

Serum Ferritin as a Predictor of Shock in Children with Dengue Infection

Putri Evalda¹⁾, Bambang Soebagyo²⁾, Muhammad Riza²⁾

¹⁾Masters Program in Family Medicine, Sebelas Maret University

²⁾Department of Pediatrics, Dr. Moewardi Hospital, Surakarta

ABSTRACT

Background: Dengue shock syndrome causes high morbidity and mortality among children worldwide. Several laboratory monitoring can be used to evaluate the progressivity of dengue virus infection. This study aimed to analyze ferritin serum as a predictor of shock in children with dengue infection, and to determine the cut off point that can be used to diagnose dengue shock.

Subjects and Method: This was a cross sectional study conducted at pediatric ward, Dr. Moewardi hospital Surakarta Dr. Soetrasno hospital Rembang, Central Java. Study population was children aged less than 18 years old with dengue infection. Study subjects were selected by consecutive sampling. The dependent variable was dengue shock. The independent variable was serum ferritin concentration. Mann Whitney test was used to compare mean ferritin concentration between children with and without dengue shock. Cut off point of serum ferritin concentration was determined by ROC curve.

Results: Mean serum ferritin concentration in children with dengue shock (mean= 3628.8; SD= 1582.4) was higher than in children without dengue shock (mean= 717.8; SD= 695.8), with $p < 0.001$. Therefore, there was a statistically significant association between serum ferritin concentration and dengue shock. The cut off point of serum ferritin concentration that could be used to show dengue shock with high sensitivity (0.92) and specificity (0.97) was 2304.5.

Conclusion: High serum ferritin concentration is a predictor of dengue shock.

Keywords: ferritin, dengue shock syndrome, children

Correspondence:

Putri Evalda. Dr. Moewardi Hospital, Jl. Kolonel Sutarto No.132 Jebres, Surakarta, Central Java 57126. Email: dr.putri.evalda@gmail.com. Mobile: 081227970440

LATAR BELAKANG

Penyakit infeksi dengue adalah penyakit yang disebabkan oleh virus dengue. Demam dengue, demam berdarah dengue, serta sindrom syok dengue telah menjadi masalah kesehatan secara internasional. Infeksi ini dapat mengenai semua usia. Mayoritas kasus ini terdapat pada anak dibawah usia 15 tahun sebanyak 95% dan sekitar $\geq 5\%$ terjadi pada bayi (Setiati et al., 2007; Phuong et al., 2004)

Infeksi virus dengue menyebabkan kematian dan kesakitan yang tinggi diseluruh dunia karena perjalanan infeksi virus dengue yang sangat dinamis. Fase kritis infeksi dengue yang disertai dengan

peningkatan permeabilitas kapiler serta kebocoran plasma hanya berlangsung 24-48 jam, sehingga monitoring baik klinis maupun laboratorium sangat diperlukan untuk mengevaluasi setiap perubahan yang terjadi pada fase-fase infeksi virus dengue. (Hadinegoro et al., 2014)

Beberapa penelitian sebelumnya telah mencoba mengevaluasi parameter laboratorium untuk dapat menilai dengan tepat perkembangan infeksi virus dengue, terutama pada saat terjadi kebocoran plasma, namun tidak selalu memberikan hasil yang sama. Penelitian tentang kadar ferritin serum pada anak dengan infeksi dengue di Thailand memperlihatkan bahwa kadar

feritin serum dapat dijadikan sebagai prediktor *clinical outcome* pada infeksi dengue. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa kadar feritin serum pada demam berdarah dengue (DBD) derajat III dan IV lebih tinggi dibandingkan demam dengue serta DBD derajat I dan II. Hal ini diduga berkaitan dengan adanya peningkatan permeabilitas vaskular yang terjadi pada DBD terutama pada derajat III dan IV (Chaiyaratana et al., 2008). Selain penelitian di Thailand, penelitian lain tentang kadar feritin dengan infeksi dengue pada populasi orang dewasa juga telah dilakukan di Aruba, Amerika Selatan. Penelitian tersebut mengevaluasi kadar feritin serum pada pasien infeksi *non severe* dan *severe dengue*. Pada fase kritis, feritin meningkat secara signifikan. Kasus *non severe dengue without warning signs* ($p= 0.014$), *non severe dengue with warning signs* ($p < 0.001$), dan *severe dengue* ($p= 0.028$) (Van de weg et al., 2011)

Penelitian untuk menganalisis titik potong kadar feritin sebagai prediktor kejadian syok pada anak dengan infeksi dengue belum pernah dilakukan di Indonesia. Hal ini mendorong penulis untuk meneliti lebih jauh apakah ada hubungan kadar feritin dengan kejadian syok pada anak dengan infeksi dengue?. Adapun tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk menilai dan menganalisis hubungan kadar feritin dengan kejadian syok pada anak dengan infeksi dengue. Sedangkan tujuan khususnya adalah untuk menilai dan menganalisis hubungan antara kadar feritin pada anak dengan infeksi dengue tanpa syok dengan disertai syok, menentukan titik potong kadar feritin dengan kejadian syok pada anak dengan infeksi dengue, menilai dan menganalisis kekuatan hubungan antara kadar feritin dengan kejadian syok pada anak dengan infeksi dengue.

SUBJEK DAN METODE

A. Desain penelitian

Desain penelitian ini adalah penelitian studi potong lintang

B. Populasi dan sampel

Populasi sasaran pada penelitian ini adalah pasien anak berusia kurang dari 18 tahun dengan infeksi dengue. Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien dengan infeksi dengue yang dirawat di ruang perawatan anak RSUD Dr. Moewardi, Surakarta dan RSUD Dr. Soetrasno, Rembang antara bulan Desember 2016 hingga Mei 2017.

Pengambilan sampel dilakukan menggunakan *consecutive sampling* dengan kriteria inklusi:

1. Semua anak berusia ≤ 18 tahun
2. Pasien datang ke IGD atau poliklinik anak RSUD Dr. Moewardi dan RSUD Dr. Soetrasno Rembang dengan keluhan demam selama 2-4 hari
3. Memenuhi kriteria diagnosis klinis infeksi dengue menurut WHO 2011 dan atau hasil serologi infeksi dengue (IgM atau IgG dengue positif)
4. Orangtua/wali menandatangani lembar persetujuan mengikuti penelitian

Dan kriteria eksklusi:

1. Pasien dengan gangguan fungsi hepar, infeksi kronis, keganasan, kelainan hematologi, penyakit autoimun
2. Orangtua/wali menolak mengikuti penelitian

Dari perhitungan besar sampel dilakukan dengan pendekatan uji analisis tidak berpasangan diperoleh besar sampel 50 orang. Adapun variabel bebas pada penelitian ini adalah kejadian syok pada infeksi dengue, kadar feritin sebagai variabel tergantung dan status gizi sebagai variabel perancu. Kadar serum feritin biasa diperiksa dengan metode ELFA. Nilai normal pada adalah 18-350 $\mu\text{g/liter}$. Kadar feritin diperiksa pada hari empat atau

kelima demam dan pada penelitian ini merupakan skala numerik sedangkan beratnya infeksi dengue ditetapkan sesuai kriteria klinis WHO 2011. Pada penelitian ini, beratnya infeksi dengue merupakan skala nominal dan dibagi menjadi:

a. Infeksi dengue tanpa syok

Infeksi dengue yang ditandai dengan demam tinggi akut beserta gejala-gejala demam dengue yang lain pada saat onset penyakit dan didapatkan tanda-tanda kebocoran plasma yang diakibatkan oleh peningkatan permeabilitas vaskuler seperti hemokonsentrasi, efusi pleura, dan ascites. Dari pemeriksaan laboratorium darah didapatkan trombositopenia $<100,000/mm^3$ dan peningkatan hematokrit $\geq 20\%$

b. Infeksi dengue disertai syok

Infeksi dengue disertai dengan tanda-tanda kegagalan sirkulasi seperti:

1. Nadi yang lemah atau tidak teraba
2. Sempitnya tekanan nadi (≤ 20 mmHg)
3. Hipotensi.

Subyek yang dimasukkan ke dalam kriteria infeksi dengue disertai syok adalah yang datang ke RS dengan kondisi syok dan dalam perawatan terjadi syok.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Syok		P
	Tidak Syok (n=38)	Syok (n=12)	
Umur	7.24 ± 4.20	8.83 ± 3.74	0.177
Jenis Kelamin			0.730
Perempuan	20 (52.6%)	7 (58.3%)	
Laki-laki	18 (47.4%)	5 (41.7%)	
Status Gizi			0.063
Buruk	9 (23.7%)	0 (0.0%)	
Baik	29 (76.3%)	12 (100.0%)	

Tabel 1 menunjukkan bahwa usia pasien pada anak infeksi dengue tanpa syok rerata 7.24 ± 4.20 tahun, sedangkan pada anak infeksi dengue dengan syok rerata 8.83 ± 3.74 tahun, nilai p= 0.177 yang berarti bahwa usia pasien antara anak infeksi

Status gizi pada penelitian ini merupakan skala kategorikal. Status gizi ditentukan dari hasil pengukuran antropometri, dengan mengukur berat badan (BB) dan tinggi badan (TB). Penentuan status gizi berdasarkan kriteria CDC tahun 2000.

Data yang didapatkan dilakukan analisis dengan program SPSS 17.0. Karakteristik dasar subyek (usia, jenis kelamin, beratnya penyakit, status gizi) dideskripsikan dalam bentuk angka. Hubungan antara variabel bebas dengan variabel tergantung diuji dengan uji *T test* tidak berpasangan. Bila tidak memenuhi syarat uji parametrik maka dilakukan uji *Mann Whitney*. Menentukan batas nilai dengan kurva ROC dan kekuatan hubungan antara variabel bebas dengan variabel tergantung dinilai dengan uji koefisien kontingensi.

HASIL

Hasil penelitian didapatkan karakteristik pasien berupa umur, jenis kelamin dan status gizi didiskripsikan sebagai berikut.

dengue tanpa syok dengan disertai syok tidak berbeda signifikan.

Jenis kelamin anak infeksi dengue tanpa syok sebagian besar perempuan, yaitu ada 20 pasien (52.6%), sedangkan anak infeksi dengue disertai syok sebagian

besar juga perempuan, yaitu ada 7 pasien (58.3%), nilai $p= 0.730$ yang berarti bahwa jenis kelamin antara anak infeksi dengue tanpa syok dengan disertai syok tidak berbeda signifikan.

Status Gizi pasien pada anak infeksi dengue tanpa syok sebagian besar baik,

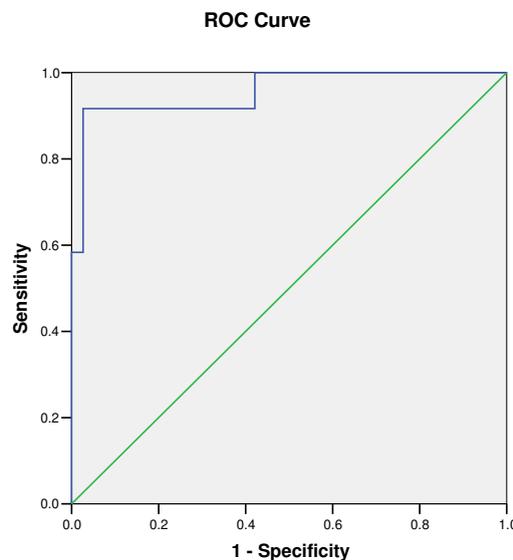
Tabel 2. Hasil uji Mann Whitney hubungan kadar feritin pada anak infeksi dengue tanpa syok dan disertai syok

Variabel	Syok		p
	Tidak Syok (n=38)	Syok (n=12)	
Feritin	717.80± 695.78	3628.84± 1582.40	<0.001

Tabel 2 menunjukkan bahwa kadar feritin pada anak yang tidak mengalami syok rerata 717.80± 695.78, sedangkan pada anak yang mengalami syok rerata 3628.84± 1582.40, nilai $p<0.001$ yang berarti bahwa kadar feritin antara anak yang tidak mengalami syok dengan yang mengalami syok berbeda signifikan.

yaitu ada 29 pasien (76.3%), sedangkan pada anak infeksi dengue disertai syok semua dengan status gizi baik, yaitu ada 12 pasien (100%), nilai $p= 0.063$ yang berarti bahwa status gizi antara anak infeksi dengue tanpa syok dengan disertai syok tidak berbeda signifikan.

Penelitian ini mendapatkan hasil yaitu 38 anak infeksi dengue tanpa syok dan 12 anak infeksi dengue disertai syok. Berdasarkan hasil tersebut kemudian dibandingkan dengan hasil pengukuran kadar feritin didapatkan hasil kurva ROC sebagai berikut.



Gambar 1. Kurva ROC

Tabel 3. Hasil penentuan titik potong kadar feritin berdasarkan kejadian syok

AUC	Sensitivity	1-Specificity	Cut off Value	p
0.956	0.917	0.026	2304.5	<0.001

Berdasarkan kurva ROC didapatkan nilai AUC sebesar 0.956 dengan nilai $p<0.001$. Titik potong untuk kadar feritin adalah

2304.5 µg/liter dengan $Sensitivity= 0.917$ dan $Specificity = 0.974$.

Tabel 4. Hasil Uji Diagnostik

Pemeriksaan	Uji Diagnostik					
	Sensitifitas	Spesifisitas	NDP	NDN	RKP	RKN
Kadar Feritin	0.92	0.97	0.92	0.97	34.83	0.086

Pemeriksaan anak infeksi dengue dengan sampel kadar feritin pada titik potong 2304.5 mendapatkan sensitivitas sebesar 91.7%, yang artinya 91.7% anak infeksi dengue disertai syok dapat dideteksi dengan pemeriksaan kadar feritin dan nilai spesifisitas kadar feritin yang diperoleh pada penelitian ini sebesar 97.4% artinya besar kemungkinan diagnosis pasien yang tidak mengalami syok yang dapat disingkirkan pada pasien yang memiliki kadar feritin ≥ 2304.5 sebesar 97.4%. Hasil pemeriksaan didapat nilai NDP sebesar 91.7% yang artinya bahwa kadar feritin apabila hasilnya ≥ 2304.5 maka ada kemungkinan 91.7% dengan hasil pasien mengalami syok. Sedangkan Nilai NDN adalah 97.4%, yang artinya bahwa kadar feritin apabila hasilnya < 2304.5 maka ada kemungkinan 97.4% pasien dengan hasil pemeriksaan tidak mengalami syok.

Nilai RKP adalah 34.83 yang artinya bahwa rasio kemungkinan pasien yang memiliki kadar feritin > 2304.5 akan mendapatkan hasil diagnosis mengalami syok sebesar 34,833 kali lebih besar dibandingkan pasien yang memiliki kadar feritin < 2304.5 . Nilai RKN adalah 0.086 yang artinya bahwa rasio kemungkinan pasien dengan kadar feritin < 2304.5 akan mendapatkan hasil pasien mengalami syok adalah sebesar 0.086 kali lebih kecil dibandingkan dengan pasien yang memiliki kadar feritin ≥ 2304.5 .

Uji korelasi untuk mengetahui tingkat kekuatan korelasi antara kadar feritin dengan kejadian syok. Korelasi dalam penelitian ini menggunakan uji koefisien kontingensi, didapatkan hasil sebagai berikut

Tabel 5. Korelasi Kadar Feritin Dengan Kejadian Syok

Kadar Feritin	Syok		r	p
	Tidak Syok	Syok		
$< 2304,5$	37 (97.4%)	1 (8.3%)	0,665	< 0.001
$\geq 2304,5$	1 (2.6%)	11 (91.7%)		

Hubungan antara kadar feritin dengan kejadian syok mendapatkan nilai koefisien kontingensi 0.665 dengan nilai $p < 0.001$, yang berarti bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar feritin dengan kejadian syok, dengan keeratan hubungan dalam kategori kuat. Dimana ada kecenderungan bahwa jika kadar feritin ≥ 2304.5 maka akan berisiko mengalami syok.

RSUD Dr. Moewardi dan RSUD Dr. Soetrasno Rembang. Data diambil berasal dari data primer berdasarkan anamnesis untuk mengetahui saat dimulainya demam. Selain itu, sumber data primer lain adalah hasil pemeriksaan laboratorium.

Penelitian ini mendapatkan prevalensi kejadian syok pada anak dengan infeksi dengue 24%. Prevalensi terjadinya kejadian syok pada anak infeksi dengue pada penelitian ini lebih rendah dari penelitian yang dilakukan Mila (2009) di RSDM yaitu sekitar 30%, namun penelitian

PEMBAHASAN

Penelitian ini mengambil sampel 50 anak yang dirawat diruang perawatan anak

ini didapatkan dari dua rumah sakit dengan tipe yang berbeda dan pemeriksaan kadar feritin mempunyai hambatan terkait dengan biayanya yang mahal.

Rerata usia pasien yang mengalami kejadian syok adalah $8.83 + 3.74$ tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Mila di Surakarta dimana rata-rata usia penderita infeksi dengue adalah 8.1 tahun (Mila, 2009).

Perbandingan jenis kelamin laki-laki dan perempuan dalam penelitian ini adalah 27/23 (1.7/1). Setelah dilakukan analisis data secara statistik diperoleh hasil bahwa jenis kelamin tidak memiliki hubungan yang bermakna secara statistik dengan terjadinya syok. Hasil ini sesuai dengan penelitian-penelitian terdahulu yang menyebutkan bahwa jenis kelamin tidak ada hubungan dengan terjadinya syok (Kalyanarooj et al., 1997).

Penelitian ini didapatkan 82% kelompok anak dengan status gizi baik, Kejadian syok lebih banyak pada kelompok status gizi baik. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian sebelumnya dimana penelitian kalayanarooj yang dilakukan 4532 anak, menunjukkan bahwa status gizi baik dan obesitas memiliki OR 1.96 untuk terjadinya syok (Pichainarong et al., 2006). Hal ini dapat dijelaskan bahwa perkembangan penyakit infeksi dengue dipengaruhi oleh respon imun penderita. Pada status gizi baik, terdapat respon imun yang lebih kuat dibanding anak dengan gizi kurang sehingga kebocoran plasma akibat respon imun yang meningkat terhadap virus dengue akan meningkatkan risiko syok (Hung et al., 2005). Namun ada penelitian yang dilakukan Maria et al., (2013) di Yogyakarta menyatakan obesitas bukan merupakan faktor risiko sindrom syok dengue (Widiyati et al., 2013).

Berdasarkan hasil analisis ROC didapatkan nilai AUC sebesar 0,956 dengan

nilai $p < 0.001$. Titik potong untuk kadar feritin adalah 2304.5 yaitu pada Sensitivity 0.917, Specificity 0.974, NDP 91.7%, NDN 97.4%. Hasil ini menunjukkan feritin dengan titik potong > 2304.5 meningkatkan risiko kejadian syok pada anak dengan infeksi dengue.

Hubungan antara kadar feritin dengan kejadian syok mendapatkan nilai koefisien kontingensi 0.665 dengan nilai $p < 0.001$, yang berarti bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar feritin dengan kejadian syok, dengan keeratan hubungan dalam kategori kuat. Dimana ada kecenderungan bahwa jika kadar feritin > 2304.5 maka akan meningkatkan risiko mengalami syok.

DAFTAR PUSTAKA

- Cahyaningrum JMH (2009). Indeks efusi pleura sebagai prediktor sindrom syok dengue pada anak di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Tesis Fakultas Kedokteran UNS. Surakarta
- Chaiyaratana W, Chuansumrit A, Atamasirikul K, Tangnararatchakit K (2008). Serum ferritin levels in children with dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 39:832-6.
- Hadinegoro SR, Moedjito I, Chairulfatah A (2014). Pedoman diagnosis dan tata-laksana infeksi virus dengue pada anak. Jakarta: Badan penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia.
- Hung NT, Lan NT, Lei HY, Lin YS, Lien LB, Huang KJ, et al (2006). Volume replacement in infants with dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome. *Am J Trop med Hyg*. 74:684-91.
- Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentra-sai N, et al (1997). Early clinical and

- laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis.* 176: 313-21.
- Phuong CXT, Nhan NT, Kneen R, Thuy PTT, Thien CV, Thuy Nga NT et al (2004). Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children is the World Health Organization classification system helpful. *Am J Trop Med Hyg.* 70:172-9.
- Pichainarong N, Mongkalangoon N, Kalyanarooj S, Chaveepojnkamjorn W (2006). Relationship between body size and severity of dengue hemorrhagic fever among children aged 0-14 years. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 37: 283-8.
- Setiati TE, Mairuhu ATA, Koraka P, Supriana M, Mac Gillavry MR, Brandjes DPM, et al (2007). Dengue disease severity in Indonesian children; an children: an evaluation of the World Health Organization classification system. *BMC Infect Dis.* 7:1-8.
- Van de Weg C, Huits R, Pannuti C, Brouns R, van den Berg R, van den Ham H, et al. (2014). Hyperferritinemia in dengue virus infected patients is associated with immune activation and coagulation disturbances. *PLOS journal.* 8:1-11
- Widiyati MMT, Laksanawati ID, Prawirohartono EP (2013). Obesity as a risk factor for dengue shock syndrome in children. *Paediatr Indones.* 53:187-92.
- World Health Organization (2011) Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. Revised and expanded edition. New Delhi: WHO.
- _____ (2009). Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New Edition. Geneva: WHO.
- _____ (1997). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New Edition. Geneva: WHO.