

Artikel asli

## HUBUNGAN ANTARA DERAJAT BERAT INFEKSI VIRUS DENGUE DAN KADAR NATRIUM SERUM

Dewa Gde Agung Budiayasa, K Tuti Parwati Merati  
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud-RSUP Sanglah Denpasar  
Email: budiyasadewa@yahoo.com

### ABSTRACT

Dengue Viral (DV) infection has been a big problem on the world (WHO, 2005). One of the factors that can influence successful of the DV infection treatment was correction for hyponatremia as one of the factors caused dengue encephalopathy. Hyponatremia cause by plasma leakage, the more severe plasma leakage the more severe hyponatremia. The aim of this study to know association between degree of severity of DV infection and natrium serum concentration, correlation between two signs of plasma leakage (albumin concentration and hematocrit) with serum natrium concentration. Analytic cross sectional design be applied for DV infection patients who admitted at Internal Medicine Department of Sanglah General Hospital on November – December 2010. Pearson correlation test showed significant correlation between albumin and serum natrium ( $p = 0.018$ ,  $r = 0.254$ ), no significant correlation between hematocrit and natrium serum ( $p = 0.861$ ,  $r = 0.019$ ). Linear regression showed  $p$  value for albumin 0.495 and degree of severity of DV infection 0.000, so variable that can predict natrium serum concentration was degree of severity of DV infection, stated with formula  $y = 134,515 - 2,664x$ . The conclusion we found there was negative association between degree of severity of DV infection and natrium serum concentration which significant between DF and DHF. But among degree of DHF there were just tendention that the more severe degree of severity of DHF the lower serum natrium concentration. There was significant correlation between albumin and natrium serum concentration, but albumin can't predict natrium serum concentration. No significant correlation between natrium serum concentration and hematocrit. We suggest to measure natrium serum concentration to antisipate worsening of DV infection, and better be performed for serial examination.

Keywords: degree of severity of dengue viral infection, natrium serum, albumin, hematocrite

### PENDAHULUAN

Infeksi Virus Dengue (VD) merupakan masalah kesehatan besar di dunia, dimana organisasi kesehatan dunia (WHO) melaporkan 100 juta kasus dengue setiap tahun, dengan kurang lebih 2,5 milyar manusia berisiko terjangkit penyakit ini sehingga membuat penyakit ini sebagai satu dari penyakit virus terpenting di dunia yang utamanya berjangkit di negara tropis dan subtropis.<sup>1</sup> Manifestasi klinis penyakit infeksi VD bervariasi dari asimtomatik, demam yang tidak jelas (*undifferentiated*

*fever*), Demam Dengue (DD) atau Dengue Fever (DF), dan Demam Berdarah Dengue (DBD) atau Dengue Hemorrhagic Fever (DHF). Demam dengue merupakan manifestasi klinis yang ringan dan DBD termasuk di dalamnya Sindrom Syok Dengue (SSD) merupakan manifestasi klinis yang berat.<sup>2</sup> Diagnosis penyakit DD dan DBD didasarkan pada kriteria WHO 1997, dimana perbedaan mendasar diantara keduanya adalah adanya kebocoran plasma pada DBD yang tidak didapatkan pada DD.<sup>3</sup> Sampai saat ini tidak didapatkan terapi spesifik, prinsip utama adalah terapi suportif,

dimana penanganan klinis yang tepat oleh dokter dan perawat yang berpengalaman pada umumnya akan menyelamatkan pasien. Untuk menentukan penanganan infeksi VD, perlu diketahui klasifikasi derajat penyakit, dimana pada DBD mempunyai derajat penyakit mulai dari derajat I yang paling ringan sampai derajat IV yang paling berat.

Pemeliharaan volume cairan sirkulasi merupakan tindakan yang paling penting dalam penanganan kasus DBD, disamping penanganan suportif yang lain.<sup>3</sup> Salah satu faktor penting yang mempengaruhi keberhasilan penanganan infeksi VD adalah koreksi elektrolit.<sup>4</sup> Kelainan elektrolit yang sering didapatkan adalah hiponatremia,<sup>4-10</sup> hiperkalemia,<sup>11</sup> hipokalemia,<sup>11</sup> dan hipokalsemia.<sup>8</sup> Hiponatremia adalah kelainan elektrolit yang paling sering didapatkan pada infeksi VD.<sup>10-13</sup> Insiden hiponatremia pada infeksi VD didapat bervariasi sebesar 41%,<sup>14</sup> 46,8%,<sup>15</sup> 47%,<sup>16</sup> dan 64,7%.<sup>11</sup> Kelainan ini menjadi penting untuk diawasi oleh karena hiponatremia adalah salah satu faktor yang menyebabkan ensefalopati pada DBD yang berat yang merupakan tanda gawatnya penyakit dengan segala manifestasinya.<sup>7,12,17,18</sup> Insiden ensefalopati dengue diperkirakan sebesar 0,5 – 6,2% dari kasus DBD dengan kematian sebesar 22% dari kasus ensefalopati dengue.<sup>19</sup>

Ada beberapa pendapat tentang patogenesis hiponatremia pada infeksi VD. Pendapat pertama oleh Suvatte, menyatakan hiponatremia terjadi akibat perembesan plasma oleh karena permeabilitas kapiler yang meningkat, sehingga natrium, albumin dan bahan lain dalam darah bersama dengan air akan keluar menuju daerah ekstrasvaskular yang akhirnya mengakibatkan hiponatremia, peningkatan hematokrit, hipoalbuminemia, dan akibat lainnya.<sup>20</sup> Pendapat kedua menyatakan hiponatremia terjadi akibat kelebihan cairan tubuh sehingga terjadi *dilutional hyponatremia*. Hipoproteinemia dan *dilutional hyponatremia* berkorelasi dengan beratnya penyakit.<sup>21</sup> Sedangkan pendapat lain menyatakan terjadinya hiponatremia melalui mekanisme kekurangan garam tubuh akibat

metabolisme tubuh yang berlebihan, kelebihan cairan tubuh, peningkatan sekresi hormon ADH (SIADH) sementara,<sup>22,23</sup> masuknya natrium ke dalam sel akibat disfungsi *Na-K pump*, dan kehilangan natrium pada urine akibat *acute tubular necrosis*.<sup>23</sup> Saat terjadinya hiponatremia pada infeksi VD dinyatakan lebih banyak terjadi pada saat fase syok/kritis.<sup>22-24</sup>

Berdasarkan hipotesis bahwa hiponatremia terjadi akibat kebocoran atau perembesan plasma keluar pembuluh darah hanya terjadi pada DBD dan lebih banyak terjadi pada fase syok atau kritis, serta makin berat derajat penyakit makin berat hiponatremia yang terjadi, maka dalam penelitian ini akan dicari hubungan antara derajat beratnya infeksi VD dan kadar natrium serum. Mengingat bahwa selain natrium banyak sekali bahan lain yang ikut keluar pembuluh darah saat terjadi kebocoran plasma, maka dalam penelitian ini akan dicari pula hubungan antara kadar natrium serum dan dua petanda terjadinya kebocoran plasma yaitu kadar albumin serum dan nilai hematokrit. Dengan demikian jika didapatkan hiponatremia pada penderita tersangka infeksi VD, maka praktisi kesehatan akan lebih awas dan waspada akan fase kegawatan penyakit ini. Demikian pula dapat diketahui apakah hiponatremia yang terjadi berhubungan atau dapat dijadikan petanda telah terjadi kebocoran plasma keluar pembuluh darah.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara derajat berat infeksi VD dan kadar natrium serum, mengetahui hubungan antara kadar albumin serum dan kadar natrium serum, dan mengetahui hubungan antara nilai hematokrit dan kadar natrium serum. Keterbatasan penelitian ini adalah studi potong lintang sehingga pengamatan hanya dilakukan satu kali, sedangkan sebagaimana diketahui proses perpindahan natrium dari intravaskular ke ekstrasvaskular berlangsung dalam periode waktu tertentu, serta terdapat banyak sekali faktor yang mempengaruhi kadar natrium serum, namun beberapa faktor yang tidak bisa dievaluasi akan dieksklusi dalam penentuan sampel dan beberapa faktor lain tidak akan diperiksa karena alasan teknis dan biaya.

## BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan studi potong lintang analitik yang dilakukan terhadap penderita akibat infeksi VD yang dirawat di Bagian Penyakit Dalam RSUP Sanglah Denpasar Bulan November – Desember 2010. Populasi pada penelitian ini adalah penderita akibat infeksi VD yang dirawat di Bagian Penyakit Dalam RSUP Sanglah Denpasar. Sampel penelitian ini dipilih dengan metode konsekutif dimana sampel adalah penderita akibat infeksi virus dengue yang memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut, penderita akibat infeksi virus dengue adalah penderita DD dan DBD yang ditegakkan berdasarkan kriteria diagnosis DD dan DBD menurut WHO tahun 1997, yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan serologis anti dengue, berusia di atas 12 tahun, dirawat di Bagian Penyakit Dalam RSUP Sanglah, bersedia ikut serta dalam penelitian ini yang dinyatakan dengan *informed consent*.

Kriteria eksklusi adalah demam lebih dari lima hari pada saat masuk rumah sakit, memakai obat-obatan yang dapat mempengaruhi kadar natrium serum, pulang paksa sebelum dapat dievaluasi, meninggal dunia sebelum hari ketujuh, mendapatkan terapi koreksi natrium sebelum hari kelima mendapatkan terapi albumin sebelum hari kelima, menderita penyakit selain penyakit akibat infeksi VD selama dirawat.

Jumlah sampel sebesar 86 orang. Variabel tergantung adalah kadar natrium serum penderita infeksi VD, variabel bebas adalah derajat berat infeksi virus dengue, hematokrit, dan kadar albumin serum, variabel kendali adalah obat yang dapat mempengaruhi kadar natrium serum, penyakit lain yang diderita pada saat dirawat, terapi koreksi natrium, terapi albumin, dan terapi cairan koloid, serta variabel rambang adalah kadar ADH dalam darah, kadar lipid (kolesterol dan trigliserida) darah, kadar gula darah, kadar protein darah, metabolisme tubuh, fungsi *Na-K pump*, nekrosis tubular akut, dan diet. Sebelum penelitian dilakukan peneliti minta ijin kepada direktur RSUP Sanglah tempat penelitian ini akan dilaksanakan. Setiap kasus

infeksi DD dan DBD yang memenuhi kriteria inklusi diberi penjelasan tentang tujuan dan manfaat penelitian ini, jika bersedia diikutkan dalam penelitian ini penderita diminta menandatangani *informed consent*, selanjutnya dicatat identitas, data riwayat penyakit, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium yang diperlukan meliputi darah lengkap saat masuk rumah sakit. Dilakukan anamnesis tentang penyakit-penyakit yang pernah dan sedang diderita, atau obat-obatan yang sedang dikonsumsi yang diketahui dapat mempengaruhi kadar natrium serum penderita.

Pemeriksaan kadar natrium selanjutnya dikerjakan pada hari kelima dari timbulnya panas disertai pemeriksaan darah lengkap ulang dan albumin serum. Jika sebelum hari kelima mendapatkan terapi koreksi natrium atau terapi albumin, maka penderita dieksklusi dari penelitian. Pemeriksaan serologi anti dengue (Ig M dan Ig G anti dengue) dan darah lengkap ulang dikerjakan pada hari ketujuh dari timbulnya demam. Pada saat ini dapat ditentukan apakah penderita ini menderita infeksi VD atau tidak, apakah menderita DD atau DBD, dicatat pula jenis dan volume cairan intravena yang diberikan, dan akhirnya dilakukan analisis data.

Data frekuensi dan rerata dianalisis dengan statistik deskriptif, normalitas data konsentrasi natrium serum, hematokrit dan albumin serum dilakukan uji Kolmogorov-Smirnov. Uji komparatif One Way Anova dilakukan untuk menguji variabel bebas katagorikal (DD, DBD derajat I, II, III, dan IV) dan variabel tergantung numerik (kadar natrium serum) jika data memenuhi syarat untuk uji parametrik, dan jika tidak memenuhi syarat dilakukan uji alternatifnya yaitu uji Kruskal-Wallis. Uji korelasi bivariat Pearson digunakan untuk menguji variabel bebas numerik (hematokrit dan kadar albumin serum) dan variabel tergantung numerik (kadar natrium serum). Uji regresi linier dilakukan untuk menguji pengaruh variabel bebas terhadap variabel tergantung, besarnya efek antar variabel bebas dan tergantung dinyatakan dengan nilai presisi interval kepercayaan 95% dan  $p < 0,05$ .

## HASIL

Dari 86 orang sampel yang termasuk dalam penelitian ini didapatkan rerata umur  $27,84 \pm 11,33$  tahun dengan umur terendah 12 tahun dan tertinggi 59 tahun. Jika dilihat dari kelompok umur, terbanyak berada pada umur 21 – 30 tahun (29 orang atau 33,7%), sedangkan kelompok umur yang lain berturut-turut adalah 12 – 20 tahun (26 orang atau 30,2%), 31 – 40 tahun (22 orang atau 20,6%), 41 – 50 tahun (5 orang atau 5,8%) dan 51 – 60 tahun (4 orang atau 4,7%). Berdasarkan jenis kelaminnya 49 orang (57%) laki-laki dan 37 orang (43%) perempuan.

Tabel 1. Karakteristik sampel

Karakteristik	Frekuensi	Persentase
Jenis Kelamin		
Laki	49	57,0
Perempuan	37	43,0
Umur (tahun)		
	range 12 – 59 tahun, rerata $27,84 \pm 11,33$ tahun	
12 – 20	26	30,2
21 – 30	29	33,7
31 – 40	22	20,6
41 – 50	5	5,8
51 – 60	4	4,7
Hasil pemeriksaan serologi dengue		
Ig M positif	86	100
Ig G positif	63	73,3
Lama demam saat MRS (hari)		
	range 2 – 5 hari, rerata $3,88 \pm 0,69$ hari	
2	1	1,2
3	23	26,7
4	47	54,7
5	15	17,4
Lama MRS (hari)		
	range 3 – 10 hari, rerata $5,20 \pm 1,21$ hari	
3	4	4,7
4	20	23,3
5	33	38,4
6	18	20,9
7	8	9,3
8	2	2,3
10	1	1,2

Rerata lama demam saat Masuk Rumah Sakit (MRS)  $3,88 \pm 0,69$  hari dengan rentang nilai 2 – 5 hari, terbanyak didapatkan MRS pada hari keempat demam sebesar 47 orang (54,7%). Rerata lama rawat inap adalah  $5,20 \pm 1,21$  hari dengan rentang nilai 3 – 10 hari, terbanyak didapatkan MRS selama 5 hari sebesar 33 orang (38,4%). Berdasarkan hasil uji Torniquet, 75 orang (87,29%) dengan hasil positif dan sisanya negatif, sedangkan berdasarkan uji serologis, 63 orang (73,3%) dengan hasil serologi Ig G positif, dan 86 orang (100%) dengan Ig M positif. Berdasarkan derajat beratnya infeksi virus dengue, 50 orang (58,1%) dengan demam dengue, 20 orang (23,3%) DBD Gr I, 12 orang (14,0%) DBD Gr II, dan 4 orang (4,7%) DBD Gr III. Selama penelitian ini dilakukan, tidak didapatkan penderita dengan DBD Gr IV dan tidak didapatkan adanya kasus kematian akibat infeksi VD.

Tabel 2. Hasil temuan laboratorium pada hari kelima demam

Parameter Laboratorium	Terendah	Tertinggi	Rerata
Natrium (mEq/l)	116,0	141,0	$132,78 \pm 4,27$
Albumin (mg/dl)	2,59	4,40	$3,34 \pm 0,39$
Kalium (mEq/l)	2,43	5,50	$3,40 \pm 0,49$
Leukosit (x 1000/ul)	1,30	10,88	$3,95 \pm 2,02$
Hemoglobin (mg/dl)	8,7	18,2	$14,45 \pm 1,83$
Hematokrit (%)	25,1	54,3	$42,87 \pm 5,23$
Trombosit (x 1000/l)	2,0	172,0	$55,56 \pm 33,80$

Tabel 3 Derajat berat infeksi virus dengue

Derajat berat infeksi VD	Frekuensi	Persentase
Demam dengue	50	58,1
Demam berdarah dengue Gr I	20	23,3
Demam berdarah dengue Gr II	12	14,0
Demam berdarah dengue Gr III	4	4,7

Kadar natrium serum diperiksa pada hari kelima demam. Rerata kadar natrium serum dari seluruh sampel sebesar  $132,78 \pm 4,27$  mEq/l, dengan kadar terendah 116,0 dan tertinggi 141,0, serta 58 orang (67,4%) dengan hiponatremia dan sisanya normal.

Tabel 4 Rerata kadar natrium serum dan persentase hiponatremia pada masing-masing derajat berat infeksi VD

Derajat berat infeksi VD	Rerata kadar natrium	Persentase hiponatremia
Demam dengue	134,66 ± 3,32	50,0
Demam berdarah dengue Gr I	130,78 ± 3,19	90,0
Demam berdarah dengue Gr II	130,90 ± 3,24	91,7
Demam berdarah dengue Gr III	124,87 ± 7,09	100

Albumin serum diperiksa pada hari kelima demam. Rerata kadar albumin adalah  $3,34 \pm 0,39$  mg/dl, dengan kadar terendah 2,59 mg/dl dan kadar tertinggi 4,40 mg/dl. Nilai hematokrit diperiksa pada hari kelima demam. Rerata nilai hematokrit sebesar  $42,87 \pm 5,23\%$ , dengan nilai terendah 25,10 dan tertinggi 54,30%. Derajat berat infeksi VD adalah variabel bebas katagorikal yang terdiri dari 4 katagori dan kadar natrium serum adalah variabel tergantung numerik, sehingga uji yang dipakai adalah uji One Way Anova. Jika uji ini tidak memenuhi syarat uji parametrik maka akan dipakai uji alternatifnya yaitu uji Kruskal Wallis. Syarat-syarat uji parametrik adalah distribusi data harus normal dan varians data harus sama. Untuk mengetahui normalitas data kedua variabel maka dipakai uji Kolmogorov Smirnov dengan hasil seperti pada Tabel 5 berikut.

Tabel 5 Uji Kolmogorov Smirnov kadar natrium serum sesuai derajat berat infeksi VD

Derajat berat infeksi virus dengue	Nilai p
Demam dengue	0,640
Demam berdarah dengue Gr I	0,200
Demam berdarah dengue Gr II	0,200
Demam berdarah dengue Gr III	0,000

Terlihat bahwa nilai signifikansi untuk kelompok DD, DBD Gr I, dan DBD Gr II  $> 0,05$ , tapi DBD Gr III  $< 0,05$ , sehingga dapat dikatakan bahwa distribusi data tidak normal. Oleh karena itu perlu dilakukan

transformasi data untuk menormalkan distribusi kadar natrium serum pada masing-masing derajat infeksi VD. Bentuk transformasi yang dipilih adalah *square root*, dengan hasil uji normalitas Kolmogorov-Smirnov dengan hasil yang hampir sama dengan sebelum ditransformasi. Sehingga untuk uji ini dipilih uji nonparametrik yang merupakan uji alternatif dari One Way Anova yaitu uji Kruskal Wallis.

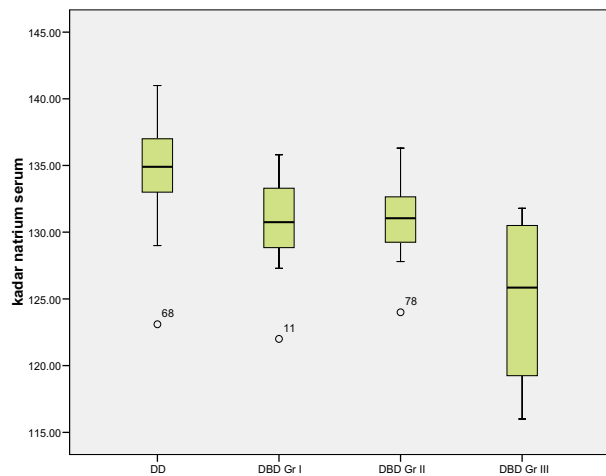
Tabel 6 Hasil uji Mann-Whitney perbedaan kadar natrium serum antar- derajat berat infeksi VD

Perbedaan kadar natrium serum antar derajat infeksi Virus Dengue	Nilai p
DD dan DBD Gr I	0,000
DD dan DBD Gr II	0,001
DD dan DBD Gr III	0,001
DBD Gr I dan DBD Gr II	0,893
DBD Gr I dan DBD Gr III	0,115
DBD Gr II dan DBD Gr III	0,133

Hasilnya menunjukkan nilai  $p = 0,000$ , sehingga dapat disimpulkan bahwa paling tidak terdapat perbedaan kadar natrium serum antara dua derajat berat infeksi VD. Untuk mengetahui derajat yang mana mempunyai perbedaan maka dilakukan uji *post hoc* untuk uji Kruskal Wallis yaitu uji Mann-Whitney. Hasilnya dapat dilihat pada table 7, yang menunjukkan perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ) terdapat pada DD dan semua derajat DBD baik DBD Gr I, II, atau III, dan tidak didapatkan perbedaan yang bermakna diantara kelompok DBD.

Untuk mengetahui hubungan kadar albumin serum dan natrium serum dipakai uji korelasi Pearson jika kedua data mempunyai distribusi normal. Untuk mengetahui normalitas tersebut dipakai uji Kolmogorov Smirnov dengan hasil yang menunjukkan bahwa nilai  $p$  untuk kadar natrium serum dan albumin  $> 0,05$ , artinya bahwa distribusi kedua kelompok data adalah normal sehingga uji Pearson dapat dipakai. Hasil uji Pearson menunjukkan koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,254 dan nilai  $p = 0,018$ . Nilai  $p$  pada uji di atas  $< 0,05$  sehingga disimpulkan bahwa terdapat korelasi yang bermakna

antara kadar natrium serum dan kadar albumin serum. Uji untuk mengetahui hubungan nilai hematokrit dan albumin adalah uji korelasi Pearson jika kedua data mempunyai distribusi normal. Uji Kolmogorov Smirnov dengan hasil yang menunjukkan bahwa nilai p untuk nilai hematokrit  $> 0,05$ , artinya bahwa distribusi kedua kelompok data adalah normal sehingga uji Pearson dapat dipakai. Hasil uji Pearson menunjukkan koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,019 dan nilai  $p = 0,861$ . Nilai  $p$  pada uji di atas  $> 0,05$  sehingga disimpulkan bahwa tidak didapatkan korelasi yang bermakna antara kadar natrium serum dan nilai hematokrit.



Derajat Berat Infeksi VD

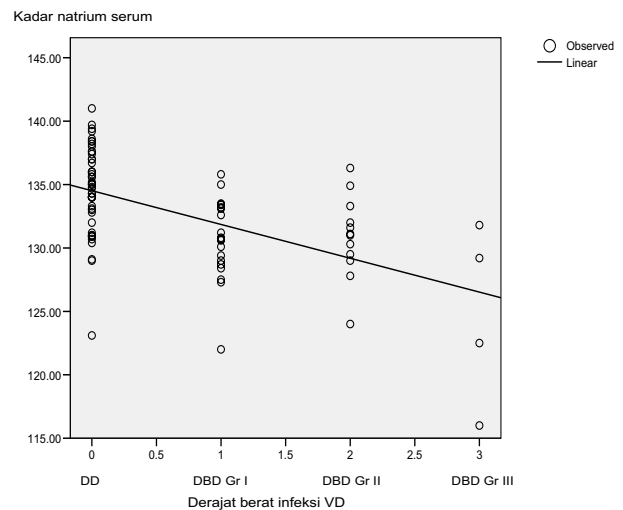
Gambar 1. Boxplot hubungan antara derajat berat infeksi VD dan kadar natrium serum

Hubungan antara variabel bebas (derajat berat infeksi VD dan albumin) dan variabel tergantung (kadar natrium serum). Setelah dilakukan analisis bivariat, maka dilakukan analisis multivariat untuk menunjukkan hubungan antara beberapa variabel bebas dan satu variabel tergantung, serta untuk prediksi yaitu meramal nilai variabel numerik dengan nilai variabel lainnya. Oleh karena variabel tergantung adalah variabel numerik maka jenis uji yang dipakai adalah uji regresi linier. Variabel yang akan dimasukkan ke dalam analisis regresi linier adalah variabel yang pada analisis bivariat mempunyai nilai  $p < 0,25$ . Variabel tersebut adalah albumin dan derajat berat infeksi VD.

Hasil analisis regresi linier menunjukkan nilai  $p$  untuk albumin sebesar 0,495 dan derajat berat infeksi VD sebesar 0,000. Oleh karena itu variabel yang dapat dipakai untuk memprediksi besarnya kadar natrium serum adalah derajat berat infeksi VD. Hubungan tersebut dapat dinyatakan dengan persamaan  $y = 134,515 - 2,664x$ , dimana koefisien regresi sebesar -2,664 dan konstanta 134,515. Dengan demikian aplikasi dari persamaan yang diperoleh adalah derajat berat infeksi VD dapat memprediksi kadar natrium serum dengan persamaan regresi :

Kadar natrium serum =  $134,515 - 2,664$  (derajat berat infeksi VD)

Suatu persamaan dikatakan layak untuk digunakan bila nilai  $p$  pada Uji Anova  $< 0,05$ . Pada uji Anova ini, nilai  $p$  sebesar 0,000, sehingga rumus yang didapatkan layak untuk digunakan. Untuk mengetahui seberapa besar nilai (persen) persamaan rumus ini mampu menjelaskan kadar natrium serum dapat dilihat dari nilai *Adjusted R square* pada *Model Summary*. Pada persamaan ini nilai *Adjusted R* yang diperoleh adalah sebesar 30%, artinya bahwa persamaan yang diperoleh mampu menjelaskan kadar natrium serum sebesar 30%, sisanya sebesar 70% dijelaskan oleh variabel yang lain yang tidak diteliti.



Gambar 2. Scatter plot hubungan antara derajat berat infeksi VD dan kadar natrium serum

## DISKUSI

Kadar rerata natrium serum pada penelitian ini adalah di bawah normal sebesar  $132,78 \pm 4,27$  mEq/l. Hasil yang hampir sama didapatkan oleh Jutarat Mekmullica, dkk. tahun 2005 di Thailand bahwa nilai tersebut sebesar  $132,7 \pm 3,5$  mEq/l, lebih rendah daripada penderita non-dengue sebesar  $135 \pm 3,3$  mEq/l. Dari 86 sampel penelitian ini 58,1% termasuk DD, 23,3% DBD Gr I, 14,0% DBD Gr II, 4,7% DBD Gr III dan tidak didapatkan dengan DBD Gr IV. Jika dilihat dari kadar rerata natrium serum sesuai dengan derajat berat infeksi VD, terlihat bahwa kadar rerata tertinggi didapatkan pada DD sebesar  $134 \pm 3,32$ , sedangkan pada DBD Gr I dan II tidak banyak berbeda, masing masing  $130,78 \pm 3,19$  dan  $130,90 \pm 3,24$ , dan terendah pada DBD Gr III sebesar  $124,87 \pm 7,09$  mEq/l. Jika terdapat perbedaan yang bermakna, maka dapatlah disimpulkan sebagai terdapatnya hubungan antara derajat berat infeksi VD dan kadar natrium serum.<sup>25</sup>

Oleh karena variabel bebas adalah variabel ordinal lebih dari 2 katagori dan variabel tergantung bersifat numerik, maka uji yang dipakai adalah One Way Anova. Syarat uji ini adalah distribusi data harus normal dan varian data harus sama. Uji Kolmogorov Smirnov menunjukkan bahwa distribusi data kadar natrium serum baik sebelum maupun sesudah transformasi sesuai derajat berat infeksi VD adalah tidak normal ( $p$  pada DBD Gr III  $< 0,05$ ), sehingga dipilih uji alternatifnya yaitu uji Kruskal Wallis. Uji ini menunjukkan bahwa paling tidak terdapat perbedaan kadar natrium serum antara dua derajat berat infeksi VD ( $p = 0,000$ ).

Analisis *post hoc* dengan uji Mann Whitney menunjukkan bahwa perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ) terdapat antara DD dan semua derajat DBD, namun tidak didapatkan perbedaan bermakna diantara derajat DBD baik perbedaan pada DBD Gr I dan II, I dan III, maupun II dan III. Perbedaan yang bermakna antara DD dan DBD sesuai dengan teori bahwa pada kasus DD tidak terjadi kebocoran plasma sehingga kadar

natrium serum paling tinggi pada DD. Pada DBD Gr I dan II menunjukkan kadar natrium serum yang hampir sama. Hal ini disebabkan perbedaan derajat tersebut hanya dibedakan dengan adanya perdarahan spontan saja, sehingga beratnya kebocoran plasma hampir sama yang akhirnya tidak berpengaruh terhadap perbedaan kadar natrium serum. Sesuai dengan teori seharusnya kadar natrium serum DBD Gr III lebih rendah secara bermakna dengan DBD Gr I dan II, namun penelitian ini menunjukkan walaupun kadar reratanya lebih rendah, tapi secara umum statistik hal tersebut menjadi tidak bermakna (DBD Gr I dan III dengan  $p = 0,115$ , dan DBD Gr II dan III dengan  $p = 0,133$ ). Hal ini bisa disebabkan oleh pemeriksaan kadar natrium serum yang hanya sekali pada hari kelima demam sehingga kadar natrium yang diperiksa belum tentu merupakan kadar natrium terendah.

Saat kebocoran plasma berupa rentang waktu yaitu hari ketiga sampai ketujuh, sehingga pengambilan sampel hari kelima belum tentu merupakan puncak kebocoran plasma sehingga tidak menghasilkan kadar natrium terendah penderita tersebut. Kemungkinan lain bahwa walaupun jenis cairan yang diberikan sama (ringer laktat), namun volume cairan yang diberikan diantara masing-masing penderita adalah berbeda sesuai dengan derajat berat infeksi VD yang akan mempengaruhi hasil pemeriksaan kadar natrium serum. Sebelum pemeriksaan kadar natrium serum, tidak ada sampel yang mendapatkan terapi koreksi natrium maupun mendapatkan terapi cairan koloid.

Kemungkinan faktor-faktor lain yang termasuk variabel rambang dalam penelitian ini seperti kadar ADH, kolesterol, trigliserida, gula darah, serta pengaruh metabolisme tubuh, fungsi pompa Na-K, nekrosis tubular akut dan diet mempunyai pengaruh yang cukup signifikan dalam mempengaruhi kadar natrium serum. Jumlah sampel pada BDB Gr III yang sangat kecil dibandingkan dengan derajat infeksi VD yang lain kemungkinan juga merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi tidak signifikannya perbedaan tersebut. Namun demikian dapat dikatakan bahwa terdapat

kecenderungan makin berat derajat DBD makin rendah kadar natrium serum. Dengan analisis multivariat akan dapat diketahui besarnya pengaruh derajat berat infeksi VD terhadap kadar natrium serum.

Terdapat beberapa penelitian untuk mengetahui kadar natrium serum pada penderita infeksi virus dengue baik di Indonesia maupun di luar negeri. Sebuah studi potong lintang untuk mengetahui kelainan elektrolit pada pasien yang dirawat periode Desember 2005 sampai dengan Juni 2006 di Divisi Tropik dan Infeksi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Dr Soetomo Surabaya oleh Nasronudin, menunjukkan bahwa hipokalemia dan hiponatremia merupakan kelainan elektrolit yang paling sering didapatkan. Dari 110 penderita, 66,3% adalah penderita dengan DD/DBD, 24,55% diare, 2,72% demam tifoid, 2,72% keracunan makanan, 1,85% AIDS, dan masing-masing 0,9% dengan malaria dan pneumonia. Saat masuk rumah sakit 44,5% penderita dengan hiponatremia dan 36,36% hipokalemia, sedangkan saat dirawat 33,82% hiponatremia dan 50,91% hipokalemia.<sup>26</sup> Sehingga dengan melihat data di atas kemungkinan kejadian hiponatremia pada penderita infeksi VD sangat besar. Beberapa studi terdahulu di beberapa negara yang menghubungkan derajat berat infeksi VD dan kadar natrium serum, tidak mengkatagorikan penderita infeksi VD berdasarkan kriteria WHO 1997.

Penderita dikatagorikan berdasarkan derajat infeksi VD dengan katagori tersendiri, yaitu katagori ringan, sedang dan pasien dengan syok,<sup>22</sup> atau penderita pada *toxic stage* dan *recovery stage*,<sup>24</sup> atau penderita syok dan tidak syok<sup>23</sup> dan beberapa penelitian lain. Semua penelitian tersebut tidak secara jelas menyebutkan kriteria pengelompokan penderitanya. Namun demikian kesimpulan yang dihasilkan hampir sama bahwa hiponatremia yang terjadi berhubungan dengan derajat berat penyakit infeksi VD. Studi Wandee Varavithya, dkk. tahun 1973 di Thailand terhadap 32 orang penderita menunjukkan bahwa makin berat derajat infeksi VD, kejadian hiponatremia makin besar,

namun tidak menunjukkan nilai kadar natrium serum. Penelitian ini tidak menyebutkan saat pengambilan serum untuk pemeriksaan natrium. Sensirivatana, dkk, tahun 1985 di Thailand meneliti kadar natrium, hematokrit, dan MCV pada penderita DBD. Hasilnya menunjukkan bahwa kadar natrium lebih rendah dan kadar hematokrit lebih tinggi pada penderita syok jika dibandingkan dengan yang tidak syok, yang sangat sesuai dengan teori. Namun penelitian ini pun tidak menyebutkan saat pengambilan sampel untuk pemeriksaan natrium, sehingga tidak bisa dibandingkan dengan penelitian ini.

Peneliti Thailand yang lain adalah Jutarat Mekmullica, dkk. tahun 2005 yang meneliti kadar natrium darah dan urine pada penderita dengan DBD. Penelitian ini memakai 93 pasien, 49 pasien dengan infeksi dengue dan hanya 6 yang dengan syok. Sampel darah diambil saat masuk rumah sakit sebelum pemberian cairan intravena. Hasilnya menunjukkan bahwa diantara pasien dengan dengue, kadar rerata natrium serum pasien syok lebih rendah secara bermakna dibandingkan pasien tanpa syok ( $130,0 \pm 1,6$  vs  $133,1 \pm 3,6$  mEq/l,  $p = 0,003$ ). Pada penelitian ini, rerata kadar natrium serum antara DD, DBD Gr I, II dan Gr III berturut-turut sebesar  $134,66 \pm 3,32$ ,  $130,78 \pm 3,19$ ,  $130,90 \pm 3,24$ , dan  $124,87 \pm 7,09$ . Terlihat bahwa beda rerata antara pasien syok (DBD Gr III) dan tidak syok (DD, DBD Gr I dan II) cukup besar, tapi yang bermakna secara statistik hanya antara DBD Gr III (syok) dan DD saja, dan tidak didapatkan perbedaan bermakna antara penderita DBD Gr III dan DBD GR I atau II.

Penelitian Mei-Chuan Kuo, dkk di Taiwan tahun 2002 menunjukkan bahwa hiponatremia lebih sering didapatkan secara signifikan pada pasien dengan DBD/SSD dibandingkan dengan DD.<sup>27</sup> Penelitian ini tidak membandingkan kadar natrium pada pasien DBD Gr I dan II dengan SSD. Dari 498 penderita terdiri dari 401 dengan DD dan 97 dengan DBD menunjukkan bahwa hiponatremia didapatkan pada 23,4% dari penderita dengan DD dan 36,1 % dari penderita



DBD,  $p = 0,014$  ( $p < 0,05$ ), namun penelitian ini tidak menguji perbedaan rerata kadar natrium serum pada masing-masing derajat berat infeksi VD. Sedangkan pada penelitian ini hiponatremia didapatkan pada 50% penderita DD dan penderita dengan DBD Gr I, II, dan III berturut-turut sebesar 90%, 91,67%, dan 100%. Terlihat bahwa persentase hiponatremia pada DBD jauh lebih tinggi daripada DD, dan makin berat derajat infeksi VD makin tinggi pula persentase hiponatremia yang terjadi.

Analisis multivariat dipakai untuk memprediksi besarnya kadar natrium dari beratnya derajat infeksi VD. Hasil uji regresi linier menunjukkan terdapat korelasi yang bermakna antara derajat berat infeksi VD dan kadar natrium serum ( $p = 0,000$ ,  $p < 0,05$ ). Hubungan tersebut dapat dinyatakan dengan persamaan  $y = 134,515 - 2,664x$ , dimana  $y$  adalah kadar natrium serum dan  $x$  adalah derajat berat infeksi VD. Artinya bahwa setiap peningkatan derajat berat infeksi VD 1 derajat akan menurunkan kadar natrium serum sebesar 2,664 mEq/l. Walaupun rumus ini layak dipakai ( $p < 0,05$  pada uji Anova), ternyata persamaan rumus ini hanya mampu menjelaskan kadar natrium sebesar 30% ( $R_{Adjusted} = 30\%$ ). Oleh karena itu perlu penelitian lanjutan untuk meneliti variabel lain yang juga mempengaruhi kadar natrium serum yang tidak diteliti pada penelitian ini. Sebagaimana diketahui banyak sekali faktor yang mempengaruhi kadar natrium serum tersebut, sehingga kemungkinan faktor-faktor yang lain itulah yang lebih banyak mempengaruhi kadar natrium serum.

Kadar albumin serum tergantung pada laju sintesis, sekresi hepatosit, distribusi dalam cairan tubuh, dan degradasi. Hipoalbuminemia disebabkan oleh gangguan pada satu atau lebih proses tersebut di atas.<sup>28</sup> Pada infeksi VD kemungkinan yang terjadi adalah gangguan sintesis dan sekresi albumin dari hepatosit akibat penurunan transkripsi mRNA albumin oleh penekanan mediator proinflamasi (IL-6 dan TNF- $\alpha$ ).<sup>29,30</sup> Kemungkinan lain adalah maldistribusi albumin dalam cairan tubuh akibat terjadinya peningkatan

permeabilitas vaskular yang berakibat pada hemokonsentrasi oleh karena efek sinergistik mediator kimia: TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IFN- $\delta$ , PAF, C3a, C5a, dan histamine.<sup>12,31,32</sup> Hipoproteinemia dipakai sebagai salah satu bukti adanya kebocoran plasma pada kriteria diagnosis DBD.<sup>33</sup> Pada penelitian ini didapatkan kadar rerata albumin serum  $3,34 \pm 0,39$  mg/dl.

Uji korelasi Pearson yang dipakai untuk menguji hubungan kadar albumin dan natrium serum menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna dengan  $p = 0,018$  dengan koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,254. Hal ini berarti makin tinggi kadar albumin maka makin tinggi pula kadar natrium serum, namun kekuatan hubungan tersebut lemah.<sup>25</sup> Hal ini dapat terjadi oleh karena baik natrium maupun albumin berpindah dari intravaskular ke ekstrasvaskular karena kebocoran plasma, namun masih banyak faktor lain yang mempengaruhi mekanisme keduanya. Uji regresi linier untuk mengetahui seberapa besar pengaruh albumin terhadap kadar natrium serum menunjukkan hubungan yang tidak bermakna ( $p = 0,495$ ,  $p < 0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa kadar albumin tidak dapat dipakai sebagai faktor yang dapat memprediksi besarnya kadar natrium serum. Albumin hanyalah variabel perancu saja yang mempengaruhi kadar natrium serum, sedangkan variabel yang sebenarnya mempengaruhi kadar natrium serum hanyalah derajat berat infeksi VD. Hal yang sudah jelas bahwa kadar albumin berhubungan dengan derajat berat infeksi VD, dimana makin berat infeksi VD makin rendah pula kadar albumin. Balankura, dkk.<sup>34</sup> menemukan bahwa hipoalbuminemia yang nyata dengan protein serum total yang lebih rendah didapatkan pada SSD dibandingkan dengan bukan SSD. Demikian pula penelitian Wibisono di Semarang dan Sasongko di Surabaya menemukan bahwa hipoalbuminemia mempunyai hubungan yang paling kuat dengan terjadinya syok pada infeksi VD.<sup>35,36</sup>

Secara teori dapat diketahui bahwa makin besar kebocoran plasma akan diikuti oleh meningkatnya jumlah natrium dan albumin yang keluar pembuluh darah sehingga kadar natrium dan albumin dalam darah akan

menurun. Kedua hal tersebut sama-sama terjadi oleh karena kebocoran plasma, akan tetapi keduanya belum tentu merupakan hubungan sebab akibat. Kemungkinan yang dapat menjelaskan tidak adanya hubungan antara kadar albumin dan kadar natrium serum pada infeksi VD adalah walaupun keduanya dapat terjadi akibat kebocoran plasma, tetapi terdapat mekanisme lain yang lebih kompleks yang dapat mempengaruhi keduanya. Salah satu variabel ini tidak merupakan penyebab dari yang lain. Mekanisme yang diduga sebagai penyebab hiponatremia adalah kebocoran plasma, kadar ADH, kolesterol, trigliserida, gula darah, metabolisme tubuh, fungsi pompa Na-K, nekrosis tubular akut dan diet.<sup>22-24</sup> Sedangkan kadar albumin serum tergantung pada laju sintesis, sekresi hepatosit, distribusi dalam tubuh akibat kebocoran plasma, dan degradasi.<sup>28</sup> Hal lain yang perlu diperhatikan bahwa sampel untuk penelitian ini adalah sampel untuk uji One Way Anova sehingga tidak sesuai untuk uji korelasi ini. Untuk itu diperlukan cara perhitungan jumlah sampel yang lebih tepat pada penelitian yang lain.

Peningkatan nilai hematokrit > 20% dibandingkan standar sesuai umur dan jenis kelamin atau penurunan hematokrit > 20% setelah mendapat terapi cairan dibandingkan nilai hematokrit sebelumnya merupakan tanda kebocoran plasma pada DBD yang tidak didapatkan pada DD.<sup>33</sup> Peningkatan kadar hematokrit selalu didapatkan pada DBD yang tidak disertai renjatan, tetapi lebih berat pada kasus yang disertai renjatan, sehingga dapat dikatakan bahwa makin berat derajat infeksi VD makin meningkat pula nilai hematokrit.<sup>32</sup> Pada penelitian ini nilai rerata hematokrit  $42,87 \pm 5,23\%$ , dengan nilai terendah 25,1% dan tertinggi 54,3%. Uji korelasi Pearson menunjukkan tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara nilai hematokrit dan kadar natrium serum ( $r=0,019$ ,  $p=0,861$ ,  $p < 0,05$ ). Mekanisme yang mendasari peningkatan hematokrit adalah kebocoran plasma akibat interaksi mediator multipel dan kompleksitas patofisiologi yang mendasari, sedang kadar natrium bukan semata-mata karena kebocoran plasma, tapi lebih kompleks

dari itu seperti yang dijelaskan pada tinjauan pustaka di atas. Persamaan mekanisme akibat kebocoran plasma ternyata tidak menunjukkan hubungan diantara keduanya, tetapi keduanya berhubungan dengan derajat berat infeksi VD, sehingga kadar hematokrit tidak dapat dipakai sebagai ukuran yang dapat memprediksi kadar natrium serum. Di samping itu baik kadar natrium maupun hematokrit dapat berubah dengan cepat oleh karena jumlah dan jenis terapi cairan, dan secara teori tidak didapatkan hubungan sebab akibat diantara keduanya.

## KESIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa didapatkan hubungan negatif antara derajat berat infeksi virus dengue dan kadar natrium serum, yang berarti derajat infeksi virus dengue yang lebih berat menunjukkan kadar natrium serum yang lebih rendah. Hubungan tersebut bermakna secara statistik antara demam dengue dan demam berdarah dengue, tetapi diantara derajat demam berdarah dengue hanya didapatkan kecenderungan makin berat derajat demam berdarah dengue makin rendah kadar natrium serum. Terdapat hubungan bermakna antara kadar albumin dan kadar natrium serum, akan tetapi kadar albumin tidak dapat dipakai untuk memprediksi besarnya kadar natrium serum. Tidak didapatkan hubungan bermakna antara nilai hematokrit dan kadar natrium serum.

Dari penelitian ini disarankan untuk memperhatikan kadar natrium serum untuk mengantisipasi terjadinya perburukan penyakit akibat infeksi virus dengue, jika ingin memakai kadar natrium serum untuk memprediksi perburukan penyakit akibat infeksi VD, disarankan untuk pemeriksaan kadar natrium serum secara serial dari saat masuk rumah sakit. Jika ingin melakukan penelitian yang sama dengan penelitian ini, disarankan untuk meningkatkan jumlah sampel dan hendaknya terdapat penderita dengan DBD Gr IV agar distribusi data lebih luas. Untuk meneliti hubungan antara kadar albumin dan nilai hematokrit

dengan kadar natrium serum, disarankan untuk memakai perhitungan jumlah sampel yang sesuai.

#### DAFTAR RUJUKAN

1. World Health Organization. Dengue hemorrhagic fever, and dengue shock syndrome in the context of the integrated management of childhood illness, Department of Child and Adolescent Health and Development. Geneva: WHO; 2005.p.1-40.
2. Sutaryo. Perkembangan patogenesis demam berdarah dengue. In: Hadinegoro SRH, Satari HI, editors. Naskah lengkap pelatihan bagi Dokter Spesialis Anak dan Dokter Spesialis Penyakit Dalam dalam tatalaksana kasus DBD. Jakarta: BP FKUI; 1999.p.32-43.
3. Depkes RI. Pedoman tatalaksana infeksi dengue di sarana pelayanan kesehatan. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2005.
4. Sarin YK, Singh S, Singh T. Dengue viral infection. *Indian Pediatrics Journal* 1998;35: 129-37.
5. Saggar PS. Anti diuretics hormone-it's use in Dengue Hemorrhagic Fever (DHF). *Pediatric Oncall* 2004;1:246-8.
6. Wilder-Smith A, Schwartz E. Dengue in travelers. *N Eng J Med* 2005;353:924-32.
7. Channa R, Wasay M. Central nervous system involvement in dengue viral infection. *Pakistan Journal of Neurological Science* 2006;1(2):84-8.
8. Chi Wai L. Dengue fever training course. *Proceedings of dengue fever training course; 20-23<sup>rd</sup> June 2006; Bangkok.*
9. Shepherd S.M, Hinfey PB, Shoff WH. Dengue fever: differential diagnoses & workup. Available from: <http://www.eMedicine.com>. Accessed on: 20<sup>th</sup> December 2009.
10. Cabanas JG, Falcon-Chevere J. Focus on: dengue fever. *American College of Emergency Physician* 2008;5:1-5.
11. Tram TV. The change of renal function in dengue shock syndrome in children. *TCY Hoc Vietnam* 2005;311:91-7.
12. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clinical Microbiology Reviews* 1998;11(3):480-96.
13. Malavige GN, Velathanthiri VGNS, Wijewickrama ES, Fernando S, Jayaratne SD, Aaskov J, Seneviratne SL. Pattern of disease among adults hospitalized with dengue infection. *Q J Med* 2006;99:299-305.
14. Teichmann D, Gobels K, Niedrig M, Grobusch MP. Dengue virus infection in travelers returning to Berlin, Germany. *Eur Trop Med* 2003;2:25-7.
15. Torres JR, Torres CG. Dengue in Latin America - a unique situation. *Dengue Bulletin* 2002;26: 62-9.
16. Seeta RCS, Ooib EE, Wongc HB, Patond NI. An outbreak of primary dengue infection among migrant chinese workers in Singapore characterized by prominent gastrointestinal symptoms and a high proportion cases. *Dengue Bulletin* 2004;28:46-9.
17. de Souza LJ, de Oliveira Martins AL, Paradvini PCL, Nogueira RMR, Neto CG, Bastos DA, da Silva Siquera EW, da Costa Carneiro R. Hemorrhagic encephalopathy in dengue shock syndrome: a case report. *Brazilian Journal of Infectious Disease* 2005;9(3):2-7.
18. Misra UK, Kalita J, Syam UK, Dhole TN. Neurological manifestation of dengue virus infection. *Journal of the Neurological Sciences* 2006;244:117-22.
19. Varatharaj A. Encephalitis in the clinical spectrum of dengue infection. *Journal of Neurology India* 2010;58:585-91.
20. Chen K, Pohan HT, Sinto R. Diagnosis dan terapi cairan pada demam berdarah dengue. *Medicinus Science Journal of Pharmaceutical Development and Medical Application* 2009;22(1):3-7.

21. Torres JR, Torres-Viera JM, Garcia H, Silva JR, Baddour Y, Bajares A, Castro MJ. Prognostic factor of clinical outcome in non-paediatrics patients with dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome. *Dengue Bulletin* 2004;28:68-76.
22. Varavithya W, Manu P, Kittikool J, Phongbetchara P, Kashemsant C. Studies on dengue hemorrhagic fever II: electrolyte study. *J Med Assoc Thai* 1973;56:4-6.
23. Mekmullica J, Suwanphatra A, Theinpaitoon H, Chansongsakul T, Cherdkiatkul T, Pancharoen C, et al. Serum and urine sodium levels in dengue patients. *South East Asia J Trop Med Public Health* 2005;36:197-9.
24. Sensirivatana R, Isarasena TI. Dengue hemorrhagic fever: clinical value of serum sodium, hematocrit, and MCV as the indices of severity. *J Med Assoc Thai* 1981;2:68-72.
25. Dahlan MS. Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Salemba Medika; 1986.p. 65-70.
26. Nasronudin. The prevalence of hypokalemia and hyponatremia in infectious disease hospitalized patients, Dr Soetomo Hospital, Surabaya, 2006 (Tesis). Universitas Airlangga; 2007.
27. Kuo MC, Lu PL, Chang JM, Lin MY, Tsai JJ, Chen YH, et al. Impact of renal failure on the outcome of dengue viral infection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1350-6.
28. Brad AR. Hypoalbuminemia. Available from: <http://www.eMedicine.com>. Accessed on: 20<sup>th</sup> December 2009.
29. Sigal LH. The acute phase response to inflammation. In: Sigal LH, Ron Y, editors. *Immunology and Inflammation-basic mechanism and clinical consequences*. New York: McGraw-Hill Inc; 1994.p.287-301.
30. Marin N, Mignon A, Dhainaut JF. Liver in sepsis. In: Dhainaut JF, Thijs LG, Park G, editors. *Septic shock*. London: WB Saunders Company; 2000. p.277-302.
31. Kurane I, Innis B, Nimannityo S, Nisalak A, Livingstone P, Green S, et al. T cell responses in dengue virus infection: possible role in the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Proceeding of the 3<sup>rd</sup> Western Pacific Congress on Chemotherapy and Infectious Disease*; 1992 Apr 6-9; Bali, Indonesia.
32. Igarashi A. Impact of dengue virus infection and it's control. *FEMS Immunol & Med Microbiol* 1997;18:291-300.
33. World Health Organization. *Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention, and control*, 2<sup>nd</sup> ed. Geneva: WHO; 1997.p.1-45.
34. Leangpibul P, Thongcharoen P. Clinical laboratory investigation. In: Thongcharoen P, editor. *Monograph on dengue/dengue hemorrhagic fever*. New Delhi: WHO-SEARO; 1993.p.62-71.
35. Wibisono B.H, Royanto B, Soeharyo H, Karnadi E. Beberapa faktor yang berhubungan dengan kejadian sindrom renjatan dengue pada orang dewasa. *Medika* 1994;11:28-34.
36. Sasongko. Gambaran kadar protein plasma, hematokrit dan trombosit pada penderita demam berdarah dengue di kisaran waktu kejadian renjatan (Tesis). Universitas Airlangga; 1995.