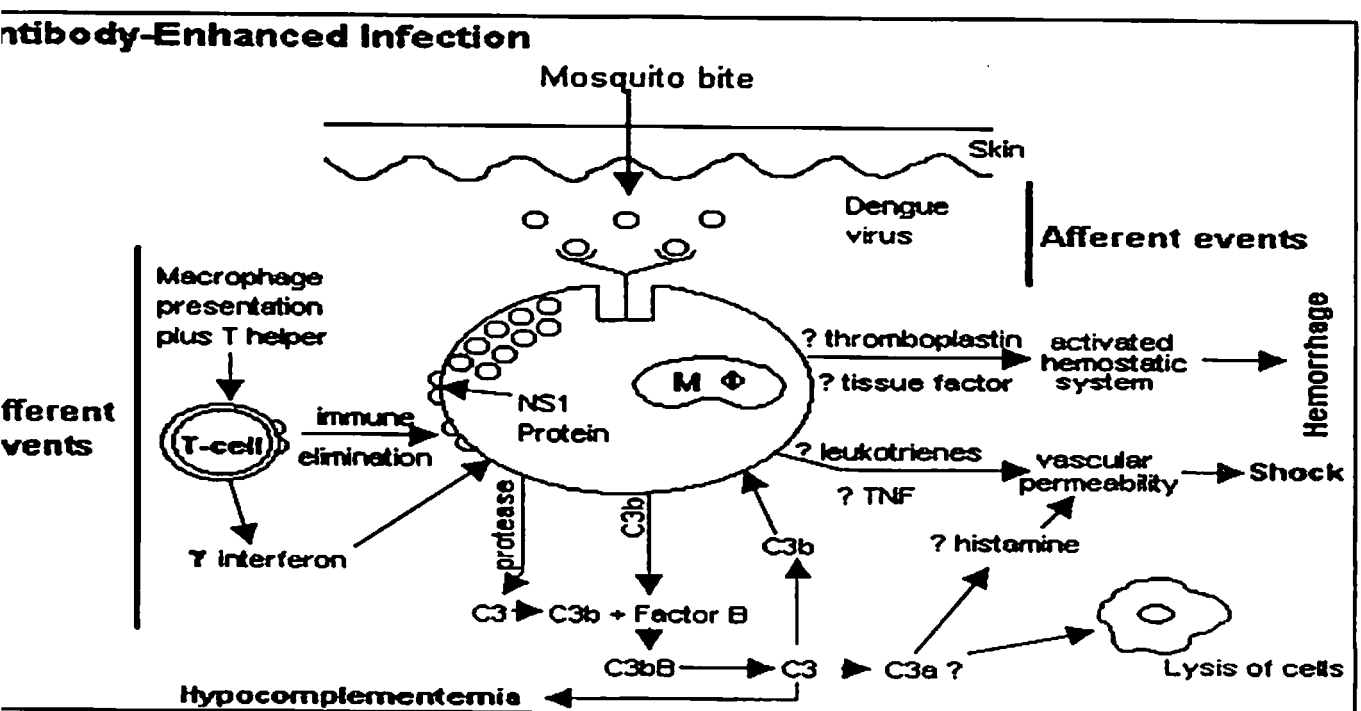
Patogenesis DBD masih merupakan masalah yang kontroversial. Dua teori yang banyak digunakan untuk menjelaskan perubahan patogenesis pada DBD yaitu hipotesis infeksi sekunder (*teori secondary heterologous infection*) dan hipotesis *immune enhancement*.

Teori infeksi sekunder menyebutkan bahwa apabila seseorang mendapatkan infeksi primer dengan satu jenis virus akan terjadi proses kekebalan terhadap jenis virus tersebut untuk jangka waktu yang lama, tetapi jika orang tersebut mendapatkan infeksi sekunder dengan jenis serotipe virus yang lain maka terjadi infeksi yang berat (Halstead, 1990; Koraka dkk, 2001).

Pada teori kedua (*infection enhancing antibody*) menyebutkan bahwa jika terdapat antibodi spesifik terhadap jenis virus tertentu maka antibodi tersebut dapat mencegah penyakit, tetapi sebaliknya apabila antibodi yang terdapat dalam tubuh merupakan antibodi yang tidak dapat menetralkan virus justru dapat menimbulkan penyakit yang berat. Kinetik dari kelas imunoglobulin spesifik terhadap virus dengue di dalam serum penderita DBD ternyata didominasi oleh IgM, IgG1 dan IgG3. Dikatakan pula bahwa IgA, IgG1 dan IgG4 dapat digunakan sebagai petanda dari resiko berkembangnya DBD, oleh karenanya pengukuran kadar imunoglobulin tersebut sejak awal pengobatan dapat membantu mengetahui perkembangan penyakit (Halstead, 1990; Koraka dkk, 2001).

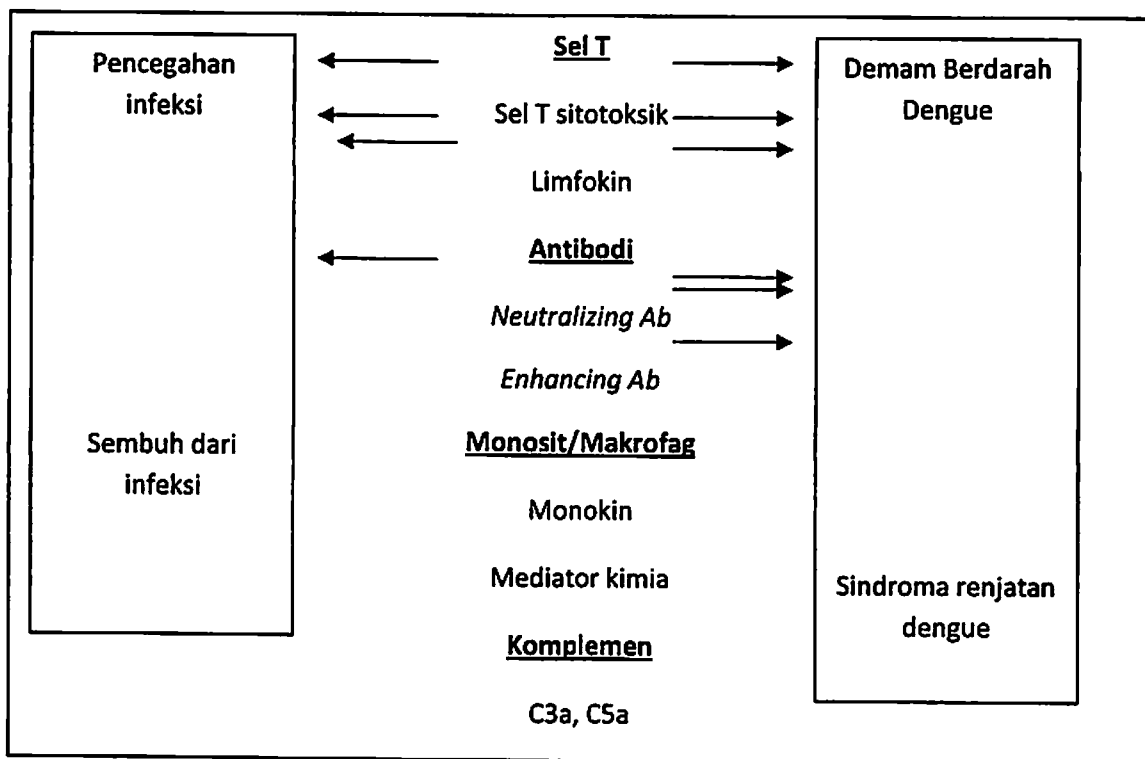
Pada dasarnya teori tentang *infection enhancing antibody* adalah sebagai berikut:

1. Derajat keparahan pada demam berdarah sangat ditentukan oleh jumlah sel fagosit mononuklear yang terinfeksi virus dengue.
2. Antibodi berperan penting dalam menentukan sedikit banyaknya sel fagosit mononuklear yang terinfeksi virus dengue. Apabila antibodi neutralizing heterotipik yang muncul dalam serum maka virus akan dinetralisasi sehingga infeksi minimal. Namun bila antibodi neutralizing tidak ada dan hanya dijumpai antibodi monotipik dengan titer rendah, maka antibodi ini akan membentuk ikatan kompleks dengan virus (kompleks antigen-antibodi) yang justru akan meningkatkan infeksi sel-sel mononuklear sehingga memperberat infeksi.
3. Sel fagosit mononuklear yang mengandung virus akan berinteraksi dengan sel T, komplemen, dan sistem humoral lainnya dan akan dihasilkan mediator-mediator yang akan menimbulkan peningkatan permeabilitas kapiler, aktivasi sistem komplemen dan sistem koagulasi.
4. Proses selanjutnya dalam makrofag dapat mempengaruhi sel T penolong untuk membuat antibodi neutralizing yang berfungsi mengeliminasi antigen dengue dengan menghasilkan interferon yang dapat mencegah proses pelipatgandaan virus dengue.



Gambar 2.1. Skema dari teori *Antibody-Enhanced infection* (dikutip dari Halstead 1990)

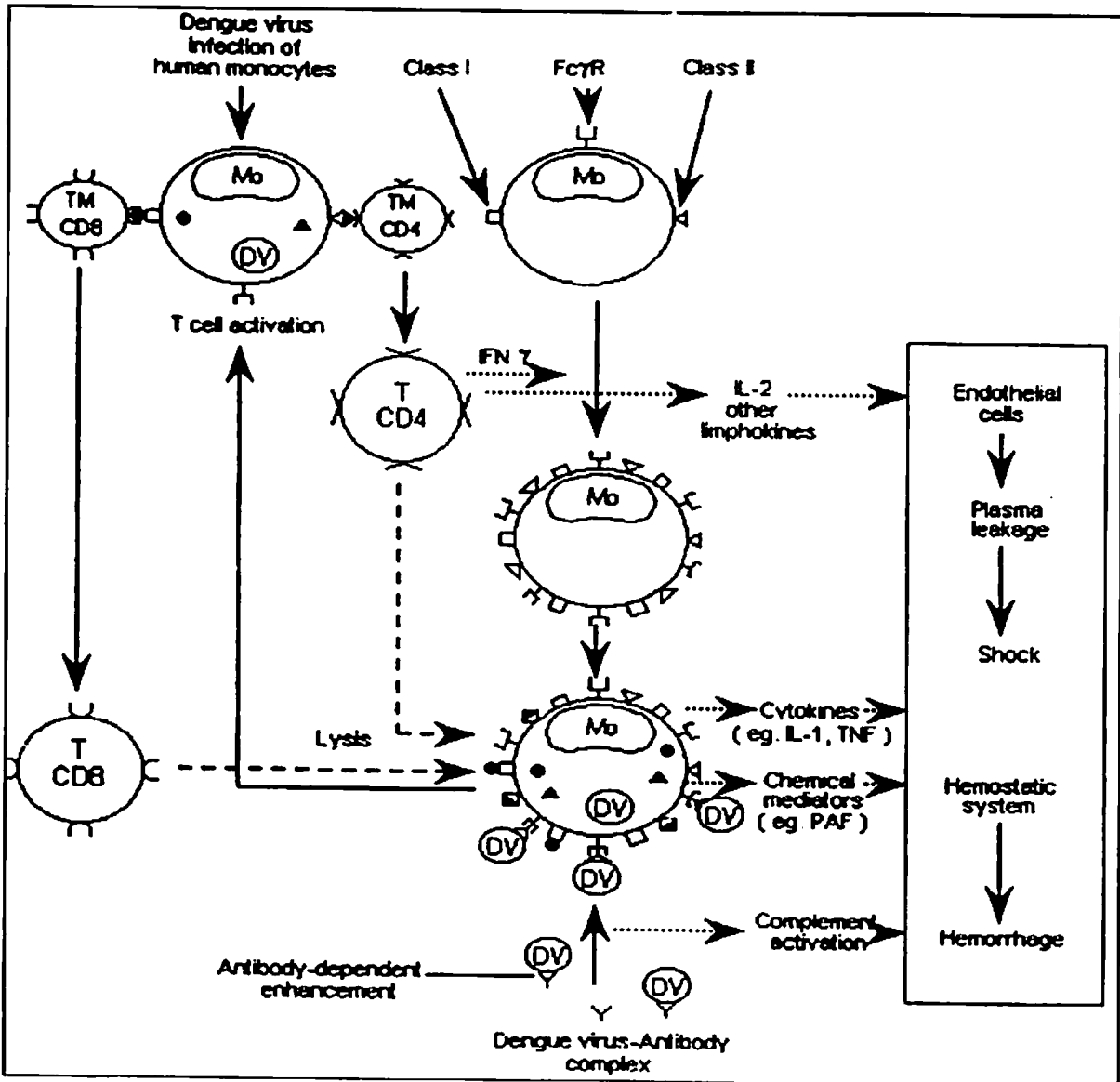
Menurut Kurane dan Ennis (1992) respon imun sendiri mempunyai peranan sebagai pisau bermata dua, yaitu selain bertanggung jawab mencegah proses infeksi dan proses penyembuhan infeksi juga bertanggung jawab pada terjadinya gejala klinis demam berdarah dengue ataupun sindroma renjatan dengue. Peranan tersebut digambarkan seperti pada gambar 2.2.



Gambar 2.2. Peranan respon imun pada infeksi dengue (dikutip dari Kurane, 1992)

Kurane dkk juga menekankan pentingnya peranan limfosit-T dalam proses diatas. Pada infeksi virus dengue primer, dalam tubuh penderita akan merangsang pembentukan serotipe spesifik dan serotipe *cross reactive* CD4+ dan CD8+ limfosit-T sitotoksik memori. Pada infeksi sekunder dengan serotipe berbeda, antibodi *cross reactive non-neutralizing* meningkatkan jumlah monosit yang terinfeksi virus dengue dimana akan mengaktifkan CD4+ dan CD8+ sel-T memori yang telah ada, CD4+ akan mengeluarkan limfokin terutama interferon- γ dan interleukin-2. Interferon- γ ini meningkatkan ekspresi Fc γ R dan HLA klas I dan klas II. Peningkatan jumlah FC γ R meningkatkan infeksi monosit oleh kompleks virus antibodi, sedangkan peningkatan

molekul HLA mempermudah pengenalan antigen virus dengue oleh CD4+ dan CD8+ sel sitotoksik. Aktivasi CD4+ lebih lanjut akan meningkatkan kadar interleukin-2 dalam plasma. Sedangkan sel-sel monosit yang lisis akibat sel-T sitotoksik akan mengeluarkan monokin atau mediator kimia. Sistem komplemen juga akan ikut teraktivasi oleh kompleks virus antibodi. Peningkatan limfokin, monokin, mediator kimia, dan aktivasi komplemen akan menyebabkan kebocoran plasma, gangguan koagulasi dan perdarahan (Kurane dkk 1992) (Gambar 2.3).



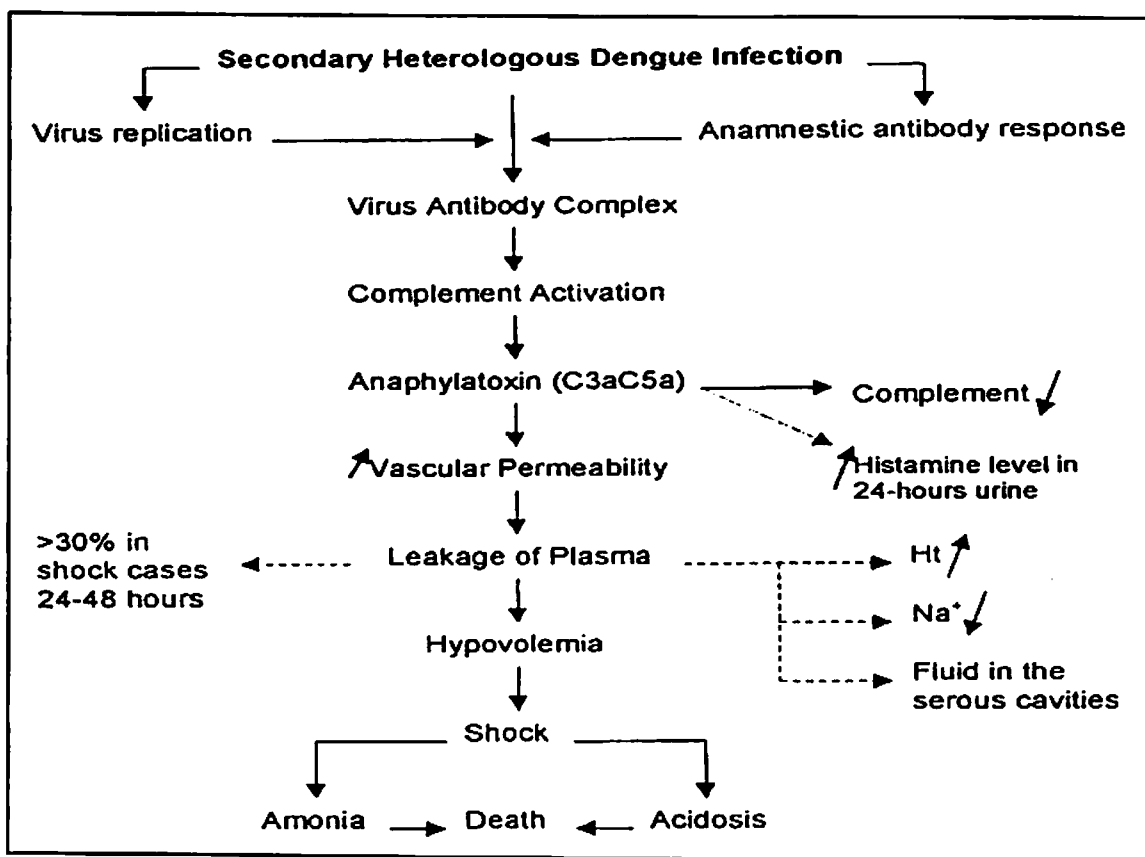
Gambar 2.3. Immunopatologi DBD / Sindrom Renjatan Dengue (SRD) menurut Kurane (dikutip dari Kurane 1992)

Gambaran yang khas dari DBD atau SRD dan merupakan indikator derajat keparahan penyakit adalah kebocoran plasma. Kebocoran plasma disebabkan oleh peningkatan permeabilitas kapiler yang difus dan tampak sebagai hemokonsentrasi, efusi pleura, atau asites. Kebocoran plasma terjadi sistemik, berlangsung cepat namun akan membaik dalam 1-2 hari pada penderita yang mendapat resusitasi cairan yang sesuai. Meskipun didapatkan edema perivaskuler, namun tidak ditemukan adanya kerusakan sel endotel pembuluh darah (Lei, 2008).

Sebelumnya diperkirakan bahwa kebocoran plasma disebabkan oleh permeabilitas vaskular daripada kerusakan struktur sel endotel. Gangguan fungsi sel endotel kemungkinan disebabkan oleh efek sitokin atau mediator yang dikeluarkan pada infeksi virus dengue. Efek sinergistik dari IFN- γ , TNF- α dan aktivasi komplemen memicu kebocoran plasma sel endotel pembuluh darah pada infeksi sekunder virus dengue (Lei, 2008; Guzman, 2001). Deregulasi respon sitokin dan aktivasi komplemen oleh antibodi *non-neutralizing* juga berpengaruh pada kebocoran plasma (Halstead, 1989; Kurane, 1994).

Disamping kedua teori tersebut masih ada teori-teori lain tentang patogenesis dari DBD, di antaranya: Teori virulensi yang mendasarkan pada perbedaan serotipe virus dengue DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4 yang kesemuanya dapat ditemukan pada kasus-kasus yang fatal, tetapi berbeda antara daerah yang satu dengan yang lain;

Teori antigen antibodi, di mana teori ini berdasarkan kenyataan bahwa pada penderita DBD terjadi penurunan aktivitas sistem komplemen yang ditandai dengan penurunan kadar C3, C4 dan C5. pelepasan C3a dan C5a akibat aktivasi C3 dan C5 menyebabkan meningkatnya permeabilitas dinding pembuluh darah dan hilangnya plasma melalui dinding endotel tersebut. Disamping itu 48-72% penderita DBD terbentuk kompleks imun antara IgG dengan virus Dengue, selanjutnya kompleks imun tersebut dapat menempel pada trombosit, sel B, dan sel-sel lain dalam organ tubuh (Ruangjirachuporn, 1979).



Gambar.2.4 Peranan komplemen pada patogenesis infeksi dengue menurut Kurane (dikutip dari Kurane 1992)

Telah disebutkan bahwa adanya antibodi *neutralizing* dapat mengurangi kadar virus (viremia) dengue, sedangkan *cross-reactive non-neutralizing (enhancing antibody)* dapat meningkatkan proses tersebut. Sehingga keseimbangan kedua aktivitas tersebut dapat mempengaruhi derajat keparahan infeksi virus dengue. Tetapi beberapa penelitian terbaru menyebutkan bahwa seseorang yang telah mempunyai antibodi *neutralizing* terhadap virus dengue serotype 2 (DENV 2) tetap terserang DBD sehingga antibodi *neutralizing* dianggap tidak mampu memproteksi terhadap serangan infeksi virus dengue (Nisalak, 2004). Penelitian lain menyebutkan bahwa *enhancing antibody* tidak berhubungan dengan kadar viremia (*viremia level*) (Laoprasopwattana, 2005). Yamanaka pada penelitian dengan hewan coba dengan menggunakan DENV 1 dan DENV 3 menemukan bahwa antibodi mempunyai dua aktivitas, yaitu *neutralizing* atau *enhancing*, yang diatur oleh kadar komplemen. Bila kadar komplemen normal

maka akan mempunyai fungsi proteksi, sebaliknya bila terjadi penurunan kadar komplemen akan meningkatkan keparahan penyakit (Yamanaka, 2008).

Teori mediator, dimana makrofag yang terinfeksi virus dengue akan melepas berbagai mediator seperti interferon- γ , IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , dan lain-lain. Diperkirakan mediator tersebut bertanggung jawab atas terjadinya syok septik, demam, dan peningkatan permeabilitas kapiler (Ingkaran, 1995; Chaturvedi 2000).

Pada infeksi dengue yang berat, demam berdarah dengue, atau renjatan syok dengue, merupakan akibat dari berkembangnya '*cytokine tsunami*' dan beberapa mediator kimia yang terutama dikeluarkan oleh sel T, monosit atau makrofag, yang menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular pada penderita (Chaturvedi, 2007). Pada tabel 2.5 dibawah ini menunjukkan beberapa sitokin yang secara nyata meningkat pada infeksi virus dengue.

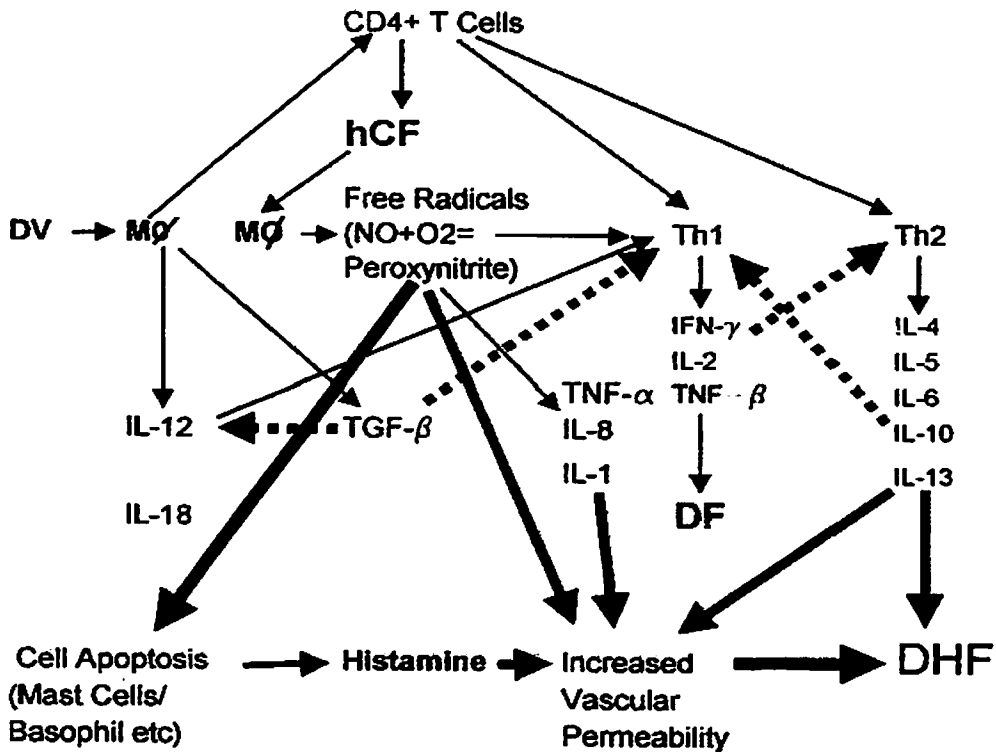
Tabel 2.1 Kadar sitokin pada penderita dengan infeksi dengue

Cytokine	DF	DHF
IL-1 β	No change	No change
IL-2	Marked increase	Increase
IL-4	Decrease	Marked increase
IL-5	Increase	Marked increase
IL-8	Marked increase	Marked increase
IL-10	Decrease	Marked increase
IL-12	Marked increase	Decrease
IL-13	Decrease	Marked increase
IL-18	Increase	Marked increase
TNF- α	Marked increase	Marked increase
INF- γ	Marked increase	Increase
TGF- β	Decrease	Marked increase
Cytotoxic factor	Increase	Marked increase

Dikutip dari : Chaturvedi, UC, Agarwal, R, Elbishbishi, EA and Mustafa, AS, 2000. Cytokine cascade in dengue hemorrhagic fever: implications for pathogenesis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 28: 183-188

Kadar sitokin yang meningkat pertama kali dan ditemukan pada hari 1 adalah IL-2, IL-6, hCF (*human cytotoxic factor*), TNF- α , dan mencapai puncaknya pada hari ke-2. IFN- γ muncul pada hari ke-2 dan mencapai puncaknya pada hari ke 3. IL-5, IL-10 mulai timbul pada hari ke 4, sedangkan IL-4 pada hari ke-6. Peningkatan kadar IL-4, IL-6, IL-10 terutama ditemukan pada penderita DBD derajat III dan IV, sebaliknya kadar IL-2 dan IFN- γ lebih tinggi pada demam dengue dan kadarnya rendah pada DBD derajat IV (Chaturvedi, 2008).

Menurut Chaturvedi dkk (2000), virus dengue akan menginduksi kaskade sitokin. Virus dengue bereplikasi, di makrofag dan dipresentasikan untuk merekrut CD4⁺ yang akan memproduksi *human cytotoxic factor* (hCF). hCF menginduksi kaskade sitokin yang akan menimbulkan perubahan *Th-1-type response* ke *Th-2-type response* yang diregulasi oleh kadar relatif IFN- γ dan IL-10 serta kadar relatif IL-12 dan TGF- β (*transforming growth factor- β*). *Th-1-type response* menyebabkan infeksi virus dengue derajat ringan, yaitu demam dengue, sedangkan *Th-2-type response* akan menyebabkan derajat penyakit yang lebih berat, yaitu demam berdarah dengue (Gambar 2.4). Pada penelitian yang dilakukan Chaturvedi (1999) ditemukan bahwa virus dengue menginduksi terutama respon sitokin Th-1 pada 3 hari pertama infeksi pada lekosit darah tepi (*in vitro*), yang selanjutnya respon akan bergeser ke Th-2.



Gambar 2.5 Kaskade sitokin yang terinduksi oleh virus dengue. Garis tipis, rangsangan positif; garis putus, inhibisi; garis tebal, *damaging effect* (dikutip dari Chaturvedi dkk, 2000)

IL-12 mempunyai efek yang sangat besar terhadap pengaturan sel Th-1, jika kadarnya menurun maka keseimbangan akan bergeser ke sitokin-sitokin Th-2. Peningkatan IL-12 ditemukan pada penderita dengan infeksi dengue yang lebih ringan (demam dengue) dan tidak dijumpai pada DBD derajat III dan IV. Sehingga, IL-12 diperkirakan mempunyai peran dalam pencegahan infeksi dengue yang berat dengan memelihara respon Th-1. Peningkatan kadar IL-8 serum dan IL-8 mRNA pada sel mononuklear darah tepi berhubungan dengan peningkatan severitas DBD dan kematian penderita. Diperkirakan tingginya kadar IL-8 berguna sebagai indikator *serious outcome* dari infeksi dengue. Lebih jauh, severitas penyakit dan lamanya sakit berkorelasi dengan kadar TGF-β1, dengan kadar tertinggi ditemukan pada penderita DBD derajat IV. Begitu juga dengan IL-6, lebih tinggi pada penderita DBD dan SRD (Chaturvedi, 2008).

TNF merupakan sitokin utama dalam regulasi *innate immunity* dan mediator inflamasi akut. Pada kadar yang berlebihan TNF merupakan penyebab utama

komplikasi sistemik seperti syok. TNF- α diproduksi oleh monosit atau makrofag, sel T, sel B, sel *lymphokine-activated killer* (LAK), sel *natural killer* (NK), neutrofil, sel dendritik, astrosit, sel endotel, sel otot polos dan juga oleh leukosit (Nurwati, 2003).

TNF- α bersifat toksik langsung pada sel endotel pembuluh darah dan meningkatkan permeabilitas. Kerja TNF pada sel endotel mengakibatkan rangsangan inflamasi dan jalur koagulasi; produksi selektin dan ligan untuk lekosit selama proses diapedesis; stimulasi sel endotel dan makrofag untuk memproduksi kemokin yang berpengaruh dalam diapedesis, kemotaksis dan rekrutmen lekosit (Chaturvedi, 2006).

Pada penderita demam berdarah dengue didapatkan peningkatan *vasoactive factors* seperti IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , dan IFN- γ (Ingkaran, 1995). Target langsung kerja TNF- α adalah pada endotel pembuluh darah yang akan menyebabkan modulasi beberapa fungsi sel endotel seperti aktifitas koagulasi dan fungsi imunologis. Dalam 1-3 jam setelah eksposur TNF- α , permeabilitas endotel meningkat secara bermakna terhadap makromolekuler dan larutan dengan berat molekul yang lebih rendah (Brett, 1989).

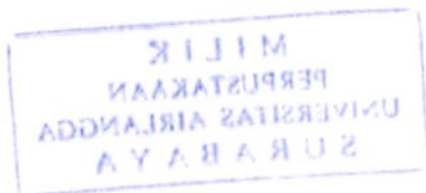
2.2 KLASIFIKASI DENGUE

Selama 3 dekade WHO telah merekomendasikan klasifikasi infeksi virus dengue dalam: demam dengue (DD/DF), demam berdarah dengue (DBD/DHF) dengan atau tanpa sindrom renjatan dengue (SRD/DSS). Gejala DD (dengue klasik) adalah demam dan 2 gejala di antara: sakit kepala, nyeri retrookular, nyeri osteomioartikular, rash, lekopeni, dan perdarahan (WHO 1997).

DBD meliputi adanya 4 kriteria berikut: demam, perdarahan spontan, biasanya *ptechiae* atau yang lain, atau paling tidak adanya tes torniket positif, trombositopenia lebih rendah dari 100.000/mm³, dan kebocoran plasma, dibuktikan adanya peningkatan hematokrit sebanyak 20%, atau adanya penurunan 20% dari hematokrit setelah fase kritis, atau adanya bukti kebocoran plasma ke pleura, ascites atau perikardial dengan pencitraan, biasanya dengan sonografi.

Dalam tahun-tahun belakangan, beberapa artikel yang dipublikasikan mempertanyakan kegunaan dari sistem klasifikasi ini karena dinilai terlalu kaku, terlalu bergantung pada hasil laboratorium, dan tidak dimasukkannya penderita dengue





dengan bentuk berat lain dari penyakit (*unusual manifestation*), seperti kerusakan pada SSP (ensefalitis), jantung (miokarditis), atau hati (hepatitis berat). Klasifikasi tersebut juga dipandang kurang sesuai untuk manajemen klinis penderita. Karena alasan ini, TDR/WHO (*Program of Training and Research on Transmissible Diseases of the World Health Organization*) telah mensponsori studi internasional yang diberi nama Denco (Dengue Control), yang mana salah satu komponennya adalah klinik, dengan tujuan utama untuk memperoleh informasi dari sejumlah besar penderita dengan konfirmasi dengue dan menemukan sistem klasifikasi yang lebih baik, juga mengidentifikasi tanda bahaya yang dapat berguna untuk memperbaiki protokol manajemen kasus dengue.

Informasi klinis diperoleh dari hampir 2000 penderita dengan konfirmasi dengue, dilakukan pada 7 negara dari 2 benua. Studi ini menyimpulkan bahwa 18-40% kasus tidak dapat diklasifikasikan dengan klasifikasi WHO yang sekarang berlaku, dan lebih dari 15% kasus dengan syok tidak dapat diklasifikasikan sebagai kasus berat dengue, karena tidak memenuhi sebagian kriteria DBD/DSS. Studi ini juga memiliki hasil yang konsisten dalam mengusulkan klasifikasi *binary* penyakit ini dalam: Dengue dan Dengue berat (*severe Dengue*).

Kriteria Dengue Berat adalah kebocoran plasma berat, diekspresikan dalam syok hipovolemik, dan/atau kesulitan bernapas karena kelebihan akumulasi cairan di paru, perdarahan berat, sesuai dengan kriteria yang digunakan dokter, dan kerusakan organ-organ: hepatitis berat karena dengue (transaminase >1000 unit), ensefalitis karena dengue, atau kerusakan serius pada organ-organ lain seperti miokarditis karena dengue. Kriteria kegawatan ini memiliki sensitivitas 95% dan spesifisitas 97%.

Studi Denco juga dapat mengidentifikasi beberapa tanda dan gejala yang timbul pada penderita 1 hari sebelum perburukan kondisi. Tanda bahaya ini memungkinkan identifikasi dini dari penderita dengue yang sedang menuju ke dengue berat dan – utamanya – memberikan dokter kesempatan untuk memulai pengobatan dini dengan mengganti cairan secara intravena dan memperbaiki prognosis penderita. Nyeri abdomen atau nyeri palpasi abdomen merupakan faktor resiko yang signifikan pada dewasa dan anak, seperti halnya perdarahan mukosa dan trombositopenia kurang dari 10.000 /mm³. Pada dewasa, tanda bahaya yang lain adalah adanya letargi

(mengantuk), terkadang bergantian dengan iritabilitas, hipoalbuminemia dan peningkatan hematokrit.

Adalah tidak benar bahwa dengue berat tidak dapat diobati. Kurangnya obat-obatan antiviral dan obat spesifik lainnya dapat digantikan dengan penerapan pengetahuan yang memungkinkan klasifikasi penderita berdasarkan gejala dan tingkat penyakit, seperti juga pengenalan dini tanda bahaya yang menandakan suatu syok iminen, memungkinkan dokter mengantisipasi komplikasi dan memutuskan prosedur terapi yang paling adekuat.

Pada setiap penderita yang demam harus ditanyakan secara detil mengenai durasi dari gejala seperti hari pertama demam, juga dilakukan pemeriksaan fisik yang teliti untuk mencari sebab lain dari demam. Pertanyaan yang harus ditanyakan kepada diri sendiri oleh dokter pada setiap penderita dengan dugaan dengue adalah: A) Apakah penderita benar menderita dengue?, B) Apakah penderita menunjukkan perdarahan, komorbiditas atau tanda bahaya?, C) Apakah penderita dalam keadaan syok? Jawaban dari pertanyaan-pertanyaan tersebut memungkinkan dokter untuk mengklasifikasikan penderita dalam 1 dari 3 kelompok dan memutuskan mengenai prosedur: memulangkan penderita, memberikan panduan dan pengobatan rawat jalan (grup A), masuk rumah sakit untuk observasi ketat dan pengobatan medis (grup B), atau pengobatan intensif darurat (grup C).

2.2.1 Tatalaksana Penderita

2.2.1.1 Grup A – penderita yang dapat dipulangkan

Adalah penderita yang dapat menerima volume cairan yang cukup per oral, mempertahankan diuresis yang baik, dan tidak menunjukkan tanda bahaya, khususnya selama waktu turunnya demam. Penderita rawat jalan harus diperiksa setiap hari untuk mendeteksi tanda bahaya potensial, sampai akhir masa kritis penyakit (2 hari setelah demam turun). Penderita tetap tirah baring, cukup minum seperti susu atau sari buah dalam jumlah banyak (lebih dari 5 gelas sehari untuk dewasa dan jumlah yang sesuai untuk anak). Air saja tidaklah cukup untuk menggantikan kehilangan elektrolit karena berkeringat, muntah, dan kehilangan yang lain. Untuk meredakan nyeri dan menurunkan demam dapat diberikan paracetamol dengan dosis 10-15 mg/kg BB/kali

dan kompres. Aspirin dan NSAID yang lain sebaiknya tidak diberikan. Penderita dan keluarga harus diajarkan mengenali tanda bahaya yang apabila timbul maka harus segera mendapatkan pertolongan medis, seperti nyeri abdomen, muntah sering, mengantuk, perdarahan mukosa, dan perdarahan berlebih waktu menstruasi.

2.2.1.2 Grup B – penderita yang harus masuk rumah sakit untuk observasi dan pengobatan lanjut, penderita dengan tanda bahaya

Kondisi medis yang bersamaan yang dapat membuat penanganan penyakit lebih kompleks seperti kehamilan, umur ekstrim (anak <1 tahun dan usia tua), obesitas, diabetes mellitus, penyakit hemolitik kronis dan penyakit kronis yang lain, atau penderita dengan pengobatan antikoagulan atau kortikosteroid, juga keadaan sosial seperti tinggal sendiri atau tinggal terlalu jauh dari sarana kesehatan.

Rencana penatalaksanaan untuk penderita yang tidak menunjukkan tanda peringatan: mendorong penderita untuk minum banyak cairan, tetap beristirahat di tempat tidur, mengawasi adanya evolusi dari gejala dengue atau tanda dari penyakit lain yang diderita (komorbiditas). Apabila penderita tidak dapat menelan cairan, mulai terapi penggantian cairan intravena menggunakan 0,9% salin dengan atau tanpa dekstrosa, dengan dosis maintenans. Suhu tubuh, balans cairan masuk dan keluar, diuresis, dan munculnya tanda peringatan harus diawasi, seperti halnya kenaikan progresif dari hematokrit yang terkait penurunan progresif hitung platelet dalam waktu yang relatif singkat.

Rencana penatalaksanaan untuk penderita yang menunjukkan tanda peringatan: penggantian cairan intravena dimulai dengan menggunakan kristaloid, seperti salin isotonik (NaCl 0,9%) atau yang lainnya (Dung dkk, 1999; Wills dkk, 2005). Dimulai dengan 5-7 ml/kg/jam, kemudian dosis dipertahankan atau dikurangi sesuai dengan respon klinis penderita. Apabila memungkinkan, ambil sampel darah untuk pemeriksaan hematokrit sebelum memulai terapi cairan, kemudian diulang secara periodik. Berikan jumlah minimum yang diperlukan untuk mempertahankan perfusi yang adekuat dan diuresis (0,5 ml/kg/jam). Biasanya pemberian cairan intravena perlu diberikan sampai 48 jam. Apabila terdapat perburukan klinis atau kenaikan hematokrit, tingkatkan dosis

kristaloid samapi 10 ml/kg BB/jam sampai penderita stabil atau harus dipindahkan ke *Intensive Care Unit (ICU)*.

2.2.1.3 Grup C – Penderita yang membutuhkan penatalaksanaan gawat darurat dan perawatan intensif dari penyakit dengue berat

Rencana penatalaksanaan meliputi terapi syok dengan resusitasi cairan kristaloid intravena 10-20 ml/kg BB/jam pada jam pertama, kemudian reevaluasi kondisi penderita (tanda-tanda vital, waktu pengisian kapiler, hematokrit, diuresis). Kemudian perlu diputuskan, tergantung dari situasi, untuk menurunkan secara progresif jumlah cairan apabila penderita menunjukkan tanda-tanda pulih (*recovery*), atau untuk memberikan dosis kedua kristaloid apabila tanda-tanda vital masih tidak stabil dan hematokrit meningkat, yang menandakan syok belum teratasi. Kristaloid yang diberikan dosis 20 ml/kg BB/jam. Apabila terjadi perbaikan, jumlah cairan harus dikurangi secara progresif. Apabila tidak, harus dipertimbangkan pemberian cairan koloid. Apabila hematokrit menurun dan penderita tetap syok, harus dipikirkan adanya perdarahan (biasanya saluran pencernaan) dan membutuhkan transfusi sel darah merah. Penderita dengue dengan syok harus sering dipantau sampai periode bahaya berlalu. Keseimbangan cairan penderita antara yang diterima dan yang dikeluarkan harus dipertahankan. Penderita dengan dengue berat harus dirawat di tempat dengan fasilitas perawatan intensif (Ranjit et al., 2005; Shann, 2005).

2.2.2 Komplikasi, dengue berat, dan bentuk tidak biasa infeksi virus dengue (*unusual manifestation*)

Syok akibat dengue timbul pada sebagian besar penderita yang memburuk dan meninggal, sebagai penyebab kematian langsung atau dengan menyebabkan komplikasi seperti perdarahan berat, *disseminated intravascular coagulation (DIC)*, edema paru non-kardiogenik, kegagalan organ ganda (sindrom hypoperfusi-reperfusi). Lebih dari komplikasi akibat infeksi dengue, komplikasi ini juga diakibatkan syok yang berkepanjangan atau berulang. Mencegah atau mengobati syok secara dini dan efektif berarti mencegah komplikasi lain dari infeksi dengue dan menghindari terjadinya kematian.

Penderita infeksi dengue seringkali mengalami kerusakan hati yang biasanya dapat pulih, dan mungkin terjadi pula kerusakan miokard, terutama pada orang dewasa, dengan sedikit perubahan pada elektrokardiografi. Kerusakan ginjal dan disfungsi neurologis lebih jarang terjadi. Namun, beberapa penderita mungkin mengalami kerusakan khusus pada organ atau sistem, alasan mengapa kejadian ini dinamai "bentuk klinis infeksi virus dengue dengan dominansi organ viseral", yang dihubungkan dengan keparahan yang ekstrim dan kematian. Karena relatif sedikit, bentuk ini juga disebut sebagai "bentuk atipikal dengue", kadang-kadang dikaitkan dengan kecenderungan dari individu tertentu atau bersamaan dengan penyakit sebelumnya (menular atau tidak menular). Selama epidemi, beberapa kasus berikut mungkin dapat terjadi: hepatitis atau hepatopati, yang menyebabkan gagal hati akut (Syah, 2008), ensefalitis atau ensefalopati, sering dinyatakan sebagai koma yang semu, dan kadang-kadang juga dengan kejang, miokarditis atau miokardiopati, berupa hipo-kontraktilitas miokard dengan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri dan kemungkinan gagal jantung, seperti halnya nefritis atau nefropati yang dapat menyebabkan gagal ginjal akut atau selektif mempengaruhi fungsi reabsorpsi distal tubulus ginjal, dan, dengan demikian, berkontribusi terhadap peningkatan jumlah cairan di ruang ekstrasvaskular.

BAB 3

METODE PENELITIAN

1.1 JENIS PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah prospektif analitik observasional.

1.2 TEMPAT PENELITIAN

Dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.3 WAKTU PENELITIAN

Penelitian dilakukan pada tahun 2009 – 2010.

1.4 POPULASI DAN SAMPEL

1.4.1 Populasi Penelitian

Penderita rawat inap di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUD dr. Soetomo Surabaya dengan diagnosis infeksi virus dengue yang ditegakkan berdasarkan kriteria diagnosis menurut WHO tahun 1997 serta kriteria dengue revisi yang terdiri dari kriteria klinis dan laboratoris, dikonfirmasi dengan pemeriksaan serologis, PCR, dan kultur/isolasi virus.

1.4.2 Sampel Penelitian

Penderita rawat inap di bangsal anak Lab/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dengan diagnosis infeksi virus dengue yang ditegakkan berdasarkan kriteria diagnosis menurut WHO serta kriteria dengue revisi (klinis dan laboratoris) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

1.4.3 Kriteria inklusi

Kriteria inklusi penelitian ini adalah:

1. Penderita infeksi virus dengue yang berusia 0 - 13 tahun.
2. Bersedia dilibatkan dalam uji klinik dengan menandatangani *informed consent*.

1.4.4 Kriteria eksklusi

Kriteria eksklusi penelitian ini adalah:

1. Penderita kelainan hematologis (ITP, Leukemia, Hemofilia, dll).
2. Penderita penyakit jantung dan paru (penyakit jantung bawaan, RHD, miokarditis, gagal jantung, bronkopneumonia, bronkiolitis, asma, dll).

1.5 PROSEDUR PENELITIAN

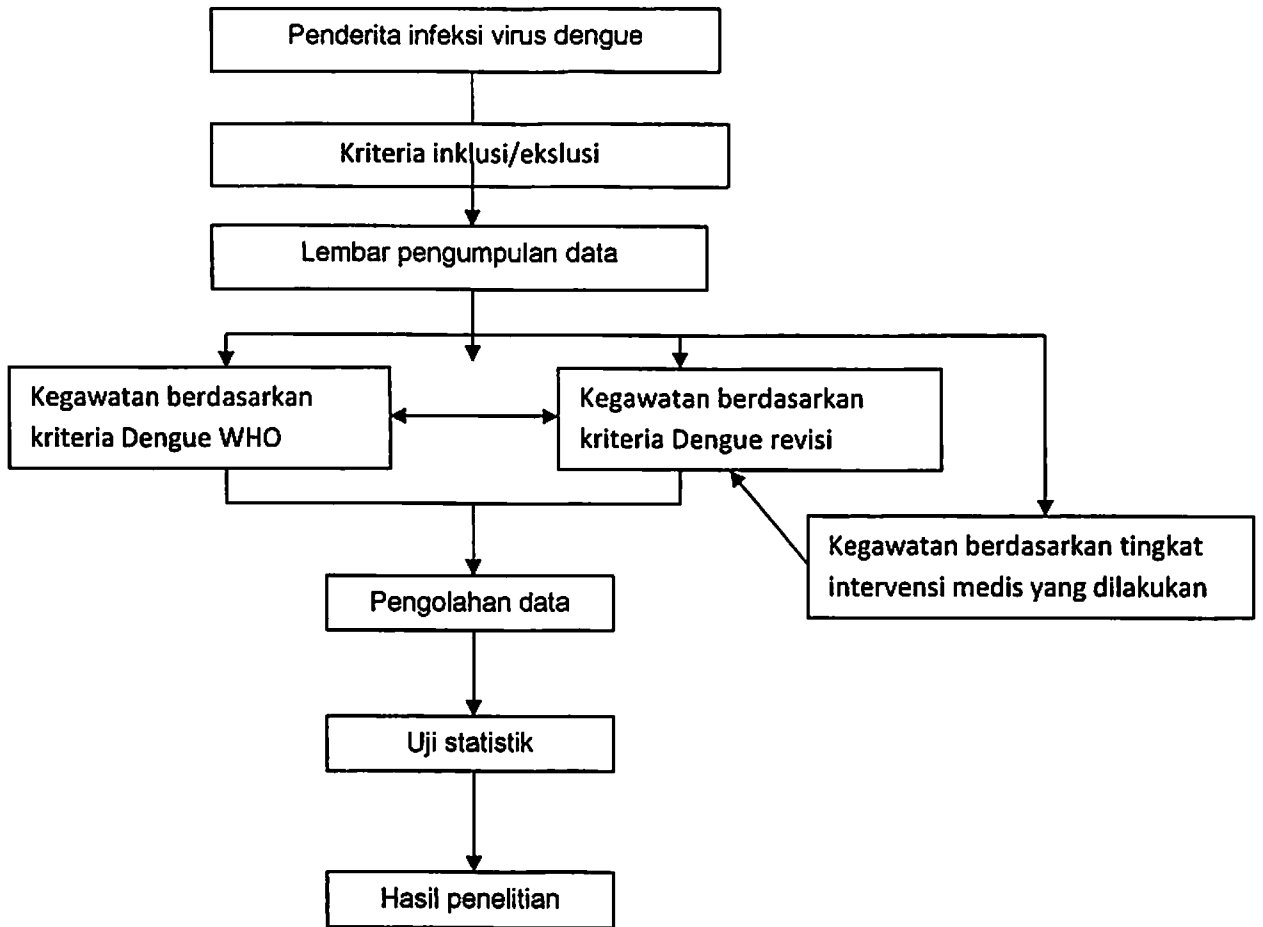
3.5.1 Prosedur Diagnostik

Pemeriksaan fisik standar dan darah lengkap setiap hari, kimia darah serta foto toraks dilakukan untuk memantau perjalanan penyakit. Pengambilan sampel darah juga dilakukan untuk pemeriksaan serologis (IgG dan IgM anti-dengue), PCR, serta kultur dan isolasi virus. Pemeriksaan ini dilakukan pada saat awal penderita masuk dan selama periode defervescence untuk konfirmasi diagnosis infeksi virus dengue. Penderita dengan salah satu atau lebih hasil pemeriksaan yang positif diterima sebagai penderita infeksi virus dengue terkonfirmasi, sedangkan hasil yang negatif mengeksklusi penderita dari penelitian ini.

3.5.2 Analisis Data

Analisis statistik dengan menggunakan program SPSS versi 16.0, dengan menggunakan *Mann-Whitney test* serta kemudian *binary logistic regression*.

1.6 ALUR PENELITIAN



BAB 4

HASIL PENELITIAN

4.1 Data Deskriptif

4.1.1 Distribusi Jenis kelamin

Tabel 4.1 Distribusi penderita infeksi dengue berdasarkan jenis kelamin

Jenis kelamin	Frekuensi	Persen
Laki-laki	68	46,9
Perempuan	77	53,1

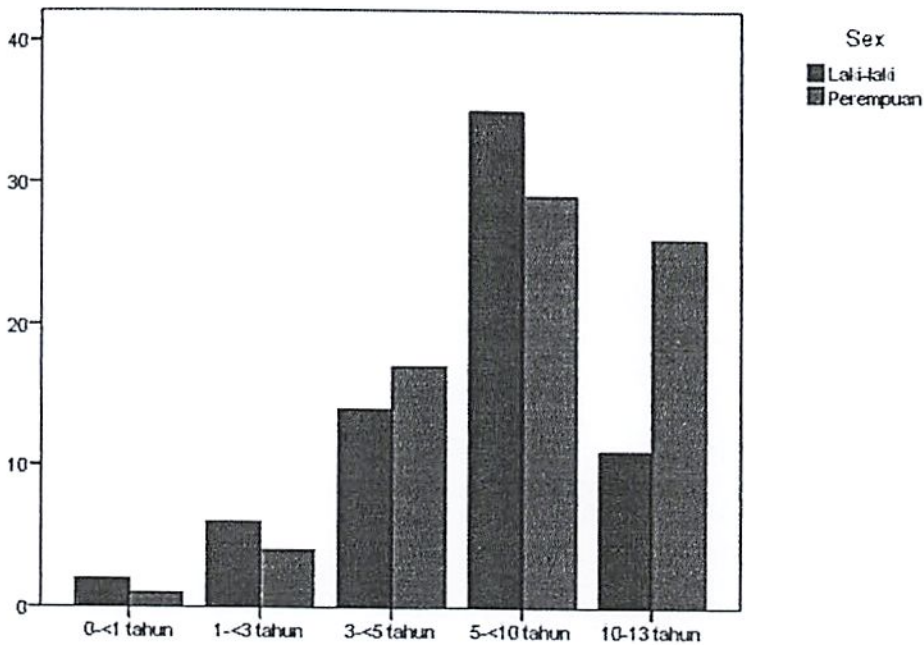
Pada penelitian ini, distribusi jenis kelamin hampir sama, dimana jenis kelamin laki-laki sedikit lebih banyak. Jumlah laki-laki pada penelitian ini sebanyak 68 orang (46,9%) dan wanita sebanyak 77 orang (53,1%).

4.1.2 Distribusi umur

Tabel 4.2 Distribusi umur penderita

Umur	Frekuensi	Persen
0-<1 tahun	3	2,1
1-<3 tahun	10	6,9
3-<5 tahun	31	21,4
5-<10 tahun	64	44,1
10-13 tahun	37	25,5

Kelompok umur terbanyak pada penelitian ini adalah 5 - <10 tahun sebanyak 64 orang (44,1%), diikuti dengan kelompok umur 10-13 tahun sebanyak 37 orang (25,5%), dengan rata-rata umur 6,81 tahun (SD 3,365; range 4 bulan sampai dengan 13 tahun).



Gambar 4.1 Karakteristik subyek menurut umur dan jenis kelamin

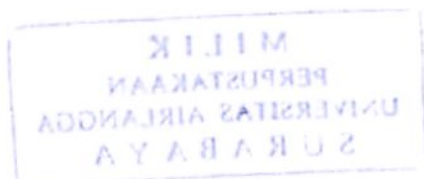
4.1.3 Gejala dan tanda klinis

Gejala dan tanda klinis yang didapatkan pada penderita pada waktu masuk perawatan bervariasi, seperti dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 4.3 Karakteristik gejala dan tanda klinis subyek penelitian

Klinis	Jumlah (persen)
Sakit atau nyeri	74 (51,0%)
Ptechial rash	20 (13,8%)
Penurunan nafsu makan	34 (23,4%)
Nyeri tekan abdomen	32 (22,1%)
Nyeri abdomen persisten	6 (4,1%)
Muntah persisten	7 (4,8%)
Hepatomegali lebih dari 2 cm	38 (26,2%)
Akumulasi cairan	31 (21,4%)
Akumulasi cairan dengan distress napas	9 (6,2%)
Letargi / gelisah	26 (17,9%)
Syok	31 (21,4%)
Tes torniket positif	103 (71%)
Perdarahan mukosa	25 (17,2%)
Penurunan kesadaran	4 (2,8%)
Keterlibatan organ berat	5 (3,4%)





4.1.4 Analisis Statistik

Dengan menggunakan klasifikasi WHO ada 122 (84,1%) kasus yang diklasifikasikan sebagai dengue tidak berat (*non-severe dengue*) [70 (48,3%) demam dengue (DF), 39 (26,9%) demam berdarah dengue (DBD) derajat I, 13 (9%) DBD derajat II] dan 23 (15,9%) dengue berat (*severe dengue*) [16 (11%) DBD derajat III, 7 (4,8%) DBD derajat IV]. Dengan intervensi klinis terdapat 8 (6,6%) kasus dengue tidak berat yang kemudian menjadi berat (Sn: 74%, Sp: 100%, LR(-): 0,26). Dengan klasifikasi revisi ada 117 (80,7%) kasus yang diklasifikasikan sebagai dengue tidak berat (*non-severe dengue*) [79 (54,5%) dengue tanpa tanda peringatan, 38 (26,2%) dengan tanda peringatan] dan 28 (19,3%) dengue berat. Dengan intervensi klinis 4 (3,4%) kasus infeksi dengue dengan tanda peringatan yang kemudian menjadi berat (Sn: 88%, Sp: 99%, LR(+): 98,88, LR(-): 0,13). Dari sini terlihat bahwa klasifikasi dengue revisi mempunyai sensitivitas yang lebih baik dalam mendeteksi kasus infeksi dengue berat.

Kedua kriteria klasifikasi tersebut kemudian dibandingkan dalam hal kemampuan untuk mendeteksi kasus infeksi dengue berat, dengan kriteria intervensi klinis sebagai alat untuk menentukan derajat penyakit (tabel 4.4), dalam hal ini ditentukan pula skor perdarahan dan tingkat perawatan klinis (gambar 4.2) dari tiap subyek. Dengan menggunakan statistik non parametrik *Mann-Whitney test* didapatkan hasil bahwa baik kriteria klasifikasi WHO ($p: 0,000$, $Z: 7,385$) maupun klasifikasi dengue revisi ($p: 0,000$, $Z: 8,993$) baik untuk digunakan. Kemudian kedua klasifikasi tersebut dibandingkan dengan menggunakan *binary logistic regression*, dengan hasil bahwa kriteria dengue revisi ($p: 0,000$, Wald: 22,446) ternyata lebih baik dalam mendeteksi kasus infeksi virus dengue berat dibandingkan kriteria WHO ($p: 0,175$, Wald: 6,339).

Tabel 4.4 Kriteria intervensi klinis untuk penentuan derajat penyakit

	Cat. 1 (reference)	Cat. 2 (moderate)	Cat. 3 (severe)
Plasma Leakage	<ul style="list-style-type: none"> • No IV fluids • Clinical care level 1 only 	<ul style="list-style-type: none"> • IV fluids: crystalloids for maintenance only • IV crystalloids for rehydration & care level 1 or 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Shock resuscitation • IV colloids • IV crystalloids for rehydration & care level 3 • Oxygen therapy or assisted ventilation
Bleeding	<ul style="list-style-type: none"> • Bleeding score 0, 1 & 2 as long as Clinical care level = 1 	<ul style="list-style-type: none"> • Bleeding score 2 and no blood products or only platelets • Bleeding score 3 and no blood products 	<ul style="list-style-type: none"> • Blood products other than platelets given • Platelets & Bleeding score 3
Organ impairment		<ul style="list-style-type: none"> • Diuretics and no other intervention 	<ul style="list-style-type: none"> • Inotropic drugs • Spec. Treatment liver failure • Dialysis / treatment renal failure • Treatment CNS impairment

<p><u>Bleeding Score:</u></p> <p>0: no bleeding</p> <p>1: skin bleeding that is not clinically significant <u>or</u> pos. Tourniquet test <u>or</u> urine test spurious</p> <p>2: any other bleeding that is not clinically significant</p> <p>3: any severe bleeding</p>	<p><u>Clinical Care Level:</u></p> <p>1: In- and Outpatients, able to walk around, standard observation protocol</p> <p>2: hospitalized patients, where clinicians demand close observation protocol</p> <p>3: hospitalized patients, where clinicians demand ICU level care</p>
--	---

Gambar 4.2 Skor perdarahan dan tingkat perawatan klinis yang digunakan untuk penentuan kriteria intervensi klinis

BAB 5

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian ini didapatkan bahwa kriteria klasifikasi dengue revisi ternyata lebih baik dalam mendeteksi kasus infeksi dengue berat dibandingkan klasifikasi WHO. Sistem klasifikasi dengue revisi memiliki sensitivitas yang lebih tinggi dan spesifisitas yang cukup baik dibandingkan klasifikasi WHO.

Beberapa artikel yang dipublikasikan sebelumnya antara lain oleh Balmaseda dkk (2005), Bandyopadhyay dkk (2006), dan Setiati dkk (2007), semuanya mengungkapkan perlunya suatu sistem klasifikasi baru infeksi virus dengue yang disempurnakan, mengingat kelemahan dari sistem klasifikasi WHO, antara lain karena kegagalan sistem klasifikasi tersebut untuk mendeteksi kasus-kasus infeksi dengue berat dengan manifestasi yang tidak biasa (*unusual manifestation*) dalam jumlah yang cukup signifikan.

Karena alasan ini, TDR/WHO (*Program of Training and Research on Transmissible Diseases of the World Health Organization*) telah mensponsori suatu studi internasional yang diberi nama Denco (Dengue Control) dengan tujuan utama untuk memperoleh informasi dari sejumlah besar penderita dengan konfirmasi dengue dan menemukan sistem klasifikasi yang lebih baik, juga mengidentifikasi tanda bahaya yang dapat berguna untuk memperbaiki protokol manajemen kasus dengue. Informasi klinis diperoleh dari hampir 2000 penderita dengan konfirmasi dengue, dilakukan pada 7 negara dari 2 benua. Studi ini menyimpulkan bahwa 18-40% kasus tidak dapat diklasifikasikan dengan klasifikasi WHO yang sekarang berlaku, dan lebih dari 15% kasus dengan syok tidak dapat diklasifikasikan sebagai kasus berat dengue, karena tidak memenuhi sebagian kriteria DBD/DSS.

Kriteria dengue berat antar lain meliputi kebocoran plasma berat, diekspresikan dalam syok hipovolemik, dan/atau kesulitan bernapas karena kelebihan akumulasi cairan di paru, perdarahan berat sesuai dengan kriteria yang digunakan dokter, dan kerusakan organ-organ: hepatitis berat karena dengue (transaminase >1000 unit), ensefalitis karena dengue, atau kerusakan serius pada organ-organ lain seperti

miokarditis karena dengue. Kriteria kegawatan ini memiliki sensitivitas 95% dan spesifisitas 97%.

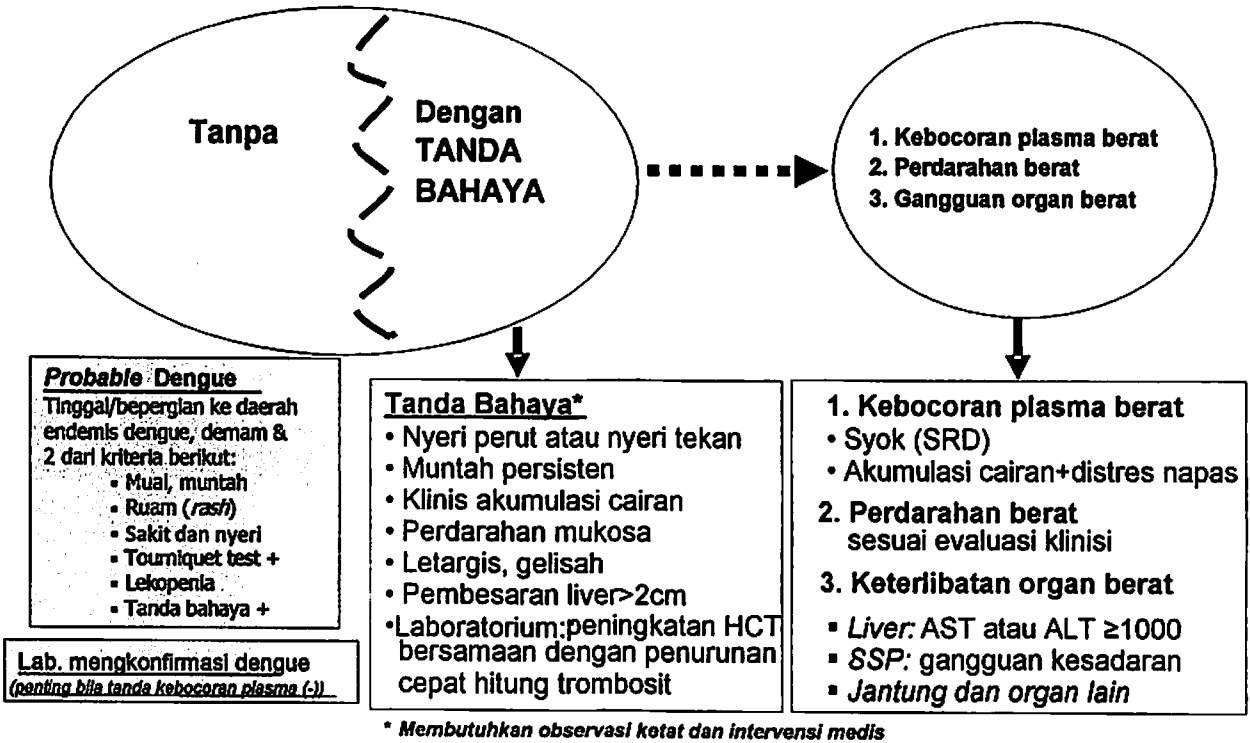
Kriteria dari studi Denco juga dapat mengidentifikasi beberapa tanda dan gejala yang timbul pada penderita 1 hari sebelum perburukan kondisi. Tanda peringatan (*warning signs*) ini memungkinkan identifikasi dini dari penderita dengue yang sedang menuju ke dengue berat dan memberikan dokter kesempatan untuk memulai pengobatan dini dengan mengganti cairan secara intravena dan memperbaiki prognosis penderita. Nyeri abdomen atau nyeri palpasi abdomen merupakan faktor resiko yang signifikan pada dewasa dan anak, seperti halnya perdarahan mukosa dan trombositopenia kurang dari 10.000 /mm³. Pada dewasa, tanda bahaya yang lain adalah adanya letargi, yang terkadang bergantian dengan iritabilitas, hipoalbuminemia dan peningkatan hematokrit.

Dalam penelitian ini digunakan intervensi klinis sebagai alat untuk menentukan derajat penyakit (lihat tabel 4.3 dan gambar 4.2). Terdapat 3 tingkat derajat penyakit infeksi virus dengue menurut kriteria intervensi klinis, yakni ringan, sedang dan berat. Ada 3 grup penderita berdasarkan kriteria intervensi ini, yakni grup A (penderita yang dapat dipulangkan/pengobatan rawat jalan), grup B (penderita harus masuk rumah sakit untuk observasi ketat dan pengobatan medis), dan grup C (memerlukan pengobatan intensif darurat). Karena dalam penelitian ini masih digunakan panduan terapi standar WHO, maka hanya terdapat 2 golongan intervensi, yaitu sedang (grup B, 114 orang) dan berat (grup C, 31 orang). Dengan menggunakan kriteria WHO ternyata terdapat 8 orang penderita dengan diagnosis DD dan DBD derajat II yang kemudian berpindah menjadi DSS (dengue berat), sedangkan dengan kriteria dengue revisi terdapat 4 orang dari grup dengue dengan tanda peringatan yang kemudian berpindah menjadi dengue berat. Hal ini menunjukkan bahwa kriteria dengue revisi lebih baik dalam memprediksi terjadinya suatu infeksi dengue berat.

KLASIFIKASI DENGUE REVISI

DENGUE ± TANDA BAHAYA

DENGUE BERAT



Gambar 5.1 Klasifikasi dengue revisi

Terdapat 1 orang penderita yang mengalami keterlibatan organ berat (ALT > 1000 U/L) yang menurut kriteria dengue revisi merupakan suatu kasus dengue berat, namun selama perawatan ternyata hanya dibutuhkan tingkat intervensi klinis sedang. Hal ini menunjukkan bahwa masih diperlukan konfirmasi antara klinis dan hasil pemeriksaan laboratoris, bahwa diperlukan *assessment* penderita secara menyeluruh untuk memprediksi derajat penyakit, tanpa mengesalkan nilai penting dari pemeriksaan laboratorium.

Penelitian ini masih memiliki beberapa kekurangan, antara lain jumlah sampel yang masih terbatas, sehingga memiliki keterbatasan pula dalam analisis perbandingan antara kedua kriteria klasifikasi tersebut. Dalam penelitian ini juga masih digunakan panduan diagnosis dan terapi standar WHO tahun 1997, yang memiliki perbedaan dalam hal *triage* penderita jika dibandingkan dengan panduan manajemen klinis revisi dari Denco.

BAB 6

KESIMPULAN

Dalam penelitian ini didapatkan hasil bahwa kriteria klasifikasi dengue revisi lebih baik dalam mendeteksi infeksi dengue berat dibandingkan klasifikasi WHO. Dibutuhkan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar dan multisenter, serta digunakannya manajemen klinis revisi sejak awal penderita masuk, untuk mendapatkan hasil yang lebih representatif.

DAFTAR PUSTAKA

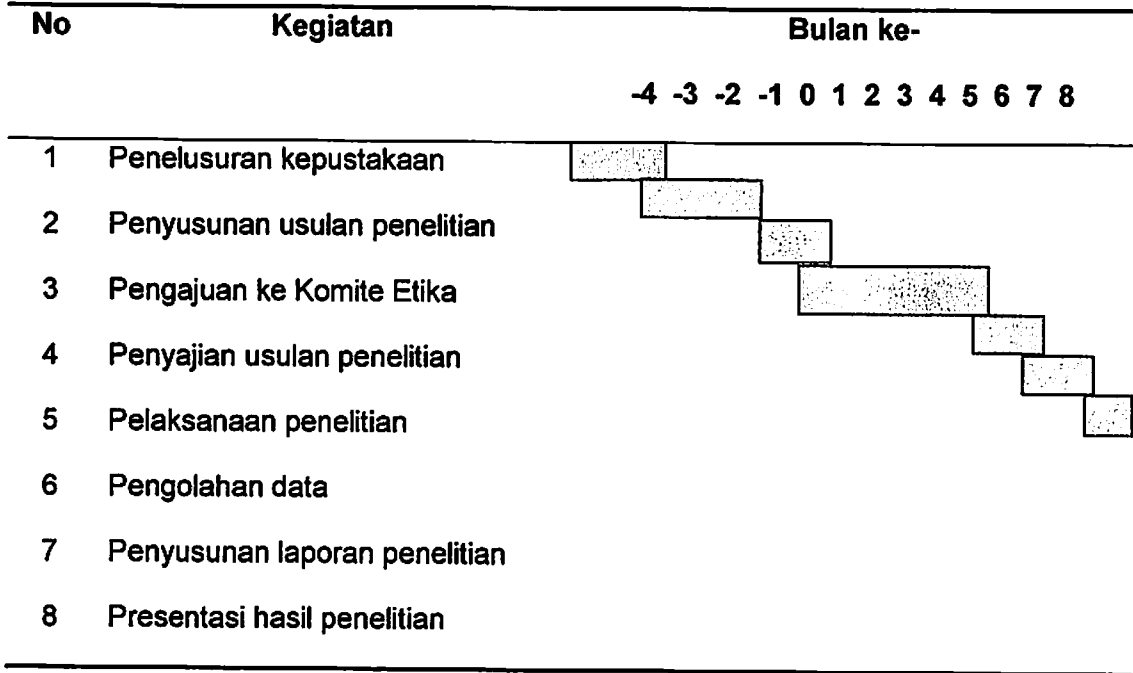
- Balmaseda A, 2005. Assessment of the World Health Organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v.73, n.6, p.1059-62.
- Bandyopadhyay S, Lum L, Kroeger A, 2006. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Tropical Medicine and International Health* 11(8): 1238–1255.
- Dung NM, 1999. Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized doubleblind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin. Infect. Dis.*, v.29, n.4, p.787-94.
- Halstead SB, 1992. Pathogenesis of dengue: challenge to molecular biology. *Science* 45: 292-8.
- Kautner I, Robinson MJ, Kuble U, 1997. Dengue virus infection: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and prevention. *J Pediatr* 131: 516-24.
- Koraka P, Suharti C, Setiati TE, Mairuhu AT, Van Gorp E, Hack CE, dkk, 2001. Kinetics of dengue virus-specific immunoglobulin classes correlate with clinical outcome of infection. *J Clin Microbiol* 39:4332-8.
- Kurane I, Enis FA, 2002. Immunopathogenesis of dengue virus infection. In : D.J. Gubler DJ, Kun G (Penyunting). *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. Wallingfird, UK: Cab. International, hal. 273-90.
- Laoprasopwattana K, Libraty D, 2005. Dengue Virus (DV) enhancing antibody activity in preillness plasma does not predict subsequent disease severity or viremia in secondary DV infection. *J Pediatr* 131: 516-24.
- Marovich M, Grouard VG, Louder M, 2001. Human dendritic cells as targets of dengue virus infection. *J Invest Dermatol Symp Proc* 6:219-24.
- Melhop E, Ansarah-Sobrino C, Johnson S, Engle M, Fremont DH, Pierson TC, 2007. Complement protein C1q inhibits antibody-dependent enhancement of flavivirus infection in an IgG subclass-specific manner. *Cell Host Microbe* 2, 417-26.


- Nimmannitya S, 1996. Dengue and dengue haemorrhagic fever. Dalam : Cook GC, Penyunting. *Manson's Tropical Disease*. Edisi 20. Philadelphia: WB Saunders Company, hal 721-9.
- Nisalak S, Chunsuttitwat S, Vaughan D, Green F, 2004. Relationship of preexisting Dengue Virus (DV) neutralizing antibody level to viremia and severity of disease in a prospective cohort study of DV infection in Thailand. *J. Infect.Dis.* 189: 990-1000.
- Okunurak K, Sornmani S, Mas-ngammueang R, 1997. Treatment seeking behavior of DHF patients in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth* 28: 351-8.
- Ranjit S, 2005. Aggressive management of dengue shock syndrome may decrease mortality rate : a suggested protocol. *Pediatr. Crit. Care Med.*, v.6, n.4, p.412-9.
- Ruangjirachuporn W, Boonpucknavig S, Nimmanitya S, 1979. Circulating immune complexes in serum from patients with dengue haemorrhagic fever. *Clin. Exp Immunol* 36: 46-53.
- Setiati TE, 2007. Dengue disease severity in Indonesian children: an evaluation of the World Health Organization classification system. *BMC Infect Dis.*, v.7, n.22.
- Shah I, 2008. Dengue and liver disease. *Scand J Infect Dis.*, v.1-2, First article.
- Shann F, 2005. Severe dengue: coming soon to a pediatric intensive care unit near you? *Pediatr. Crit. Care Med.*, v.6, n.4, p.490-2.
- Soegijanto S, Kushartono H, Hidayah N, Darmowandowo D, 2002. Demam berdarah dengue. Dalam : Soegijanto S, ed. *Ilmu Penyakit Anak – Diagnosa dan Penatalaksanaan*. Jakarta: Salemba Medika, hal. 45-66.
- Soedarmo SP, 2002. Infeksi virus dengue. Dalam : Soedarmo SSP, Garna H, Hadinegoro SRS, Penyunting. *Buku Ajar Ilmu Kesehatan Anak – Infeksi dan Penyakit Tropis*. Edisi pertama. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, hal 176-208.
- Wills B A, 2005. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N. Eng. J. Med.*, v.353, n.9, p.877-89.
- WHO, 1997. *Dengue haemorrhagic fever : diagnosis, treatment and control*. Geneva, hal 17-27.

Yamanaka A, Kosugi S, Konishi E, 2008. Infection-enhancing and neutralizing activities of mouse monoclonal antibodies against dengue type 2 and 4 viruses are controlled by complement levels. Journal of virology 82, 927-937.

LAMPIRAN 1

JADWAL PENELITIAN



Catatan :  = Pelaksanaan kegiatan

LAMPIRAN 2

SARANA

1) Laboratorium:

- Institut Tropical Disease Center (TDC) Fakultas Kedokteran UNAIR
- Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo

2) Peralatan Utama:

- Sentrifus
- Peralatan laboratorium
- Peralatan kultur / isolasi virus
- PCR

3) Keterangan Tambahan: -

LAMPIRAN 3

PENELITI

Nama Lengkap : Prof. Parwati Setiono B., dr., DTM&H, MSc.(CTM),
SpA(K)

Jenis Kelamin : Perempuan

Pekerjaan : Guru Besar Ilmu Kesehatan Anak Fakultas
Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

Kantor : - Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo
Jl. Prof. Dr. Moestopo 6 - 8 Surabaya
- Tropical Disease Center, Airlangga University

Telepon / Faks : 031 5501697 / 031 5501748

Alamat Rumah : Jl. Tenggilis Timur VI / 33, Surabaya

Telepon : 08123013732

LAMPIRAN 4

**LAPORAN KEMAJUAN
PELAKSANAAN KEGIATAN PENELITIAN HIBAH KOMPETITIF
PENELITIAN UNTUK PUBLIKASI INTERNASIONAL BATCH III
TAHUN ANGGARAN 2009**

Kategori : Kesehatan **Tahun** : 2009
Universitas : Airlangga **Fakultas** : Kedokteran
Nama Ketua Peneliti : Prof. Parwati Setiono B., dr., DTM&H,
MSc.(CTM), SpA(K)

I. KETERANGAN UMUM

1. **Judul** : Penerapan Kriteria Dengue Revisi Sebagai Petanda Tingkat Kegawatan Kasus Infeksi Virus Dengue di Indonesia
2. **Dibiayai melalui proyek** : DIPA RUPIAH MURNI UNIVERSITAS AIRLANGGA
 - **Nomor** : 616/H3.13/PPd/2009
 - **Tanggal** : 10 Juli 2009
3. **Jumlah biaya penelitian** : Rp. 50.000.000,00
4. **Jangka waktu penelitian**: 12 bulan, (mulai 1 Mei 2009 s/d 1 April 2010)
5. **Personalia penelitian** :

No	Nama	Asal Fakultas/ Kelembagaan Penelitian	Tugas
1	Prof. Parwati Setiono B., dr., DTM&H, MSc.(CTM), SpA(K)	Fakultas Kedokteran, Ilmu Kesehatan Anak	Peneliti utama
2	Prof. Dr. Soegeng Soegijanto, dr., DTM&H, SpA(K)	Fakultas Kedokteran, Ilmu Kesehatan Anak	Peneliti
3	Atsushi Yamanaka, Ph.D	Kobe University, Japan	Peneliti
4	Budiyanto, dr.	Fakultas Kedokteran, Ilmu Kesehatan Anak	Peneliti

6. Lokasi Penelitian :

Lokasi/ Laboratorium	Alamat	Pemilik/ Pengelola
Rawat inap bagian anak RSU Dr. Soetomo	Jl. Mayjen Prof.Dr. Moestopo no.6-8 Surabaya	RSU Dr. Soetomo
Laboratorium Patologi Klinik	Jl. Mayjen Prof.Dr. Moestopo no.6-8 Surabaya	RSU Dr. Soetomo
Tropical Disease Centre	Jl. Mulyosari	Universitas Airlangga

7. Uraian persiapan yang telah dilakukan (termasuk mempersiapkan bahan, desain, dan instrument penelitian) sampai saat laporan kemajuan:

- Desain penelitian: desain penelitian telah disetujui oleh bagian ilmu kesehatan anak.
- Persiapan bahan: telah dibeli alat-alat dan bahan habis pakai untuk kepentingan penelitian.

II. KETERANGAN KHUSUS

1. Uraian tahap proses pelaksanaan penelitian yang telah dilakukan hingga pelaporan kemajuan (Pengumpulan data kasar dan analisis data):

- Pengumpulan data dan pengambilan sampel masih terus dilakukan

2. Sebutkan pemantauan yang telah dilakukan terhadap penelitian saudara:

- Pengumpulan data, pemeriksaan fisik dengan pengawasan konsultan divisi penyakit tropik dan infeksi
- Pemeriksaan laboratorium dilakukan dengan pengawasan konsultan patologi klinik dan TDC

3. Hambatan yang ditemukan dan cara penanggulangannya

- Sampel penelitian terbatas. Telah dilakukan koordinasi antara pihak peneliti dengan dokter-dokter jaga di IRD
- Pemeriksaan laboratorium kurang terkoordinasi. Telah dilakukan koordinasi antara pihak peneliti dengan pihak laboratorium TDC dan Patologi Klinik
- Kurangnya dana untuk keperluan pemeriksaan darah lengkap, foto toraks, kimia darah, serologis, dan kultur/isolasi virus. Dusahakan mendapatkan bantuan biaya pemeriksaan dari pihak laboratorium RSU dr.Soetomo dan TDC (Kobe University Japan).

Mengetahui
Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian
Kepada Masyarakat Unair,

Surabaya, 18 Desember 2009
Ketua Peneliti,

Prof. DR. Bambang Sektiari L., DEA., Drh
NIP. 131837004

Prof. Parwati Setiono B., dr.,DTM&H,MSc.,SpA(K)
NIP. 130359288

PERINCIAN PENGGUNAAN DANA

Dana yang diterima tahap I : Rp. 29.000.000,00
Dana yang diterima tahap II : belum
Penggunaan (saat ini) : Rp. 34.990.000,00
Kekurangan (saat ini) : Rp. 5.990.000,00

Uraian :

No.	KETERANGAN	PEMASUKAN	PENGELUARAN
I.	Jumlah dana penelitian /pengmas	Rp. 50.000.000,-	
II.	Pemungutan/pemotongan pajak		
	a.Pemungutan PPN : 10% x (100/110)x jumlah dana		Rp. 4.546.000,-
	b.Pemotongan PPh : 1.5% x (100/110)x jumlah dana		Rp. 682.000,-
III	Institution fee Unair: 5% x jumlah dana		Rp. 2.500.000,-
	Jumlah sub total		Rp. 7.728.000,-
IV.	Penerimaan Tahap I	Rp. 29.000.000,-	

BELANJA PENELITIAN

Pelaksana (Gaji dan Upah)			
Peneliti utama (7 jam/minggu)	7 X 20 X Rp.10.000,-	Rp	1,400,000.00
Peneliti muda (7 jam/minggu)	7 X 20 X Rp.7.500,-	Rp	1,050,000.00
Petugas pengantar sampel	3 X 145 X Rp. 10.000,-	Rp	4,350,000.00
Petugas pengambil darah	3 X 145 X Rp. 10.000,-	Rp	4,350,000.00
Bahan habis pakai			
disposable spuit 5 cc	3X 145 X Rp. 3.000,-	Rp	1,305,000.00
disposable spuit 1 cc	3X 145 X Rp. 3.000,-	Rp	1,305,000.00
Vacutainer blood collection set	3X 145 X Rp. 20.000	Rp	8,700,000.00
Plasma tube	3X 145 X Rp. 10.000	Rp	4,350,000.00
Pemeriksaan darah rutin (DL)	3 X 145 X Rp. 40.000,-	Rp	-
Foto dada posisi AP/Lat	145 X Rp. 90.000,-	Rp	-
Pemeriksaan serologi dengue	145 X Rp.100.000,-	Rp	-
Pemeriksaan kultur isolasi virus	145 X Rp. 500.000,-	Rp	-
Pemeriksaan kimia darah	145 X Rp. 80.000,-	Rp	-
Perjalanan			
transport subjek penelitian	2 X 145 X Rp. 20.000,-	Rp	5,800,000.00
Laporan/ publikasi			
kertas A4	2 rim X Rp. 40.000,-	Rp	80,000.00
Kartrid / tinta printer	4 x Rp. 200.000,-	Rp	800,000.00
Konsultasi statistik		Rp	500,000.00
Fotokopi dan penjilidan laporan		Rp	1,000,000.00
Biaya total		Rp	34,990,000.00

LAMPIRAN 5

LEMBAR PENGUMPUL DATA**Bagian A: Identitas Penderita**

Nomor rekam medik	
Nama penderita	
Alamat / No.Telepon	
Umur	
Jenis kelamin	

Bagian B: Tanda dan Gejala dalam rekam medik

Tanda, gejala dan keluhan	Ada pada rekam medik? (TT= Tidak Tercatat)	Bila Ya - tanggal (tanggal hari pertama) tanggal/bulan/tahun
Tanggal MRS / kunjungan pertama poliklinik		
Mulai gejala (misalnya demam)	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	
Temperatur maksimal	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	
Sakit dan nyeri	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	
<i>Petechial "rash" (selama fase kritis)</i>	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	
<i>Erythematous rash (Non-petechial) pada fase demam)</i>	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	
<i>Rash: "white islands in a sea of red" (Herman-Sign) selama masa konvalesens</i>	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	
<i>Skin flush</i>	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	
Nafsu makan menurun, mual	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	
Nyeri tekan abdomen	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	
Nyeri abdomen berat persisten	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	
Muntah persisten	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	
Pembesaran hepar >2cm	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	
Akumulasi cairan tanpa distress napas	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	
Akumulasi cairan dengan distress napas	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	
Letargi, gelisah	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	

Syok	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	
Tes torniket positif	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	
Perdarahan mukosa (a)	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	
Perdarahan berat	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	
SSP: penurunan kesadaran (GCS/BCS)	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	
Keterlibatan berat organ	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	
Jantung atau organ lain	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	

Bagian C: Pengukuran Klinis

Hasil	Ada pada rekam medik? (TT= Tidak Tercatat)	Nilai	Tanggal yang bersangkutan (hari tercatat)
Tekanan darah sistolik minimal	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>		
Tekanan darah diastolik yang bersangkutan	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>		
Frekuensi denyut jantung maksimal	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>		

Bagian D: Tanggal terjadinya Defervescence

Hasil	Ditentukan dari metode mana (pilih salah satu)	Nilai	Tanggal yang bersangkutan	Waktu yang bersangkutan
Hari terjadinya Defervescence	1) Penurunan tajam suhu <input type="checkbox"/>	Nilai I :		
		Nilai II:		
	2) Tren Platelet* <input type="checkbox"/>	Nilai I :		
		Nilai II:		
	3) Tren HCT** <input type="checkbox"/>	Nilai I :		
		Nilai II:		
	Tidak dapat ditentukan <input type="checkbox"/>	Nilai I :		
		Nilai II:		

* penurunan mendadak dalam 24 jam menjadi sejumlah 100.000 atau lebih rendah

** tren naik dalam 24 jam

Bagian E: Radiologis

Indikator	Ada pada rekam medik? (TT = Tidak Tercatat)	Adanya akumulasi cairan secara radiologis?	Tanggal
Ultrasonografi Abdomen	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> Tidak diketahui <input type="checkbox"/>	
Foto Thorax AP	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> Tidak diketahui <input type="checkbox"/>	
Foto Thorax Lat.D.Kanan	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> Tidak diketahui <input type="checkbox"/>	

Bagian F: Pemeriksaan Laboratorium

Hasil	Ada pada rekam medik? (TT = Tidak Tercatat)	Nilai	Tanggal	Waktu
Hitung Lekosit minimal	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>			
Hitung Platelet minimal	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>			
Hitung Platelet sebelum nilai terendah (seperti di atas)	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>			
HCT maksimal	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>			
HCT awal	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>			
Metode HCT awal (lihat protokol)		Awal <input type="checkbox"/> Lanjut <input type="checkbox"/> HCT populasi <input type="checkbox"/>		
Albumin terendah	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>			
AST maksimum	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>			
ALT maksimum	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>			

Bagian G: Diagnosis akhir dalam dokumen medik

Klasifikasi WHO		Klasifikasi revisi	
DF	Ya <input type="checkbox"/>	Dengue tanpa tanda peringatan	Ya <input type="checkbox"/>
DHF	Ya <input type="checkbox"/>	Dengue dengan tanda peringatan	Ya <input type="checkbox"/>
DSS	Ya <input type="checkbox"/>	Dengue Berat	Ya <input type="checkbox"/>
Tidak dapat ditentukan	Ya <input type="checkbox"/>	Tidak dapat ditentukan	Ya <input type="checkbox"/>

Bagian H: Diagnosis akhir oleh pengkaji / peneliti

Klasifikasi WHO		Klasifikasi revisi	
DF	Ya <input type="checkbox"/>	Dengue tanpa tanda peringatan	Ya <input type="checkbox"/>
DHF	Ya <input type="checkbox"/>	Dengue dengan tanda peringatan	Ya <input type="checkbox"/>
DSS	Ya <input type="checkbox"/>	Dengue Berat	Ya <input type="checkbox"/>
Tidak dapat ditentukan	Ya <input type="checkbox"/>	Tidak dapat ditentukan	Ya <input type="checkbox"/>

Bagian I: Konfirmasi Laboratoris Dengue

Indikator	Ada pada rekam medik? (TT = Tidak Tercatat)	Hasil
PCR atau isolasi virus	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	Positif <input type="checkbox"/> Negatif <input type="checkbox"/> Tidak dapat ditentukan <input type="checkbox"/>
IgM sera sepasang	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	Positif <input type="checkbox"/> Negatif <input type="checkbox"/> Tidak dapat ditentukan <input type="checkbox"/>
IgG sera sepasang	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	Positif <input type="checkbox"/> Negatif <input type="checkbox"/> Tidak dapat ditentukan <input type="checkbox"/>
IgM spesimen tunggal	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	Positif <input type="checkbox"/> Negatif <input type="checkbox"/> Tidak dapat ditentukan <input type="checkbox"/>
IgG spesimen tunggal	Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> TT <input type="checkbox"/>	Positif <input type="checkbox"/> Negatif <input type="checkbox"/> Tidak dapat ditentukan <input type="checkbox"/>

DEFINISI ISTILAH:**ASSESSMENT KLINIS UMUM:**

1. *Defervescence*: temperatur tubuh $< 38^{\circ}\text{C}$ (pengukuran oral, aksiler $< 37.5^{\circ}\text{C}$).
2. Demam: temperatur tubuh $\geq 38^{\circ}\text{C}$ atau dilaporkan demam.
3. *Skin flush (facial flush)*: menjadi pucat dengan tekanan pada kulit.
4. *Generalized body rash: macular non-petechial rash.*
5. Nyeri abdomen berat: cukup berat untuk menjadi keluhan utama atau salah satu keluhan yang utama dan membuat penderita merasa tidak nyaman.
6. Distensi abdomen: ditentukan melalui observasi.
7. Nyeri tekan abdomen: timbul dengan palpasi ringan.
8. Hepatomegali: pembesaran hepar, diukur dalam cm di bawah tepi costa.
9. Edema: di manapun pada tubuh.

KARDIOVASKULAR:

10. **Pusing / orthostatic:** dijelaskan tersendiri.

11. **Syok klinis:**

Suatu keadaan klinis berkurangnya perfusi menuju organ akhir seperti kulit, didefinisikan sebagai adanya nadi yang lemah dan satu dari tanda: kulit dingin-basah, peningkatan waktu pengisian kapiler, sianosis perifer, *skin mottling*. Rencana cairan intravena untuk resusitasi dimulai.

PERNAFASAN:

12. **Nyeri dada / rasa tidak nyaman:** dijelaskan tersendiri.

13. **Kesulitan bernafas (distress pernafasan):** didefinisikan sebagai pernafasan cuping hidung, takipneu, *indrawing* dan retraksi.

14. **Suara abnormal:** suara auskultasi tidak normal.

15. **Efusi pleura klinis:** dijelaskan tersendiri.

ABDOMEN:

16. **Nyeri abdomen berat persisten:** tidak hilang dengan botol air panas, *doubling up* dll. dan menghalangi penderita untuk menjalankan aktivitas seperti biasa.

KARDIOVASKULAR:

17. **Miokarditis:** dijelaskan tersendiri.

NEUROLOGIS:

18. **Ensefalopati, letargi, gelisah:** dijelaskan tersendiri.

LAIN-LAIN:

19. **Perdarahan signifikan:**

perdarahan yang menyebabkan instabilitas hemodinamik yang membutuhkan penggantian cairan untuk syok dan/atau transfusi darah. Transfusi darah jarang dilakukan dan perdarahan dapat signifikan tanpa memenuhi kriteria ini, misalnya epistaksis yang memerlukan pemasangan *nasal pack* atau penurunan hematokrit misalnya dari 40% ke 25% dengan melena selama beberapa hari namun tidak ada gangguan hemodinamik akut sehingga tidak diperlukan pemberian darah, atau adanya hematoma besar pada lokasi injeksi intramuskular. Hal ini tergantung keawatiran klinisi dan sulit didefinisikan. Perdarahan yang mengancam jiwa, seperti hematemesis, melena, perdarahan otak atau perdarahan mengancam jiwa yang lain dapat pula dipertimbangkan sebagai perdarahan signifikan.

20. **Cairan untuk:**

- **Resusitasi syok:** cairan yang diberikan untuk mengatasi syok klinis, diberikan secepatnya melalui infus intravena.
- **Rehidrasi:** cairan yang diberikan untuk mengganti cairan pada penderita yang secara klinis dehidrasi, diberikan dalam kecepatan yang lebih tinggi dari kebutuhan cairan harian.
- **Maintenans:** cairan yang diberikan untuk mempertahankan status hidrasi penderita, diberikan dalam kecepatan sesuai kebutuhan cairan harian.