

ANALISA UJI PROGNOSTIK TOTAL KOLESTEROL DAN TRIGLISERIDA SEBAGAI PREDIKTOR KEPARAHAN INFEKSI DENGUE

Iswanto Korompot¹, Agustin Iskandar¹

¹program pendidikan dokter spesialis patologi klinik
fakultas kedokteran universitas brawijaya, malang

Korespodensi : korompotiswanto@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan : Pada infeksi Dengue terjadi kerusakan hati yang memperberat manifestasi Dengue. Inflamasi akibat infeksi Dengue menyebabkan lesi parenkim hati, peningkatan antibodi, inflammatory cells dan berbagai sitokin yang dapat mempengaruhi metabolisme lipid. Tujuan : mengetahui hubungan antara kadar kolesterol total dan trigliserida terhadap derajat keparahan infeksi Dengue. Metode : Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional*. Populasi penelitian adalah pasien anak terinfeksi dengue di Rumah Sakit di Kota Malang dengan hasil laboratorium NS-1 positif dan atau tes imunoserologis antidengue IgM/IgG positif pada bulan Januari hingga Juni 2017. Sampel dibagi menjadi 2 kelompok yaitu SSD (Dengue Syok Sindrom) dan non SSD. Subyek penelitian diukur kadar kolesterol total dan kadar trigliserida. Data yang diperoleh dianalisis korelasinya dengan uji korelasi *Spearman* serta dilanjutkan dengan uji regresi untuk menentukan nilai prognostik dari kedua parameter. Hasil dan Pembahasan : Sampel yang diperoleh sebanyak 39 pasien, yaitu 22 pasien SSD (56,41%) dan 17 orang lainnya (43,59%) adalah non SSD. Korelasi antara kadar kolesterol total dengan derajat infeksi dengue diperoleh nilai koefisien korelasi ($r = -0,373$), sedangkan korelasi antara kadar trigliserida dengan derajat infeksi dengue diperoleh ($r = -0,107$). Berdasarkan uji prognostik didapatkan hasil sensitivitas dan spesifisitas 45% dan 88% untuk kadar kolesterol sedangkan untuk trigliserida diperoleh 22,72% dan 70,59%. Simpulan dan Saran : Kadar kolesterol total memiliki korelasi negatif berderajat lemah dengan derajat infeksi dengue, sedangkan kadar trigliserida tidak memiliki korelasi. Dengan demikian kadar Kolesterol dapat menjadi penanda prognostik sedangkan Trigliserida tidak. Saran Penelitian lanjutan dengan mengikutsertakan subjek penelitian yang lebih banyak.

Kata Kunci : Dengue, Kolesterol Total, Trigliserida, SSD

ANALYSIS OF TOTAL CHOLESTEROL AND TRIGLYCERIDE PROGNOSTIC TEST AS A PREDICTOR OF DENGUE INFECTION SEVERITY

ABSTRACT

Background: In Dengue infection occurs liver damage that exacerbates dengue manifestations. Inflammation due to Dengue infection leads to liver parenchymal lesions, elevated antibody, inflammatory cells and various cytokines that can affect lipid metabolism. *Aim:* To evaluate the correlation between total cholesterol level and Trigliserida level with degree of dengue infection. *Method:* This study was an observational analytic study with cross sectional design. The population of this research were pediatric patients with dengue infection who were hospitalized in Syaiful Anwar Hospital Malang from January-July 2017 with positive NS-1 laboratory results and/or positive IgM/IgG antidengue immunoserologic tests. Samples were divided into two groups, non DSS and DSS groups. Subjects measured total cholesterol and triglyceride levels. The data obtained were analyzed with spearman correlation test and continued

with regression test to determine the prognostic value of both parameters. Result: There were total 39 samples, 22 DSS samples (56,41%) and 17 non DSS samples (43,59%). The correlation between total cholesterol level and degree of dengue infection was obtained by correlation coefficient ($r = -0.373$), whereas correlation between triglyceride level and dengue infection severity level was ($r = -0.107$). Based on the prognostic test obtained the results of sensitivity and specificity of 45% and 88% for cholesterol levels while for triglycerides obtained 22.72% and 70.59%. Conclusion and suggestion: Total cholesterol levels have a negative weak correlation with degree of dengue infection, while triglyceride levels have no correlation. Thus Cholesterol levels can be a prognostic marker whereas Triglyceride does not. Suggestion Research continued by involving more research subjects.

Keywords : Dengue, Total Cholesterol, Triglyceride, SSD

LATAR BELAKANG

Penyakit demam berdarah merupakan penyakit menular akut yang disebabkan oleh 4 serotipe Virus Dengue yang ditularkan oleh nyamuk *Aedes sp.* Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan telah terjadi sekitar 50 juta kasus demam berdarah dengan jumlah ratus ribuan kasus setiap tahunnya. Sekitar 1,8 miliar populasi berisiko terinfeksi demam berdarah ada di wilayah Asia Tenggara dan kawasan Pasifik Barat, yang menanggung hampir 75% dari beban penyakit dengue secara global.⁽¹⁾

Demam berdarah memiliki presentasi klinis yang bervariasi, seringkali muncul dengan klinis dan hasil akhir yang tidak terduga. Sebagian pasien sembuh sendiri tanpa masalah. Namun sebagian lainnya jatuh pada kondisi klinis yang parah, ditandai dengan kebocoran plasma dengan atau tanpa perdarahan. Pengenalan dini infeksi demam berdarah merupakan tantangan karena gejala awal seringkali tidak spesifik, dan viremia mungkin berada di bawah ambang deteksi alat. Tes serologis demam berdarah biasanya baru terkonfirmasi di akhir perjalanan penyakit. Diagnosis cepat saat fase demam sangat dibutuhkan untuk manajemen yang tepat.⁽¹⁾

Proses inflamasi akibat infeksi virus dengue menyebabkan lesi parenkim hati. Pada penelitian

imunopatogenesis infeksi virus Dengue menunjukkan adanya peningkatan antibodi, *inflammatory cells* dan berbagai sitokin yang berakibat pada gangguan permeabilitas endotel dan disfungsi produksi sitokin juga berhubungan dengan metabolisme lipid. Lipid terlibat dalam produksi sitokin sehingga dapat memodifikasi respon imun *host*, demikian juga sitokin dapat mempengaruhi metabolisme lipid.^(1,2) Hasil penelitian Suvarna JC (2009) menyebutkan bahwa kadar kolesterol terendah tampak pada SSD (Dengue Shock Syndrom) dan tertinggi pada DD (Demam Dengue).⁽³⁾ Penelitian lainnya menyebutkan bahwa kondisi hipolipidemia terjadi pada pasien-pasien yang mengalami fase kritis.⁽²⁾

Penurunan perfusi pada kasus SSD bisa mengakibatkan hepatitis iskemik. Iskemik yang terjadi bisa mempengaruhi produksi lipid (trigliserida, kolesterol total, HDL-C, LDL-C) yang disintesis di hati. Sintesis HDL oleh hati telah diteliti sejak akhir tahun 1950an.⁽³⁾ Namun penelitian profil lipid lebih banyak dikaitkan sebagai marker prediktor kejadian kardiovaskular di kemudian hari.^(4, 5) Belum banyak penelitian yang mengkaitkan sintesis lipid dengan keparahan infeksi dengue.⁽²⁾

Berdasarkan latar belakang di atas, maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar

kolesterol total dan trigliserida dengan derajat keparahan infeksi Dengue. Serta mengetahui nilai prognostik kolesterol total dan trigliserida sebagai prediktor infeksi Dengue berat.⁴

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan metode observasional analitik dengan desain *Cross sectional*. Populasi penelitian adalah semua pasien yang terinfeksi Dengue pada anak yang berobat jalan dan atau rawat inap di RS Dr Saiful Anwar Malang. Sampel pada penelitian ini yaitu pasien infeksi Dengue pada anak dengan hasil laboratorium NS-1 positif dan atau tes imunoserologis antidengue IgM, IgG positif. Sampel penelitian diambil pada periode Januari–Mei 2017. Seluruh pasien telah memenuhi kriteria Infeksi Dengue WHO 2011. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RS Dr Saiful Anwar Malang. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien anak (Usia < 18 tahun), yang berobat jalan dan atau rawat inap di Rumah Sakit tipe A di Kota Malang. Diagnosis DD atau DBD (Berdasarkan kriteria WHO 2011, Hasil Laboratorium : NS-1 (+), dan atau anti Dengue Ig.M (+), dan atau anti Dengue Ig.M (+). Sedangkan kriteria eksklusi adalah subjek menderita infeksi lain yang bisa membuat pemeriksaan imunoserologis positif palsu (misal malaria, demam tifoid). Analisa data untuk menentukan hubungan kolesterol total dan trigliserida dengan derajat keparahan dengue menggunakan uji korelasi Spearman. Kemudian dilanjutkan uji regresi untuk menentukan apakah kolesterol total dan trigliserida bisa digunakan sebagai prediktor keparahan dengue. Signifikan jika $p\text{-value} < 0.05$. Analisa uji prognostik menggunakan kurva ROC dan tabel 2x2 untuk menentukan sensitivitas, spesifisitas, PPV, NPV.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik sampel penelitian

Dari total 39 pasien anak yang diikuti sertakan dalam penelitian ini, 22 pasien dengan dengue syok sindrome (SSD) dan 17 pasien dengan non syok dengue sindrome (non SSD). Karakteristik demografi dari pasien dalam penelitian diperlihatkan pada tabel 3.1. Analisis statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna pada umur dan jenis kelamin.

Konsentrasi Kolesterol total lebih rendah secara bermakna pada kelompok SSD dari pada kelompok nonSSD (gambar 1). Dihitung pula kurva ROC untuk analisis penanda pada pasien dengan SSD dibandingkan kelompok nonSSD. Sampel pada penelitian ini adalah pasien anak yang terinfeksi virus dengue (Tabel 3.1), didiagnosa secara klinis dan laboratoris oleh spesialis anak berdasarkan kriteria WHO 2011. Pasien yang menjadi sampel adalah pasien yang datang ke Poliklinik Anak maupun IGD RSUD type A Kota Malang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi untuk pemeriksaan klinis dan laboratorium. Kriteria inklusi dan eksklusi sampel ditentukan dengan cara anamnesa, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium darah lengkap, kimia klinik, imunoserologis. Subjek yang terlibat selama periode penelitian sebanyak 39 pasien dengue.

Tabel 1 . Karakteristik Sampel Penelitian berdasarkan umur

No.	Umur Pasien (tahun)	Jumlah Subjek	SSD	Non SSD
1	0-1	4	2	2
2	1-5	18	10	5
3	6-10	13	8	5
4	11-15	4	2	2
5	15-18	-	-	-
	Jumlah	39		

Berdasarkan Uji beda tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok umur dengan kelompok syok dan non syok

Tabel 2. Uji Normalitas

	Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig
Log Trigliserida	.968	39	.315
Total Kolesterol	.972	39	.428

Hasil uji normalitas untuk kadar kolesterol dengan metode deskriptif maupun analitik yang menggunakan uji *Saphiro Wilk* menunjukkan bahwa data kolesterol berdistribusi normal. Berdasarkan uji T kolesterol total terdapat perbedaan bermakna ($p=0.019$), sedangkan Trigliserida tidak terdapat perbedaan bermakna ($p=0.398$).

Tabel 3. Uji Korelasi Pearson, dengan derajat kepercayaan 99%

Kelompok Dengue dengan kadar Trigliserida	$r=0.1$ 39	$p=0.3$ 98
Kelompok dengue dengan kadar Total Kolesterol	$r=-0.373$	$P=0.0$ 19

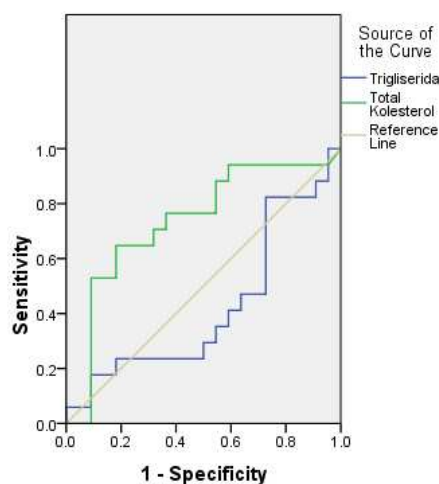
Berdasarkan Uji korelasi *pearson* didapatkan $r=0.139$ untuk Trigliserida sedangkan total kolesterol $r=-0.373$

Tabel 4. Area Under The Curve

Variabel tes	Area	Std error	Asymptotic Sig	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Trigliserida	0.422	0.0096	0.411 0.013	0.234	0.611
Total Kolesterol	0.734	0.0085	0.568	0.568	0.900

Berdasarkan kurva ROC didapatkan performa kolesterol total: AUC 0.734, sedangkan trigliserida 0.422

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

Gambar Kurva ROC Uji Prognostik Trigliserida, Total Kolesterol terhadap derajat Keparahan Infeksi Dengue

Tabel 5. Uji Prognostik Trigliserida

	SSD	Non SSD	Jumlah
	5	5	12
	17	12	27
Jumlah	22	17	39

Berdasarkan Uji Prognostik Kadar Trigliserida memiliki :

Sensitivitas : 22,72%

Spesifisitas : 70,59%

PPV : 50%

NPV : 41,37%

RR Relative risk = $0,5/0,588=0,85$

Tabel 6. Uji Prognostik Kolesterol Total

	SSD	Non SSD	Jumlah
<100 mg/dl	10	2	12
>100 mg/dl	12	15	27
Jumlah	22	17	39

Berdasarkan Uji Prognostik Kadar Trigliserida memiliki :

Sensitivitas : 45%

Spesifisitas : 88%

PPV : 83%

NPV : 55,6%

RR (relative risk) = $0,83/(1-0,556) = 1,86$

Kriteria WHO 2011 membagi infeksi dengue menjadi : 1. Demam Dengue, 2. Dengue Hemoragic Fever (DHF)/demam berdarah dengue (DBD) tanpa syok atau dengan syok (*dengue shock syndrome* (SSD)). Berdasarkan kriteria tersebut pada penelitian ini Derajat infeksi dengue dikelompokkan menjadi non SSD dan SSD. Pasien non SSD sebanyak 17 orang dengan persentase 43,59%, sedangkan pasien SSD jumlahnya lebih banyak, yaitu 22 orang (56,41%). Penelitian ini melibatkan pasien anak penderita infeksi dengue yang dirawat di bangsal anak dengan rentang usia dari 6 bulan hingga usia 14 tahun 11 bulan. Rentang usia pada penelitian ini sesuai dengan kasus infeksi dengue di Thailand

yaitu 94,7% menyerang anak dibawah usia 15 tahun. Usia adalah salah satu faktor yang mempengaruhi kepekaan terhadap infeksi virus Dengue, semua golongan umur dapat terserang infeksi Dengue tetapi anak-anak berumur muda terbukti paling peka. Kecenderungan dari kejadian luar biasa infeksi dengue mengikuti polasiklik yang irregular dengan latarbelakang endemik. Kelompok umur yang terserang dengue berubah dari kelompok anak menjadi kelompok remaja dan dewasa.⁽⁷⁾

Dalam patofisiologi metabolisme lipid, trigliserida dan kolesterol masuk sirkulasi sebagai bagian dari partikel lipoprotein kaya trigliserida, *chylomicrons* (CM) yang diproduksi di usus, dan VLDL diproduksi terutama oleh hati. Rerata kadar kolesterol total yang diperoleh adalah 118,79 mg/dL. Kadar ini lebih tinggi dibandingkan penelitian pada anak penderita DBD di India tahun 2009 yaitu sebesar 115,40 mg/dL.10 Pada penelitian di India tersebut, pemeriksaan laboratorium kadar kolesterol dan albumin dilakukan pada saat pasien masuk rumah sakit. Pada penelitian tentang DBD tahun 2002 dan 2009 dengan metode *case control* diperoleh hasil bahwa rerata kadar kolesterol lebih rendah pada SSD dibandingkan pada kelompok kontrol.^{10,12} Pada penelitian ini rerata kadar kolesterol pasien SSD lebih rendah daripada pasien non SSD, hal ini sesuai dengan teori. Saat derajat infeksi dengue dikelompokkan menurut WHO 2011.

Perubahan patofisiologis utama yang menentukan tingkat keparahan penyakit di DBD dan membedakannya dari DF ialah kebocoran plasma. Ekstravasasi terjadi melalui celah endothelial, tanpa nekrosis atau pembengkakan endotelium kapiler.⁽⁶⁾ Karena patofisiologi penyakit ini masih kurang dipahami dan tidak ada mekanisme untuk memprediksi atau mengidentifikasi kasus mana yang akan berkembang menjadi DBD dan DSS, oleh karena itu diperlukan bukti yang harus dikumpulkan untuk menyaring pasien pada

tahap awal untuk pemantauan dan awal intervensi.⁽⁸⁾

Derajat infeksi dengue dibagi menjadi dua kelompok yaitu non SSD yang terdiri dari Demam Dengue, DBD derajat I dan II. Kelompok kedua yaitu SSD, terdiri dari DBD derajat III dan IV. Pada penelitian ini, jumlah kelompok non SSD lebih banyak dibanding kelompok SSD. Hal yang membedakan antara non SSD dan SSD adalah adanya tanda-tanda syok pada SSD.⁽¹⁰⁾ Tidak didapatkan perbedaan bermakna pada uji beda trigliserida (uji T tidak berpasangan), sedangkan untuk total kolesterol terdapat perbedaan bermakna.

Berdasarkan uji korelasi Pearson didapatkan korelasi hubungan antara total kolesterol dengan keparahan dengue $r=0,373$. Hal ini berarti terdapat hubungan yang lemah namun signifikan ($P=0,019$). Sedangkan pada trigliserida $r=0,139$ yang juga berarti hubungan lemah dan tidak signifikan ($P=0,398$).

Berdasarkan uji prognostik terdapat hasil yang cukup baik pada total kolesterol karena memiliki sensitivitas 45% spesifisitas 88% (cut off 100.5) Hal ini sesuai dengan penelitian Debby 2012; semakin tinggi atau berat derajat infeksi dengue, maka kadar kolesterol total akan semakin rendah.⁽¹³⁾ Sedangkan trigliserida dengan cut off $<84,5$ memiliki sensitivitas 22% dan spesifisitas 70%, sehingga tidak bisa dijadikan marker untuk skrining awal prediktor keparahan dengue.

SIMPULAN

Total kolesterol dapat menjadi penanda prognostik independen keparahan infeksi dengue. Sedangkan trigliserida tidak bisa digunakan sebagai marker skrining untuk keparahan infeksi Dengue. Penelitian lanjutan untuk memprediksi keparahan infeksi dengue sebaiknya dengan jumlah sampel yang lebih banyak, dan juga mengurangi keterbatasan penelitian, dan mengikutsertakan pemeriksaan marker prediktor lainnya sebagai pembanding.

Agar dikemudian hari marker prediktor terbaik bisa ditemukan.

KETERBATASAN PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan pada pasien dengan status gizi yang tidak homogen, pasien tanpa komorbiditas dan hari pengambilan sampel yang bervariasi sehingga bisa berpengaruh pada kadar/konsentrasi dari profil lipid misalnya pada penyakit hati. Sebaiknya juga sampel (pasien) dikondisikan dalam keadaan puasa karena profil lipid sangat terpengaruh oleh status puasa seseorang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ho T-S, Wang S-M, Lin Y-S, Liu C-C. Clinical and laboratory predictive markers for acute dengue infection. *Journal of biomedical science*. 2013;20(1):75.
2. Souza LJD, Nogueira RMR, Soares LC, Soares CEC, Ribas BF, Alves FP, et al. The impact of dengue on liver function as evaluated by aminotransferase levels. *Brazilian journal of infectious diseases*. 2007;11(4):407-10.
3. Eisenberg S. High density lipoprotein metabolism. *Journal of lipid research*. 1984;25(10):1017-58.
4. Lemieux I, Lamarche B, Couillard C, Pascot A, Cantin B, Bergeron J, et al. Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men: the Quebec Cardiovascular Study. *Archives of internal medicine*. 2001;161(22):2685-92.
5. Manninen PH, Lam AM, Gelb AW, Brown SC. The effect of high-dose mannitol on serum and urine electrolytes and osmolality in neurosurgical patients. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 1987;34(5):442-6.
6. Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic

- fever. The Lancet. 1998;352(9132):971-7.
7. Karyanti MR, Hadinegoro SR. Perubahan Epidemiologi Demam Berdarah Dengue di Indonesia. *Sari Pediatri*. 2016;10(6):424-32.
 8. Mahmood S, Hafeez S, Nabeel H, Zahra U, Nazeer H. Does comorbidity increase the risk of dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome? *ISRN Tropical Medicine*. 2013;2013.
 9. Suwanto S, Nainggolan L, Sinto R, Effendi B, Ibrahim E, Suryamin M, et al. Dengue score: a proposed diagnostic predictor for pleural effusion and/or ascites in adults with dengue infection. *BMC infectious diseases*. 2016;16(1):322.
 10. Suvarna JC, Rane PP. Serum lipid profile: a predictor of clinical outcome in dengue infection. Holy Spirit Hospital, Mumbai, India; 2009. [cited 2011 Sep 30].
 11. Timothy Hilbert MPJMSL, MD Lipids and Dyslipoproteinemia in Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Method. Philadelphia: W. B. Saunders Company 2006.
 12. Villar LA, Diaz FA, Martinez RA. Biochemical Alteration as Marker of Dengue Hemorrhagic. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;370-4.
 13. Debby NR, Hubungan Kadar Kolesterol Total Dan Kadar Albumin Dengan Derajat Infeksi Dengue Pada Anak. *PPSK UNDIP*. 2012;44-45.