

**HUBUNGAN DERAJAT KLINIS DEMAM BERDARAH DENGUE
TERHADAP AKTIVITAS *ALANINE AMINOTRANSFERASE* DAN
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE PADA PASIEN ANAK
DI RSUD Dr. H. ABDUL MOLOEK**

(Skripsi)

Oleh

**Febilla Naili Alfalah
1958011024**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**HUBUNGAN DERAJAT KLINIS DEMAM BERDARAH DENGUE
TERHADAP AKTIVITAS *ALANINE AMINOTRANSFERASE* DAN
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE PADA PASIEN ANAK
DI RSUD Dr. H. ABDUL MOLOEK**

Oleh

Febilla Naili Alfalah

Skripsi

Sebagai Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN

Pada

Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

ABSTRAK

HUBUNGAN DERAJAT KLINIS DEMAM BERDARAH DENGUE TERHADAP AKTIVITAS *ALANINE AMINOTRANSFERASE* DAN *ASPARTATE AMINOTRANSFERASE* PADA PASIEN ANAK DI RSUD Dr. H. ABDUL MOLOEK

Oleh
FEBILLA NAILI ALFALAH

Latar Belakang: Demam Berdarah Dengue (DBD) ialah penyakit infeksi tropis yang dapat menyebabkan keterlibatan organ hati. Derajat klinis DBD diklasifikasikan sebagai dengue dengan warning signs dan severe dengue, yang dapat mempengaruhi kadar enzim hati, yaitu *Alanine Aminotransferase* (ALT) dan *Aspartate Aminotransferase* (AST), sebagai indikator disfungsi hati. Penelitian ini ditujukan guna mengetahui hubungan antara derajat klinis DBD dengan aktivitas enzim ALT dan AST pada pasien anak di RSUD Dr. H. Abdul Moloek.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional* dan bersifat retrospektif. Sampel berjumlah 49 anak yang dirawat dengan diagnosis DBD pada periode Januari 2020–Juli 2024 yang memenuhi kriteria inklusi. Data didapat melalui rekam medis dan dianalisis menggunakan uji korelasi Gamma.

Hasil: Pada penelitian ini didapati 49 sampel pasien anak terdiagnosis DBD; 53,1% diantaranya berjenis kelamin laki-laki dengan rentang usia terbanyak 6-15 tahun. Derajat klinis DBD didominasi oleh *severe dengue* sebanyak 51%. Pada hasil analisis didapatkan korelasi yang sangat kuat dan bermakna antara derajat klinis DBD dengan kadar ALT ($p\text{-value} = 0,000$; $r = 0,927$) dan kadar AST ($p\text{-value} = 0,000$; $r = 0,906$).

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang bermakna dan korelasi yang sangat kuat antara derajat klinis DBD dengan aktivitas ALT dan AST pada pasien anak yang dirawat di RSUD Dr. H. Abdul Moloek. Pemeriksaan kadar enzim hati bisa menjadi indikator krusial pada penilaian keparahan klinis DBD.

Kata Kunci: ALT, Anak, AST, Demam Berdarah Dengue, Derajat Klinis

ABSTRACT

RELATIONSHIP OF CLINICAL DEGREE DENGUE HEMORRHAGIC FEVER TO ALANINE AMINOTRANSFERASE AND ASPARTATE AMINOTRANSFERASE ACTIVITY IN PEDIATRIC PATIENTS AT Dr. H. ABDUL MOLOEK HOSPITAL

By

FEBILLA NAILI ALFALAH

Background: Dengue hemorrhagic fever (DHF) is a tropical infectious illness that may impact liver function. Clinically, dengue is categorized into dengue with warning signs and severe dengue, both of which can influence liver enzyme levels, specifically Alanine Aminotransferase (ALT) and Aspartate Aminotransferase (AST), serving as markers of hepatic dysfunction. The purpose of this study was to determine the relationship between the clinical degree of DHF and ALT and AST enzyme activities in pediatric patients at Dr. H. Abdul Moloek Hospital.

Methods: This study used an observational analytic design with a cross-sectional approach and was retrospective. The sample amounted to 49 children who were treated with a diagnosis of DHF in the period January 2020-July 2024 who met the inclusion criteria. Data were obtained from medical records and analyzed using the Gamma correlation test.

Results: In this study, 49 samples of pediatric patients diagnosed with DHF were obtained; 53.1% of them were male with the highest age range of 6-15 years. The clinical degree of DHF was dominated by severe dengue as much as 51%. The results of the analysis showed a very strong and meaningful correlation between the clinical degree of DHF with ALT levels ($p\text{-value} = 0.000$; $r = 0.927$) and AST levels ($p\text{-value} = 0.000$; $r = 0,906$).

Conclusion: There is a significant relationship and a very strong correlation between the clinical degree of DHF and ALT and AST activities in pediatric patients treated at Dr. H. Abdul Moloek Hospital. Examination of liver enzyme levels can be an important indicator in assessing the clinical severity of DHF.

Keywords: ALT, AST, Children, Clinical Degree, Dengue Fever

Judul Skripsi

**: HUBUNGAN DERAJAT KLINIS DEMAM
BERDARAH DENGUE TERHADAP AKTIVITAS
ALANINE AMINOTRANSFERASE DAN
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE PADA
PASIEN ANAK DI RSUD Dr. H ABDUL MOLOEK**

Nama Mahasiswa

: Febilla Naili Alfalah

No. Pokok Mahasiswa

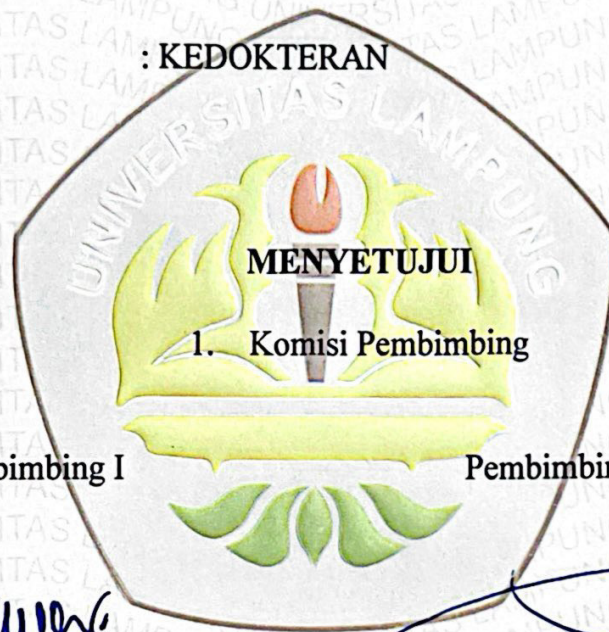
: 1958011024

Program Studi

: PENDIDIKAN DOKTER

Fakultas

: KEDOKTERAN



Pembimbing I

Pembimbing II

dr. Intanri Kurniati, Sp.PK

NIP. 198012222008122002

Dr. dr. Dian Isti Angraini, M.P.H.,

Sp.KKLP., FISPH, FISCAM

NIP. 198308182008012005

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc

NIP. 197601202003122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

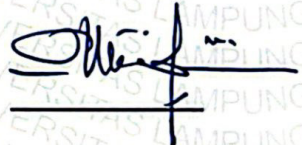
Ketua : dr. Intanri Kurniati, Sp.PK



**Sekretaris : Dr. dr. Dian Isti Angraini, M.P.H.,
Sp.KKLP., FISPH, FISC M**



**Penguji
Bukan Pembimbing : dr. Oktadoni Saputra, M.Med.Ed,
M.Sc., Sp.A**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



**Dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc
NIP. 197601202003122001**



Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 7 November 2025

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Skripsi dengan judul “**Hubungan Derajat Klinis Demam Berdarah Dengue Terhadap aktivitas *Alanine aminotransferase* dan *Aspartate aminotransferase* pada Pasien anak di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, Provinsi Lampung**” adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam akademik atau yang dimaksud dengan plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 3 Desember 2025

Pembuat pernyataan,



Febilla Naili Alfalah

RIWAYAT HIDUP

Penulis lahir di Kota Metro, Provinsi Lampung pada tanggal 08 Juli 2000 dan merupakan anak pertama dari tiga bersaudara dari pasangan Bapak Dendi Afri dan Ibu Ressylia. Penulis memiliki 2 adik perempuan yang bernama Rania Syahira Aqila dan Shareeva Adha.

Penulis menyelesaikan pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) di TK Islam Bina Balita pada tahun 2006, Sekolah Dasar di SD Kartika II-5 Bandar Lampung pada tahun 2012, Sekolah Menengah Pertama di SMP Negeri 1 Metro pada tahun 2015 dan Sekolah Menengah Atas di SMA Negeri 4 Metro pada tahun 2018. Penulis terdaftar sebagai mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2019. Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif pada organisasi Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina Fakultas Kedokteran Universitas Lampung tahun 2019-2021.

SANWACANA

Assalamu'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh. Alhamdulillah Rabbil alamiin. Puji dan syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunianya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Hubungan Derajat Klinis Demam Berdarah Dengue Terhadap aktivitas Alanine aminotransferase dan Aspartate aminotransferase pada Pasien anak di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, Provinsi Lampung”** sebagai syarat mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Selama proses menyelesaikan skripsi ini penulis banyak menerima masukan, bimbingan, dukungan, doa serta pertolongan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan rasa terimakasih kepada kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., PhD., IPM. selaku Rektor Universitas Lampung.
2. Dr. Evi Kurniawati, M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
3. dr. Intanri Kurniati, Sp.PK. selaku Pembimbing I yang telah bersedia meluangkan waktu, memberi ilmu, nasihat, dan saran serta selalu sabar membimbing penulis dalam menyusun skripsi ini.
4. Dr. dr. Dian Isti Angraini, M.P.H., Sp.KKLP., FISCN, FISPH., selaku Pembimbing II yang telah bersedia meluangkan waktu, memberi ilmu, nasihat, dan saran serta selalu sabar membimbing penulis dalam menyusun skripsi ini.
5. dr. Oktadoni Saputra, M.Med.Ed, M.Sc, Sp. A. selaku Pembahas yang telah bersedia meluangkan waktu, memberi ilmu, saran, nasihat, dan kritik serta selalu sabar membimbing penulis dalam menyusun skripsi ini.

6. Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW., S.K.M., M. Kes., Selaku Pembimbing Akademik yang telah membimbing penulis dengan sebaik-baiknya selama menyelesaikan pendidikan dan penyusunan skripsi ini.
7. Seluruh dokter dan dosen pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu yang telah diberikan kepada penulis untuk menambah wawasan yang menjadi landasan bagi masa depan dan cita-cita.
8. Seluruh staff TU, Akademik, dan Administrasi Fakultas Kedokteran yang turut membantu dalam proses penyusunan skripsi ini.
9. Seluruh staff Instalasi Rekam Medik Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek yang telah membantu proses pengumpulan data selama penelitian berlangsung.
10. Kedua Orangtua, Bapak Dendi Afri, S.H, dan Ibu Ressylia yang telah memberikan doa, dukungan, kasih sayang, kata-kata yang menenangkan, keikhlasan, serta kepercayaan yang tak henti selalu diberikan selama penulis menyelesaikan skripsi dan belajar di fakultas kedokteran.
11. Adik-adik saya Rania Syahira Aqila dan Shareva Adha yang selalu menguatkan dan menghibur selama penulis menyelesaikan skripsi dan belajar di fakultas kedokteran.
12. Kucing-kucing penulis, Chi, Milky, Niki, Hazel, Milo, Felix, Ruby, Ichi, dan Ocha yang selalu menghibur dan memberi kebahagiaan untuk penulis.
13. Teman serta sahabat seperjuangan penulis selama berada di perkuliahan yaitu Ghina Nisrina Nurfatim, Chindy Setia Putri, dan Siti Khalimatus Sa'diah. Terimakasih telah menjadi tempat berkeluh kesah bagi penulis selama masa perkuliahan ini.
14. Sahabat sejak sekolah menengah pertama Adinda Kirana, Feby Nur Ikawardani, Putri Afifah Agung, Viola Maharani, dan juga sahabat penulis sejak sekolah menengah atas yaitu Catherine Rachel Bunga Adjani, Fitriah Hakimawati Sukma. Terima kasih sudah menjadi sahabat terbaik hingga saat ini dan telah menjadi pendengar yang baik untuk penulis. terimakasih banyak juga atas dukungan dan hiburannya yang sangat membantu penulis bertahan selama kuliah.

15. Teman-teman angkatan 2019 (L19AMENTUM-L19AND) yang telah berjuang bersama selama masa pendidikan;
16. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu, memberikan masukan dan bantuan selama proses penyusunan skripsi ini.

Akhir kata, penulis sangat menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan adanya kritik dan saran yang membangun dari berbagai pihak sehingga dapat menjadi suatu pembelajaran bagi penulis. Semoga skripsi ini dapat memberikan banyak manfaat bagi para pembaca. Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Bandar Lampung, 3 Desember 2025

Penulis

Febilla Naili Alfalah

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti Selanjutnya.....	5
1.4.2 Manfaat Bagi Institusi.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Demam Berdarah Dengue.....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Etiologi.....	6
2.1.3 Patogenesis DBD.....	8
2.1.4 Manifestasi Klinis dan Diagnosis.....	12
2.1.5 Tatalaksana.....	18
2.2 Keterlibatan Organ Hepar pada Demam Berdarah Dengue.....	21
2.3 Enzim Aminotransferase (ALT dan AST).....	23
2.4 Kerangka Teori.....	26
2.5 Kerangka Konsep.....	27
2.6 Hipotesis Penelitian.....	27

BAB III METODOLOGI PENELITIAN	28
3.1 Desain Penelitian.....	28
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	28
3.2.1 Waktu Penelitian.....	28
3.2.1 Tempat Penelitian.....	28
3.3 Populasi dan Sampel.....	28
3.3.1 Populasi.....	28
3.3.2 Sampel.....	29
3.4 Kriteria Penelitian.....	29
3.4.1 Kriteria Inklusi.....	29
3.4.2 Kriteria Eksklusi.....	29
3.5 Identifikasi Variabel.....	30
3.6 Definisi Operasional.....	31
3.7 Instrumen Penelitian.....	33
3.8 Metode Pengumpulan Data.....	33
3.9 Alur Penelitian.....	33
3.10 Pengolahan Data.....	34
3.11 Analisis Data.....	34
3.11.1 Analisis Univariat.....	34
3.11.2 Analisis Bivariat.....	35
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	36
4.1 Hasil Penelitian.....	36
4.1.1 Analisis Univariat.....	36
4.1.2 Analisis Bivariat.....	39
4.2 Pembahasan.....	40
4.2.1 Karakteristik Pasien Anak Terdiagnosis DBD.....	40
4.2.2 Analisis Univariat.....	41
4.2.3 Analisis Bivariat.....	42
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	46

	iii
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	47
5.1 Kesimpulan.....	47
5.2 Saran.....	47
 DAFTAR PUSTAKA	 49

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi diagnosis infeksi dengue.....	14
2. Tatalaksana demam berdarah dengue menurut Kemenkes RI dan WHO.....	20
3. Definisi Operasional Variabel.....	31
4. Interpretasi uji hipotesis korelasi Gamma.....	35
5. Distribusi Sampel Berdasarkan Jenis Kelamin.....	36
6. Distribusi Sampel Berdasarkan Usia.....	37
7. Distribusi Sampel Berdasarkan Derajat Klinis DBD.....	37
8. Distribusi Sampel Berdasarkan Kadar ALT dan AST.....	37
9. Analisis Hubungan Derajat Demam Berdarah Dengue terhadap Aktivitas ALT.....	39
10. Analisis Hubungan Derajat Demam Berdarah Dengue terhadap Aktivitas AST.....	39

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Daur hidup <i>Aedes. Sp</i>	7
2. Perjalanan infeksi dengue.....	12
3. Bagan Kerangka Teori Hubungan derajat klinis demam berdarah dengue terhadap aktivitas Alanine transaminase dan Aspartate aminotransferase	26
4. Bagan Kerangka Konsep.....	27
5. Alur Penelitian.....	33

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Demam Berdarah Dengue (DBD) ialah infeksi arboviral yang ditularkan nyamuk endemik di hampir semua negara tropis maupun subtropis (Lee *et al.*, 2012). Infeksi virus dengue ini disebabkan oleh virus RNA strain tunggal yang masuk pada genus *Flavivirus* dan keluarga *Flaviviridae*. Terdapat empat virus dengue yang telah diidentifikasi yakni DENV-1, DENV-2, DENV-3 serta DENV-4. Virus-virus tersebut ditularkan ke manusia oleh nyamuk *Aedes aegypti* serta *Aedes albopictus* betina (Chhong *et al.*, 2020).

Infeksi virus dengue adalah suatu penyakit endemik di melebihi 100 negara seperti negara Afrika, Asia, Pasifik Barat, Amerika, dan Mediterania Timur. Data yang tercatat pada World Health Organization (WHO) selama ini ada 390 juta kasus infeksi virus dengue secara global, dengan total jumlah 96 juta kasus DBD mulai dari derajat I hingga derajat IV (WHO, 2020). Jumlah kasus DBD di Indonesia menunjukkan kecenderungan naik dari tahun ke tahun. Pada 2017, dilaporkan sebanyak 68.407 penderita DBD dengan total 493 jiwa meninggal (Kemenkes RI, 2019). Pada 2019, jumlahnya kembali mengalami lonjakan, mencapai 137.761 kasus dengan 917 korban jiwa. Sementara itu, pada 2020, Indonesia mencatat 108.303 kasus DBD dengan angka kematian sejumlah 747 orang (Kemenkes RI, 2021). Pada 2023, dilaporkan 114.720 kasus demam berdarah dengan jumlah korban meninggal mencapai 894 orang. Memasuki 2024, hingga pekan ke-17 telah terhimpun 88.593 kasus dengan 621 kasus kematian (Kemenkes RI, 2024).

Demam berdarah menginfeksi berbagai kalangan usia, termasuk orang dewasa, anak-anak, maupun orang tua. Namun, infeksi ini seringkali ditemukan di

kelompok usia anak-anak karena sistem imun yang belum matang serta paparan lingkungan yang tinggi, terutama di daerah endemis (Chhong *et al.*, 2020). WHO menyatakan bahwa gejala infeksi dengue ditandai dengan kemunculan kenaikan suhu tubuh dengan tiba-tiba yang terjadi dalam waktu 2 sampai 7 hari, diikuti oleh gejala klinis lainnya, seperti nyeri kepala, artralgia, myalgia, anoreksia dan kemerahan ataupun ruam pada kulit pasien (IDAI, 2014). WHO membagi tingkat keparahan infeksi dengue ke dalam beberapa kategori, yakni dengue tanpa *warning signs*, dengue dengan *warning sign*, serta *severe dengue* (WHO, 2009).

Pada individu yang terinfeksi demam berdarah, organ khususnya hati dapat mengalami gangguan. Berbagai jenis inflamasi hati berpotensi menyebabkan kenaikan kadar alanin aminotransferase (ALT) dan aspartat aminotransferase (AST). Analisis imunohistokimia pada sejumlah kasus DBD yang berakhir fatal memperlihatkan keberadaan antigen virus pada hepatosit, sel Kupffer, serta sel endotel hepar (Rahman, 2019).

Peningkatan enzim ALT dan AST pada infeksi dengue merupakan salah satu penanda adanya disfungsi hati (WHO, 2011). Gangguan fungsi hati pada infeksi dengue muncul sebagai dampak langsung dari toksisitas virus ataupun akibat respons imun yang tidak teratur terhadap keberadaan virus. Virus dengue menyebabkan disfungsi hepar, dimulai dari invasi virus langsung, kemudian menyebabkan hipoksia, iskemik hingga respon imun yang tidak teratur yang pada akhirnya mengakibatkan apoptosis dan nekrosis. Rentang gangguan pada hati dicirikan oleh kenaikan enzim transaminase tanpa gejala, yang cenderung meningkat sejalan dengan memburuknya tingkat infeksi (Samanta & Sharma, 2015).

Disfungsi hati pada dengue dapat mengakibatkan berbagai gejala, seperti nyeri perut, mual, dan muntah (Samanta & Sharma, 2015). Komplikasi yang mungkin terjadi meliputi peningkatan enzim hati, yaitu ALT dan AST, penyakit kuning, hepatomegali, serta gagal hati akut (Leowattana, 2021). Peningkatan kadar

aminotransferase pada kasus DBD bisa meningkat hingga sepuluh kali lipat atau lebih, hal ini menyebabkan 50% tingkat kematian pada demam berdarah dengue disebabkan karena komplikasi (Dissanayake *et al.*, 2021).

Pada banyak temuan penelitian, lonjakan AST biasanya lebih menonjol daripada ALT, terutama pada pekan awal infeksi, lalu perlahan menurun kembali mendekati kisaran normal dalam kurun sekitar tiga minggu. AST yang dilepaskan dari miosit yang rusak dapat menjelaskan tingkat AST yang lebih tinggi dibanding ALT pada pasien demam berdarah pada stadium awal (Samanta & Sharma, 2015).

Peningkatan ALT dan AST tercatat lebih tinggi pada saat fase demam dan fase kritis dibandingkan saat fase pemulihan (Samanta & Sharma, 2015). Studi yang dijalankan Fernando *et al.*, (2016) memperlihatkan bahwasanya AST dan ALT meningkat pada pasien DBD. Hasil penelitian tersebut menunjukkan peningkatan AST tertinggi mencapai puncaknya terlihat pada hari ke-6 dan peningkatan AST secara signifikan lebih tinggi pada pasien DBD dengan gejala berat dibanding pasien DBD ringan.

Hasil penelitian Saudo *et al.*, (2016) di Manado menunjukkan bahwa peningkatan AST lebih tinggi dibandingkan dengan ALT. Selain itu, terdapat penelitian (Chen *et al.*, 2020) yang menunjukkan bahwa 37,14% dari sampel serum pasien DBD mengalami peningkatan kadar ALT dan 76,85% di antaranya juga mengalami peningkatan kadar AST.

Berdasarkan informasi dari Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, *Incidence Rate* (IR) periode 2010–2022 menunjukkan pola yang naik-turun. Pada tahun 2022, tingkat morbiditas DBD di provinsi tersebut mencapai 50,8 per 100.000 jiwa. Rekapitulasi kasus DBD dalam waktu tiga tahun konsisten 2020, 2021, serta 2022 menunjukkan adanya 6.340, 2.266, dan 4.662 kasus yang tercatat di seluruh puskesmas serta rumah sakit di kabupaten maupun kota (Dinkes Lampung, 2022).

Selaku rumah sakit tipe A dan rumah sakit rujukan paling tinggi di Provinsi Lampung, pada tahun 2019-2023 tercatat sebanyak 447 pasien anak yang terdiagnosis DBD berobat di RSUD Dr. H. Abdul Moloek. Tingginya angka kunjungan penderita DBD di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. H. Abdul Moloek menjadi parameter banyaknya kasus DBD di Provinsi Lampung. Hal tersebutlah yang melatarbelakangi peneliti mempunyai ketertarikan untuk menjalankan penelitian hubungan derajat klinis demam berdarah dengue terhadap aktivitas *Alanine Aminotransferase* (ALT) dan *Aspartate Aminotransferase* (AST) pada pasien anak di RSUD Dr. H. Abdul Moloek.

1.2 Rumusan Masalah

Sesuai latar belakang yang sudah dijabarkan, maka rumusan masalah dari penelitian ini yakni apakah terdapat hubungan derajat klinis demam berdarah dengue terhadap aktivitas *Alanine Aminotransferase* (ALT) dan *Aspartate Aminotransferase* (AST) pada pasien anak di RSUD Dr. H. Abdul Moloek.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

- a. Mengetahui hubungan derajat klinis demam berdarah dengue terhadap aktivitas ALT dan AST pada pasien anak di RSUD Dr. H. Abdul Moloek.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui distribusi karakteristik pasien demam berdarah dengue berdasarkan usia dan jenis kelamin di RSUD Dr. H. Abdul Moloek.
- b. Mengetahui distribusi derajat klinis demam berdarah dengue pada pasien anak di RSUD Dr. H. Abdul Moloek.
- c. Mengetahui distribusi kadar enzim hati ALT dan AST pada pasien anak dengan DBD di RSUD Dr. H. Abdul Moloek.
- d. Mengetahui hubungan derajat klinis DBD terhadap kadar ALT pada pasien anak di RSUD Dr. H. Abdul Moloek.
- e. Mengetahui hubungan derajat klinis DBD terhadap kadar AST pada pasien anak di RSUD Dr. H. Abdul Moloek.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti Selanjutnya

Temuan penelitian ini harapannya bisa memperkaya pemahaman dan cakrawala ilmu, sekaligus menjadi rujukan bagi pembaca maupun peneliti lain yang ingin menelusuri keterkaitan antara tingkat keparahan klinis DBD dengan aktivitas enzim ALT dan AST.

1.4.2 Manfaat Bagi Institusi

Penelitian ini harapannya bisa dimanfaatkan menjadi materi pertimbangan pada pengembangan keilmuan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, serta berfungsi sebagai sumber acuan mengenai hubungan derajat klinis DBD dengan aktivitas ALT dan AST.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Berdarah Dengue

2.1.1 Definisi

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan infeksi akut yang dipicu karena virus dengue dan berpindah ke manusia melalui sengatan nyamuk *Aedes aegypti* maupun *Aedes albopictus*. Gangguan ini menjadi isu kesehatan publik yang signifikan di kawasan beriklim tropis maupun subtropis (WHO, 2020). Gejala klinis yang biasanya muncul mencakup demam, nyeri sendi dan/atau otot, penurunan jumlah leukosit, ruam kulit, pembesaran kelenjar getah bening, penurunan trombosit, serta kecenderungan perdarahan (Setiati *et al.*, 2014).

2.1.2 Etiologi

Pemicu penyakit demam berdarah dengue yaitu virus Dengue. Hingga sekarang, terdapat empat serotipe virus, yakni:

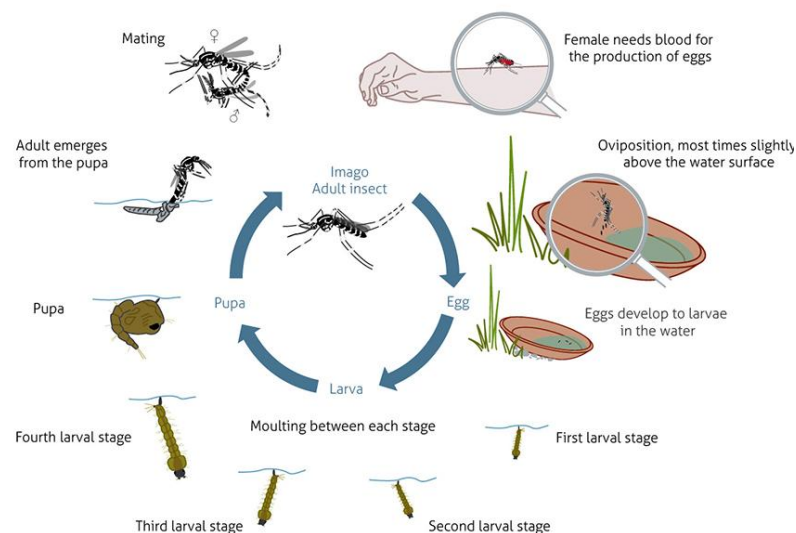
1. Dengue 1 (DEN-1) diisolasi oleh Sabin di tahun 1944.
2. Dengue 2 (DEN-2) diisolasi oleh Sabin di tahun 1944.
3. Dengue 3 (DEN-3) diisolasi oleh Sather.
4. Dengue 4 (DEN-4) diisolasi oleh Sather.

Virus dengue tersebut masuk pada *group B Arthropod borne viruses (arboviruses)* Famili *Flaviviridae*, genus *Flavivirus* (Sukohar, 2014). *Flavivirus* dikategorikan dengan *hepacivirus* dan *pestivirus* karena mempertahankan genom ssRNA dengan polaritas positif. Genom mengodekan satu poliprotein, yang selanjutnya dipecah menjadi sepuluh protein berbeda. Dari sepuluh protein tersebut, terdapat tiga protein struktural, yakni E (amplop), prM/M (membran), dan C (kapsid), serta tujuh protein non struktural (NS), yakni NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A,

NS4B, serta NS5. Protein struktural terutama terlibat pada masuknya virus, perlekatan, perakitan, dan sekresi, sedangkan protein NS bertanggung jawab untuk aktivitas enzimatik, penghindaran imun, dan mendukung replikasi virus (Nasar *et al.*, 2020).

Virus dengue berpindah ke manusia melalui vektor penular, yakni nyamuk. *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* ialah dua spesies nyamuk vektor virus dengue terbesar. Nyamuk ini umumnya menggigit manusia di waktu siang hari, sekitar 2–3 jam sesudah terbitnya matahari, serta pada akhir sore beberapa jam sebelum malam. *Aedes* sp. biasanya beristirahat di area yang minim cahaya serta berkembang biak di wadah berisi air jernih, seperti pot tanaman, genangan air hujan, bak sampah, dan berbagai tempat penampungan air lainnya (Candra, 2010).

Siklus kehidupan vektor penyebab demam berdarah meliputi empat fase: telur, fase juvenil (larva), kepompong, dan individu dewasa. Tahap juvenil berlangsung di lingkungan perairan, sedangkan fase imago hidup di daratan. Ilustrasi pada Gambar 2.1 menunjukkan tahapan perkembangan nyamuk *Aedes* sp. (Ridha *et al.*, 2022).



Gambar 1. Daur hidup *Aedes*. Sp
Sumber: (Ridha *et al.*, 2022).

Siklus perkembangan nyamuk secara keseluruhan memakan waktu kurang lebih 7–9 hari pada kondisi cuaca tertentu, mencakup tahap telur selama satu hingga dua hari, fase larva sekitar tiga sampai empat hari, serta fase pupa yang berlangsung kira-kira dua hari. Durasi ini dapat menjadi lebih panjang bila suhu lingkungan menurun (Ridha *et al.*, 2022).

Proses pematangan vektor *Aedes* kerap memerlukan waktu antara sepuluh hingga dua belas hari, bahkan dapat berlangsung selama beberapa minggu atau bulan; namun, temperatur yang tinggi mampu mempercepatnya hingga hanya sekitar tujuh hari. Telur nyamuk memiliki kemampuan bertahan berbulan-bulan dan baru menetas setelah tergenang air (CDC, 2018).

2.1.3 Patogenesis DBD

Patogenesis DBD diawali dengan transmisi virus dengue terhadap manusia, Penularan virus dengue umumnya berlangsung secara horizontal, yakni dari manusia yang sudah terinfeksi kepada nyamuk *Aedes* sp., yang kemudian menyebarkannya kembali kepada manusia lain sebagai inang berikutnya. Transmisi vertikal juga dapat terjadi, yaitu melalui mekanisme transovarial ketika nyamuk betina *Aedes* sp. yang membawa virus menyalurkannya ke telur-telurnya, sehingga generasi nyamuk dewasa selanjutnya sudah terinfeksi sejak awal. Virus dengue memanfaatkan larva sebagai tempat tumbuh dan bereplikasi hingga menjadi nyamuk dewasa. Manusia dapat terjangkiti virus ini ketika digigit oleh nyamuk yang baru keluar dari fase pupa di lingkungan perairan (Sorisi, 2013). Dalam tubuh nyamuk *Aedes aegypti*, tidak terbentuk *cytopathic effect* yang mengakibatkan virus dengue mampu bertahan dan memperbanyak diri di dalam tubuh nyamuk tanpa menyebabkan kematian pada vektornya (Seran & Prasetyowati, 2012).

Ketika manusia terinfeksi virus dengue, pada umumnya terjadi masa inkubasi dalam waktu 3 – 14 hari dengan rerata sekitar 4 – 7 hari. Virus bereplikasi dalam sel dendritic yang berdekatan dengan lokasi gigitan, melalui makrofag dan limfosit untuk masuk ke aliran darah. Setibanya dalam aliran darah manusia, virus dengue akan bergerak menuju organ-organ target, seperti sel Kupffer di hati, dinding endotel pembuluh darah, jaringan sumsum tulang, kelenjar getah bening, juga paru-paru. Replikasi virus melibatkan langkah-langkah berupa:

1. pelekatan ke permukaan sel
2. masuk ke sitoplasma sel
3. translasi protein virus
4. replikasi genom RNA virus
5. pembentukan virion (enkapsulasi)
6. lepas dari sel

Pengikatan virion dengue ke sel manusia dimediasi oleh glikoprotein envelope virus (Malavige *et al.*, 2004).

Terdapat teori mengenai hubungan imunitas pasien terhadap pathogenesis pada pasien dengan infeksi dengue yang menimbulkan gejala khas, teori tersebut ialah *secondary heterologous infection*. Hipotesis mengenai infeksi sekunder heterolog menegaskan bahwasanya demam dengue terjadi ketika individu mengalami paparan ulang oleh serotipe virus dengue yang tidak sama. Paparan kedua ini memunculkan respons antibodi amnestik, sehingga menghasilkan peningkatan pembentukan kompleks imun. (Setiati *et al.*, 2014).

Tanda-tanda klinis demam dengue mulai terlihat ketika virus berhasil memasuki tubuh inang. Setelah penetrasi tersebut, makrofag bereaksi dengan menangkap serta mendegradasi virus, kemudian berubah menjadi sel penyaji antigen (APC). Antigen yang menempel pada makrofag memicu aktivasi sel T-helper dan menarik lebih banyak makrofag untuk melakukan fagositosis terhadap virus. Sel T-helper kemudian

mengaktifkan sel T sitotoksik, yang pada akhirnya menghancurkan makrofag yang telah menelan virus. Sel B turut menghasilkan antibodi yang memicu pelepasan mediator, sehingga timbul gejala sistemik seperti demam, nyeri sendi dan otot, rasa lemas, juga manifestasi lain (WHO, 2009).

Virus dengue menyerang makrofag, sehingga mengaktifkan limfosit T terutama T-helper (CD4) dan T-sitotoksik (CD8) yang mempunyai peranan dalam respons imun seluler pada infeksi dengue. Diferensiasi sel T-helper, khususnya tipe TH1, memunculkan produksi interferon gamma, IL-2, dan limfokin, sementara TH2 menghasilkan IL-4, IL-5, IL-6, dan IL-10. Interferon gamma merangsang monosit untuk melepaskan mediator inflamasi seperti TNF-alpha, IL-1, Platelet Activating Factor (PAF), IL-6, serta histamin, yang berujung pada disfungsi endotel dan kebocoran plasma. Kompleks virus-antibodi juga mengaktifkan sistem komplemen melalui pelepasan C3a dan C5a, yang meningkatkan permeabilitas dinding kapiler dan memungkinkan keluarnya plasma dari pembuluh darah ke ruang ekstravaskular (Setiati *et al.*, 2014).

Disfungsi pada sel endotel menyebabkan terjadinya peningkatan permeabilitas kapiler yang ditandai dengan adanya kebocoran plasma. Kebocoran plasma terjadi secara sistemik pada hari ke 3-7 dan berkembang secara progresif, namun dapat membaik bila pasien mendapat resusitasi cairan secara adekuat. Sel endotel memegang peranan penting dalam memelihara hemostasis. Kerusakan sel endotel akibat virus dengue dapat memengaruhi keseimbangan prokoagulan/antikoagulan endotel yang mengakibatkan resiko perdarahan (Nasronudin, 2015).

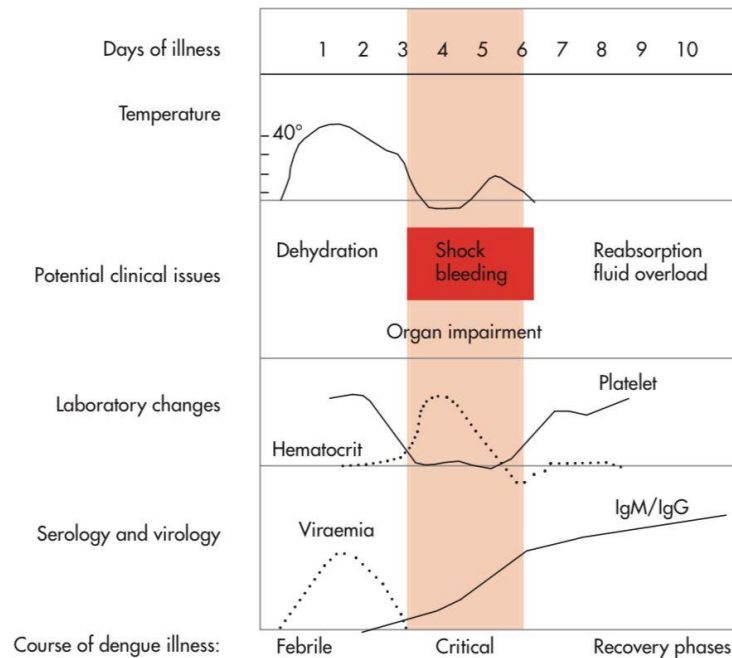
Trombositopenia pada infeksi dengue berlangsung karena terhambatnya aktivitas sumsum tulang juga kerusakan trombosit, sehingga masa hidup trombositnya menjadi lebih pendek (Setiati *et al.*, 2014). Kondisi ini dicirikan oleh hiposelularitas dan terhambatnya pembentukan

megakariosit di sumsum tulang. Sebagai respons kompensasi, tubuh meningkatkan produksi trombopoietin yang kemudian merangsang proses trombopoiesis. Mekanisme lain yang menyebabkan rendahnya jumlah trombosit adalah meningkatnya proses destruksi trombosit. Gangguan fungsi trombosit dipicu oleh tidak optimalnya pelepasan berbagai zat yang diperlukan dalam proses degranulasi, seperti Adenosin Difosfat (ADP), Platelet Factor 4 (PF4), dan tromboglobulin. Tahap berikutnya melibatkan pembentukan antibodi spesifik terhadap virus dengue, yang mengakibatkan meningkatnya pemakaian trombosit dalam usaha mengatasi fenomena koagulasi intravaskular (Maharani, 2020).

2.1.4 Manifestasi Klinis dan Diagnosis

1. Manifestasi Klinis

Penyakit infeksi virus dengue memiliki tiga fase, yakni: demam (*febric*), kritis (*critical*), serta penyembuhan (*recovery*) seperti yang tertera di gambar 2.2



Gambar 2. Perjalanan Infeksi Dengue.
Sumber: (World Health Organization, 2009)

a. Fase demam

Tahap ini umumnya diawali dengan munculnya suhu tubuh tinggi secara mendadak yang dapat berlangsung 2–7 hari, diikuti kemerahan di wajah dan kulit, rasa nyeri tubuh menyeluruh, artralgia, mialgia, juga nyeri kepala. Pada sebagian penderita, dapat pula timbul hilangnya nafsu makan, mual, dan muntah.

b. Fase Kritis

Fase ini umumnya berlangsung di hari ke-3 sampai ke-5 sejak gejala awal, diindikasikan oleh turunnya suhu tubuh, meningkatnya permeabilitas kapiler, serta terjadinya kebocoran plasma yang umumnya terjadi 24 hingga 48 jam. Beratnya kebocoran plasma bisa memicu syok. Syok yang tidak segera tertangani berpotensi menyebabkan kerusakan asidosis metabolik, organ progresif, serta koagulasi intravaskular diseminata (DIC), yang berpotensi berakhir dengan perdarahan serius.

c. Fase Pemulihan

Setelah melewati fase kritis, cairan yang sebelumnya keluar ke ruang ekstrasvaskular perlahan akan kembali ke sirkulasi intravaskular dalam kurun 48–72 jam. Tanda-tanda pemulihan meliputi membaiknya kondisi umum pasien, pulihnya selera makan, timbulnya ruam khas fase penyembuhan, rasa gatal pada telapak tangan dan kaki, stabilnya parameter hemodinamik, meningkatnya produksi urin, normalisasi kadar hematokrit, serta naiknya jumlah trombosit (WHO, 2009).

2. Klasifikasi

Dalam klasifikasi terakhir di tahun 1997 dan 2011, terdapat empat tingkatan DBD yaitu DBD derajat I, II, III, dan IV. DBD derajat I dan II diklasifikasikan sebagai DBD, sementara derajat III dan IV disebut sebagai Sindrom Syok Dengue (SSD). Peninjauan ulang terhadap klasifikasi ini dilakukan karena sistem DBD dan SSD dinilai kurang

menunjukkan tingkat keparahan penyakit secara akurat, menyulitkan tenaga medis dalam mengidentifikasi kondisi pasien, serta kurang efektif dalam situasi wabah dengue (Kemenkes RI, 2021).

Tinjauan menyeluruh terhadap sistem klasifikasi demam berdarah dilakukan karena beberapa alasan, antara lain:

- a) klasifikasi sebelumnya kurang mampu mencerminkan tingkat keparahan penyakit secara tepat,
- b) tenaga medis mengalami kesulitan dalam menilai derajat keparahan secara akurat,
- c) pemeriksaan laboratorium membutuhkan pengulangan cepat yang seringkali sulit dijangkau ataupun diterapkan pada fasilitas kesehatan, dan
- d) terbukti kurang efektif saat terjadi wabah.
- e) pelaporan kasus secara global tidak konsisten karena dokter menghadapi hambatan dengan sistem klasifikasi yang ada.

Sistem klasifikasi DF/DHF/SSD dianggap terlalu kompleks untuk diterapkan dalam praktik klinis, layanan kesehatan masyarakat, maupun penelitian etiologi yang menyeluruh. Di tahun 2009, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), melalui program *Tropical Disease Research* (TDR), merilis pedoman terbaru dengan judul *Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. Dalam pedoman ini, klasifikasi infeksi dengue disederhanakan menjadi tiga kelompok: demam berdarah tanpa tanda peringatan, demam berdarah dengan tanda peringatan, serta demam berdarah berat. Istilah “tanda peringatan” digunakan untuk membantu tenaga kesehatan mengenali pasien yang berisiko sehingga dapat diberikan pengawasan dan perawatan inap yang lebih intensif (Kemenkes RI, 2021).

Derajat keparahan infeksi dengue dapat dikategorikan sebagaimana ditunjukkan pada Tabel 2.1.

Tabel 1. Klasifikasi Diagnosis Infeksi Dengue.

1997	2011	Klasifikasi baru (WHO, 2009)
Demam dengue (tanpa kebocoran plasma)	Demam dengue (tanpa kebocoran plasma)	Dengue tanpa <i>warning signs</i>
DBD derajat I (tanpa syok)	DBD derajat I (tanpa syok)	
DBD derajat II (tanpa syok, namun ada perdarahan spontan)	DBD derajat II (tanpa syok, namun ada perdarahan spontan)	Dengue dengan <i>warning signs</i>
DBD derajat III (sindrom syok dengue)	DBD derajat III (sindrom syok dengue)	<i>Severe dengue</i> (kebocoran plasma hebat, perdarahan hebat, dan keterlibatan organ)
DBD derajat IV (sindrom syok dengue dengan <i>profound shock</i>)	DBD derajat IV (sindrom syok dengue dengan <i>profound shock</i>)	

(Sumber: Kemenkes RI, 2021)

Pedoman WHO tahun 2009 membagi penyakit demam berdarah ke dalam tiga tingkatan keparahan: dengue tanpa *warning signs*, dengue dengan *warning sign*, serta *severe dengue*.

- a. Dengue tanpa *warning sign* atau dengue tanpa tanda peringatan biasanya ditandai oleh gejala mual, muntah, ruam kulit, nyeri tubuh, penurunan jumlah sel darah putih (leukopenia), serta positifnya hasil tes tourniquet.
- b. Dengue dengan *warning sign* atau dengue dengan tanda peringatan dicirikan oleh gejala nyeri perut, muntah berulang, akumulasi cairan dalam tubuh (seperti asites atau efusi pleura), perdarahan pada mukosa, rasa lemas, pembesaran hati lebih dari 2 cm, serta pemeriksaan laboratorium yang memperlihatkan

meningkatnya hematokrit (HCT) dan menurunnya jumlah trombosit.

- c. *Severe Dengue* atau dengue berat ditandai oleh minimal satu dari kriteria berikut: kebocoran plasma yang signifikan yang bisa mengakibatkan syok (dikenal sebagai Sindrom Syok Dengue) ataupun penumpukan cairan yang mengakibatkan gangguan pernapasan, perdarahan berat, atau keterlibatan organ vital. Keterlibatan organ vital dapat dibuktikan melalui peningkatan kadar AST atau ALT di hati, gangguan kesadaran pada Sistem Saraf Pusat (SSP), juga disfungsi hati dan organ lainnya (Rahayu & Nurdian, 2018).

3. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan darah standar pada pasien yang dicurigai terinfeksi demam berdarah mencakup pengukuran jumlah trombosit, hematokrit, kadar hemoglobin, juga apusan darah tepi untuk menilai limfositosis relatif yang disertai eksistensi sel plasma biru. Diagnosis konfirmasi dilakukan dengan mengisolasi virus dengue melalui kultur sel atau dengan mendeteksi antigen RNA virus dengue menggunakan metode *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR), namun, karena teknik tersebut tidak selalu tersedia di fasilitas kesehatan primer, maka pemeriksaan serologis lebih sering digunakan. Tes serologi meliputi deteksi antibodi IgM, IgG, atau antibodi total terhadap virus dengue (Setiati et al., 2014).

a. Tes Diagnostik Dengue

Tes cepat bisa diterapkan pada serum, plasma, atau darah lengkap untuk mengidentifikasi antigen NS-1 virus saat fase demam, serta antibodi IgM dan IgG pada tahap kritis atau masa pemulihan. Deteksi virus juga dapat dilakukan melalui kultur sel atau teknik molekuler RT-PCR.

b. Uji Bendung (*Tourniquet test*)

Hasil positif pada tes torniket atau tes Rumpel-Leede meningkatkan kecurigaan terhadap infeksi demam berdarah.

c. Hematokrit dan Darah Perifer Lengkap

Pemantauan hematokrit (Hct) dan pemeriksaan darah lengkap (CBC) cukup krusial untuk beberapa tujuan berikut:

- 1) Hematokrit dipakai untuk mengidentifikasi hemokonsentrasi atau kenaikan permeabilitas kapiler (kebocoran plasma). Pemeriksaan ini umumnya dilakukan saat kunjungan awal pasien yang mengalami demam berdarah.
- 2) Peningkatan hematokrit yang diikuti penurunan cepat jumlah trombosit ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) berfungsi sebagai indikator peringatan.
- 3) Hematokrit tinggi yang tetap stabil meskipun telah dilakukan terapi cairan mengindikasikan kebocoran plasma yang signifikan. Kebalikannya, pada demam berdarah berat, penurunan hematokrit bisa menandakan perdarahan.
- 4) Leukopenia seringkali dijumpai pada pasien demam berdarah, dengan jumlah leukosit turun di bawah $2.000/\text{mm}^3$.
- 5) Pada infeksi demam berdarah, jumlah total neutrofil, leukosit, serta trombosit biasanya lebih kecil dibanding individu dengan demam akibat virus lainnya di wilayah endemik dengue (Kemenkes RI, 2021).

Pemeriksaan serologis bergantung pada respons antibodi individu yang terinfeksi virus dengue. Beberapa metode pemeriksaan serologis yang dapat dilakukan antara lain:

a. Uji Serologi Hemaglutinasi Inhibisi

Tes HI saat ini dikategorikan menjadi standar acuan (gold standard). Pemeriksaan ini membutuhkan dua sampel serum, diambil di fase akut serta fase pemulihan, sehingga prosesnya tidak memungkinkan hasil instan.

b. ELISA (IgM/IgG)

Infeksi demam berdarah bisa dikategorikan sebagai primer atau sekunder dengan menilai rasio antibodi IgM dan IgG. Tes antibodi IgM dan IgG hanyalah memerlukan satu sampel serum pada fase akut, sehingga memungkinkan diperoleh hasil lebih cepat.

c. Interpretasi Hasil Pemeriksaan *Dengue Rapid Test*

Tes cepat dengue dapat membedakan infeksi virus primer dan sekunder dengan mengukur kadar antibodi IgM dan IgG. Ambang batas IgM ditetapkan guna mendeteksi antibodi IgM yang umumnya muncul di infeksi primer maupun sekunder, sementara ambang batas IgG digunakan untuk mendeteksi peningkatan antibodi yang khas pada infeksi sekunder. Pada infeksi primer, IgG muncul sesudah hari ke-14, sedangkan pada infeksi sekunder IgG dapat muncul sejak hari ke-2. Interpretasi hasil tes adalah sebagai berikut: infeksi primer ditandai oleh garis positif pada IgM dan kontrol tanpa garis IgG, sementara infeksi sekunder ditandai oleh tiga garis pada kontrol, yaitu IgM, IgG, dan garis kontrol (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

2.1.5 Tatalaksana

Tatalaksana Demam Berdarah Dengue (DBD) bertujuan dalam pencegahan terjadinya komplikasi berat seperti syok, perdarahan masif, dan kegagalan organ. Penatalaksanaan kasus DBD dapat mengacu pada dua pedoman yaitu dari Kemenkes RI (2021) dan WHO (2023). Kemenkes RI (2021) memberikan kerangka tatalaksana berbasis sistem pengelompokan praktis yang sesuai dengan fasilitas kesehatan di Indonesia. Dalam panduan WHO (2023) menghadirkan pendekatan terbaru yang lebih dinamis dan menyeluruh, dengan memperhatikan bukan sekadar gejala klinis, namun juga faktor sosial serta kapasitas pengawasan terhadap pasien.

Menurut Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor HK.01.07/MENKES/4636/2021 terkait Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Tatalaksana Infeksi Dengue Anak dan Remaja, dibagi berdasarkan klasifikasi klinis ke dalam tiga kelompok:

- a. Grup A (dengue tanpa *warning signs*) : Pasien dengan demam dan manifestasi klinis dengue tanpa *warning signs*, dapat minum dengan baik, buang air kecil normal, tidak sesak, dan tidak terdapat perdarahan spontan. Pasien ini aman untuk dirawat jalan dengan edukasi yang tepat dan evaluasi berkala.
- b. Grup B (dengue dengan *warning signs*) : Pasien yang menunjukkan satu atau lebih gejala peringatan, seperti muntah tanpa henti, sakit perut intens, pembesaran hati, perdarahan pada mukosa, serta hemokonsentrasi disertai turunnya jumlah trombosit. Pasien ini perlu dirawat inap untuk pemantauan lebih intensif dan terapi cairan intravena.
- c. Grup C (*severe dengue*): Pasien dengan dengue berat (*severe dengue*) yang diindikasikan perdarahan berat, syok, ataupun kegagalan organ (misalnya gangguan kesadaran, peningkatan AST/ALT > 1000 IU/L, gagal ginjal). Pasien ini membutuhkan resusitasi cairan cepat dan perawatan intensif di rumah sakit rujukan atau ICU (Kemenkes RI, 2021).

Menurut Pedoman WHO (2023), WHO lebih mengutamakan pendekatan klinis yang fleksibel dan menyeluruh berdasarkan penilaian risiko individual pasien. WHO merekomendasikan agar klinisi mengevaluasi pasien secara menyeluruh berdasarkan:

- a. Kondisi klinis saat ini: seperti tanda vital, kesadaran, tanda perfusi, kapasitas minum, dan gejala sistemik.
- b. Hasil laboratorium awal dan lanjutan: termasuk hematokrit, trombosit, ALT/AST, dan fungsi ginjal.

- c. Kondisi sosial: seperti kemampuan keluarga melakukan pemantauan mandiri di rumah, jarak dan akses ke fasilitas kesehatan, serta kemampuan mengikuti kontrol ulang.

Pendekatan ini disebut holistik karena bukan sekadar menilai aspek medis, namun juga mempertimbangkan faktor lingkungan, sosial, serta akses pasien pada layanan kesehatan yang andal. Tatalaksana pasien dapat diklasifikasikan secara lebih akurat dan mendapatkan penatalaksanaan yang sesuai dengan kebutuhannya secara individual (WHO, 2023).

Pada tabel 2.2, berikut ringkasan tatalaksana DBD menurut kedua pedoman dari Kemenkes RI (2021) dan WHO (2023) untuk tiga kategori kondisi pasien: dengue tanpa *warning signs*, dengue dengan *warning signs*, dan *severe dengue*.

Tabel 2. Tatalaksana Demam Berdarah Dengue Menurut Kemenkes RI dan WHO.

Derajat	Kemenkes RI 2021	WHO 2023
dengue tanpa <i>warning signs</i>	Edukasi orang tua, rawat jalan, cairan oral 60–80 mL/kgBB/hari, parasetamol, kontrol ulang 1–2 hari.	Rawat jalan, Edukasi keluarga untuk pemantauan mandiri, Cairan oral sesuai kebutuhan klinis, Evaluasi risiko untuk deteksi dini perburukan.
dengue dengan <i>warning signs</i>	Rawat inap, cairan IV kristaloid 5–7 mL/kg/jam selama 1–2 jam → turunkan bertahap sesuai respons klinis. Pemantauan Ht, nadi, diuresis per 4–6 jam.	Rawat inap, Cairan IV dititrasi berdasarkan tanda vital, perfusi, output urin, dan Ht. Evaluasi dilakukan secara dinamis sesuai respons pasien.
<i>severe dengue</i>	Resusitasi cairan bolus 10–20 mL/kg kristaloid dalam 15–30 menit. Evaluasi Ht dan klinis. Gunakan koloid jika tidak ada respon. Transfusi darah jika ada perdarahan masif. Rawat di ICU.	Resusitasi cairan berdasarkan penilaian hemodinamik, Cairan kristaloid/koloid diberikan sesuai kebutuhan dan respons klinis, Pemantauan Ht dan organ target, Transfusi jika ada perdarahan signifikan, dianjurkan untuk perawatan di unit intensif.

Sumber : Kementerian Kesehatan RI (2021); WHO (2023).

2.2 Keterlibatan Organ Hepar pada Demam Berdarah Dengue

Keterlibatan hati dalam infeksi dengue sering ditunjukkan oleh hepatomegali dan peningkatan kadar transaminase ringan sampai sedang. Hepatomegali adalah salah satu tanda klinis yang umum dari infeksi dengue (Swamy *et al.*, 2021). Virus Dengue yang masuk pada aliran darah menyebabkan terjadinya viremia. Virus Dengue berusaha mencari sel target monosit-makrofag-Kupffer.

Sebelum mencapai sel target, virus Dengue dicegah oleh komplemen, interferon- α , interferon- β agar tidak bereplikasi. Pada situasi tertentu, jika terdapat kelemahan dan penurunan pada sistem imun, virus Dengue dengan mudah memasuki monosit dalam sirkulasi, makrofag dalam jaringan, serta sel hepatosit dan sel Kupffer di hati (Nasronudin, 2015).

Hepatosit dan sel Kupffer adalah target utama infeksi DENV. Pada tahap awal, virus menempel pada reseptor yang terdapat di membran sel inang. Heparan Sulfat berperan krusial pada intrusi DENV ke dalam sel hati (HepG2). Setelah pengikatan virus, internalisasi dilakukan melalui fusi langsung atau endositosis. Perkembangan demam berdarah berat diduga terkait dengan peningkatan respons imun yang terjadi akibat infeksi ulang. Demam berdarah dengan tanda peringatan maupun bentuk berat timbul dari interaksi berbagai faktor, termasuk karakteristik virus dan inang, di mana peningkatan keparahan selama infeksi sekunder dijelaskan oleh peran antibodi. Infeksi dengue memicu badai sitokin, dengan kadar sitokin seperti interleukin (IL)-2, IL-6, faktor nekrosis tumor (TNF)- α , dan interferon (IFN)- γ mencapai puncaknya di 3 hari pertama. Sementara itu, IL-4, IL-5, dan IL-10 berperan dalam memodulasi perkembangan penyakit selanjutnya. Patofisiologi kerusakan hati pada demam berdarah diyakini sebagian besar melibatkan mekanisme yang dimediasi sel T, melalui interaksi diantara antibodi dengan endotel, juga dipengaruhi oleh faktor inang, termasuk polimorfisme genetik (Samanta & Sharma, 2015).

Dampak virus Dengue pada hepatosit, Kupffer dapat melewati berbagai mekanisme:

1. Efek langsung dari virus Dengue terhadap hepatosit dan sel Kupffer.
2. Efek sitokin proinflamatori terhadap hepatosit dan sel Kupffer.
3. Efek radikal bebas atau ROS terhadap hepatosit dan sel Kupffer.

Pada saat terjadi infeksi DBD, akan ditemukan peningkatan kebutuhan oksigen dalam splanik, hipermetabolisme regional, peningkatan kebutuhan metabolik, dan peningkatan kebutuhan oksigen. Keadaan ini memicu terjadinya iskemia pada sentral dan regional lobuler hepar serta terjadi disfungsi hepatic akut. Keadaan tersebut makin diperberat oleh sel kupffer yang menghasilkan sitokin TNF- α yang menimbulkan terjadinya destruksi sel. Sel hepatosit dan kupffer yang telah terinfeksi oleh virus dengue akan mengalami gangguan fungsi. Gangguan fungsi tersebut terjadi akibat sel target yang terpapar virus dengue mengalami perubahan pada membran, sitoplasma, dan inti. Perubahan tersebut berdampak pada sel hepatosit dan Kupffer sehingga mengakibatkan kematian sel melalui apoptosis dan nekrosis (Nasronudin, 2015).

Interaksi sel host virus dengue bervariasi tergantung dengan tipe serotipe. Berdasarkan studi *in vitro* menggunakan DEN-1 dan kultur primer sel Kupffer menunjukkan sel Kupffer yang terinfeksi mengalami apoptosis melalui produksi nitrat oksida dan interferon (INF) alpha kemudian melalui interleukin (IL) 6 dan *tumor necrosis factor* (TNF) alpha. Studi ini juga menunjukkan sel HepG2 lebih rentan pada infeksi DEN-2 (Chia *et al.*, 2020).

Sel yang mengalami apoptosis ditandai oleh pengerutan membran, penyusutan volume sitoplasma, konsentrasi sitoplasma dan kondensasi kromatin, terjadi degradasi DNA menjadi fragmen oligonukleosom, dan terbentuk *apoptotic bodies* tanpa lisis. Apoptosis sel yang terjadi merupakan salah satu upaya tubuh untuk mengeliminasi sel yang terinfeksi virus dengue. Mekanisme apoptosis ini melibatkan interaksi reseptor permukaan dengan ligan. Reseptor TNF merupakan salah satu reseptor yang berperan dalam proses apoptosis jalur

membran (Nasronudin, 2015). Sesudah apoptosis, yang tersisa dari sel adalah *Councilman Bodies* (Samanta & Sharma, 2015).

Berbeda dengan apoptosis, nekrosis ditandai oleh kerusakan membran sel, kegagalan fungsi mitokondria, dan lisis sel, disertai dengan respons inflamasi serta akumulasi sel fagositik. Nekrosis pada hepatosit akibat demam berdarah umumnya terjadi di zona sentral maupun perifer hati. Sel-sel hepatik di area ini menunjukkan peningkatan kerentanan terhadap anoksia serta produk respons imun, seperti sitokin dan kemokin (Seneviratne *et al.*, 2006). Terjadinya nekrosis ini dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk aktivitas sistem retikuloendotelial, aktivasi sistem komplemen, pembentukan kompleks imun, interaksi antigen-antibodi, akumulasi trombosit, perubahan pada endotel, serta berbagai komponen lainnya pada proses infeksi (Nasronudin, 2015).

Kondisi hepatitis ini membuat pasien sering mengeluhkan nyeri pada kuadran kanan atas, pembesaran hati (hepatomegali), ikterus, serta peningkatan kadar enzim transaminase (Nasronudin, 2015). Pada kasus demam berdarah, kadar AST menaik lebih cepat dan mencapai puncak lebih tinggi dibandingkan ALT, berbeda dengan infeksi virus lain yang menyerang hati. Kenaikan AST tidak hanya disebabkan oleh kerusakan hati, namun juga akibat cedera pada miosit, mengingat gejala muskuloskeletal yang umum muncul pada infeksi dengue, seperti mialgia dan artralgia (Jnaneshwari *et al.*, 2014).

2.3 Enzim Aminotransferase (ALT dan AST)

Hati berfungsi menghasilkan berbagai zat, termasuk protein yang berperan sebagai enzim. Enzim merupakan protein katalitik yang diproduksi oleh sel hidup dan biasanya berada di dalam sel. Di keadaan normal, ada keselarasan diantara produksi dengan degradasi enzim. Jika berlangsung kerusakan sel ataupun peningkatan permeabilitas membran, enzim dapat bocor ke ruang ekstraseluler kemudian akhirnya masuk ke sirkulasi darah. Oleh karena itu, pemeriksaan enzim seringkali dimanfaatkan guna mendeteksi kerusakan hati (Sacher, 2004).

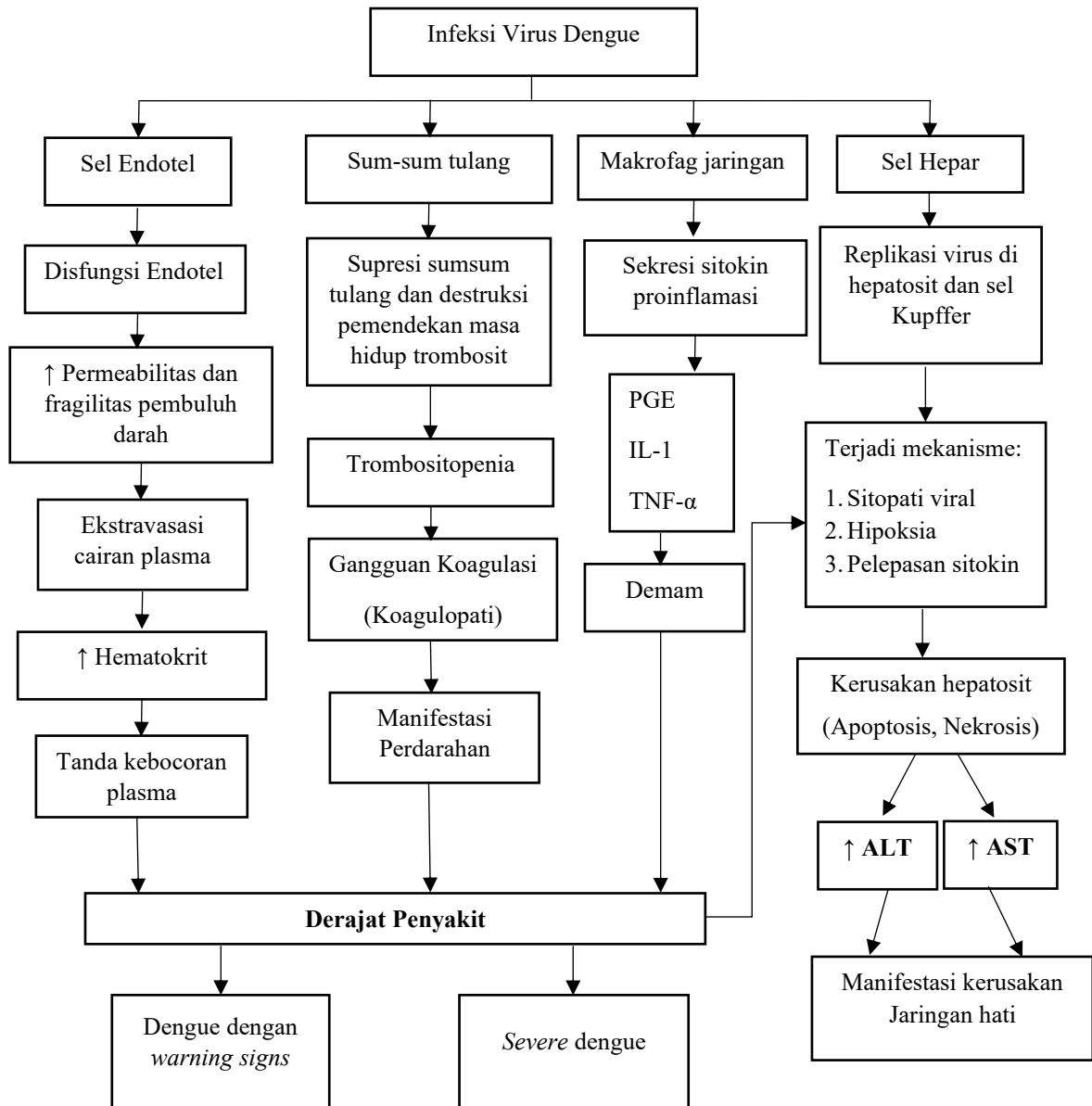
Kerusakan hepatoseluler akan meningkatkan kadar enzim hati, terutama *aminotransferase*. *Aminotransferase* meliputi *Alanine Aminotransferase* (ALT) dan *Aspartate Aminotransferase* (AST) (Setiati *et al.*, 2014). ALT dan AST kerap digunakan sebagai enzim skrining karena berperan sebagai indikator dasar untuk menilai adanya kerusakan hati (Novelia, 2016).

Enzim ALT dan AST berpartisipasi dalam glukoneogenesis sebagai katalis perubahan dari asam amino yaitu asam aspartate dan alanin menjadi asam ketoglutarate guna memproduksi asam oksaloasetat serta asam piruvat. (Minter *et al.*, 2023). AST dan ALT memiliki waktu paruh darah masing-masing 17 dan 47 jam, dan memiliki batas kisaran normal 40 IU/L (McPherson & Pincus, 2011).

Penilaian enzim transaminase ialah pemeriksaan yang seringkali dipergunakan dalam menilai berbagai kadar enzim hati. Enzim-enzim ini berperan sebagai protein khusus yang mempermudah pemecahan dan metabolisme zat penting melalui proses transaminasi (Bernal & Wendon J, 2013). Jika pada pemeriksaan ditemukan adanya peningkatan ALT dan AST, maka dapat diindikasikan adanya kelainan pada sel hati. Peningkatan enzim transaminase umumnya berasal dari nekrosis sel, yang menyebabkan pelepasan enzim pada plasma yang membuat peningkatan kadar ALT dan AST (Setiati *et al.*, 2014).

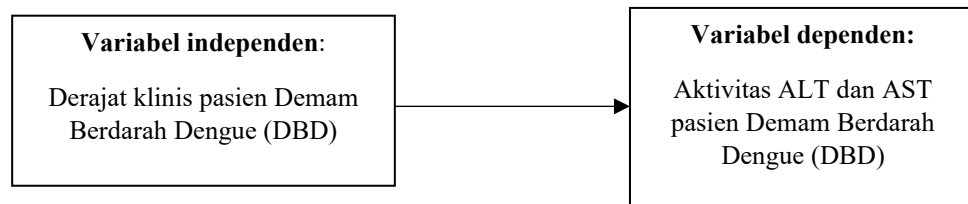
Dalam keadaan normal, AST terdapat di dalam sel-sel hati. Saat hepatosit mengalami kerusakan, enzim ini dilepaskan, sehingga kadar AST dalam darah meningkat. Selain hati, AST juga ditemukan di otot rangka, paru-paru, pankreas, otak, ginjal, leukosit, serta sel darah merah, sehingga AST tidak dapat dijadikan satu-satunya indikator untuk mendiagnosis kerusakan hati (Ozer *et al.*, 2008). Sedangkan, ALT merupakan sebuah enzim sitosol yang ditemukan pada bagian hati dalam konsentrasi yang tinggi. AST tidak bersifat sensitif dan spesifik terhadap hati seperti ALT, hal tersebut membuat ALT menjadi indikator yang lebih khusus dalam mendeteksi kerusakan hati dibanding AST (Minter *et al.*, 2023). Dengan demikian, kadar AST yang meningkat tidak dapat dijadikan indikator utama untuk mendeteksi gangguan pada sel hati, dan untuk memastikan adanya kerusakan sel hati, sehingga perlu dilakukan juga pemeriksaan ALT (Woreta & Alqahtani, 2020).

2.4 Kerangka Teori



Gambar 3. Bagan Kerangka Teori Hubungan Derajat Klinis Demam Berdarah Dengue Terhadap Aktivitas Alanine Transaminase dan Aspartate Aminotransferase (Setiati *et al.*, 2014; Nasronudin, 2015; WHO, 2009)

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 4. Bagan Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis Penelitian

Ha : Terdapat hubungan antara derajat klinis pasien Demam Berdarah Dengue (DBD) dengan Aktivitas ALT dan AST.

Ho : Tidak terdapat hubungan antara derajat klinis pasien Demam Berdarah Dengue (DBD) dengan Aktivitas ALT dan AST.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menerapkan pendekatan kuantitatif dengan metode analitik observasional bersifat potong lintang, yang menekankan pada pengolahan data untuk mengevaluasi korelasi diantara faktor risiko dan dampaknya yang tampak sebagai penyakit atau kondisi kesehatan tertentu melalui observasi ataupun pengumpulan data secara simultan (*point time approach*) (Irmawartini, 2017).

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Waktu Penelitian

Penelitian ini dijalankan di bulan Agustus-September 2024.

3.2.2 Tempat Penelitian

Penelitian ini dijalankan di Instalasi Rekam Medis RSUD Dr. H. Abdul Moloek.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi pada penelitian ini yaitu pasien anak (usia < 18 tahun) yang dirawat inap dengan diagnosis demam berdarah dengue pada periode Januari 2020 – Juli 2024 di RSUD Dr. H. Abdul Moloek.

3.3.2 Sampel

Sampel diperoleh melalui teknik *non-probability sampling* dengan pendekatan *total sampling*, yakni metode pengambilan sampel saat seluruh individu dalam populasi yang mencapai pemenuhan kriteria penelitian dipergunakan menjadi sampel. Metode ini umumnya diterapkan ketika jumlah populasi relatif terbatas, sehingga memungkinkan seluruhnya guna dianalisis secara komprehensif (Notoadmojo, 2018).

Penelitian ini bersifat retrospektif, sehingga jumlah sampel yang digunakan ditentukan berdasarkan jumlah data rekam medis pasien anak DBD yang mencapai pemenuhan kriteria inklusi dan eksklusi selama periode Januari 2020 – Juli 2024 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, yakni sebanyak **49 sampel**.

3.4 Kriteria Penelitian

3.4.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien yang didiagnosis demam berdarah dengue.
2. Pasien yang berusia <18 tahun.
3. Pasien demam berdarah dengue yang mempunyai data rekam medis lengkap, mencakup usia, jenis kelamin, keluhan utama, lama rawat dan data laboratorium mengenai hasil pemeriksaan ALT dan AST.

3.4.2 Kriteria Eksklusi

1. Diagnosis lain yang bisa memengaruhi kadar ALT dan AST:
 - a. Hepatitis (akut maupun kronik) : Merupakan peradangan hati yang bisa diakibatkan karena virus (seperti hepatitis A, B, atau C), reaksi autoimun, atau paparan toksik.
 - b. Penyakit hati kronik non-hepatitis: Termasuk sirosis hepatis, penyakit hati berlemak non-alkoholik, steatohepatitis, hemokromatosis, penyakit Wilson, dan gangguan hati akibat alkohol atau metabolik lainnya.

- c. Penyakit lain seperti sepsis bakteri, malaria, leptospirosis, demam tifoid (*typhoid fever*), dan COVID-19.
- d. Penggunaan obat-obatan hepatotoksik berat: Pasien yang mengonsumsi obat dengan potensi hepatotoksitas tinggi, seperti obat anti tuberkulosis (isoniazid, rifampisin, pyrazinamide), methotrexate, atau antiepileptik tertentu (valproic acid, phenytoin).

3.5 Identifikasi Variabel

- a. Variabel independennya pada studi ini yakni derajat klinis demam berdarah dengue pada pasien demam berdarah dengue di RSUD Dr. H. Abdul Moloek.
- b. Variabel dependennya pada studi ini yakni aktivitas ALT dan AST pada pasien rawat inap demam berdarah dengue di RSUD Dr. H. Abdul Moloek

3.6 Definisi Operasional

Adapun definisi operasional variabel disajikan dalam tabel berikut ini:

Tabel 3. Definisi Operasional Variabel

No	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Sumber Data	Hasil Pengukuran	Skala
1.	ALT	<i>Alanine Aminotransferase</i> atau disebut sebagai <i>Serum Glutamate Piruvat Transaminase (SGPT)</i> ialah enzim yang diproduksi dalam jumlah besar oleh sel hati akibat terjadinya kerusakan hepatoseluler.	Pemeriksaan otomatis menggunakan metode <i>hematology analyzer</i> di laboratorium dengan alat <i>Automated clinical chemistry analyzer (ACA)</i>	Rekam Medis	Hasil Pengukuran ALT atau SGPT yang terdiri dari beberapa kategori, yaitu: a. Kadar <40 b. Kadar 40-160 c. Kadar >160 (Fernando <i>et al.</i> , 2016)	Ordinal
2.	AST	<i>Aspartate Aminotransferase</i> atau disebut sebagai <i>Serum Glutamate Oksaloasetat Transaminase (SGOT)</i> ialah enzim yang disintesis di berbagai jaringan tubuh, termasuk hati, dan kadarnya meningkat saat sel-sel pada jaringan tersebut mengalami cedera.	Pemeriksaan otomatis menggunakan metode <i>hematology analyzer</i> di laboratorium dengan alat <i>Automated clinical chemistry analyzer (ACA)</i>	Rekam Medis	Hasil Pengukuran AST atau SGOT yang terdiri dari beberapa kategori yaitu: a. Kadar <40 b. Kadar 40-160 c. Kadar >160 (Fernando <i>et al.</i> , 2016)	Ordinal
3.	Derajat Klinis DBD	Tingkat keparahan DBD yang diklasifikasikan dalam berbagai derajat keparahan menurut kriteria WHO 2009.	Pemeriksaan dengan menggunakan dengue serology (IgG dan IgM)	Rekam Medis	Derajat klinis diklasifikasikan sebagai berikut: derajat 1–2 dikategorikan sebagai dengue dengan <i>warning sign</i> , sedangkan derajat 3–4 sebagai <i>severe dengue</i> , berdasarkan manifestasi klinis dan derajat keparahan yang mengacu pada WHO 2009: a. Dengue dengan <i>warning sign</i> atau dengue dengan tanda peringatan	Ordinal

					<p>ditandai oleh muntah berulang, nyeri perut, akumulasi cairan dalam tubuh (seperti asites atau efusi pleura), atau pemeriksaan laboratorium yang memperlihatkan meningkatnya hematokrit dan menurunnya jumlah trombosit.</p> <p>b. <i>Severe Dengue</i> atau dengue berat ditandai oleh minimal salah satu dari kriteria berikut: kebocoran plasma yang signifikan (mengakibatkan syok, Sindrom Syok Dengue, atau penumpukan cairan yang mengganggu pernapasan), perdarahan hebat, atau kerusakan pada organ vital.</p> <p>(WHO, 2009)</p>	
--	--	--	--	--	--	--

3.7 Instrumen Penelitian

a. Alat tulis

Studi ini memanfaatkan peralatan tulis, seperti kertas, pena, dan komputer, dalam pencatatan, penyimpanan, serta pengolahan data studi.

b. Rekam medis

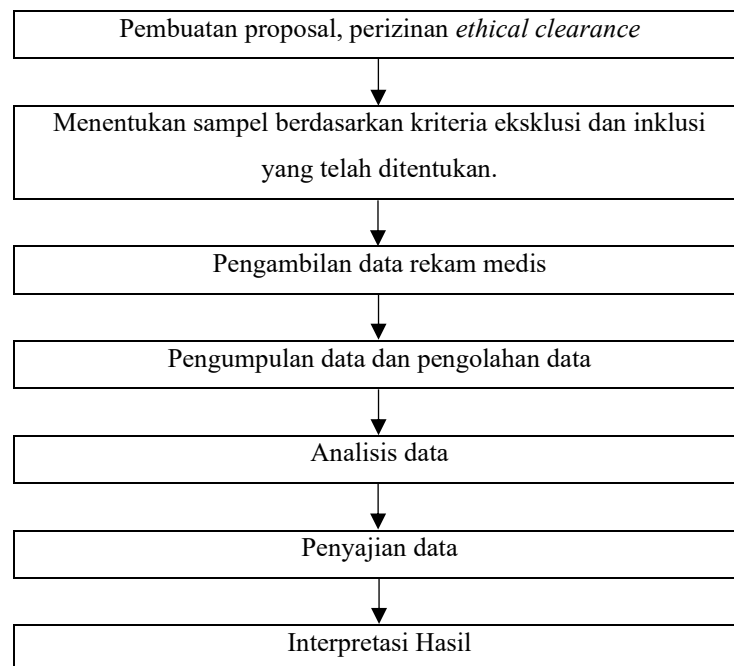
Berupa dokumen yang mencatat identitas pasien, hasil pemeriksaan, tindakan perawatan, prosedur, juga layanan lanjutan yang diberi pada pasien.

c. Lembar isian

3.8 Metode Pengumpulan Data

Data yang dipergunakan pada studi ini berupa data sekunder. Pengumpulan data sekunder pada studi ini diambil melalui bagian rekam medis.

3.9 Alur Penelitian



Gambar 5. Alur Penelitian

3.10 Pengolahan Data

Data yang dikumpulkan melalui prosedur penelitian akan diorganisir pada bentuk tabel dan selanjutnya diolah melalui penggunaan perangkat lunak komputer. Proses pengolahan data dengan bantuan program komputer ini meliputi berbagai tahap:

a. *Coding*

Dilakukan guna mengubah data yang dihimpun selama studi menjadi format numerik, seperti pengkodean data jenis kelamin yaitu 1 = Laki-laki, 2 = Perempuan; kategori usia yaitu 1 = 0-5 tahun, 2 = 6-10 tahun, 3 = 11-15 tahun, 4 = >15 tahun; derajat klinis DBD yaitu 1 = dengue dengan *warning signs*, 2 = *Severe dengue*; Kadar ALT dan AST yaitu 1 = < 40 IU/L, 2 = 40-160 IU/L, 3 = > 160 IU/L.

b. *Data entry*

Proses pemasukan data penelitian yang sudah dikodekan pada sistem komputer.

c. *Verifikasi*

Menjalankan pengecekan visual pada data yang sudah dimasukkan pada komputer untuk memastikan keakuratan.

d. *Output komputer*

Data yang sudah diolah oleh komputer selanjutnya dicetak sebagai output.

3.11 Analisis Data

3.11.1 Analisis Univariat

Analisis univariat dijalankan pada tiap variabel dari penelitian. Analisis univariat ini berupa distribusi frekuensi dan persentase dari derajat klinis demam berdarah dengue pada aktivitas ALT dan AST pada pasien demam berdarah dengue dengan menggunakan tabel distribusi frekuensi.

3.11.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat bertujuan guna mengevaluasi korelasi diantara dua variabel yang diduga saling terkait. Analisis ini dijalankan guna menilai keterkaitan diantara variabel bebas dan variabel terikat menggunakan pendekatan statistik. Metode yang diterapkan adalah uji Korelasi Gamma, yang berfungsi guna mengenali korelasi diantara dua variabel berskala ordinal (Notoadmojo, 2018). Hasil uji bivariat terlihat melalui tabel 3.2

Tabel 4. Interpretasi Uji Hipotesis Korelasi Gamma

No	Parameter	Nilai	Interpretasi
1	Kekuatan Korelasi	0,0 - <0,2	Sangat Lemah
		0,2 - <0,4	Lemah
		0,4 - <0,6	Sedang
		0,6 - <0,8	Kuat
		0,8 - <1,00	Sangat Kuat
2	Nilai p	$p < 0,05$	Ada korelasi bermakna diantara variabel yang diuji.
		$p > 0,05$	Tidak ada korelasi bermakna diantara variabel yang diuji.

Sumber: (Notoadmojo, 2018; Dahlan, 2013)

3.12 Persetujuan Etik

Penelitian ini sudah mendapat surat lulus etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung bernomor 3460/UN26.18/PP.05.02.00/2024.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Sesuai temuan penelitian serta pembahasan yang sudah dijalankan, maka simpulan yang bisa diambil dari penelitian ini yakni mencakup:

1. Sebagian besar pasien anak dengan diagnosis Demam Berdarah Dengue (DBD) berjenis kelamin laki-laki (53,1%) dan termasuk dalam kelompok usia 6–15 tahun (57,2%).
2. Derajat klinis DBD pada pasien anak paling banyak didominasi oleh kategori *severe dengue* (51%).
3. Distribusi kadar ALT (alanine aminotransferase) didominasi oleh kategori B (49%), sedangkan distribusi kadar AST (aspartate aminotransferase) juga didominasi oleh kategori B (59,2%).
4. Terdapat hubungan signifikan diantara derajat klinis DBD dengan kadar ALT pasien ($p\text{-value} = 0,000$) ($r = 0,927$).
5. Terdapat hubungan signifikan diantara derajat klinis DBD dengan kadar AST pasien ($p\text{-value} = 0,000$) ($r = 0,906$).

5.2 Saran

1. Bagi Praktisi dan Tenaga Kesehatan

Mengingat sebagian besar pasien anak dengan Demam Berdarah *Dengue* (DBD) berada pada kategori *severe dengue* dan menunjukkan hubungan signifikan dengan aktivitas ALT dan AST, maka pihak rumah sakit dapat mempertimbangkan untuk:

- a. Mengoptimalkan layanan deteksi dini dan pemantauan rutin terhadap enzim hati pasien DBD sebagai bagian dari pemeriksaan standar untuk menentukan derajat keparahan penyakit.

- b. Meningkatkan pelatihan tenaga medis dalam manajemen kasus DBD, khususnya yang terkait dengan komplikasi hati, untuk memastikan intervensi yang lebih cepat dan tepat.

2. Bagi Peneliti Selanjutnya

Bagi peneliti selanjutnya disarankan menjalankan studi lebih lanjut dengan menambahkan parameter penunjang lain yang berkaitan dengan fungsi hati, seperti bilirubin, albumin, dan waktu protrombin, agar penilaian terhadap disfungsi hati pada pasien DBD lebih lengkap. Selain itu, diharapkan dapat mencakup populasi yang lebih luas dan berasal dari berbagai fasilitas pelayanan kesehatan, sehingga hasilnya dapat mewakili semua derajat penyakit.

DAFTAR PUSTAKA

- Adam AS, Pasaribu S, Wijaya H, Pasaribu AP. 2018. Warning Sign as a Predictor of Dengue Infection Severity in Children. *Medical Journal of Indonesia*, 27(2), 101– 7.
- Alam R, Rukunuzzaman M, Nahid KL. 2023. Hepatic involvement in childhood dengue infection. *Egyptian Liver Journal*, 13, 45.
- Bernal W & Wendon J. 2013. Acute liver failuer. *New England Journal of Medicine*. 369(26): 2525-34.
- Campana V, Inizan C, Pommier J-D, Menudier LY, Vincent M, Lecuit M. 2024. Liver involvement in dengue: A systematic review. *Rev Med Virol*. Jul;34(4):e2564.
- Candra A. 2010. Demam berdarah dengue: epidemiologi, patogenesis, dan faktor risiko penularan. *Aspirator Journal of Vector-Borne Diseases*, 2(2).
- Center for Disease Control and Prevention. 2018. diakses dari https://www.cdc.gov/dengue/entomologyecology/m_lifecycle.html
- Chen D, Zhang Y, Wu X, Wu J, Gong F, Qiao L, Li L, dan Wang C. 2020. A survey of clinical and laboratory characteristics of dengue fever epidemic from 2014 to 2018 in Guangzhou, China. *Annals of Palliative Medicine*, 9(1): 70–81.
- Chhong LN, Poovorawan K, Hanboonkunupakarn B, Phumratanaprapin W, Soonthornworasiri N, Kittitrakul C, Nontprasert A, Pukrittayakamee S. 2020. Prevalence and clinical manifestations of dengue in older patients in Bangkok Hospital for Tropical Diseases, Thailand. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 114(9): 674–81.
- Chia PY, Thein TL, Ong SWX, Lye DCB, Leo YS. 2020. Severe dengue and liver involvement: an overview and review of the literature. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 18(1): 181–89.
- Cohen J. 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Lawrence Erlbaum Associates.
- Dahlan MS. 2013. *Statistik untuk kedokteran kesehatan*. Edisi 3. Jakarta: Salemba.
- Darajat A, Sekarwana N, Setiabudi D. 2016. Hubungan Kadar Aspartat Aminotransferase (AST) dan Alanin Aminotransferase (ALT) Serum

- dengan Spektrum Klinis Infeksi Virus Dengue pada Anak. *Sari Pediatri*, 9, 359.
- Dewi NPE. 2021. Gambaran Penggunaan Bahan Herbal (Daun Dadap Serep) pada Pasien Demam Berdarah Dengue di Wilayah Kerja Puskesmas I Denpasar Utara Tahun 2021. Poltekkes Denpasar.
- Dinkes Provinsi Lampung. 2022. Profil kesehatan lampung tahun 2022. Bandar Lampung: Dinas Kesehatan Provinsi Lampung
- Dissanayake DM, Gunaratne W, Kumarihamy KWMPP, Kularatne SAM, Kumarasiri PVR. 2021. Use of intravenous N-acetylcysteine in acute severe hepatitis due to severe dengue infection: a case series. *BMC Infectious Diseases*, 21.
- Fernando S, Wijewickrama A, Gomes L, Punchihewa C, Madusanka SDP, Dissanayake H, Jeewandara C, Peiris H, Ogg GS, Malavige GN. 2016. Patterns and causes of liver involvement in acute dengue infection. *BMC Infectious Diseases*, 16.
- Ghosh S & Dey D. 2024. Infection Epidemiology of Dengue Virus and Its Impacts on Liver Enzymes. *Saudi J Pathol Microbiol*, 9(9), 205–210.
- Guyton AC, Hall JE. 2011. *Textbook of Medical Physiology*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders
- Guzman MG, Gubler DJ, Izquierdo A, Martinez E, Halstead SB. 2016. Dengue Infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 1–25.
- Hijioka Y, Kikuchi Y, Takano K, et al. 2019. Trajectories of hepatic and coagulation dysfunctions related to age among dengue patients. *World J Gastroenterol*. 25(18):2414–2427.
- Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2014. *Pedoman diagnosis dan tata laksana infeksi virus dengue pada anak* (I. M. Sri Rezeki Hadinegoro, Alex Chairulfatah (Ed.). IDAI.
- Irmawartini N. 2017. *Metodologi penelitian*. Kementerian Kesehatan RI.
- Jnaneshwari M., Jayakumar S, Kumar A, Uday G. 2014. Study of serum aminotransferase levels in dengue fever. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, (3): 2445–55.
- Karyanti MR, Uiterwaal CSPM, Hadinegoro SR, Widyahening IS, Saldi SRF, Heesterbeek JAPH, Hoes AW, Bruijning-Verhagen P. 2024. The Value of Warning Signs from the WHO 2009 Dengue Classification in Detecting Severe Dengue in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 43(7), 630–34.
- Kementerian Kesehatan RI. 2017. *Pedoman pencegahan dan pengendalian demam berdarah dengue di Indonesia*. Kementerian Kesehatan RI.

- Kementerian Kesehatan RI. 2019. *Profil kesehatan Indonesia tahun 2018*. Kementerian Kesehatan RI.
- Kementerian Kesehatan RI. 2021. *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/4636/2021 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Infeksi Dengue Anak dan Remaja*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Kemntrian Kesehatan RI. 2021. *Profil Kesehatan Indonesia 2020*. Kemntrian Kesehatan RI.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2024. *Waspada DBD di musim kemarau (16 juni)*. diakses dari: <https://kemkes.go.id/id/waspada-dbd-di-musim-kemarau>
- Lee LK, Gan VC, Lee VJ, Tan AS, Leo YS, Lye DC. 2012. Clinical relevance and discriminatory value of elevated liver aminotransferase levels for dengue severity. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(6): 1676.
- Leowattana W, Leowattana T. 2021. Dengue hemorrhagic fever and the liver. *World Journal of Hepatology*, 13(12): 1968–76.
- Maharani, Syifa R. 2020. Pengaruh pemberian angkak (beras merah) terhadap peningkatan kadar trombosit pada penderita demam berdarah dengue. *Jurnal Bagus*, 2(1): 402–06.
- Malavige GN, Fernando S, Fernando DJ, Seneviratne SL. 2004. Dengue viral infections. *Postgraduate Medical Journal*, 80(948): 588–601.
- Martina BE, Koraka P, Osterhaus AD. 2009. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clin Microbiol Rev*. 22(4):564–81.
- McPherson RA & Pincus MR. 2011. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. Philadelphia: Elsevier, 295-96.
- Minter DA, Zubair M, Lala V. 2023. Liver Function Tests. *StatPearls*, diakses dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482489/>
- Mohtar CFA, Setyarini UP, Widyayanti OA. 2024. Hubungan antara Pemeriksaan Antibodi IgG dengan Uji SGOT SGPT pada Pasien Demam Berdarah Dengue di RSUD Sinar Kasih Purwokerto. *Protein: Jurnal Ilmu Keperawatan Dan Kebidanan.*, 2(3), 168–76.
- Nasar S, Rashid N, Iftikhar S. 2020. Dengue proteins with their role in pathogenesis, and strategies for developing an effective anti-dengue treatment: A review. *Journal of Medical Virology*, 92(8): 941–55.
- Nasronudin. 2015. *Penyakit infeksi di indonesia solusi kini dan mendatang 2nd edition*. Airlangga University Press.
- Notoadmojo S. 2018. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Rineka Cipta

- Novelia M, Mulyadi M, Nugraheni E. (2016). Hubungan antara pemeriksaan antibodi Dengue IgG dengan uji fungsi hati (SGOT dan SGPT) pada pasien Demam Berdarah Dengue (DBD) di RSUD dr. M. Yunus Bengkulu bulan Desember 2015 – Januari 2016. *Jurnal Kedokteran Raflesia*, 2(2), 1–7.
- Ozer J, Ratner M, Shaw M, Bailey W, Schomaker S. 2008. The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity. *Toxicology*, 245(3), 194–205.
- Puradipa, IMB & Wande IN. 2020. Hubungan Status Gizi dengan Hitung Jumlah Limfosit Pada Anak Dengan Demam Berdarah Dengue di RSUP Sanglah Denpasar. *E-Jurnal Medika Udayana*, 9(11), 100–104.
- Putri MDGM, Saniathi NKE, Astini DAA. 2024. Karakteristik pasien infeksi demam berdarah dengue pada anak usia 1–18 tahun di RSUD Sanjiwani tahun 2020. *E-Jurnal Medika Udayana*, 13(9), 23–30.
- Rahayu M & Nurdian Y. 2018. Demam Dengue. Universitas jember; Fakultas kedokteran universitas jember
- Rahman EN. 2019. Gambaran kadar enzim aspartat aminotransferase (AST) dan alanin aminotransferase (ALT) pada pasien rawat inap penderita demam berdarah dengue di RSUD Bahteramas Provinsi Sulawesi Tenggara. *Jurnal MediLab Mandala Waluya Kendari*, 2(1): 33–40.
- Ridha MR, Liestiana I, Juhairiyah, Budi H, Jusniar A, Kusumaningtyas H. 2022. Implementasi model juru pemantau jentik (Jumantik) dalam pengendalian vektor demam dengue pada masyarakat heterogen. In *Implementasi Model Juru Pemantau Jentik (Jumantik) dalam Pengendalian Vektor Demam Dengue pada Masyarakat Heterogen*.
- Sacher RA & McPherson RA. 2004. Tinjauan klinis hasil pemeriksaan laboratorium. Edisi ke-1. Jakarta: EGC
- Samanta J, Sharma V. 2015. Dengue and its effects on liver. *World Journal of Clinical Cases*, 3(2): 125–31.
- Saputri RD, Faizal IA, Puspodewi D. 2023. Hubungan kadar Aspartate Aminotransferase (AST) dan Alanine Aminotransferase (ALT) pada penderita Demam Berdarah Dengue (DBD) di Rumah Sakit Islam Fatimah Cilacap. *Jurnal Pharmaqueous*, 5(2), 1–5.
- Saudo RM, Rampengan NH, Mandei JM. 2016. Gambaran hasil pemeriksaan fungsi hati pada anak dengan infeksi dengue periode Januari 2011-Oktober 2016 di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *E-CliniC*. 4(2): 1–6.
- Seneviratne SL, Malavige GN, de Silva HJ. 2006. Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infections. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 100(7): 608–14.

- Seran MD, Prasetyowati H. 2012. Transmisi Transovarial Virus Dengue Pada Telur Nyamuk *Aedes Aegypti*. *Aspirator Journal of Vector-Borne Diseases*. 4(2).
- Setiati S, Sudoyo AW, Bambang S, Idrus A, Marcellus S. 2014. Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid I. Edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing.
- Sorisi AMH. 2013. Transmisi Transovarial Virus Dengue Pada Nyamukaedes Spp. *Jurnal Biomedik (Jbm)*, 5(1).
- Soundravally R, Agieshkumar B, Daisy M, Sherin J, Cleetus CC. 2015. Ferritin Levels Predict Severe Dengue. *Infection*, 43, 13-9.
- Sukohar A. 2014. Demam Berdarah Dengue (DBD). *Medula: Jurnal Profesi Kedokteran Universitas Lampung*, 2(02).
- Swamy AM, Mahesh PY, Rajashekar ST. 2021. *Liver function in dengue and its correlation with disease severity*. *Pan African Medical Journal*, 40, 261
- Trung DT, Wills BA. 2010. *Liver involvement associated with dengue infection in Vietnamese children*. *Am J Trop Med Hyg*. 83(4):774–80.
- Wang XJ, Wei HX, Jiang SC, He C, Xu XJ, Peng HJ. 2016. Evaluation of aminotransferase abnormality in dengue patients: A metaanalysis. *Acta Trop* Apr;156:130-6.
- Woreta TA & Alqahtani SA. 2020. Evaluation of abnormal liver tests. *Medical Clinics of North America*, 104(4), 569–82.
- World Health Organization. 2009. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control new edition. World Health Organization.
- World Health Organization. 2011. *Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever*. Revised and expanded edition. New Delhi: WHO Regional Office for South-East Asia.
- World Health Organization. 2020. Dengue and severe dengue. diakses dari: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- World Health Organization. 2023. *Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control* updated edition. World Health Organization.
- Yugadhyaksa AANA, Saniathi NKE, Widhidewi NW. 2024. Hubungan Leukopenia dengan Tingkat Keparahan Demam Berdarah Dengue pada Anak di RSUD Wangaya Denpasar pada Januari-Agustus 2021. *Aesculapius Medical Journal*, 4(1), 129–35.