



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH LEUKOPENIA TERHADAP
SINDROMA SYOK DENGUE
PADA PENDERITA DEMAM BERDARAH DENGUE
BERUSIA KURANG DARI 15 TAHUN YANG DIRAWAT
DI RSPI Prof. Dr. SULIANTI SAROSO
JANUARI 2006-APRIL 2008**

Oleh:

YENNI RISNIATI

NPM 7005100076

**PROGRAM STUDI EPIDEMIOLOGI
PROGRAM PASCASARJANA
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
UNIVERSITAS INDONESIA**

2008



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH LEUKOPENIA TERHADAP
SINDROMA SYOK DENGUE
PADA PENDERITA DEMAM BERDARAH DENGUE
BERUSIA KURANG DARI 15 TAHUN YANG DIRAWAT
DI RSPI Prof. Dr. SULIANTI SAROSO
JANUARI 2006-APRIL 2008**

Tesis ini diajukan sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh gelar
MAGISTER EPIDEMIOLOGI

Oleh:

YENNI RISNIATI

NPM 7005100076

**PROGRAM STUDI EPIDEMIOLOGI
PROGRAM PASCASARJANA
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
UNIVERSITAS INDONESIA
2008**



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH LEUKOPENIA TERHADAP
SINDROMA SYOK DENGUE
PADA PENDERITA DEMAM BERDARAH DENGUE
BERUSIA KURANG DARI 15 TAHUN YANG DIRAWAT
DI RSPI Prof. Dr. SULIANTI SAROSO
JANUARI 2006-APRIL 2008**

Oleh:

YENNI RISNIATI

NPM 7005100076

**PROGRAM STUDI EPIDEMIOLOGI
PROGRAM PASCASARJANA
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
UNIVERSITAS INDONESIA**

2008



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH LEUKOPENIA TERHADAP
SINDROMA SYOK DENGUE
PADA PENDERITA DEMAM BERDARAH DENGUE
BERUSIA KURANG DARI 15 TAHUN YANG DIRAWAT
DI RSPI Prof. Dr. SULIANTI SAROSO
JANUARI 2006-APRIL 2008**

Tesis ini diajukan sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh gelar
MAGISTER EPIDEMIOLOGI

Oleh:

YENNI RISNIATI

NPM 7005100076

**PROGRAM STUDI EPIDEMIOLOGI
PROGRAM PASCASARJANA
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
UNIVERSITAS INDONESIA
2008**

PERNYATAAN PERSETUJUAN

Tesis ini telah disetujui, diperiksa dan dipertahankan dihadapan Tim Penguji Program Pascasarjana Program Studi Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia.

Depok, 16 Juli 2008

Komisi Pembimbing

Ketua



Lukman Hakim Tarigan, dr, M.Med.Sci

**PANITIA SIDANG UJIAN TESIS MAGISTER
PROGRAM PASCASARJANA UNIVERSITAS INDONESIA**

Jakarta, 16 Juli 2008

Ketua,



Lukman Hakim Tarigan, dr, M.Med.Sci

Anggota,



Tri Yunis Miko Wahyono, dr, MSc

Anggota,



I Made Setiawan, dr, Dr, SpA

Anggota,



Toni Wandra dr, Mkes, PhD

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Yenni Risniati
NPM : 7005100076
Mahasiswa Program : Magister Epidemiologi
Tahun Akademik : 2005

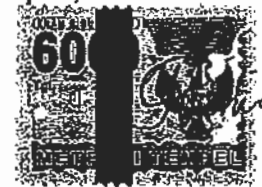
Menyatakan bahwa saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan tesis saya yang berjudul:

Pengaruh Leukopenia Terhadap Syndroma Syok Dengue Pada Penderita Demam Berdarah Dengue Berusia Kurang Dari 15 Tahun Yang Dirawat di RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso Januari 2006-April 2008

Apabila suatu saat nanti terbukti saya melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya

Depok, 16 Juli 2008



(Yenni Risniati)

DAFTAR RIWAYAT HIDUP



DATA PRIBADI:

Nama : Dr. Yenni Risniati

Alamat : Jl. Kebon Kacang 42/17 Rt. 013/08
Jakarta 10240

Tempat/tanggal lahir : Jakarta, 26 Agustus 1978

Telefon : (021) 3106724
08129989871

Email : yennirisniati@yahoo.com

PENDIDIKAN:

Formal :

1. Program Magister Epidemiologi Klinik Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia tahun 2005-sekarang
2. Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara Tahun 1997-2004
3. SMU.N 35 Jakarta Tahun 1995-1997
4. SMU.N 1 Banjarmasin Tahun 1994-1995
5. SMP.N 2 Banjarmasin Tahun 1992-1994
6. SMP.N 181 Jakarta Tahun 1991-1992
7. SDI Al Ihsan Tahun 1985-1991

Informal :

1. Pelatihan Teknis Lapangan Penanggulangan Krisis Kesehatan Akibat Bencana (Pengoperasian Perahu Karet) tahun 2006
2. Pelatihan Petugas Dalam Penanganan Kegawatdaruratan dan Rehabilitasi tahun 2005
3. Pelatihan Perawatan, Dukungan dan Pengobatan ODHA tahun 2005
4. Pelatihan *Advance Trauma Life Support* tahun 2004

PENGALAMAN KERJA:

1. Anggota Brigade Siaga bencana RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso (status PTT) tanggal 1 Oktober 2004-30 September 2007.
2. Tim Kesehatan Dalam Rangka Tanggap Darurat Penanganan Pangan di Kabupaten Yahukimo Provinsi Papua Januari-Juli 2006.
3. Kegiatan Penelitian kasus Muntah-muntah dan Berak-berak (Muntaber) di Tangerang.

PENGALAMAN ORGANISASI:

1. Anggota Komite Penanggulangan Bencana Pengurus Besar Ikatan Dokter Indonesia (PB IDI) Masa Bakti 2006-2009.
2. Sekretaris Tim Penanggulangan Bencana RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso tahun 2004.
3. Sekretaris Umum Forum Ukhuwah Tarumanagara periode 2000-2001.
4. Sekretaris II Musyawarah Kerja Mahasiswa Universitas Tarumanagara periode 2000-2001.
5. Bendahara II Badan Eksekutif Mahasiswa Universitas Tarumanagara periode 2000-2001.
6. Anggota Bidang Penelitian dan Pengembangan Lembaga Kesehatan Mahasiswa Islam Himpunan Mahasiswa Islam (LKMI-HMI) cabang Jakarta periode 2000-2001.
7. Panitia Acara Kajian Dasar Islam Forum Ukhuwah Tarumanagara September 1999.
8. Sekretaris Umum Forum Ukhuwah Tarumanagara periode 1999-2000.

KATA PENGANTAR

Sungguh jika seluruh lautan di dunia ini digabungkan menjadi tinta, tidak akan cukup untuk menuliskan ilmu Allah. Penemuan-penemuan manusia akan hakikat ilmu pun sebagai bagian karunia Allah SWT.

SSD yang merupakan bagian dari penyakit DBD dalam gejala klinis yang berat selalu menjadi masalah yang tidak pernah habis di Indonesia. Berbagai program pemerintah dilakukan dan diperbaharui sebagai usaha menurunkan kesakitan dan kematian penyakit ini. Patogenesis DBD dan SSD pun masih dalam perdebatan.

Penelitian ini berhasil membuktikan sesuatu yang baru, yaitu didapatkan bukti bahwa jumlah leukosit $<3500/\text{mm}^3$ merupakan faktor prognosis terjadinya SSD pada pasien DBD yang jika dibandingkan penelitian sebelumnya dapat diketahui tidak ada koherensi (pada penelitian yang dilakukan sebelumnya didapatkan leukopenia yaitu jumlah leukosit $<5000/\text{mm}^3$ protektif terhadap SSD). Jika penelitian ini dapat menjadi inspirasi bagi orang lain untuk mengembangkan penelitian serupa dan menggali lebih dalam lagi mengenai SSD maka hal itu merupakan kepuasan besar bagi saya.

Akhir kata, Alhamdulillah syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan kemampuan intelektual sehingga penelitian ini dapat selesai dengan baik.

Yenni Risniati

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadiran Allah SWT karena atas rahmat dan hidayah-Nya saya dapat menyelesaikan penelitian ini. Terima kasih terutama untuk kedua orang tua saya Capt. Sufrisman Djaffar dan Siti Masniah yang telah memberikan segala dukungan baik moril maupun materiil untuk kelanjutan studi saya di Program Magister Epidemiologi FKM UI. Kepada adik-adik saya Adimas Fitriandi, Adrian Inonu, Aditya Chairannoor dan Yesika Ramadhani terima kasih sudah banyak mendukung.

Terima kasih sebesar-besarnya kepada pembimbing akademik saya Dr. Lukman Hakim Tarigan M.Med. Sci yang dengan sabar membimbing dan mengarahkan sehingga penelitian ini dapat selesai dengan baik. Terima kasih diucapkan juga kepada Prof. Nuning M Kiptiyah, MPH. Dr. PH atas masukannya sehingga penelitian ini lebih sempurna, Dr. Tri Yunis Miko, MSc dan DR. Dr. Ratna Djuwita, MPH atas dukungannya.

Banyak terima kasih kepada Dr. Sardikin Giriputro selaku direktur RSPI. Prof. Dr. Sulianti Saroso yang telah memberikan ijin dan kemudahan untuk melakukan penelitian ini. Terima kasih sebesar-besarnya kepada Ketua Komite Medis RSPI-SS Dr. Sanyoto Putro Pinardi, SPOT, Bagian Diklit RSPI-SS, SMF Anak RSPI-SS, Dr. Tony SpPK, Dr. Dewi M, SpA, Dr. Rismali, SpA dan Dr. Tutri atas dukungan yang telah diberikan.

Kepada orang-orang terdekat saya F. Ramadhito, Dr. Rafiati Sari M, Dr. Iin Inayah, Dr. Heni Kismayawati, Dr. Hasto Harsono, Dr. Rosita, Mantan BSB Jakarta angkatan ke-2, Dr. Kamal Amiruddin, Aminuddin A. Kirom, Sejawat pengurus PB Ikatan Dokter Indonesia, Mayang Savitri, Dr. Evi Luciana, Nunung Nuraini, Lela Amelia, Hotmedi

Listia, Dr. Regina Sidjabat, Dr. Sahat Edison Sitorus SpBS, sahabat-sahabat mantan pengurus Forum Ukhuwah Tarumanagara, Dr. Soemiwati Weidris, Dr. Yusnita Debora Butarbutar, Dr. Elfi Theresiana, Eka F,SPsi, teman-teman satu angkatan di Program Pascasarjana Epidemiologi FKM UI terima kasih telah memberikan semangat dan mendengarkan semua keluh kesah selama dilaksanakannya penelitian ini.

Akhir kata terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu terlaksananya penelitian ini hingga selesai dan mohon maaf apabila tidak dapat disebutkan namanya satu persatu. Semoga ilmu yang telah saya peroleh dapat menjadi inspirasi dan bermanfaat untuk semua pembaca.




Yenni Risniati

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR.....	i
UCAPAN TERIMA KASIH.....	ii
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN.....	ix
DAFTAR SINGKATAN.....	x
ABSTRAK.....	xii
BAB I: PENDAHULUAN	
1.1. LATAR BELAKANG	1
1.2. RUMUSAN MASALAH.....	3
1.3. KETERBATASAN MASALAH.....	3
1.4. MANFAAT PENELITIAN.....	4
BAB II: TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. DEFINISI.....	5
2.2. EPIDEMIOLOGI.....	5
2.3. PATOGENESIS.....	8

2.4. DIAGNOSIS.....	12
2.5. PEMERIKSAAN LABORATORIUM UNTUK DIAGNOSIS DAN PROGNOSIS.....	13
2.6. PENATALAKSANAAN.....	15
2.7. FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI TERJADINYA SSD PADA PENDERITA DBD.....	19
2.8. KERANGKA TEORI.....	23
 BAB III: KERANGKA KONSEP	
3.1. KERANGKA KONSEP.....	24
3.2. VARIABEL DAN DEFINISI OPERASIONAL.....	25
3.3. HIPOTESIS.....	29
3.4. TUJUAN.....	30
 BAB IV: METODE PENELITIAN	
4.1. DESAIN PENELITIAN.....	31
4.2. POPULASI DAN SAMPEL.....	31
4.3. INSTRUMEN PENGUMPULAN DATA.....	34
4.4. LOKASI.....	34
4.5. WAKTU.....	34
4.6. TATA CARA PENGUMPULAN DATA.....	34
4.7. TEKNIK DAN ANALISIS DATA.....	34
4.8. ETIKA PENELITIAN.....	37



KLB	= kejadian luar biasa
OR	= <i>odds ratio</i>
OR _a	= <i>adjusted odds ratio</i>
OR _c	= <i>crude odds ratio</i>
PICU	= <i>paediatric intensive care unit</i>
RSPI-SS	= Rumah Sakit Penyakit Infeksi Prof. Dr. Sulianti Saroso
SD	= standart deviasi
SSD	= sindroma syok dengue
TNF	= <i>tumor necrotic factor</i>
WHO	= <i>world health organization</i>

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Tabel 4.1. Perhitungan jumlah sampel yang diperlukan.....	33
2. Tabel 5.2.1. Hasil Uji Bivariat Variabel Independen berkaitan pemeriksaan laboratorium dengan SSD pada Penderita DBD yang Dirawat di RSPI-SS Januari 2006 – April 2008.....	37
3. Tabel 5.2.2. Hasil Uji Bivariat Variabel Independen tidak berkaitan laboratorium dengan SSD pada Penderita DBD yang Dirawat di RSPI-SS Januari 2006 – April 2008.....	38
4. Tabel 5.2.3. Hasil Uji <i>Collinearity</i> Variabel Jumlah Trombosit dan Status Perdarahan.....	40
5. Table 5.3.1. Variabel independen yang ikut dalam model awal multivariat ($p < 0,25$).....	40
6. Tabel 5.3.2. <i>Full Model</i> Pengaruh Jumlah Leukosit terhadap SSD pada Penderita DBD yang Dirawat di RSPI-SS Januari 2006-April 2007.....	41
7. Tabel 5.3.3. Hasil Uji Interaksi dengan <i>Likelihood Ratio Test</i> Variabel yang Ikut dalam <i>Full Model</i>	42
8. Tabel 5.3.4. Proses Analisis Multivariat Untuk Mendapatkan Model Akhir	42
9. Tabel 5.3.5. Model Akhir (<i>Fit Model</i>) Analisis Multivariat Pengaruh Leukopenia terhadap SSD pada Penderita DBD yang Dirawat di RSPI-SS Januari 2006- April 2008 dengan <i>Multiple Logistic Regression</i>	42

DAFTAR GAMBAR


	Halaman
2.1. PETA NEGARA DENGAN DENGUE AKTIF.....	7
2.2. NYAMUK A. AEGYPTI.....	7
2.3. VIRUS DENGUE.....	8
2.4. KERANGKA TEORI.....	22
3.1. KERANGKA KONSEP.....	24

DAFTAR LAMPIRAN


1. LAMPIRAN 1 : FORMULIR PENELITIAN
2. LAMPIRAN 2 : GRAFIK CDC



DAFTAR SINGKATAN



ADDC	= <i>antibody dependent citotoxic cell</i>
ADE	= <i>antibody dependent enhancement</i>
CBC	= <i>complete blood count</i>
CDC	= <i>communicable disease control</i>
CFR	= <i>case fatality rate</i>
C3a	= <i>complement 3a</i>
C5a	= <i>complement 5a</i>
Dati	= daerah tingkat
DBD	= demam berdarah dengue
DD	= demam dengue
DENV	= dengue virus
DKI	= daerah khusus ibukota
DL	= darah lengkap
ELISA	= <i>enzyme linked immunosorbent assay</i>
FK UNHAS	= Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
HLA	= <i>human leukocyte antigen</i>
ICU	= <i>intensive care unit</i>
IDH	= <i>infectious disease hospital</i>
IgG	= immunoglobulin G
IgM	= immunoglobulin M
IL	= Interleukin



KLB	= kejadian luar biasa
OR	= <i>odds ratio</i>
OR _a	= <i>adjusted odds ratio</i>
OR _c	= <i>crude odds ratio</i>
PICU	= <i>paediatric intensive care unit</i>
RSPI-SS	= Rumah Sakit Penyakit Infeksi Prof. Dr. Sulianti Saroso
SD	= standart deviasi
SSD	= sindroma syok dengue
TNF	= <i>tumor necrotizing factor</i>
WHO	= <i>world health organization</i>

**PROGRAM PASCA SARJANA
PROGRAM STUDI EPIDEMIOLOGI
PEMINATAN EPIDEMIOLOGI KLINIK
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT UNIVERSITAS INDONESIA**

YENNI RISNIATI

**PENGARUH LEUKOPENIA TERHADAP SINDROMA SYOK DENGUE
PADA PENDERITA DEMAM BERDARAH DENGUE
BERUSIA KURANG DARI 15 TAHUN YANG DIRAWAT
DI RSPI Prof. Dr. SULIANTI SAROSO JANUARI 2006-APRIL 2008**

xviii + 56 halaman, 9 tabel, 5 gambar, 2 lampiran

ABSTRAK

Sindroma Syok Dengue (SSD) merupakan salah satu masalah kesehatan utama di Indonesia. Penyakit ini merupakan bagian dari demam berdarah dengue (DBD) dalam bentuk klinis yang berat. Berbagai penelitian dilakukan untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya SSD, namun patogenesis terjadinya SSD hingga saat ini belum diketahui secara pasti. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah leucopenia mempunyai pengaruh terhadap terjadinya SSD. Bila hal ini benar, maka para klinisi akan dapat memprediksi dan menangani penderita DBD dengan lebih baik, sehingga progresifitas terjadinya SSD dapat dicegah dengan melakukan observasi tanda-tanda SSD sejak dini.

Penelitian ini menggunakan desain kasus kontrol. Sampel diambil dari rekam medis 43 penderita SSD untuk kasus, dan 86 penderita DBD untuk kontrol, berusia < 15 tahun yang dirawat di RS. Penyakit Infeksi Prof. Dr. Sulianti Saroso pada bulan Januari 2006 – April 2008. Semua kasus dengan rekam medis lengkap menjadi sampel dan kontrol dipilih

dengan *simple random sampling*. Jumlah sampel ini sesuai perhitungan sampel dengan $\alpha=0,05$ dan $\beta=0,20$ dengan jumlah kasus:kontrol 1:2. Pengaruh leukopenia terhadap SSD ditentukan dengan menggunakan analisis *multiple logistic regression* menggunakan perangkat STATA 7,0.

Dari hasil analisis didapatkan bahwa penderita DBD dengan leukopenia mempunyai risiko untuk terjadi SSD 2,86 kali lebih besar dibandingkan penderita tanpa leukopenia ($OR_a = 2,86$; 95%CI = 1,23-6,62). Variabel yang menjadi konfounding adalah peningkatan nilai hematokrit ($OR_a = 3,99$; 95%CI = 1,68-9,50) dan perdarahan masif ($OR_a = 2,12$; 95%CI = 0,87-6,19). Variabel lainnya yang tidak menjadi konfounding adalah status gizi ($OR_c = 11,18$; 95%CI = 1,88-66,69), jumlah trombosit ($OR_c = 2,17$; 95%CI = 1,03-4,57), usia ($OR_c = 0,57$; 95%CI = 0,27-1,20) dan status infeksi ($OR_c = 0,57$; 95%CI = 0,25-1,31).

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa leukopenia merupakan faktor prognosis terjadinya SSD pada penderita DBD. Oleh karena itu, tanda-tanda adanya syok pada penderita DBD yang mengalami leukopenia sebaiknya lebih diperhatikan sejak dini.

Kata kunci : leukopenia, SSD, anak-anak

Daftar Bacaan : 33 (1993-2007)

**POSTGRADUATE PROGRAM
EPIDEMIOLOGY STUDY PROGRAM
CLINICAL EPIDEMIOLOGY MAJOR
FACULTY OF PUBLIC HEALTH
UNIVERSITY OF INDONESIA**

YENNI RISNIATI

**THE INFLUENCE OF LEUCOPENIA TO SYNDROME SHOCK DENGUE ON
DENGUE HAEMORRHAGIC FEVER PATIENT LESS THAN 15 YEARS OLD
THAT ARE ADMITTED IN Prof. Dr. SULIANTI SAROSO INFECTIOUS DISEASE
HOSPITAL ON JANUARY 2006 TO APRIL 2008**

xviii + 56 pages, 9 tables, 5 pictures, 2 appendices

ABSTRACT

Syndroma shock dengue (DSS) is a major health problem in Indonesia. This disease is a severe form of dengue haemorrhagic fever (DHF). Many researches be made to know about factors which are influence DSS, but until now the pathogenesis DSS wasn't know exactly. In this research we tried to study about the influence leucopenia to DSS. The purpose of this research were the clinician can predict and manage the DHF patient better and the progressivity DSS can be controlled by early observation DSS signs.

This was a case-control study. Samples were medical record from 43 DSS as cases and 86 DHF as controls, less than 15 years old who admitted in Prof. Dr. Sulianti Saroso IDH from January 2006 to April 2008. All complete medical record from DSS patient be samples and controls were chosen by simple random sampling. Total samples were counted by $\alpha=0,05$, $\beta=0,20$ and the comparison cases and control was 1:2. The influence leucopenia to SSD was determined by Multiple logistic regression.

Result from the study found there were influence leucopenia to DSS ($OR_a=2,86$; 95%CI = 1,23-6,62). Confoundings were the increasing hematocrite ($OR_a = 3,99$ 95%CI = 1,68-9,50) and bleeding ($OR_a = 2,12$; 95%CI = 0,87-6,19). Variables nutritional status ($OR_c = 11,18$; 95%CI = 1,88-66,69), platelets count ($OR_c = 2,17$; 95%CI = 1,03-4,57), age ($OR_c = 0,57$; 95%CI = 0,27-1,20) and dengue infection ($OR_c = 0,57$; 95%CI = 0,25-1,31) were not confounding.

From this research we can got conclusion that leucopenia was prognostic factor for DSS. DHF patients who have leucopenia should be observed the signs of shock early.

Key words : leucopenia, DSS, children

References : 33 (1993-2007)

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Penyakit dengue dilaporkan telah menyebar di lebih dari 100 negara di dunia (Guhapir&Shimmer 2005:1). Diperkirakan ditemukan 20 juta kasus dengue di seluruh dunia setiap tahun, dan sekitar 500 ribu merupakan kasus berat yang memerlukan perawatan. *Case fatality rate* penyakit dengue bila diobati bervariasi antara 1%-5% dan bila tidak diobati 40%. Kebanyakan penderita adalah anak-anak (Hadinegoro&Satari 2002:20-21). Di India pada tahun 1996 dari 240 penderita demam berdarah dengue (DBD) 47% (113 penderita) mengalami sindroma syok dengue (SSD) dengan CFR 9,3%.

Di Indonesia infeksi virus dengue pertama kali ditemukan di Surabaya pada tahun 1968 dan di Jakarta pada tahun 1969. Penyakit ini cenderung meningkat dan meluas ke seluruh Indonesia. Pada tahun 2006 penyakit ini telah menyebar ke 330 dari 450 kabupaten/kota, khusus untuk DKI Jakarta pada tahun 2007 ditemukan 27.959 kasus dengan CFR 1,59% (Depkes 2007:66-67). Di RS Wahidin Sudirohusodo Makasar, selama Januari 1998-2005 dirawat 1157 anak dengan DBD. Sebanyak 459 orang (40%) adalah penderita SSD dan dirawat di *PICU (Pediatric Intensive Care Unit)* sedangkan 698 dirawat tanpa syok. Pasien yang meninggal 88 orang (19%), 68% adalah grade 4. CFR tertinggi tercatat tahun 2005 yaitu 23% (Ganda&Bombang 2005:244).

Beberapa penelitian mengenai imunopatologi penyakit dengue dan SSD sudah dilakukan baik secara *in vivo* maupun *in vitro*. Namun sampai saat ini patogenesis penyakit ini belum dimengerti dengan baik (Luhn et al 2007:979). Biasanya yang digunakan dalam indikator perkembangan penyakit ini selain kondisi klinis pasien adalah nilai hematokrit

dan jumlah trombosit. Selain kedua hal tersebut yang mempengaruhi terjadinya SSD adalah usia, jenis kelamin, obesitas, perdarahan, infeksi sekunder dan tatalaksana dan deteksi dini penyakit. Namun demikian. *Ministry General of Health and Family Welfare Bangladesh* dan *WHO* (2000:9) menyatakan leukopenia sebagai pertanda dalam 24 jam kemudian demam akan turun dan pasien akan masuk dalam masa kritis. Masa kritis yang pendek berkisar antara 48-72 jam biasanya terjadi pada hari ke 5-7 dengan masa penyembuhan yang cepat dan tanpa gejala sisa, sehingga timbul pemikiran bahwa yang berperan adalah mediator seperti pada syok septik yaitu interferon, interleukin 1, interleukin 6, interleukin 12, Tumor Nekrosis Faktor (TNF), Leukosit Inhibiting Faktor (LIF), dan lain-lain (Novriani 2002:48). Sedangkan menurut Lin et al (1993:847) salah satu tanda sepsis adalah jumlah leukosit yang abnormal yaitu $<3500/\text{mm}^3$ atau $>12.000/\text{mm}^3$. Penelitian kasus-kontrol yang dilakukan oleh Tantracheewathorn dan Tantracheewathorn (2007:272-278) menemukan bahwa leucopenia merupakan faktor protektif terhadap SSD (OR=0,5 ; CI95%=0,1-1,7), sedangkan penelitian kohort retrospektif yang dilakukan oleh Dewi, Tumbelaka dan Sjarif (2006: 144-48) mendapatkan risiko terjadi SSD dari penderita dengan leukopenia 0,8 kali dibandingkan yang tidak mengalami leukopenia. Kedua penelitian tersebut menggunakan batas leukopenia dengan jumlah leukosit $<5000/\text{mm}^3$. Hingga saat ini jumlah leukosit kurang diperhatikan sebagai indikator dalam mengendalikan penyakit DBD. Dengan diketahuinya leukosit sebagai faktor prognostik penderita DBD, maka praktisi kesehatan akan dapat memprediksi dan menangani penderita DBD dengan lebih baik, sehingga walaupun kejadian SSD tidak dapat dicegah namun progresifitasnya diharapkan dapat dicegah dengan mengamati tanda-tanda SSD sejak dini.

Rumah Sakit Penyakit Infeksi Prof. Dr. Sulianti Saroso (RSPI-SS) Jakarta dipilih sebagai lokasi penelitian karena merupakan pusat rujukan penyakit infeksi diantaranya

DBD. Hingga saat ini belum ada penelitian mengenai hubungan leukopenia dengan terjadinya SSD di RSPI-SS.

1.2. RUMUSAN MASALAH

Penyakit DBD merupakan penyakit yang banyak diderita oleh masyarakat Indonesia. Bahkan hampir setiap tahun penyakit ini dinyatakan sebagai wabah atau kejadian luar biasa (KLB). Salah satu kegawatan dari penyakit DBD yang sering mengakibatkan kematian adalah SSD. Mekanisme terjadinya SSD sampai saat ini belum diketahui secara pasti. Beberapa penelitian (Tantracheewathorn & Tantracheewathorn 2007:272-278, Dewi, Tumbelaka & Sjarif 2006:144-148) yang dilakukan untuk memprediksi terjadinya SSD berdasarkan nilai leukosit umumnya menggunakan batas nilai leukosit $<5000/\text{mm}^3$ dan belum ada yang menggunakan batas leukosit $<3500/\text{mm}^3$. Oleh karena itu dipandang perlu untuk melakukan penelitian untuk mengetahui hubungan leukopenia (leukosit $<3500/\text{mm}^3$) dengan risiko terjadinya SSD pada penderita DBD. Karena penyakit ini banyak menyerang anak-anak, maka penelitian ini menggunakan sampel penderita demam berdarah dengue anak-anak berusia kurang dari 15 tahun.

1.3. KETERBATASAN PENELITIAN

Penelitian ini menilai pengaruh leukopenia terhadap terjadinya SSD. Karena berbagai keterbatasan, maka data-data dalam penelitian ini diambil dari data sekunder yang terdapat dalam rekam medis penderita demam berdarah dengue berusia kurang dari 15 tahun yang berobat di RSPI-SS periode Bulan Januari 2006-April 2008 dengan desain penelitian kasus-kontrol. Pemilihan anak sebagai sampel penelitian karena 90% penderita demam berdarah dengue adalah anak-anak (Dublish&Shah 2007:1) dan gejala klinis yang berat secara

bermakna lebih sering terjadi pada infeksi sekunder. Pada anak-anak proporsi penderita DBD dengan respon imun sekunder cukup tinggi yaitu 87% (Wichman et al 2004:1024), oleh karena itu anak-anak dipilih sebagai populasi pada penelitian ini.

1.4. MANFAAT PENELITIAN

Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk:

1. Menentukan tatalaksana (*case management*) yang lebih baik dalam mengontrol dan mengobati penderita demam berdarah dengue.
2. Melakukan *follow up* yang lebih tepat untuk penderita demam berdarah dengue.
3. Mengembangkan penelitian serupa.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. DEFINISI

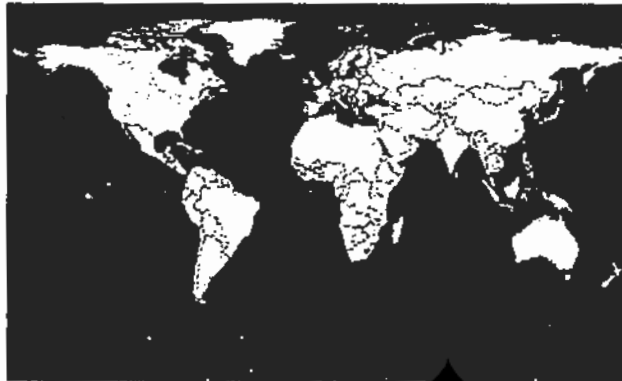
DBD adalah penyakit yang ditandai dengan adanya gejala-gejala seperti yang ditemukan pada demam dengue yaitu, demam yang timbul tiba-tiba dan terus menerus selama 2-7 hari, sakit kepala berat, sakit retro-orbital, sakit otot dan sakit persendian, manifestasi perdarahan, mual, muntah, sakit perut. Perdarahan yang timbul dapat berupa uji *tourniquet* positif, petekie, ekimosis, purpura, perdarahan mukosa, epistaksis, perdarahan gusi, perdarahan konjungtiva, hematemesis, melena dan hematuri. Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan adanya trombositopenia dan leukopenia. Perbedaan demam dengue (DD) dan DBD adalah adanya kebocoran plasma. Kebocoran plasma (efusi pleura, asites dan hipoproteinemia) disebabkan oleh meningkatnya permeabilitas kapiler yang ditandai dengan peningkatan nilai hematokrit $\geq 20\%$ sesuai dengan usia dan jenis kelamin atau nilai hematokrit menurun $\geq 20\%$ setelah penderita diinfeksi (*Ministry of Health and Family Welfare Bangladesh & WHO 2000:5*). Dalam keadaan yang berat akan terjadi kegagalan sirkulasi (syok) yang ditandai dengan hipotensi, kulit dingin dan berkeringat, lemah, nadi menjadi cepat dan lemah, tekanan nadi ≤ 20 mmHg.

2.2. EPIDEMIOLOGI

Penyakit dengue dilaporkan telah menyebar dilebih dari 100 negara di dunia (Guhar-Sapir&Shimmer 2005:1) (Lihat gambar 2.1). Diperkirakan setiap tahun ditemukan 20 juta kasus dengue di seluruh dunia dan sekitar 500 ribu merupakan kasus berat yang memerlukan perawatan. *CFR* Penyakit Dengue bila diobati bervariasi antara 1%-5% dan bila tidak diobati 40%.

Sejak pertama ditemukan penyakit DBD di Indonesia tahun 1968 daerah yang terjangkit DBD terus bertambah setiap tahun. Sampai dengan November 1998 telah terjangkit di 283 kabupaten/kota dari 304 kabupaten/kota yang ada (Hadinegoro&Satari 2002:3). Sesuai dengan bertambahnya jumlah kabupaten/kota di Indonesia, maka jumlah kabupaten/kota yang terjangkit DBD bertambah pula, pada tahun 2006 DBD menyebar hampir di 350 kabupaten/kota dari 450 yang ada. Pada tahun 2007 bulan Januari-Februari saja telah ada 16.803 penderita dengan 267 diantaranya meninggal (CFR=1,59%). Di DKI Jakarta saja terdapat 2.970 kasus dengan CFR 0,3% dan jumlah ini terus meningkat sampai 27.959 di bulan September (Depkes RI 2007:66). Selama kurun waktu Januari 1998 sampai Desember 2005 di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNHAS / Dr. Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar dirawat 1157 penderita Demam Berdarah Dengue (DBD). Empat ratus limapuluh sembilan orang (40%) adalah penderita Sindrom Syok Dengue (SSD) dan 698 (60%) adalah penderita DBD tanpa renjatan. Seluruh penderita DSS dirawat di *PICU* berdasarkan derajat penyakit terdiri atas 323 orang (70%) penderita DBD grade III dan 136 (30%) penderita DBD grade IV, berdasarkan jenis kelamin terdiri atas laki-laki sebanyak 202 orang (44%) dan perempuan 257 orang (56%) dan berdasarkan status gizi, 375 (82%) penderita SSD yang dirawat adalah gizi baik. Jumlah kasus yang meninggal 88 orang (19%) dan 68%-nya adalah DBD grade IV. CFR tertinggi tercatat pada tahun 2005 yaitu 23% dan penyebab kematian terbesar adalah syok atau renjatan sebanyak 69 kasus (78%).

Sebagian besar penyakit dengue terjadi pada masyarakat perkotaan. Epidemi di perkotaan pertama kali terjadi di Indonesia pada tahun 1976. Saat ini Thailand merupakan negara dengan insidens tertinggi dan insidens di daerah perkotaan lebih besar daripada pedesaan (102,2/100.000 : 95,4/100.000). Meningkatnya mobilitas penduduk dan penyebaran melalui transmigrasi dan urbanisasi memiliki peran penting dalam penyebaran penyakit ini. Terutama pada musim hujan insidens penyakit akan meningkat.



Gambar 2.1
Peta Negara dengan
dengue aktif.

Sumber: Halstead SB

Reservoir virus dengue adalah manusia dan nyamuk *Aedes aegypti*. Siklus transmisinya "manusia-nyamuk-manusia". Jika orang sakit digigit nyamuk maka virus akan masuk bersama darah yang dihisap. Dari dalam tubuh nyamuk, virus berkembang dan menyebar ke seluruh tubuh nyamuk. Sebagian besar virus akan berada di dalam kelenjar liur nyamuk dan siap ditularkan. Nyamuk akan menggigit orang yang sehat dan bersama air liur nyamuk, virus akan masuk ke dalam tubuh orang sehat tersebut (Hadinegoro&Satari 2002: 15-18) (Lihat gambar 2.2).

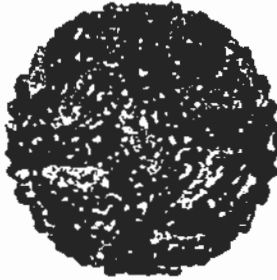


Gambar 2.2:
Nyamuk *Ae. aegypti*

Sumber: Isnar, Hagop

Virus dengue (Lihat gambar 2.3) termasuk dalam genus *Flavivirus* famili *Flaviviridae*. Merupakan virus dengan *single stranded* RNA yang memiliki 3 protein struktural yaitu *Capsid (C)*, *Membrane Prekursor (prM)*, *Envelope (E)* dan 7 protein nonstruktural. Glikoprotein E merupakan target utama antibodi netralisasi spesifik virus. Antibodi monoklonal yang secara langsung melawan protein prM melindungi dari infeksi virus dengue (DEN). Berdasarkan *hemagglutination-inhibition* dan tes netralisasi silang, flavivirus digolongkan dalam 4 serotipe yaitu DEN 1-4. Keempat serotipe ini secara tes

serologi memiliki reaktivitas silang namun di dalam tubuh manusia perlindungan imunitas silang tidak terjadi atau terjadi dalam waktu yang sangat singkat sehingga di daerah endemik seseorang dapat terinfeksi oleh semua serotipe (Simasathien 2005:363-364).



Gambar 2.3:
Virus Dengue

Sumber: Simasathien

Virulensi virus, respon imun, dan meningkatnya patogenik serotipe tertentu menimbulkan suatu penyakit yang berat. Hal-hal tersebut ditemukan pada DEN 1, 2, 3 namun tidak ditemukan pada DEN 4. Selain hal tersebut di atas, ada beberapa hal lagi yang mempengaruhi patogenitas DBD antara lain usia, ras, jenis kelamin, musim, sosial ekonomi, status gizi, pengetahuan, perilaku, tatalaksana, dan deteksi dini penyakit. Sapir&Schimmer (2005:2-10) menyatakan pada saat wabah DBD di Bangladesh tahun 2000, semua yang meninggal adalah anak-anak usia > 5 tahun, ras Cina mempunyai risiko sakit tiga kali lebih tinggi dari ras Melayu dan 1,7 kali lebih tinggi dari ras India dan rasio laki-laki banding perempuan 1,9:1, sedangkan untuk kasus SSD dari sebuah penelitian di Delhi (India) menemukan perbandingan antara laki-laki dan perempuan adalah 2,5:1. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Pichaunarong et al (2006:1) menemukan anak yang menderita obesitas mempunyai risiko lebih besar untuk mengalami SSD dibandingkan anak dengan berat badan normal atau kurus (OR=3,00 , 95% CI=1,20-7,48).

2.3. PATOGENESIS

SSD terjadi akibat dari hilangnya cairan dalam pembuluh darah secara masif. Umumnya terjadi pada hari ke-3 sampai ke-5 sakit DBD. Walaupun patogenesis DBD belum diketahui pasti, namun pada penyakit ini selalu ditemukan adanya peningkatan

permeabilitas kapiler yang mengakibatkan kebocoran plasma, sehingga cairan keluar dari intravaskuler menuju ruang ekstrasvaskuler. Proses ini terjadi akibat respon imun yang timbul secara berlebihan.

2.3.1. Respon Imun Pada Penderita DBD

2.3.1.1. Respon Imun Non Spesifik

Respon imun pada penderita DBD terdiri atas respon imun non spesifik dan spesifik. Pada respon imun non spesifik yang berperan adalah makrofag, komplemen dan trombosit. Selama demam, hitung trombosit mulai menurun dan mencapai nilai terendah pada saat penderita mengalami syok dan meningkat cepat pada saat konvalesen. Trombositopenia umumnya $<100.000/\text{mm}^3$ ditemukan pada hari ke-3 sampai ke-8 (rata-rata hari ke-6).

2.3.1.2. Respon Imun Spesifik

2.3.1.2.1. Respon Imun Humoral

Respon imun spesifik terdiri atas respon imun humoral dan seluler. Pada respon imun humoral yang berperan adalah IgG dan IgM anti Dengue. IgM timbul sekitar 3-4 hari sesudah infeksi virus dan terus meningkat mencapai puncak pada hari ke-15 dan menurun, kemudian menghilang pada hari ke-30 sampai hari ke-60. Sedangkan IgG akan muncul mengikuti IgM dan tetap berada dalam darah dengan kadar rendah. Hal ini terjadi pada infeksi primer. Pada infeksi sekunder IgG naik terlebih dahulu dengan cepat dan diikuti dengan IgM. Menurut Hadinegoro dan Satari (2000:78) IgG pada infeksi primer mulai terdeteksi ada hari ke-14 sedangkan pada infeksi sekunder pada hari ke-2. Virus dengue berikatan dengan IgG spesifik dengue dan membentuk kompleks imun sehingga pada infeksi sekunder mempunyai risiko yang lebih tinggi untuk menderita penyakit yang lebih

berat. Respon imun humoral bekerjasama dengan respon imun non spesifik untuk melisis virus yang disebut *Antibody Dependent Citotoxic Cell (ADCC)*.

Berdasarkan teori *infection enhancing antibody*, sel fagosit (makrofag, monosit dan sel kupfer) membentuk antibodi yang tidak ternetralisir. Pada makrofag yang dilapisi oleh antibodi yang tidak ternetralisir akan mudah terinfeksi. Diduga makrofag yang terinfeksi akan menjadi aktif dan mengeluarkan berbagai substansi inflamasi, sitokin, dan tromboplastin yang mempengaruhi permeabilitas kapiler dan mengaktivasi faktor koagulasi. Semakin banyak makrofag yang terinfeksi maka akan semakin berat penyakitnya (Novriani 2002:47-48).

Penelitian seroepidemiologi yang dilakukan Halstead dkk pada tahun 1960 memperkirakan ada hubungan antara infeksi sekunder dengan peningkatan risiko untuk menderita DBD. Halstead dkk mengajukan sebuah model *antibody dependent enhancement (ADE)* melalui infeksi sekunder, antibodi yang tidak ternetralisir menetap dari infeksi yang didapat sebelumnya mengopsonisasi virus dan meningkatkan pengambilan dan replikasi dalam makrofag. Transfer pasif antibodi anti DENV meningkatkan titer viremia pada primata (bukan manusia) dan koreksi positif antara puncak viremia titer dan beratnya penyakit pada manusia. Saat infeksi dengan serotipe yang berbeda, kompleks virus-antibodi mengawali aktivasi komplemen dan meningkatkan infeksi pada sel monosit. Bentuk kompleks imun ini di dalam tubuh telah dideteksi bersama-sama dengan aktivasi komplemen pada penderita dengan penyakit yang berat (Simasathien&Wataaveeradej 2005: 364).

2.3.1.2.2. Respon Imun Seluler

Berdasarkan gejala DBD dengan masa kritis demam yang pendek dan masa penyembuhan yang cepat dengan tanpa gejala sisa, maka diperkirakan yang menyebabkan

penyakit menjadi berat adalah mediator-mediator kimia seperti pada septik syok (Novriani 2002:47-48).

Sepsis berhubungan dengan migrasi leukosit yang diaktivasi dari aliran darah ke jaringan inflamasi dan bersamaan dengan produksi leukosit di sum-sum tulang yang intensif yang dikeluarkan ke dalam aliran darah sebagai sel leukosit yang baru berdiferensiasi atau sel immatur (Annane et al 2005:65). Ketika leukosit melekat pada endotel, gangguan vaskuler mulai terjadi. Perlekatan ini terjadi karena teraktivasinya endotel, netrofil, dan limfosit, oleh sitokin dan kemokin yang dikeluarkan monosit/makrofag. Pelekatan trombosit oleh matriks sub-endotelial yang merupakan bagian penting dalam hemostasis, ternyata juga dapat terjadi pada leukosit dalam darah dan selanjutnya leukosit juga akan melekat. Netrofil yang merupakan salah satu komponen leukosit dan trombosit masing-masing mengeluarkan faktor-faktor yang saling mengaktifkan satu sama lain. Pada penderita dengan sepsis menunjukkan peningkatan *$\alpha 4$ -integrin-dependent* yang dapat meningkatkan perlekatan sel pada pembuluh darah. Perlekatan-perlekatan ini terjadi mendahului beberapa kelainan klinis salah satunya adalah septik syok (Adams&Nash 1996:27).

Selain neutrofil, limfosit dan monosit juga berperan dalam imunitas seluler. Limfosit yaitu CD4+ dan CD8+ mampu melisis sel monosit yang terinfeksi virus. Monosit yang terinfeksi virus juga menstimulasi *serotype crossreactive CD4+* dan *CD8+ T lymphocytes* menghasilkan IFN γ , IL-2 dan limfokin lainnya. IFN γ selanjutnya meningkatkan virus yang tergantung ADE dengan mengatur kembali Fc γ reseptor pada monosit. IFN γ juga mengaktivasi monosit dan mengatur kembali molekul HLA kelas I dan II. Pengaturan ini mempermudah pengenalan epitop virus oleh CD4+ dan CD8+ limfosit T yang selanjutnya terjadi aktivasi limfosit T dengan melepaskan limfokin dengan kadar yang lebih tinggi. Monosit yang teraktivasi melepaskan faktor-faktor sebagai hasil interaksi dengan limfosit. Siklus ini menghasilkan kadar limfokin seperti IL-2, monokin seperti TNF, mediator kimia

seperti C3a and C5a yang tinggi dalam waktu singkat. Peningkatan kadar ini menginduksi kebocoran plasma, syok, perubahan koagulasi dan manifestasi perdarahan (Soegianto S 2002:50).

Pada penderita DBD ditemukan leukopenia dan trombositopenia. Pada saat demam mulai terjadi pengurangan jumlah leukosit dan netrofil disertai limfositosis relatif. Leukopenia mencapai puncaknya sesaat sebelum demam turun dan normal kembali pada 2-3 hari setelah *defervescence* (demam turun). Penurunan trombosit umumnya mengikuti turunnya leukosit dan mencapai puncaknya bersamaan dengan turunnya demam (Nimmannitya 1999:185).

2.4. DIAGNOSIS

2.4.1. Demam Dengue

Demam timbul mendadak disertai dua atau lebih gejala-gejala yaitu sakit kepala berat, sakit *retro-orbital*, mialgia, arthralgia, *rash*, manifestasi perdarahan, leukopenia, pemeriksaan serologi IgG atau IgM anti dengue positif, dan trombositopenia kadang-kadang dapat terjadi.

2.4.2. Demam Berdarah Dengue

Ditandai dengan adanya demam atau riwayat demam yang timbul mendadak selama 2-7 hari, gangguan perdarahan (tes bendung (*tornuiquet*) positif, ptekie, ekimosis, purpura, perdarahan mukosa, gusi, saluran pencernaan, mimisan dll), trombositopenia (hitung trombosit $\leq 100.000/\text{mm}^3$), adanya kebocoran plasma akibat meningkatnya permeabilitas kapiler ditandai setidaknya satu dari hemokonsentrasi (peningkatan hematokrit $\geq 20\%$ sesuai dengan usia, jenis kelamin dan ras atau nilai hematokrit turun $\geq 20\%$ setelah pemasangan infus), efusi pleura, asites atau hipoproteinemia.

2.4.3. Sindroma Syok Dengue

Terdapat semua tanda-tanda DBD disertai dengan adanya gangguan sirkulasi ditandai dengan adanya nadi yang cepat dan lemah, tekanan nadi <20 mmHg, hipotensi, kulit dingin dan lembab.

2.4.4. Klasifikasi Demam Berdarah Dengue (WHO)

Derajat 1	Terdapat hemokonsentrasi, demam dan salah satu gejala yang tidak spesifik, uji tourniquet positif, trombositopenia dan peningkatan nilai hematokrit.
Derajat 2	Derajat 1 + perdarahan spontan
Derajat 3	Derajat 2 + gangguan sirkulasi, tekanan nadi < 20 mmHg tetapi tekanan sistolik masih normal.
Derajat 4	Ditemukan syok, hipotensi atau tekanan darah tidak terbaca.

(Batra et al 2006:14)

2.5. PEMERIKSAAN LABORATORIUM UNTUK DIAGNOSIS DAN PROGNOSIS

2.5.1. Diagnosis

Uji laboratorium untuk diagnosis meliputi:

1. Isolasi virus
2. Pembuktian adanya antigen virus yang spesifik atau adanya RNA virus dalam serum.

Pengaruh leukopenia..., Yenni Risniati, FKM UI, 2008.

3. Pemeriksaan serologi. Ada beberapa pemeriksaan serologi yang dapat digunakan, diantaranya adalah uji ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) dan uji cepat dalam bentuk kit (*rapid serologic test kits*) ((Hadinegoro&Satari 2002:55).

Interpretasi pemeriksaan ELISA adalah:

	Infeksi primer	Infeksi sekunder
IgM	Positif pada hari ke-5 pada 90% kasus, tetap berada dalam darah selama 90 hari	sama
IgG	Meningkat pada hari ke-5 perlahan selama beberapa minggu dan tetap berada dalam darah bertahun-tahun	Awalnya meningkat cepat untuk beberapa hari selanjutnya tetap dalam titer tertentu.

(Batra et al 2006:14)

Interpretasi pemeriksaan ELISA adalah infeksi sekunder apabila rasio IgM/IgG $\leq 1,09$ dan infeksi primer apabila rasio IgM/IgG $> 1,09$ (Darmowandono W 2006:8-11).

Rapid serologic test kits dapat digunakan untuk mendeteksi antibodi anti dengue IgM dan IgG. Namun akurasi masih meragukan dan tidak dapat digunakan dalam panduan tatalaksana klinik. Pemeriksaan ini hanya dapat digunakan untuk skrining awal (Dublisch & Shah 2007: 5). Walaupun demikian, pemeriksaan ini murah dan hasilnya dapat dibaca hanya dalam beberapa menit. Penilaian hasil pemeriksaan ini adalah infeksi primer bila hanya IgM yang positif dan infeksi sekunder bila IgM dan IgG positif (Tantracheewathorn & Tantracheewathorn 2007: 273).

2.5.2. Prognosis

Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan adalah:

1. *Complete blood count* / pemeriksaan darah lengkap (*CBC/DL*) termasuk hitung leukosit, trombosit, dan hematokrit.
2. Rontgen thorax *right lateral decubitus* atau USG (untuk melihat efusi pleura dan asites).
3. Pemeriksaan rutin lainnya termasuk malaria untuk daerah endemik malaria.
4. Tes lainnya yang dianggap penting seperti albumin serum, pemeriksaan fungsi hati dan elektrolit.

Waktu dan frekuensi pemeriksaan:

Biasanya sebelum hari ke-3 demam, tidak ada perubahan dalam hasil laboratorium. Jadi tidak ada pemeriksaan lab yang perlu dilakukan sebelum sakit pada hari ke-3, jika tidak ada indikasi lain misalnya perdarahan. Tetapi hitung leukosit, trombosit, dan hematokrit, setidaknya dilakukan setiap hari. Hitung leukosit sangat penting dalam menentukan prognosis pada fase-fase awal infeksi. Leukopenia ($<5000 \text{ sel/mm}^3$) merupakan pertanda bahwa dalam 24 jam demam akan turun dan pasien akan masuk dalam masa kritis (*Ministry General of Health and Family Welfare Bangladesh and WHO 2000:9*).

2.6. PENATALAKSANAAN

Apabila penderita datang dengan gejala demam maka diberikan antipiretik yaitu parasetamol (asetaminofen), jangan memberikan aspirin atau ibuprofen karena dapat menimbulkan perdarahan atau gangguan pencernaan. Pada saat demam turun akan dapat terjadi 2 fenomena yang dapat membawa penderita masuk dalam kondisi kritis, yang bila tidak ditangani dengan benar dapat menyebabkan kematian. Pada kondisi kritis terjadi gangguan hemostatik berupa penurunan jumlah dan kualitas trombosit, gangguan

pembekuan darah dan kebocoran plasma sebagai akibat meningkatnya permeabilitas kapiler. Untuk mengatasi kebocoran plasma maka kebutuhan cairan harus terpenuhi. Pemberian cairan dapat diberikan per oral, atau melalui infus bila penderita tidak bisa minum karena muntah atau demam terlalu tinggi. Cairan infus yang diberikan berupa kristaloid rumatan menurut rumus *holliday segar* yaitu:

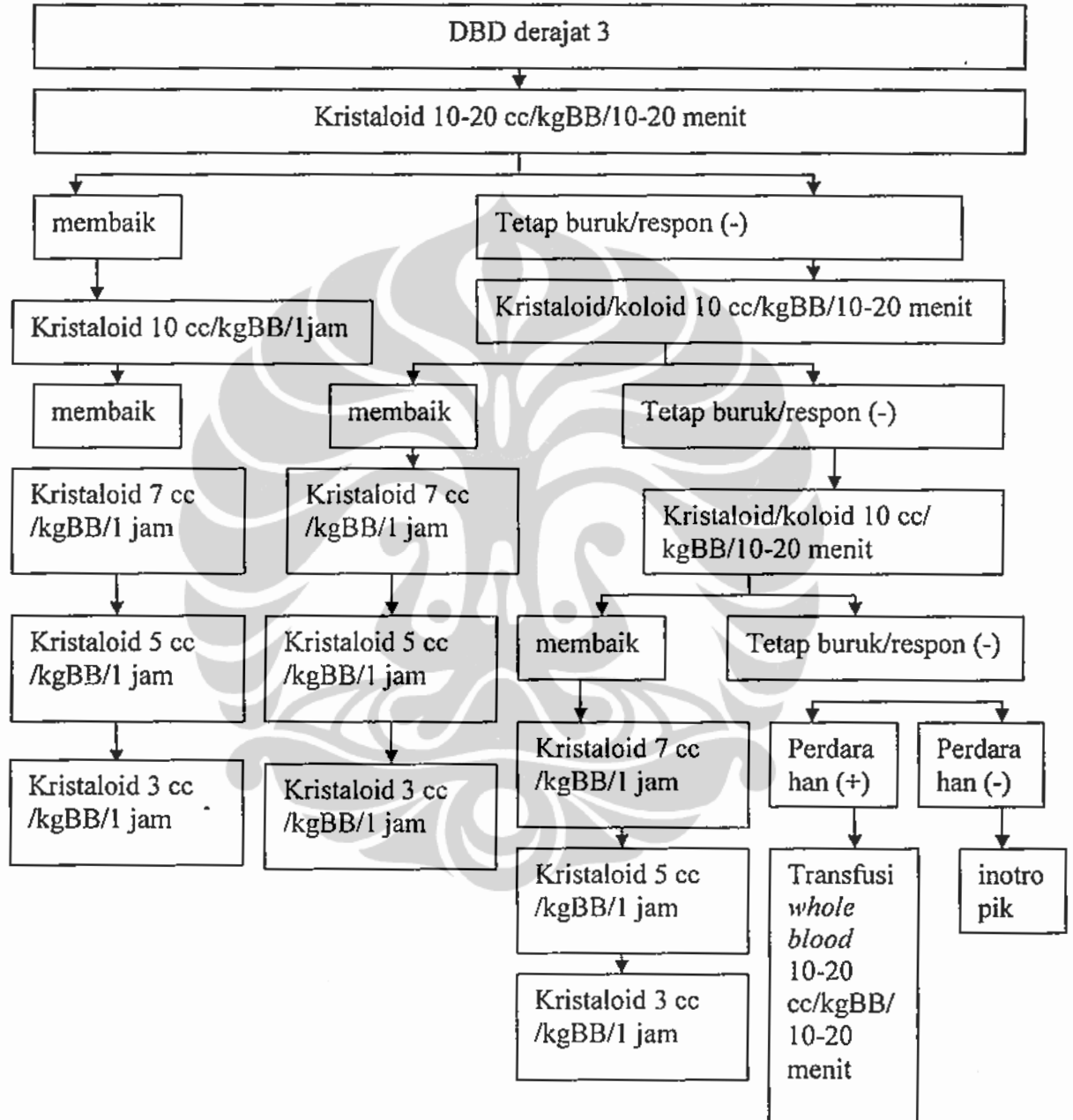
Berat Badan	Cairan rumatan/24 jam
< 10 kg	100 cc/ kgBB
10-20 kg	1000 cc + 50 cc/ kgBB >10 kg
> 20 kg	1500 cc + 20 cc/ kgBB > 20 kg

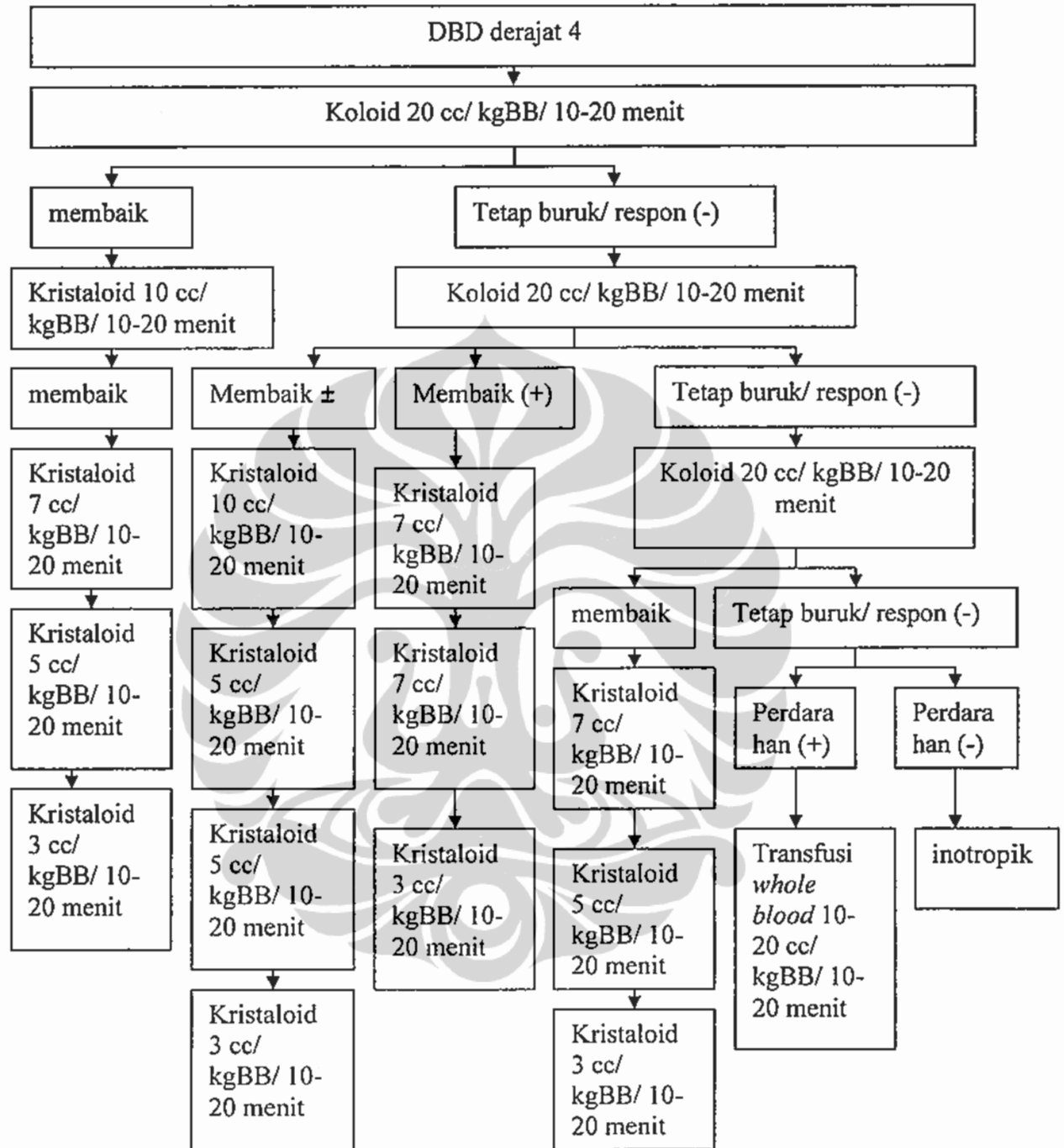
Setiap kenaikan suhu tubuh 1°C cairan ditambah sebanyak 12% dari kebutuhan rumatan.

Tujuan pemberian cairan infus agar volume dalam pembuluh darah cukup untuk mempertahankan sirkulasi yang efektif selama periode kebocoran plasma dan harus dipantau dengan baik (Darmowandono W 2006:8-11). Oleh karena kecepatan perembesan plasma tidak konstan (perembesan terjadi lebih cepat pada saat suhu turun) maka volume cairan pengganti harus disesuaikan dengan kecepatan dan kehilangan plasma yang dapat diketahui dari pemantauan hematokrit. Pemberian cairan yang berlebihan akan menyebabkan edema paru.

Pada penderita SSD, pengobatan yang paling utama adalah mengganti kekurangan volume plasma. Pengobatan awal dengan memberikan cairan kristaloid 20 ml/kgBB selama 30 menit. Apabila syok belum teratasi atau gejala klinis memburuk cairan diganti dengan koloid 10-20 ml/kgBB/jam dengan jumlah maksimal 30 ml/kgBB. Apabila syok masih menetap dan kadar hematokrit turun segera berikan transfusi. Bila kondisi membaik kembali berikan kristaloid dengan tetesan dikurangi secara bertahap (Hadinegoro&Satari 2002:110-111).

Pemberian cairan infus pada penderita SSD (DBD derajat 3 dan 4) dapat dilihat pada algoritme berikut:





2.7. FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI TERJADINYA SSD PADA PENDERITA DBD

2.7.1. Leukopenia

Leukosit yang bermigrasi dari pembuluh darah dan melekat pada endotel berpotensi menimbulkan syok. Interaksi leukosit-endotel ini dapat menimbulkan suatu keadaan yang tidak diinginkan, proses inflamasi yang abnormal dan menimbulkan syok (Novriani 2002:48). Pada syok dapat terjadi leukositosis (jumlah leukosit $>12.000/\text{mm}^3$) atau leukopenia (jumlah leukosit $<3500/\text{mm}^3$) (Lin et al 1993:847). Pada demam berdarah dengue umumnya terjadi leukopenia. Pedoman WHO di Banglades menyatakan bila leukosit $<5000/\text{mm}^3$ dapat dipastikan dalam 24 jam penderita akan masuk dalam masa kritis. Maka dengan diketahuinya leukosit sebagai faktor prognosis penderita DBD maka, para klinisi akan dapat memprediksi perjalanan penyakit DBD dengan lebih baik dan memberikan tatalaksana yang lebih tepat.

2.7.2. Ras

Hubungan ras dengan dengue telah diamati cukup lama. Dalam beberapa penelitian ditemukan bahwa ras Kulit Putih dan Negro memiliki risiko yang sama untuk terkena penyakit dengue, namun ras kulit putih lebih mudah mengalami penyakit yang berat. Di Asia ditemukan ras Cina berisiko 3 kali mengalami penyakit yang berat dibanding ras Melayu dan 1,7 kali dibandingkan orang India (Safir&Schimmer 2005:3).

2.7.3. Jenis Kelamin

Perbedaan angka morbiditas laki-laki dan perempuan pada penyakit ini cukup besar. Penelitian pada saat epidemi di Singapura dan India didapatkan perbedaan jenis kelamin antara penderita DBD laki-laki dan perempuan hampir 2 kali lipat. Di Singapura risiko menderita DBD pada laki-laki dan perempuan 1,9:1, sedangkan di kota Delhi (India) 1:0,57. Sebuah penelitian berbasis rumah sakit yang dilakukan oleh Wali (Delhi, India)

didapatkan perbedaan jenis kelamin cukup besar antara penderita SSD laki-laki dan perempuan yaitu 2,5:1. (Safir&Schimmer 2005:3).

2.7.4. Obesitas

Pada anak dengan obesitas mempunyai risiko mengalami SSD akan lebih besar. Penelitian yang dilakukan Pichainarong et al menyatakan dua hal yang berhubungan dengan beratnya penyakit dengue adalah obesitas (OR=3,0, IK 95%=1,20-7,48) dan infeksi virus dengue serotipe 2 (OR=4,94, IK 95%=2,57-9,47).

2.7.5. Usia

DBD merupakan penyakit yang sering ditemukan pada anak yang dirawat di Asia Tenggara. Namun penyakit yang berat lebih sering ditemukan pada anak yang berusia lebih tua. Suatu penelitian di Bangladesh pada saat wabah tahun 2000 melaporkan semua kematian terjadi pada anak berusia lebih dari 5 tahun. Kabilan et al (2005:921) dalam penelitiannya di Chennai India mendapatkan dari 34 orang anak berusia 0-15 tahun, ternyata SSD pada anak <1 tahun sebanyak 4 orang (11,8%), 1-5 tahun sebanyak 9 orang (26,4%) dan 6-15 tahun sebanyak 21 orang (61,8%) (Kabilan et al 2001:919). Penelitian yang dilakukan oleh Wichman et al (2004:1024) mendapatkan infeksi yang lebih berat dialami oleh anak yang lebih tua dengan median usia penderita SSD adalah 8 tahun.

2.7.6. Trombositopenia

Trombositopenia merupakan salah satu hal yang harus ada dalam mendiagnosis DBD. Selama demam, hitung trombosit mulai menurun dan mencapai nilai terendah pada saat penderita mengalami syok dan meningkat cepat pada saat konvalesen. Penelitian kohort retrospektif yang dilakukan oleh Dewi, Tumbelaka dan Sjarif tahun 2006 menemukan bahwa dari penderita SSD ternyata 75% yang mengalami trombositopenia. Penderita DBD yang mengalami trombositopenia (trombosit < 50000) mempunyai risiko 4,4 kali lebih besar untuk menderita SSD dibandingkan dengan penderita dengan trombosit \geq 50000 (RR

= 4,4 ; 95%CI = 1,9-9,8 ; *p-value* = <0,001). Trombositopenia terjadi akibat produksi menurun dan peningkatan destruksi trombosit.

2.7.7. Peningkatan nilai hematokrit

Nilai hematokrit umumnya meningkat pada hari ke-3 dan makin meningkat sesuai dengan perjalanan penyakit DBD. Peningkatan nilai hematokrit ini merupakan manifestasi dari kebocoran plasma yang terjadi akibat peningkatan permeabilitas kapiler. Semakin tinggi nilai hematokrit, semakin banyak plasma yang keluar dari pembuluh darah, sehingga risiko untuk mengalami syok menjadi lebih besar (Hadinegoro&Satari 2002:20-21).

2.7.8. Obat-obatan

Pada penderita DBD terjadi demam tinggi yang memerlukan antipiretik. Antipiretik golongan aspirin dan ibuprofen tidak dianjurkan diberikan, karena dapat menimbulkan perdarahan dan gangguan pencernaan. Perdarahan ini dapat memicu timbulnya SSD. Maka antipiretik yang dianjurkan adalah golongan asetaminofen (parasetamol) (Darmowandono W 2006:8).

2.7.9. Respons imun humoral (infeksi sekunder)

Respon imun spesifik terdiri atas respon imun humoral dan seluler. Pada respon imun humoral yang berperan adalah Ig G dan IgM anti Dengue. Pada infeksi primer, IgM timbul sekitar 3-4 hari paska infeksi virus dan terus meningkat mencapai puncak pada hari ke-15 dan menurun kemudian hilang pada hari ke-30 sampai hari ke-60. Sedangkan IgG akan muncul mengikuti IgM. Pada infeksi primer IgG mulai terdeteksi pada hari ke-14 sedangkan pada infeksi sekunder pada hari ke-2 dan tetap berada dalam darah dengan kadar rendah. Pada infeksi sekunder, IgG naik terlebih dahulu dengan cepat kemudian diikuti dengan IgM. Virus dengue berikatan dengan IgG spesifik dengue dan membentuk kompleks imun (Batra et al 2006:13-15).

2.7.10. Virulensi virus (serotipe virus dengue)

Pengaruh leukopenia..., Yenni Risniati, FKM UI, 2008.

Dari berbagai serotipe virus mempunyai virulensi yang berbeda-beda. Hal ini disebabkan oleh adanya perbedaan susunan protein antigen virus. Ada 4 serotipe virus dengue yaitu DEN 1-4. DEN 1, 2 dan 3 berpotensi menimbulkan penyakit yang berat., dan gejala yang ditimbulkan oleh DEN 4 lebih ringan (Hadinegoro&Satari 2000:33-34).

2.7.11. Perdarahan

Perdarahan dapat hanya berupa ptekie, ekimosis, purpura dan perdarahan masif seperti epitaksis, perdarahan gusi, dan perdarahan saluran pencernaan. Penelitian yang dilakukan oleh Tantracheewathorn pada tahun 2007 didapatkan hubungan perdarahan dan SSD (p-0,08, OR=5,1, IK 95%=1,5-17,1). Perdarahan yang dimaksud berupa epistaksis, perdarahan gusi, melena, dan hematemesis.

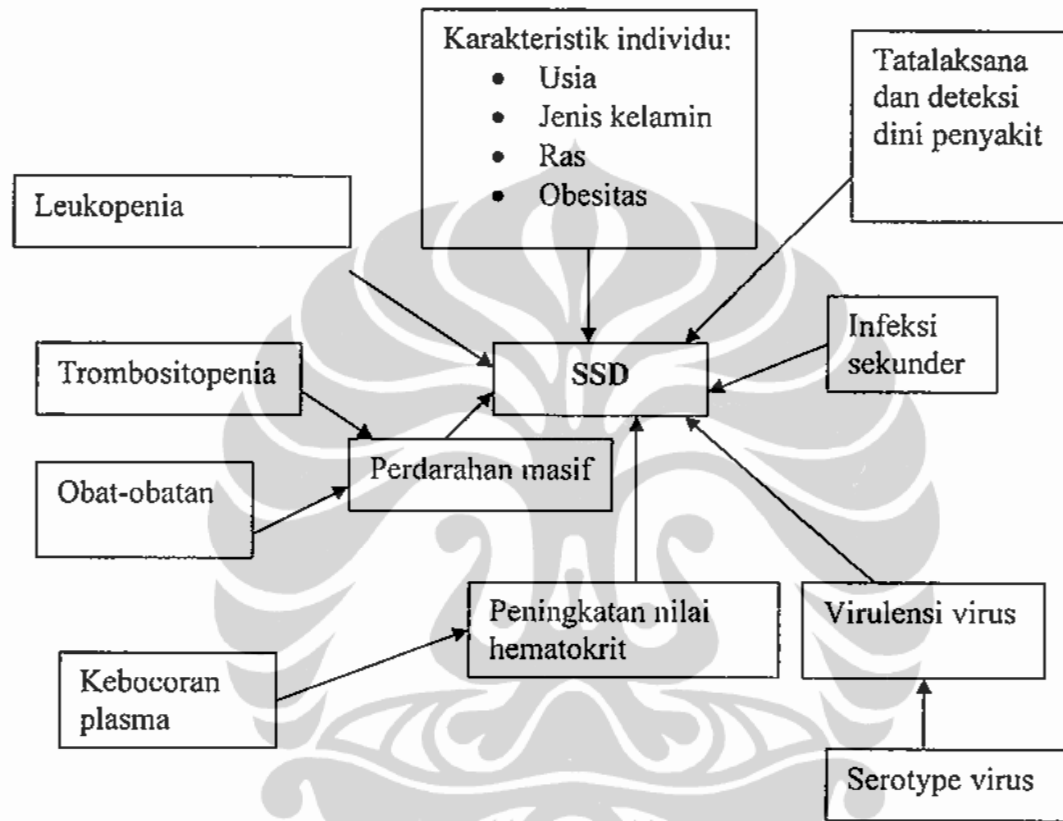
2.7.12. Tatalaksana dan Deteksi Dini Penyakit

Dalam strategi untuk menurunkan angka mortalitas dan morbiditas DBD peran sektor kesehatan mencakup dua area yaitu deteksi dini (termasuk didalamnya adalah *care-seeking behaviour change* dan *surveilen*) dan pengembangan tatalaksana pasien. Adanya angka kematian yang lebih dari 1% mungkin disebabkan oleh perawatan yang kurang baik, keterlambatan diagnosis, dan keterlambatan mencapai sarana kesehatan (rumah sakit). Sebuah penelitian berbasis rumah sakit di Delhi mendapatkan bahwa mortalitas yang rendah pada penderita yang berobat lebih cepat ke rumah sakit. Penelitian di Filipina juga mendapatkan hubungan yang kuat antara keterlambatan berobat dengan mortalitas pada penderita DBD.

Jarak yang pendek antara terjadinya perdarahan dan kematian terutama pada anak-anak yang lebih kecil yang memerlukan intervensi medis yang cepat dan tepat merupakan faktor penting pada kesintasan penderita. Diagnosis cepat pada pasien DBD/SSD dapat menjamin ketersediaan waktu bagi penderita untuk mendapatkan pengobatan yang efektif (Sapir & Schimmer 2005:7).

2.8. KERANGKA TEORI

Gambar 2.4: Kerangka Teori



BAB III

KERANGKA KONSEP

3.1. KERANGKA KONSEP

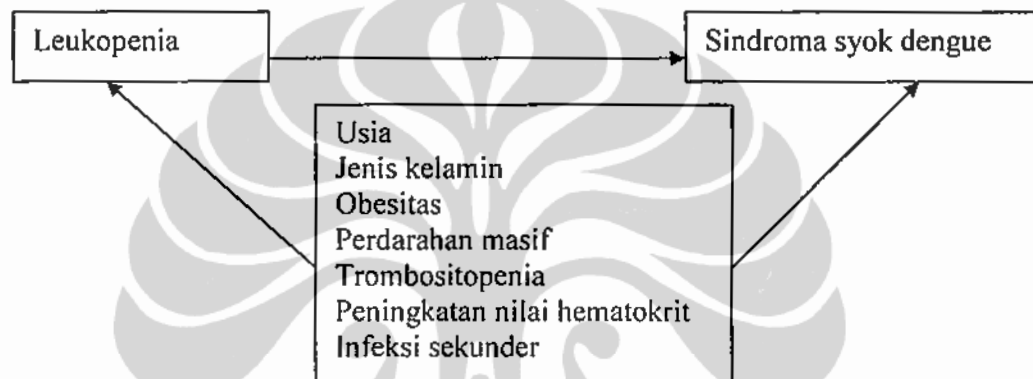
Pada penelitian ini dilakukan analisis pengaruh Leukopenia terhadap Sindroma Syok Dengue pada penderita DBD yang berobat di RSPI-SS. Kerangka konsep berikut dikembangkan berdasarkan tinjauan pustaka dan kerangka teori pada bab sebelumnya. Yang menjadi variabel dependen adalah sindroma syok dengue dengan variabel independen leukopenia. Sedangkan konfounding pada penelitian ini adalah usia, jenis kelamin, obesitas, perdarahan masif, trombositopenia, peningkatan nilai hematokrit dan infeksi sekunder.

Beberapa faktor seperti virulensi virus, ras, obat-obatan, tatalaksana penderita dan deteksi dini tidak dimasukkan dalam kerangka teori karena berbagai faktor antara lain:

- Faktor virulensi, tidak merupakan hal yang rutin diperiksa sehingga tidak terdapat dalam rekam medis
- Faktor ras, di Indonesia khususnya di Jakarta memiliki ras yang hampir homogen
- Faktor obat-obatan, khusus untuk penderita DBD di RSPI-SS sudah mempunyai standar obat demam yaitu parasetamol.
- Faktor tatalaksana penderita, pada penelitian ini populasi diambil hanya dari satu rumah sakit yaitu RSPI-SS, sehingga dalam melakukan tatalaksana penderita, dianggap para klinisi menggunakan panduan yang sama sehingga hampir homogen.

- Faktor deteksi dini (termasuk didalamnya *care-seeking behaviour* dan *surveilen*) tidak dapat dinilai karena keterbatasan data yang ada.

Maka kerangka konsep penelitian ini adalah:



Gambar 3.1: Kerangka konsep

3.2. VARIABEL DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.2.1. Variabel Utama dan Definisinya

3.2.1.1. Sindroma Syok Dengue

Definisi : DBD derajat 3 dan 4 yang meliputi gejala-gejala DBD disertai satu atau lebih tanda-tanda kegagalan sirkulasi yaitu hipotensi, akral dingin, nadi cepat dan lemah serta tekanan nadi ≤ 20 mmHg atau dinyatakan positif syok oleh dokter yang memeriksa.

Cara ukur : Observasi dari rekam medis

Alat ukur : Formulir penelitian

Hasil ukur : 0 = tidak mengalami SSD 1 = mengalami SSD

Skala ukur : Data nominal

3.2.1.2. Leukopenia

Definisi : Adalah apabila dalam observasi laboratorium penderita pernah mengalami leukopeni yaitu jumlah leukosit (sel darah putih) $<3.500/mm^3$.

Cara ukur : Observasi dari rekam medis

Alat ukur : Formulir penelitian

Hasil ukur : jumlah leukosit dalam jumlah $/mm^3$ dan dalam analisis akan digolongkan menjadi $<3.500/mm^3$ dan $\geq 3.500/mm^3$ dinilai dari jumlah leukosit terendah yang tertera dalam pemeriksaan laboratorium berkala.

Skala ukur : Data numerik skala ratio diubah menjadi data katagorikal ordinal.

3.2.2. Variabel Lainnya/Konfounding dan Definisinya

3.2.2.1. Usia

Definisi : Berapa lama seseorang telah menjalani hidup terhitung sejak lahir sampai tanggal dirawat dimulai dalam tahun-bulan-hari kemudian digolongkan menjadi ≤ 8 tahun dan $>8-15$ tahun.

Cara ukur : Observasi dari rekam medis

Alat ukur : Formulir penelitian

Hasil ukur : Usia dalam tahun-bulan-hari dibagi menjadi kelompok ≤ 8 tahun dan $>8-15$ tahun.

Skala ukur : Data numerik skala ratio diubah menjadi skala ordinal

3.2.2.2. Jenis Kelamin

Definisi : adalah ciri-ciri fisik yang dimiliki pasien sejak lahir berdasarkan catatan jenis kelamin dari rekam medis

Cara ukur : observasi catatan jenis kelamin dari rekam medis

Alat ukur : formulir penelitian

Hasil ukur : 0 = Perempuan 1 = Laki-laki

Skala : nominal

3.2.2.3. Obesitas

Definisi : Hasil pengkategorian dengan menggunakan grafik berat badan menurut usia CDC (*Communicable Disease Control*). Dinyatakan obesitas bila berat badan terletak lebih dari persentil 95 dalam grafik.

Cara ukur : Observasi dari rekam medis

Alat ukur : Formulir penelitian

Hasil ukur : Berat badan lebih dari persentil 95 (obes) dan kurang dari dan sama dengan persentil 95 (normal)

skala ukur : Data katagorik ordinal

3.2.2.4. Perdarahan masif

Definisi : Terdapatnya manifestasi perdarahan baik perdarahan ringan berupa ptekie, ekimosis maupun perdarahan masif seperti epistaksis, purpura, perdarahan gusi, melena dan hematemesis.

Cara ukur : Observasi dari rekam medis

Alat ukur : Formulir penelitian

Hasil ukur : Perdarahan masif bila terdapat purpura, epistaksis, perdarahan

gusi, melena dan hematemesis. Bila tidak ada perdarahan atau ada ptekie dan ekimosis dinyatakan tidak ada perdarahan masif.

Skala ukur : 0 = tidak ada perdarahan masif
1 = ada perdarahan masif

3.2.2.5. Trombositopenia

Definisi : Apabila dalam observasi laboratorium penderita pernah mengalami trombositopenia yaitu jumlah trombosit $<50.000/\text{mm}^3$.

Cara ukur : Observasi dari rekam medis

Alat ukur : Formulir penelitian

Hasil ukur : jumlah trombosit dalam jumlah $/\text{mm}^3$ dalam analisis digolongkan menjadi $\leq 50.000/\text{mm}^3$ dan $>50.000/\text{mm}^3$ dinilai dari jumlah trombosit terendah yang tertera dalam pemeriksaan laboratorium berkala.

Skala ukur : Data numerik skala ratio diubah menjadi data katagorikal ordinal.

3.2.2.6. Peningkatan Nilai Hematokrit

Definisi : Apabila dalam observasi laboratorium penderita mengalami penurunan nilai hematokrit $>20\%$ setelah mendapatkan cairan intravena (infus)

Cara ukur : Observasi dari rekam medis

Alat ukur : Formulir penelitian

Hasil ukur : Nilai hematokrit $>20\%$ dihitung dari (nilai hematokrit tertinggi-nilai hematokrit pulang)/nilai hematokrit pulang x 100%..

Skala ukur : Data katagorikal ordinal.

3.2.2.7. Infeksi sekunder

Definisi : Yaitu didapatkan kadar antibodi IgG dan IgM yang meningkat pada saat yang hampir bersamaan yang didapat dari pemeriksaan serologi pada formulir hasil laboratorium.

Cara ukur : Observasi dari rekam medis

Alat ukur : Formulir penelitian

Hasil ukur : Meningkatnya kadar antibodi IgG dan IgM menunjukkan adanya infeksi sekunder, sedangkan jika hanya IgM yang meningkat tanpa disertai peningkatan IgG menunjukkan infeksi yang dialami adalah infeksi primer.

Skala ukur : Data katagorikal nominal

3.3. HIPOTESIS

Hipotesis alternatif pada penelitian ini adalah:

Terdapat pengaruh leukopenia terhadap SSD pada penderita DBD yang dirawat di RSPI-SS setelah dikendalikan dengan faktor usia, jenis kelamin, obesitas, perdarahan, trombositopenia, peningkatan nilai hematokrit dan infeksi sekunder.

3.4. TUJUAN

3.4.1. Tujuan umum : Menilai kekuatan hubungan leukopenia sebagai faktor prognosis untuk SSD pada penderita DBD yang dirawat di RSPI-SS setelah

dikendalikan dengan faktor usia, jenis kelamin, obesitas, perdarahan, trombositopenia, peningkatan nilai hematokrit dan infeksi sekunder.

3.4.2. Tujuan khusus :

1. Untuk mengetahui kekuatan hubungan antara leukopenia terhadap SSD.
2. Untuk mengetahui kekuatan hubungan faktor-faktor independen terhadap SSD.
3. Untuk mengetahui kekuatan hubungan leukopenia terhadap SSD setelah dikendalikan dengan faktor usia, jenis kelamin, obesitas, perdarahan, trombositopenia, peningkatan nilai hematokrit dan infeksi sekunder.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. DESAIN PENELITIAN

Desain penelitian ini adalah kasus-kontrol (retrospektif) yaitu penelitian yang dimulai dari identifikasi orang dengan penyakit (SSD) dan kontrol berasal dari orang yang tidak mempunyai penyakit (SSD). Desain ini digunakan karena angka insidens SSD bila diberikan pengobatan adalah cukup kecil yaitu 1-5%. Populasi penelitian ini berasal dari penderita sindroma syok dengue dan demam berdarah dengue yang berusia kurang dari 15 tahun dirawat di RSPI-SS.

4.2. POPULASI DAN SAMPEL

4.2.1. Populasi

Sumber : semua penderita demam berdarah dengue berusia kurang dari 15 tahun yang dirawat di RSPI-SS mulai Januari 2006-April 2008 yang mempunyai

catatan rekam medis yang lengkap (semua variabel dalam formulir penelitian terdapat dalam catatan rekam medis).

Penelitian : kasus : semua pasien demam berdarah dengue derajat 3 dan 4 usia kurang dari 15 tahun yang berobat di RSPI-SS mulai Januari 2006- April 2008 yang mempunyai catatan rekam medis yang lengkap.

kontrol: pasien demam berdarah dengue derajat 1 dan 2 berusia kurang

dari 15 tahun yang berobat di RSPI-SS mulai Januari 2006- April 2008 yang mempunyai catatan rekam medis yang lengkap dan dipilih dengan menggunakan *simple random sampling*.

4.2.2. Sampel

Perhitungan sampel pada penelitian ini menggunakan rumus besar sampel untuk uji hipotesis beda proporsi (Kelsey et al 1996)

$$n = ((Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \hat{p}(1-\hat{p})(r+1)) / ((d^*)^2 r)$$

$$\hat{p} = (p_1 + r p_0) / (1+r) = (0,74 + 2,68 \times 0,9) / (1+2,68) = 0,84$$

d^* = bukan nilai nol perbedaan proporsi

menurut *Risk Factors of Dengue Shock Syndrome in Children* (Tantracheewathorn & Tantracheewathorn, Thailand 2007):

p_0 = proporsi kontrol yang terpajan

$$= 0,9$$

p_1 = proporsi kasus yang terpajan

$$= 0,74$$

$$r = OR = 2,68$$

$$d^* = (p_0 - p_1) = (0,9 - 0,74) = 0,16$$

$(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2$ pada nilai $\alpha = 0,05$ dan $\beta = 0,2$ adalah 7,849

$$\text{Maka } n = (7,849 \times 0,84 \times 0,16 \times 3,68) / ((0,9 - 0,74)^2 \times 2,68) = 56,58 \approx 57$$

$$n_1 = n_2 = 57 + 57 = 114$$

Berdasarkan perhitungan jumlah sampel dari jenis variabel leukopenia yang ada referensinya (karena pernah dilakukan penelitian sebelumnya) maka jumlah kasus minimal 57 dan kontrol minimal 57 sehingga sampel yang diperlukan adalah 114 untuk

kasus:kontrol=1:1. Pada penelitian ini jumlah sampel minimal yang diambil menggunakan perbandingan kasus:kontrol=1:2 dengan perhitungan seperti tertera pada tabel 4.1.

Tabel 4.1. Perhitungan jumlah sampel yang diperlukan:

Kasus : kontrol	n	
	kasus	Kontrol
1 : 1	57	57
1:2	43	86
1:3	38	114
1:4	36	144

Perhitungan menggunakan rumus kontrol berganda dalam buku Aplikasi Metode Kasus Kontrol Prof. Dr. Bastaman Basuki yaitu:

$$n' = \frac{(c+1)n}{2c}$$

n' = jumlah kasus setelah dihitung dengan rumus kontrol berganda

c = jumlah kontrol per-kasus berganda

n = jumlah kasus awal sebelum dihitung dengan rumus kontrol berganda

Jumlah total sampel yang diambil adalah semua penderita demam berdarah dengue derajat 3 dan 4 untuk kasus dan untuk kontrol adalah penderita demam berdarah dengue derajat 1 dan 2 yang dipilih dengan menggunakan *simple random sampling*.

4.3. INSTRUMEN PENGUMPULAN DATA

Template formulir penelitian dikembangkan berdasarkan catatan yang ada dalam rekam medis. Variabel-variabel yang diambil berupa data mengenai Sindroma syok dengue, leukopenia, usia, jenis kelamin, obesitas, perdarahan masif, trombositopenia, peningkatan nilai hematokrit dan infeksi sekunder.

4.4. LOKASI

Ruang perawatan Melati (bangsal anak) RSPI. Prof. Dr. Sulianti Saroso, Jl. Baru Sunter Permai Raya Jakarta Utara.

4.5. WAKTU

Penelitian ini dilakukan selama 4 minggu (April-Mei 2008).

4.6. TATA CARA PENGUMPULAN DATA

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder yang terdiri dari data kasus dan kontrol berdasarkan terjadinya derajat keparahan penyakit. Pengumpulan data dilaksanakan dengan mengumpulkan rekam medis kasus dan kontrol terpilih dan memindahkan variabel yang diperlukan ke formulir penelitian. Setiap kasus akan dipasangkan dengan kontrol yang dirawat pada bulan yang sama. Pengumpulan data dilakukan oleh peneliti sendiri.

4.7. TEKNIK DAN ANALISIS DATA

Setelah data terkumpul selanjutnya diolah dengan menggunakan komputer. Sebelum diolah dilakukan proses *editing* dan *coding* pada data yang telah dikumpulkan. *Editing* dilakukan untuk memastikan data yang terkumpul sudah lengkap dan kesalahan pada data sudah dikoreksi. Pada proses ini dipastikan bahwa tidak ada data yang hilang (*missing data*), inkonsistensi data dan masalah-masalah lain yang dapat diperbaiki. Proses *editing* ini dilakukan segera setelah data terkumpul. Setelah dilakukan *editing* selanjutnya dilakukan *coding*. *Coding* merupakan pemberian kode angka pada setiap variabel yang terkumpul pada formulir penelitian. Proses ini dimaksudkan untuk mempermudah pada saat memasukkan dalam komputer dan saat analisis.

Setelah dilakukan proses *editing* dan *coding* kemudian dilakukan pemasukan data dari formulir penelitian ke dalam komputer dengan menggunakan Epi-data 3. Seluruh data diikutsertakan ke dalam proses analisis. Data diolah dengan STATA versi 7,0.

Analisis data dilakukan dengan langkah-langkah analisis bertahap, yaitu analisis deskriptif, analisis univariat (bivariat) dan analisis multivariat.

4.7.1. Analisis Deskriptif

Analisis deskriptif bertujuan untuk memperoleh gambaran distribusi frekuensi berbagai variabel yang diteliti. Dengan melihat distribusi frekuensi, dapat diketahui deskripsi masing-masing variabel dalam penelitian ini. Untuk data-data katagorik akan ditampilkan dalam bentuk persen dan data-data numerik ditampilkan dalam nilai rata-rata \pm SD, median dan minimum-maksimum.

4.7.2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk melihat perbedaan antara kedua grup yaitu grup independen dan grup dependen, sehingga didapatkan karakteristik *baseline* serta untuk

melihat seberapa kuat hubungan antara variabel independen utama dan variabel independen lainnya dengan variabel dependen.. Data-data katagorik dianalisis dengan menggunakan tes kemaknaan *chi-square* (χ^2) dan data-data numerik dianalisis menggunakan *t-test*, faktor risiko leukopenia serta konfounding yang mempunyai tes kemaknaan kurang dari 0,25 ($p < 0,25$) dianalisis lebih lanjut.

4.7.3. Analisis Multivariat

Analisis multivariat dilakukan setelah seluruh variabel independen dianalisis secara univariat (bivariat) dan secara substansi atau statistik mempunyai hubungan yang signifikan terhadap variabel dependennya ($p < 0,25$). Teknik memilih variabel menggunakan seleksi *stepwise forward selection* yaitu dimulai dengan tanpa variabel, variabel independen utama dan variabel konfounding dengan nilai p terkecil dimasukkan terlebih dahulu dalam model. Analisis multivariat dilakukan untuk melihat keeratan hubungan variabel dependen dengan variabel independen dengan mengendalikan variabel konfounding, sehingga hasil yang diperoleh adalah nilai murni (*OR_{adjusted}*). Analisis untuk menggambarkan hubungan antara jumlah leukosit dengan konfounding digunakan tes Mantel-Haenzel dan *multiple logistic regresions*. Hasil analisis akan ditampilkan dalam *Crude Odds Ratio (OR)*, *adjusted OR* dan interval kepercayaan 95% (95%CI). Nilai $p < 0,05$ menyatakan hubungan yang signifikan.

4.8. ETIKA PENELITIAN

Proposal penelitian diajukan kepada Direktur RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso untuk mendapat persetujuan.

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1. PELAKSANAAN PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk menilai pengaruh leukopenia terhadap SSD pada penderita DBD yang dirawat di RSPI-SS antara bulan Januari 2006-April 2008. Dalam penelitian ini kami menelusuri penderita dengan SSD dan DBD pada buku register ruang perawatan anak RSPI-SS (Ruang Melati) dan ICU. Dari penelusuran tersebut ditemukan 609 penderita yang dirawat dengan rincian 65 penderita SSD, 447 penderita DBD tanpa komplikasi, 65 penderita DBD + demam typhoid/ paratyphoid, dan 32 penderita bukan DBD/SSD. Penderita bukan DBD/ SSD dikeluarkan dari populasi penelitian.

Semua penderita SSD dijadikan calon kasus. Setelah didapatkan calon kasus, kemudian kami memilih catatan rekam medis penderita dan memilah rekam medis yang lengkap dan tidak lengkap. Dari 65 penderita SSD hanya 43 penderita masuk ke dalam sampel penelitian sedangkan 22 penderita SSD lainnya tidak memenuhi kriteria inklusi karena data tidak lengkap (karena tidak memiliki data pemeriksaan laboratorium).

Kontrol dipilih dari 447 penderita DBD tanpa komplikasi dan 65 penderita DBD + demam typhoid dengan menggunakan *simple random sampling*, sesuai dengan perhitungan sampel minimal dengan perbandingan kasus: kontrol =1:2, didapatkan 86 kontrol. Setelah dihitung dengan jumlah kasus 43 dan kontrol 86, $Z_{\alpha/2}=0,05$, $p_0=0,4419$, $p_1=0,688$ *power* penelitian ini > 99,4%.

Dari jumlah sampel yang terpilih, didapatkan penderita dengan DBD derajat 1 dan 2 berjumlah 44 (34,11%) dan 42 (32,56%) sedangkan penderita dengan derajat 3 dan 4

(SSD) berjumlah 19 (14,73%) dan 24 (18,60%). Sehingga didapatkan kasus (DBD derajat 3 dan 4) sebanyak 43 (33,33%) dan kontrol (DBD derajat 1 dan 2) sebanyak 86 (66,67%).

5.2. ANALISIS BIVARIAT

Analisis bivariat dalam penelitian ini digunakan untuk melihat pengaruh masing-masing variabel independen utama leukopenia dan variabel lainnya yaitu trombositopenia, peningkatan nilai hematokrit, infeksi sekunder, perdarahan masif, status gizi, usia dan jenis kelamin terhadap variabel dependen SSD serta menentukan kandidat variabel yang akan masuk dalam analisis multivariat. Adapun hasil uji statistik akan ditampilkan dalam Tabel 5.2.1. dan 5.2.2.

Tabel 5.2.1. Hasil Uji Bivariat Variabel Independen berkaitan pemeriksaan laboratorium dengan SSD pada Penderita DBD yang Dirawat di RSPI-SS Januari 2006 – April 2008

Variabel	SSD (%) (N=43)	DBD (%) N (86)	<i>p-value</i>	<i>OR_c</i> (95% CI)
Jumlah Leukosit				
< 3.500/mm ³	27 (62,79)	38 (44,19)	0,047	2,13 (1,01-4,50)
≥ 3.500/mm ³	16 (37,21)	48 (55,81)		1,00 (referens)
Jumlah Trombosit				
≤ 50.000	22 (51,16)	28 (32,56)	0,042	2,17 (1,03-4,57)
> 50.000	21 (48,84)	58 (67,44)		1,00 (referens)
Peningkatan nilai hematokrit				
>20%	31 (72,09)	32 (37,21)	0,000	4,36 (2,01-9,46)
≤20%	12 (27,91)	54 (62,79)		1,00 (referens)
Status Infeksi				
Infeksi sekunder	30 (69,77)	69 (80,23)	0,186	0,57 (0,25-1,31)
Infeksi primer	13 (30,23)	17 (19,77)		1,00 (referens)

Perbedaan proporsi kasus dan kontrol berkaitan laboratorium ditampilkan pada Tabel

5.2.1. Dari tabel tersebut didapatkan proporsi pasien SSD yang mengalami leukopenia Pengaruh leukopenia..., Yenni Risniati, FKM UI, 2008.

(jumlah leukosit terendah $<3500/\text{mm}^3$ dalam observasi harian) sebanyak 62,79%, lebih banyak dibandingkan penderita DBD yang mengalami leukopenia yaitu 44,19%. Proporsi penderita SSD yang mengalami trombositopenia (jumlah trombosit terendah $\leq 50000/\text{mm}^3$ dalam observasi harian) sebanyak 51,16%, lebih banyak dibandingkan penderita DBD mengalami trombositopenia yaitu 32,56%. Penderita SSD dengan peningkatan hematokrit $>20\%$ memiliki proporsi 72,09%, lebih besar dibandingkan dengan penderita DBD yang peningkatan nilai hematokritnya $>20\%$ yaitu sebesar 37,21%. Penderita SSD dengan infeksi sekunder adalah 69,77% lebih rendah dibandingkan penderita DBD dengan infeksi sekunder yaitu sebesar 80,23%.

Tabel 5.2.2. Hasil Uji Bivariat Variabel Independen tidak berkaitan laboratorium dengan SSD pada Penderita DBD yang Dirawat di RSPI-SS Januari 2006 – April 2008

Variabel	SSD (%) (N=43)	DBD (%) N (86)	<i>p-value</i>	<i>OR_c</i> (95% CI)
Status Gizi				
Obesitas	5 (11,63)	1 (1,16)	0,008	11,18 (1,88-66,69)
Berat badan cukup/kurang	38 (88,37)	85 (98,84)		1,00 (referens)
Status Perdarahan				
Dengan perdarahan masif	19 (44,19)	19 (22,09)	0,010	2,79 (1,28-6,08)
Tanpa perdarahan masif	24 (55,81)	67 (77,91)		1,00 (referens)
Usia				
> 8 tahun	13 (30,23)	36 (41,86)	0,201	0,60 (0,28-1,31)
≤ 8 tahun	30 (69,77)	50 (58,14)		1,00 (referens)
Jenis Kelamin				
Perempuan	25 (58,14)	43 (50,00)	0,385	1,39 (0,66-2,91)
Laki-laki	18 (41,86)	43 (50,00)		1,00 (referens)

Tabel 5.2.2. menampilkan perbedaan proporsi penderita SSD dan DBD tidak berkaitan dengan pemeriksaan laboratorium. Pada tabel tersebut terlihat penderita dengan obesitas memiliki proporsi mengalami SSD 11,63%, lebih besar daripada

penderita DBD dengan obesitas yaitu 1,16%. Penderita dengan perdarahan masif memiliki proporsi SSD 44,19%, lebih besar daripada penderita DBD yang mengalami perdarahan masif yaitu sebesar 22,09%. Penderita berusia >8 tahun memiliki proporsi mengalami SSD 30,23% lebih kecil daripada penderita DBD yang berusia >8 tahun yaitu sebesar 41,86%. Penderita perempuan memiliki proporsi SSD yang lebih besar daripada perempuan yang tidak SSD yaitu masing-masing sebesar 58,14% dan 50,50%.

Kekuatan hubungan asosiasi masing-masing variabel independen pada Table 5.2.1. dan 5.2.2. secara berurutan mulai dari yang terkuat hingga yang terlemah adalah variabel status gizi ($OR_c=11,18$; CI95%: 1,88-66,69), peningkatan nilai hematokrit ($OR_c=4,36$; CI95%: 2,01-9,46), status perdarahan ($OR_c=2,79$; CI95%: 1,28-6,08), jumlah trombosit ($OR_c=2,17$; CI95%: 1,03-4,57), jumlah leukosit ($OR_c=2,13$; CI95%: 1,01-4,50), usia ($OR_c=0,57$; CI95%: 0,27-1,20), status infeksi ($OR_c=0,57$; CI95%: 0,25-1,31) dan jenis kelamin ($OR_c=1,39$; CI95%: 0,66-2,91)

Pada kedua tabel di atas juga terlihat bahwa dari 8 variabel independen yang dianalisis secara bivariat hanya 3 variabel yang tidak berhubungan secara signifikan yaitu variabel jenis kelamin ($p=0,385$), status infeksi ($p=0,186$) dan usia ($p=0,136$). Sedangkan 5 variabel lainnya berhubungan signifikan dengan tingkat kekuatan hubungan yang berbeda-beda. Variabel yang hubungannya paling kuat adalah peningkatan nilai hematokrit ($p=0,000$) selanjutnya secara berturut-turut adalah variabel status gizi ($p=0,008$), status perdarahan ($p=0,10$), jumlah trombosit ($p=0,042$) dan jumlah leukosit ($p=0,047$).

Kemudian kami menilai apakah ada *collinearity* antara variabel jumlah trombosit dan status perdarahan karena adanya trombositopenia dicurigai akan diikuti dengan terjadinya perdarahan. Setelah dilakukan analisis korelasi antara variabel jumlah

trombosit dan status perdarahan ternyata kekuatan hubungan keduanya hanya 14,9% sehingga dapat diabaikan. Uji *collinearity* ini dapat dilihat di Table 5.2.3 berikut:

Tabel 5.2.3. Hasil Uji *Collinearity* Variabel Jumlah Trombosit dan Status Perdarahan

Variabel	Jumlah trombosit	Status perdarahan
Jumlah trombosit	1,0000	
Status perdarahan	0,1491	1,0000

5.3. ANALISIS MULTIVARIAT

Analisis multivariat dilakukan untuk mendapatkan model terbaik yang menggambarkan pengaruh terhadap terjadinya SSD pada penderita DBD yang dirawat di RSPI-SS selama bulan Januari 2006-April 2008.

Variabel independen yang dianalisis multivariat ditentukan dari analisis bivariat. Variabel yang memiliki nilai $p < 0,25$ akan dimasukkan dalam model awal kandidat model multivariat. Dari analisis bivariat pada penelitian ini didapatkan variabel jumlah leukosit mempunyai hubungan bermakna terhadap SSD ($p = 0,047$) dan variabel ini adalah variabel independent utama yang akan tetap berada dalam model. Maka variabel yang masuk dalam analisis multivariat awal secara berurutan dimulai dari variabel dengan nilai p terkecil adalah sebagai berikut: (lihat Table 5.3.1)

Table 5.3.1. Variabel independen yang ikut dalam model awal multivariat ($p < 0,25$)

No	Variabel	<i>p-value</i>	<i>OR_c (95%CI)</i>
1.	Peningkatan Nilai Hematokrit	0,000	4,36 (2,01-9,46)
2.	Status gizi	0,008	11,18 (1,88-66,69)
3.	Status perdarahan	0,010	2,79 (1,28-6,08)
4.	Jumlah trombosit	0,042	2,17 (1,03-4,57)
5.	Usia	0,136	0,57 (0,27-1,20)
6.	Status infeksi	0,186	0,57 (0,25-1,31)

Berdasarkan variabel yang terlihat pada Tabel 5.3.1 maka didapatkan *full model* penelitian sebagai berikut: (lihat Tabel 5.3.2)

Tabel 5.3.2. *Full Model* Pengaruh Jumlah Leukosit terhadap SSD pada Penderita DBD yang Dirawat di RSPI-SS Januari 2006-April 2007

Variabel	<i>p-value</i>	OR (95%CI)
Jumlah Leukosit	0,013	3,16 (1,27 – 7,83)
Peningkatan Nilai Hematokrit	0,017	3,30 (1,24 – 8,82)
Status Gizi	0,028	13,66 (1,33 -140,50)
Status Perdarahan	0,037	2,73 (1,06 – 7,02)
Jumlah Trombosit	0,268	1,67 (0,67 – 4,16)
Usia	0,204	0,56 (0,23 – 1,37)
Status Infeksi	0,077	0,41 (0,15 – 1,10)
Log Likelihood = - 64,947 LR $X^2 = 34,33$ Pseudo $R^2 = 0,209$		

Setelah didapatkan *full model* dilakukan penilaian interaksi terhadap semua variabel yang masuk ke dalam *full model* dengan cara membandingkan $-2 \log$ likelihood pada *full model* dengan interaksi dan tanpa interaksi atau disebut juga statistik G. Interaksi dianggap signifikan bila nilai $G > \text{nilai } X^2$ atau $p < 0,05$. Hasil uji statistik G dapat dilihat pada Table 5.3.3.

Dari Tabel 5.3.3 dapat dilihat bahwa tidak ada nilai G yang melebihi nilai X^2 pada *full model* (lihat Tabel 5.3.2) dan tidak ada variabel yang mempunyai nilai $p < 0,05$. sehingga dapat disimpulkan tidak ada interaksi yang terjadi antara variabel independen utama dengan variabel independen lainnya.

Tabel 5.3.3. Hasil Uji Interaksi dengan *Likelihood Ratio Test* Variabel yang Ikut dalam*Full Model*

Interaksi	- 2 LL	G	<i>p-value</i>
<i>Full model</i>	- 64,947	-	
<i>Full model</i> + (leukosit*Ht)	- 64,346	1,202	0,3<p<0,5
<i>Full model</i> + (leukosit*Pendarahan)	- 64,873	0,148	p>0,5
<i>Full model</i> + (leukosit*trombosit)	- 64,136	1,6222	0,3<p<0,5
<i>Full model</i> + (leukosit*usia)	- 64,893	0,108	p>0,5
<i>Full model</i> + (leukosit*infeksi)	- 64,237	1,420	0,3<p<0,5

Setelah diketahui tidak ada interaksi dari variabel-variabel independen yang dicurigai, maka proses selanjutnya adalah melakukan penilaian konfounding dengan cara *stepwise forward selection* yaitu dengan cara memasukkan variabel dependen diikuti variabel independen utama. Kemudian satu persatu variabel independen lainnya dimasukkan secara berurutan sesuai dengan nilai p terkecil. Maka variabel yang akan dimasukkan secara berurutan adalah variabel peningkatan nilai hematokrit, status gizi, status perdarahan, jumlah trombosit, usia dan status infeksi. Apabila setelah dimasukkan diperoleh selisih OR pada variabel independen utama antara sebelum dan sesudah variabel independen dimasukkan dengan nilai p terkecil > 10%, maka variabel tersebut dinyatakan sebagai konfounding dan tetap berada dalam model.

Maka proses untuk mendapatkan model yang fit adalah sebagai berikut:

Tabel 5.3.4. Proses Analisis Multivariat Untuk Mendapatkan Model Akhir

Variabel	OR _c	OR _a	OR _c - OR _a	(OR _c -OR _a)/OR _a	Keterangan
SSD + leukosit	2,132	-	-	-	
SSD + leukosit + hematokrit	2,132	2,595	0,463	17,84	Masuk dalam model
SSD + leukosit + hematokrit + gizi	2,595	2,680	0,085	3,17	Tidak masuk dalam model
SSD + leukosit + hematokrit + perdarahan	2,595	2,859	0,264	9,23	Masuk dalam model
SSD + leukosit + hematokrit + perdarahan + trombosit	2,859	2,823	- 0,036	1,28	Tidak masuk dalam model
SSD + leukosit + hematokrit + perdarahan + usia	2,859	3,108	0,249	8,01	Tidak masuk dalam model
SSD + leukosit + hematokrit + perdarahan + infeksi	2,859	2,703	-0,156	5,8	Tidak masuk dalam model

Walaupun secara statistik variabel perdarahan tidak merupakan konfounding (perbedaan <10% OR_c dan OR_a) namun secara substansial variabel ini berpengaruh terhadap kejadian SSD. Maka hasil akhir analisis multivariat dengan *multiple logistic regression* adalah (lihat tabel 5.3.5):

Tabel 5.3.5. Model Akhir (*Fit Model*) Analisis Multivariat Pengaruh Leukopenia terhadap SSD pada Penderita DBD yang Dirawat di RSPI-SS Januari 2006-April 2008 dengan *Multiple Logistic Regression*

Variabel	koefisien	Std. error	z	p-value	OR_a (95%CI)
Jumlah Leukosit	1,0506	0,4284	2,45	0,014	2,86 (1,23 – 6,62)
Peningkatan Nilai Hematokrit	1,3836	0,4427	3,13	0,002	3,99 (1,68 – 9,50)
Status Perdarahan	0,7533	0,4557	1,65	0,098	2,12 (0,87 – 5,19)

Dari keseluruhan proses analisis yang telah dilakukan, maka diketahui bahwa terdapat pengaruh leukopenia terhadap terjadinya SSD pada penderita DBD yang dirawat di RSPI-SS pada bulan Januari 2006-April 2008 atau dengan kata lain hipotesis alternatif penelitian ini diterima. Dapat disimpulkan pula bahwa penderita DBD yang mengalami leukopenia (jumlah leukosit $<3500/\text{mm}^3$) setelah dikontrol dengan faktor peningkatan nilai hematokrit dan perdarahan sebagai faktor konfounding mempunyai risiko mendapatkan SSD 2,86 kali lebih besar daripada yang tidak mengalami leukopenia.

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1. KETERBATASAN PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain kasus-kontrol (retrospektif) yang rentan terhadap terjadinya bias, disamping itu, penelitian ini menggunakan data yang berasal dari rekam medis penderita sehingga kualitas data sangat tergantung pada ketersediaan dan kelengkapan data dalam rekam medis. Bias-bias yang mungkin dapat mempengaruhi validitas internal dalam penelitian ini antara lain:

6.1.1. Bias Seleksi

Bias seleksi pada penelitian dengan desain kasus-kontrol terjadi bila pemilihan subjek berdasarkan status penyakit dipengaruhi oleh status paparannya (Murti 1997:115). Pada penelitian ini telah dilakukan beberapa upaya pencegahan terhadap bias seleksi. Upaya-upaya pencegahan tersebut antara lain peneliti memilih kasus berdasarkan data yang terdapat dalam buku register dan dikonfirmasi dengan hasil *follow up* dokter yang memeriksa, sehingga status *exposure* tertutupi pada saat peneliti menentukan status kasus dan kontrol. Bias seleksi juga dapat dihindari karena dalam penelitian ini digunakan kasus insiden bukan prevalens. Dalam pemilihan kontrol peneliti memilih kontrol juga berdasarkan data dalam buku register dari populasi dengan risiko pajanan yang sama dengan kasus. Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa bias seleksi dapat dicegah.

6.1.2. Bias Informasi

Data dalam rekam medis memiliki keterbatasan terkait dengan tidak dilakukannya standarisasi cara pengisian rekam medis. Salah satu keterbatasan data dalam rekam medis pada penelitian ini adalah pemeriksaan laboratorium tidak seluruhnya berasal dari laboratorium RSPI-SS. Beberapa pemeriksaan sudah dibawa penderita ketika datang, beberapa diperiksa di rumah sakit lain, sehingga kemungkinan besar ada perbedaan standar alat pemeriksaan laboratorium di RSPI-SS dan rumah sakit/laboratorium lain.

Selain itu juga terdapat variasi waktu pemeriksaan yang cukup lebar pada tiap penderita. Ada yang diperiksa dalam rentang waktu 4 jam sekali, 6 jam, 12 jam dan 24 jam, tergantung pemeriksaan klinis yang dilakukan oleh klinisi yang berbeda-beda (dokter spesialis anak, dokter anestesi dan dokter umum). Ada kemungkinan penderita pernah mengalami *exposure* yang tidak terdeteksi karena rentang waktu pemeriksaan yang cukup lebar (12-24 jam sekali) sehingga penderita yang seharusnya masuk ke dalam kelompok terpajan harus masuk dalam kelompok tidak terpajan. Hal ini akan menyebabkan bias misklasifikasi nondiferensial dan hasil OR akan mengarah pada *null value*.

Kendala lainnya yang ditemukan terkait penggunaan rekam medis adalah usia pasien tidak dihitung berdasarkan tanggal-bulan-tahun lahir dan tanggal-bulan-tahun masuk rumah sakit (MRS) karena data tersebut tidak terisi, melainkan hanya berasal dari data usia penderita yang tertera dalam rekam medis. Status gizi penderita diukur berdasarkan kurva berat badan menurut umur yang kurang sensitif dibandingkan kurva berat badan menurut tinggi/panjang badan. Hal ini karena informasi tinggi/panjang badan tidak tertera dalam rekam medis. Hal-hal tersebut di atas menimbulkan bias misklasifikasi nondiferensial.

6.1.3. Konfounding

Residual confounding pada penelitian ini dapat terjadi pada variabel dengan data kontinyu yang dikategorikan menjadi dua kategori yaitu pada variabel jumlah leukosit, jumlah trombosit, peningkatan nilai hematokrit dan usia. Karena batas yang digunakan untuk mengkategorikan variabel-variabel tersebut cukup lebar maka efek substansial konfounding dari variabel-variabel tersebut akan tetap ada. Untuk mengatasi adanya faktor konfounding ini peneliti melakukan analisis multivariat terhadap faktor konfounding.

6.1.4. Chance Variation

Penelitian ini juga dipengaruhi adanya *chance variation*, dapat dilihat dari 95%CI yang lebar yaitu 1,23-6,62 dengan *point estimate* 2,86 pada analisis multivariat. *Chance variation* ini dapat disebabkan oleh jumlah sampel yang kecil dan hasil pengukuran yang kurang baik. Pada penelitian ini sampel sudah sesuai dengan perhitungan jumlah sampel minimal, namun kualitas hasil pengukuran tidak dapat dikendalikan. Maka dengan meningkatkan reliabilitas pengukuran variabel-variabel terkait akan memperkecil kemungkinan adanya *chance variation*.

6.1.5. Temporal Ambiguity

Penelitian kasus-kontrol umumnya agak lemah dalam pengamatan mengenai hubungan waktu karena data-data mengenai kasus dan *exposure* dikumpulkan dalam waktu bersamaan. Namun dalam penelitian ini data mengenai variabel-variabel independen diambil dari pemeriksaan yang dilakukan sebelum terjadinya SSD sehingga dapat diyakini bahwa *exposure* (leukopenia) dialami penderita sebelum terjadinya SSD.

6.2. TEMUAN-TEMUAN

Hasil analisis multivariat (lihat tabel 5.3.11) penelitian ini bertolak belakang dengan hasil dari literatur. Pada penelitian ini didapatkan adanya hubungan bermakna ($p=0,014$) antara leukopenia dengan SSD dimana penderita dengan leukopenia berisiko 2,86 kali lebih besar mengalami SSD ($OR_a = 2,86$; $95\%CI = 1,23-6,62$). Berbeda dengan literatur (Tantracheewathorn & Tantracheewathorn 2007:275) yang mendapatkan hubungan ini tidak bermakna ($p= 0,25$) dan leukopenia adalah faktor protektif ($OR_a = 0,5$; $95\%CI = 0,1-1,7$).

Perbedaan hasil penelitian tersebut dapat dimaklumi karena adanya perbedaan *cut of point* pembagian jumlah leukosit menjadi leukopenia dan tanpa leukopenia. Dalam penelitian ini kami membagi jumlah leukosit menjadi $\leq 3500/mm^3$ untuk leukopenia dan tanpa leukopenia bila jumlah leukosit $> 3500/mm^3$ (Lin et al 1993:847) dengan harapan perbedaan *cut of point* ini akan meningkatkan sensitivitas dalam menjangkau *exposure*. Pada literatur jumlah leukosit dibagi menjadi $\leq 5000/mm^3$ dan $> 5000/mm^3$. Selain itu ada beberapa hal yang juga mempengaruhi jumlah leukosit yaitu kualitas alat yang digunakan untuk memeriksa dan keterampilan petugas laboratorium yang memeriksa (Buchy et al 2008:81).

Variabel yang merupakan konfounding adalah variabel peningkatan nilai hematokrit ($OR_a = 3,99$; $95\%CI = 1,68-9,50$) dan perdarahan ($OR_a = 2,12$; $95\%CI = 0,87-5,19$). Kedua variabel tersebut menyebabkan nilai OR pengaruh leukopenia terhadap SSD mengarah pada *null value*. Hal ini terbukti dalam analisis multivariat dengan mengendalikan kedua faktor tersebut nilai OR meningkat dari 2,13 (OR_c) menjadi 2,86 (OR_a). Khusus untuk variabel status perdarahan walaupun perbedaan OR_c dan OR_a tidak

lebih dari 10% (9,23%) namun tetap masuk dalam model karena secara substansi diketahui bahwa perdarahan berpengaruh terhadap terjadinya SSD.

Pada analisis bivariat didapatkan dari 129 penderita yang menjadi populasi penelitian ini, 43 penderita adalah SSD (DBD derajat 3 dan 4) dan 86 penderita adalah DBD (DBD derajat 1 dan 2). Pada Tabel 5.2.1 penderita SSD yang mengalami leukopenia memiliki proporsi yang lebih besar daripada penderita tidak SSD yang mengalami leukopenia (62,79% vs 44,19%). Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Tantracheewathorn & Tantracheewathorn (2007:275) dimana proporsi penderita SSD dengan leukopenia lebih kecil daripada SSD tanpa leukopenia (74,5% vs 90,9%). Dari tabel yang sama dapat pula ditemukan penderita yang mengalami leukopenia memiliki kemungkinan menjadi SSD 2,13 kali lebih besar daripada yang tidak mengalami leukopenia ($OR_c = 2,13$; 95%CI = 1,01-4,50) sedangkan pada penelitian oleh Tantracheewathorn & Tantracheewathorn (2007:275) didapatkan $OR_c=0,29$.

Selanjutnya akan dibahas variabel-variabel hasil analisis bivariat satu persatu. Variabel peningkatan nilai hematokrit berhubungan signifikan dengan terjadinya SSD ($p=0,000$). Variabel ini dibagi menjadi peningkatan $\leq 20\%$ dan $> 20\%$ berdasarkan nilai hematokrit tertinggi pada saat penderita dirawat dan nilai hematokrit pada saat penderita pulang. Pembagian ini berdasarkan pada kriteria WHO yang menyatakan pada penderita DBD terjadi peningkatan nilai hematorit $>20\%$ (Hadinegoro&Satari 2000:76-77). Dari penelitian ini didapatkan bahwa peningkatan nilai hematokrit $>20\%$ akan menyebabkan peningkatan risiko SSD 4,36 kali ($OR_c = 4,36$; 95%CI = 2,01-9,46) dibandingkan dengan peningkatan nilai hematokrit $\leq 20\%$. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Tantracheewathorn & Tantracheewathorn (2007: 275).

Usia dalam penelitian ini dibagi menjadi ≤ 8 tahun dan > 8 tahun berdasarkan penelitian Wichmann et al (2004:1024) di Conburi Thailand yang menyatakan SSD lebih sering terjadi pada anak yang lebih tua dengan median usia terjadinya SSD adalah 8 tahun ($OR_c = 3,12$; $95\%CI = 1,72-5,49$). Hasil yang ditemukan adalah tidak ada hubungan yang bermakna antara usia dengan kejadian SSD ($p=0,136$), dan anak yang lebih tua terlindung dari SSD hampir 2 kali dibandingkan anak yang berusia ≤ 8 tahun ($OR_c = 0,57$; $95\%CI = 0,27-1,31$). Hal ini tidak sesuai dengan literatur karena seharusnya pada usia ≤ 8 tahun lebih protektif dibandingkan penderita yang lebih tua. Banyak hal yang mungkin dapat mempengaruhi ketidaksesuaian ini diantaranya adalah kemungkinan adanya perbedaan virulensi, serotipe virus, karakteristik individu dan budaya.

Variabel status gizi dibagi menjadi 2 kategori yaitu obesitas dan gizi baik/kurang dengan menggunakan grafik berat badan menurut umur CDC. Hasil yang didapatkan dalam penelitian ini adalah status gizi mempunyai hubungan bermakna dengan kejadian SSD ($p = 0,008$) dan penderita dengan obesitas berisiko 11,18 kali lebih besar daripada penderita dengan gizi baik/kurang untuk mendapatkan SSD ($OR_c = 11,18$; $95\%CI = 1,88-66,69$). Hal ini sesuai dengan literatur (Pichainarong et al 2006:1) yang mendapatkan obesitas berhubungan dengan beratnya derajat DBD ($OR = 3,00$; $95\%CI = 1,20-7,48$).

Hasil analisis untuk variabel status perdarahan dan jumlah trombosit juga berhubungan bermakna dengan SSD ($p = 0,010$ vs $0,042$). Status perdarahan dibagi atas 2 kategori yaitu dengan perdarahan masif dan tanpa perdarahan masif sesuai dengan kategori yang digunakan oleh Tantracheewathorn & Tantracheewathorn (2007:274). Yang dimaksud perdarahan masif adalah bila penderita mengalami epistaksis, melena,

hematemesis, perdarahan gusi, perdarahan saluran pencernaan dan lain-lain. Sedangkan bila penderita hanya mengalami ptekie, dianggap tanpa perdarahan masif. Hasil yang didapatkan juga sesuai dengan literatur tersebut. Pada penelitian ini didapatkan penderita dengan perdarahan masif berisiko 2,79 kali lebih besar untuk mengalami SSD ($OR_c = 2,79$; 95%CI = 1,28-6,08) sedangkan literatur mendapatkan ($OR_c = 2,7$; 95%CI = 1,4-5,3). Seperti halnya variabel status perdarahan, jumlah trombosit juga sesuai dengan hasil yang tertera dalam literatur yang sama. Pada penelitian ini didapatkan penderita yang pernah mengalami penurunan jumlah trombosit hingga $\leq 50000/\text{mm}^3$ berisiko mengalami SSD 2,17 kali dibandingkan penderita dengan jumlah trombosit selalu $> 50000/\text{mm}^3$ ($OR_c = 2,17$; 95%CI = 1,03-4,57) sedangkan dari literatur ($OR_c = 3,4$; 95%CI = 1,4-8,3). Pada analisis bivariat kami juga melakukan uji *collinearity* pada variabel perdarahan dan jumlah trombosit berdasarkan pada asumsi bahwa apabila terjadi trombositopenia maka perdarahan juga mungkin dapat terjadi. Dalam uji ini didapatkan kekuatan korelasi antara kedua variabel tersebut hanya 14, 91% sehingga dapat diabaikan.

Untuk variabel status infeksi didapatkan hasil yang tidak bermakna dalam menilai hubungan status infeksi dengan SSD ($p = 0,186$). Didapatkan pula bahwa infeksi sekunder bersifat protektif terhadap SSD ($OR_c = 0,57$; 95%CI = 0,25-1,31). Hal ini tidak sesuai dengan literatur (Tantracheewathorn & Tantracheewathorn 2007:275) yang hasil penelitiannya adalah infeksi sekunder berisiko hingga 14,3 kali dibandingkan infeksi primer. Ada beberapa hal yang mungkin mempengaruhi hasil pemeriksaan ini antara lain adalah waktu pengambilan spesimen yang kurang tepat (Hadinegoro & Satari 2000:60-61). Perlu diketahui pemeriksaan serologi di RSPI-SS baru dilakukan apabila penderita sudah mengalami demam > 4 hari dengan menggunakan *rapid serologic test*

kits. Alat pemeriksaan ini memiliki akurasi pemeriksaan yang kurang valid sehingga kemungkinan juga dapat menyebabkan terjadinya bias misklasifikasi nondiferensial.



BAB VII

SIMPULAN DAN SARAN

7.1. SIMPULAN

- 7.1.1. Pasien DBD berusia kurang dari 15 tahun yang jumlah leukositnya $<3500/\text{mm}^3$ memiliki risiko mengalami SSD 2,13 kali dibandingkan pasien yang leukositnya $\geq 3500/\text{mm}^3$.
- 7.1.2. Variabel-variabel independen lain yang mempunyai hubungan bermakna dengan SSD adalah peningkatan nilai hematokrit, status gizi, perdarahan dan jumlah trombosit. Variabel usia, status infeksi dan jenis kelamin tidak mempunyai hubungan bermakna terhadap kejadian SSD.
- 7.1.3. Pasien DBD berusia kurang dari 15 tahun yang jumlah leukositnya $<3500/\text{mm}^3$ memiliki risiko mengalami SSD 2,86 kali dibandingkan pasien yang leukositnya $\geq 3500/\text{mm}^3$ setelah dikontrol dengan variabel peningkatan nilai hematokrit dan perdarahan sebagai faktor konfounding.
- 7.1.4. Kemungkinan terjadi bias misklasifikasi nondiferensial pada pengukuran jumlah leukosit, usia, status gizi dan status infeksi akibat dari belum ada standarisasi pengukuran dan pengisian rekam medis.

7.2. SARAN-SARAN

Berdasarkan dari kesimpulan diatas maka disarankan untuk:

- 7.2.1. Peneliti agar melakukan penelitian lanjutan dengan menggunakan desain kohort prospektif agar didapatkan reliabilitas pengukuran yang lebih baik.
- 7.2.2. Pembuat program perlu memasukkan nilai jumlah leukosit dalam kebijakan untuk memprediksi terjadinya SSD.
- 7.2.3. Klinisi agar mempertimbangkan jumlah leukosit sebagai faktor prognostik dalam tatalaksana DBD.
- 7.2.4. Pihak-pihak yang berkaitan dengan pengisian dan penyimpanan rekam medis agar melakukan standarisasi karena rekam medis merupakan sumber informasi yang baik terutama untuk melakukan penelitian-penelitian apabila rekam medis tercatat dan tersimpan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Adams, DH & Nash, GB 1996
Disturbance of Leucocyte Circulation and Adhesion to The Endothelium as Factors in Circulatory Pathology. *British Journal of Anaesthesia*, 77:17-31.
- Alejandria, Marissa 2007
Dengue Haemorrhagic Fever or Dengue Shock Syndrome in Children. *BMJ Clinical Evidence Infectious Disease*.
- Annane, Djillali et al 2005
Septic Shock. *The Lancet* 265: 63-78
- Anderson 1998
Multivariate Data Analysis Fifth Edition. 131-213
- Batra, P et al 2006
Dengue Fever in Children. *J MGIMS* 11(i):13-18
- Buchy, Philippe et al 2006
Laboratory Test For The Diagnosis of Dengue Virus Infection. Report of The Scientific Working Group on Dengue. 74-82
- Caille, Vincent et al 2004
Histocompatibility Leukocyte Antigen-D Related Expression is Specially Altered and Predicts Mortality in Septic Shock but Not in Other Causes of Shock. *Shock* 22(6):521-526
- Dash, Paban Kumar et al 2006
Reemerged of Dengue Virus Type-3 (Subtype-III) in India: Implications for Increased Incidence of DHF & DSS. *Virologi Journal* 3(55): 1-10
- Dewi, Rismala et al 2006
Clinical Feature of Dengue Hemorrhagic Fever and Risk Factors of Shock Event. *Paediatrica Indonesiana* 46(5-6): 144-148
- Darmowandono, Widodo 2006
Kuliah Infeksi Virus Dengue. 2-8
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia available at [http://www. depkes.go.id](http://www.depkes.go.id)
- Espianosa, Joel Navarrete et al 2005
Clinical Proville of Dengue Hemorrhagic Fever Cases in Mexico. *Salud Publice Mex* 47:193-200

- Green, Sharone et al 1999
Early Immune Activation in Acute Dengue Illness Is Related to Development of Plasma Leakage and Disease Severity. *The Journal of Infectious Disease* 179:755-762
- Gubler, Duane J 1998
Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Clinical Microbiology Reviews* 11(3):480-496
- Ganda, Idham Jaya & Gombang, Hasniah 2005
Morbiditas dan Mortalitas Sindrome Syok Dengue di Pediatric Intensive Care Unit (PICU) Bagian Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudiro Husodo Makassar Januari 1998-Desember 2005. *J Med Nus* 26(4):244-250
- Hadinegoro, Sri & Satari Hindra Irawan 2000
Demam Berdarah Dengue. *Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia* 32-54
- Kabilan, L et al 2005
The 2001 Dengue Epidemic in Chennai. *India Journal of Pediatrics* 72:919-923
- Kelsey, Jennifer et al 1996
Methods in Observational Study second edition. 323-334
- Kuzma, Jan W
Basic Statistic for The Health Science. 219-224
- Landry Donald W & Oliver, Juan A 2001
He Patogenesis of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med* 345(8): 588-595
- Lin, Robert Y et al 1993
Altered Luekocyte Immunophenotypes in Septic Shock. *Chestjournal* 104(3): 847-852
- Novriani, Harli 2002
Respon Imun dan Derajat Kesakitan Demam Berdara Dengue dan Sindroma Syok Dengue. *Cermin Dunia Kedokteran* 134:46-48
- Nimmannitya, Suchitra 1999
Dengue Hemorrhagic Fever: Disorder of Hemostasis. 184-187
- Nhan, Ngo Thi et al 2001
Acute Management of Dengue Shock Syndrome: A Randomized Double-Blind Comparisson of 4 Intravenous Fluid Regimens in The First Hour. *CID* 32: 204-213

- Pichainarong, Natchapom et al 2006
Relationship Between Body Size and Severity of Dengue Hemorrhagic Fever among Children aged 0-14 years. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health 37(2) [Abstrak]
- Rothman & Greenland 1998
Modern Epidemiology second edition. 101-103
- Schoenbach, Victor J 1999
Analytic Study Designs. Available at www.epidemiolog.net.
- Sapir, Debarati Guha & Schimmer, Barbara 2004
Dengue Fever: New Paradigms For a Changing Epidemiology. Emerging Themes in Epidemiology 2(1): 1-10
- Simasathien, Sriluck & Watanaveeradej 2005
Dengue Vaccine. J Med Assoc Thai 88(3): 363-77
- Tantracheewathorn, Taweewong & Tantracheewathorn, Supapan 2007
Risk Factors of Dengue Shock Syndrome in Children. J Med Assoc Thai 90(2): 272-277
- WHO 2000
National Guidelines For Clinical Management of Dengue Syndrome. Ministry of Health & Family Welfare 5-9
- Wichman, Ole et al 2004
Risk Factors and Clinical Features Associated With Severe Dengue Infection in Adults and Children During the 2001 Epidemic in Chonburi, Thailand. Tropical Medicine and International Health 9(9):1002-1029
- Zheng, Tongzhang 1998
Principles of Epidemiology. 131-143, 194-197, 152-171

**HUBUNGAN LEUKOSIT DENGAN SINDROMA SYOK DENGUE
PADA PENDERITA DEMAM BERDARAH DENGUE BERUSIA <15 TAHUN
DI RSPI Prof. Dr. SULIANTI SAROSO JAKARTA**

No. Urut	Tgl. Pengisian:	No. RM:	Tgl MRS:
Derajat penyakit			

A. IDENTITAS PENDERITA			
1. NAMA			
2. Tgl/Bln/Th Lahir:			
3. Umur :			
4. Alamat:			
5. No. telp			
6. Jenis Kelamin	0. laki-laki	1. perempuan	

B. RIWAYAT PENYAKIT			
7. Demam	1. ya	2. tidak	Lama demam: hari
8. Sakit kepala	1. ya	2. tidak	
9. Nyeri retroorbital	1. ya	2. tidak	

	10. Iyerin Cui	1. ya	2. tidak
	11. Nyeri sendi	1. ya	2. tidak
	12. Mual	1. ya	2. tidak
	13. Muntah	1. ya	2. tidak
	14. Nyeri Perut	1. ya	2. tidak
	15. Perdarahan Spontan	1. ya	2. tidak
	Jika ya:	a. Ptekie	b. episteksis c. melena d. lainnya (sebutkan:
	16. Kebocoran plasma	1. ya	2. tidak
	Jika ya:	a. edema	b. Efusi pleura c. asites

C. PEMERIKSAAN	
16. Berat badan:	kg
17. Tinggi Badan:	cm

Tanda Vital	18. Kesadaran:	
	19. Tekanan Darah:	Sistolik: Diastolik: mmHg
	20. Frekuensi nadi:	/mnt
	21. Frekuensi Nafas:	/mnt
	22. Suhu:	°C

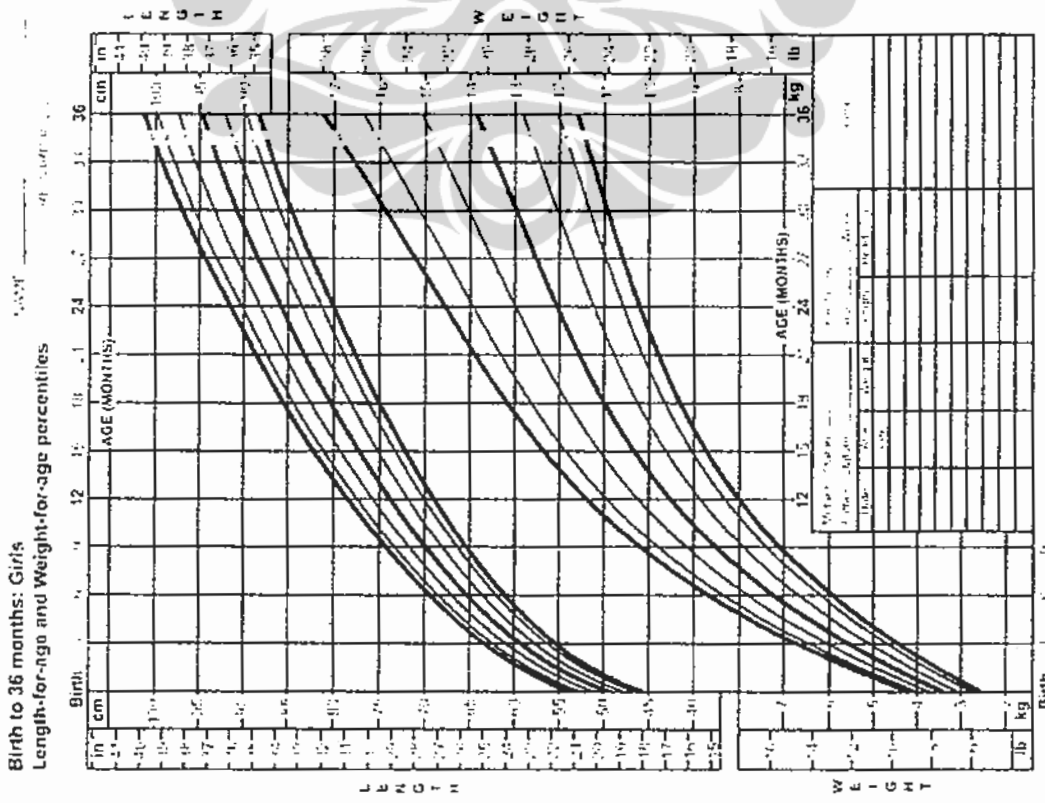
	24. Hematokrit:	%		
	25. Trombosit:	mm ³		
	26. Leukosit:	mm ³		
	27. Netrofil:	%		
	28. Limfosit:	%		
	29. Serologi: IgM:			IgG:
	30. Komplikasi:		1. ya	2. tidak
	Jika ya sebutkan:			

Terapi:	31. Antipiretik:	1. ya	2. tidak
	32. Jenis cairan:	a. kristaloid	b. koloid
	33. Transfusi:	1. ya	2. tidak
	Jika ya:	a. prc	b. trombosit

D. OBSERVASI HARIAN

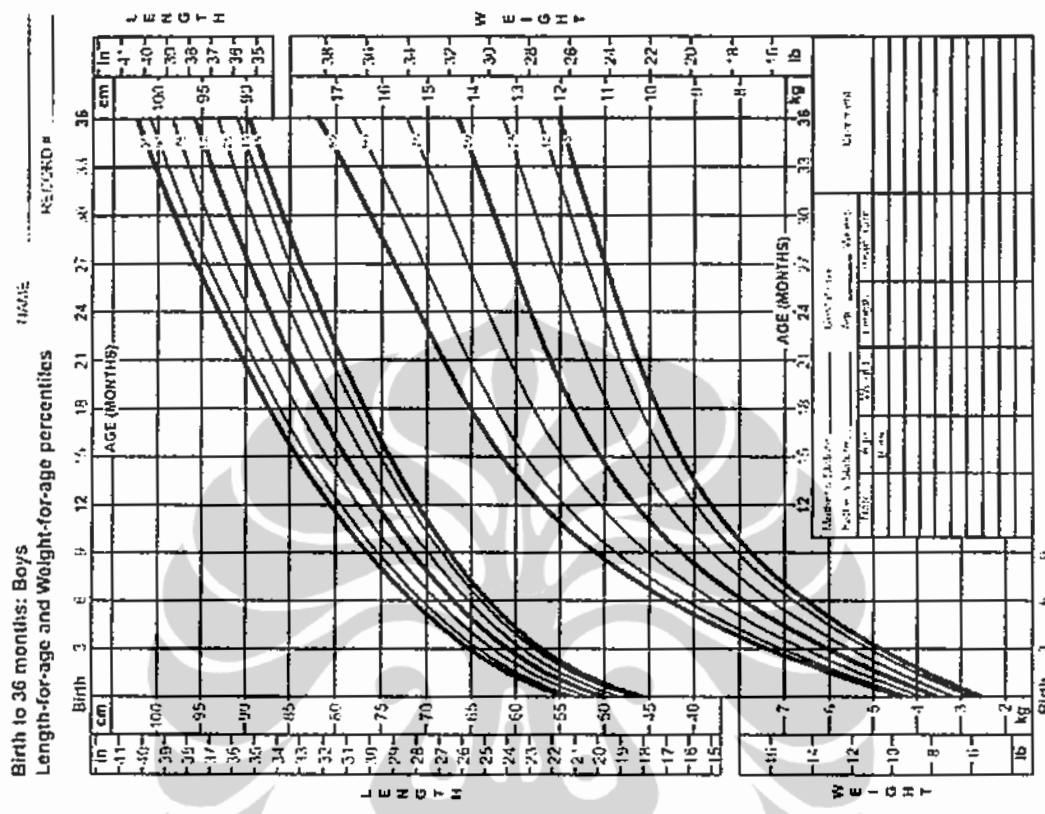
Tanggal																			
Hari	terbaik	terburuk	terbaik	terburuk	terbaik	terburuk	terbaik	terburuk	terbaik	terburuk	terbaik	terburuk	terbaik	terburuk	terbaik	terburuk	terbaik	terburuk	
Kesadaran																			
TD	tertinggi	terendah	tertinggi	terendah	tertinggi	terendah	tertinggi	terendah	tertinggi	terendah	tertinggi	terendah	tertinggi	terendah	tertinggi	terendah	tertinggi	terendah	terendah
a. sistolik																			
b. diastolik																			
Nadi																			
Nafas																			
Suhu																			
	ya	tidak	ya	tidak	ya	tidak	ya	tidak	ya	tidak	ya	tidak	ya	tidak	ya	tidak	ya	tidak	tidak
Kebocoran plasma																			
perdarahan spontan																			
LABORATORIUM	tertinggi	terendah	tertinggi	terendah	tertinggi	terendah	tertinggi	terendah	tertinggi	terendah	tertinggi	terendah	tertinggi	terendah	tertinggi	terendah	tertinggi	terendah	terendah
Hb																			
Ht																			
Trombosit																			
Leukosit																			

Birth to 36 months: Girls
Length-for-age and Weight-for-age percentiles



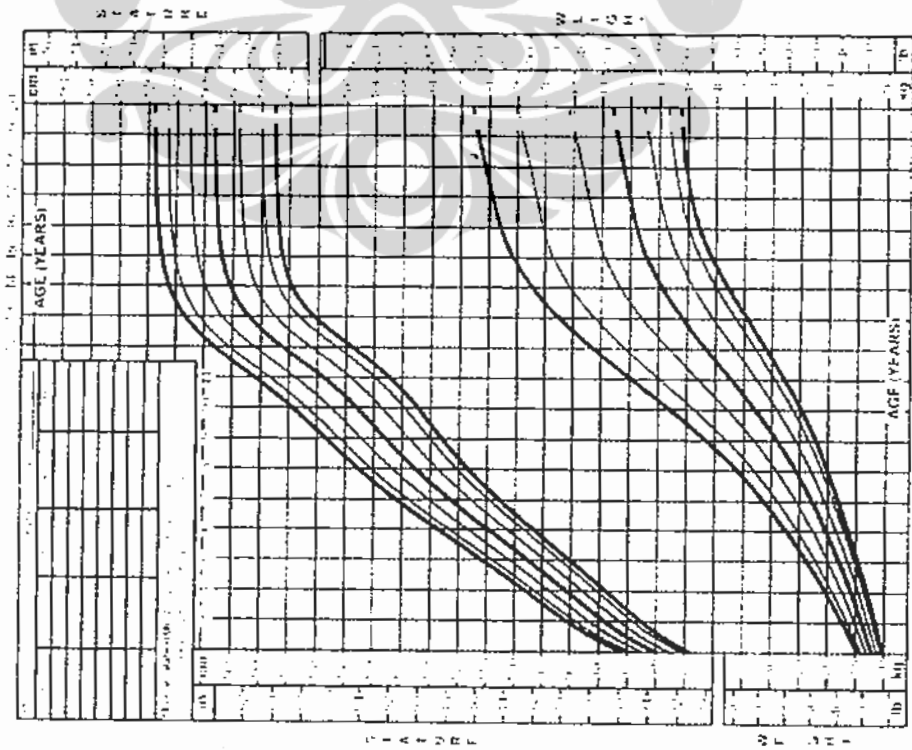
CDC
NAPER-HEALTHIER-PEOPLE

Birth to 36 months: Boys
Length-for-age and Weight-for-age percentiles



CDC
NAPER-HEALTHIER-PEOPLE

2 to 20 years: Girls
Stature-for-age and Weight-for-age percentiles



2 to 20 years: Boys
Stature-for-age and Weight-for-age percentiles

